

# สารบ่งชี้มะเร็งและการนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิก

สุดารัตน์ หงวนเสงี่ยม ปธ.ด. อายุรศาสตร์เขตร้อน (พยาธิวิทยาเขตร้อน)\*<sup>1</sup>

## บทคัดย่อ

สารบ่งชี้มะเร็งเป็นสารที่พบในของเหลวของร่างกายและในเนื้อเยื่อ เป็นสารที่ชี้บ่งชี้ว่าเป็นโรคมะเร็ง มีการกลูกลามของมะเร็ง และบอกถึงการบรรเทาหรือหายจากโรคมะเร็งด้วย โดยสารบ่งชี้มะเร็งนี้อาจสร้างจากเซลล์มะเร็งเองหรือสร้างจากปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายต่อเซลล์มะเร็ง อาจอยู่ในรูปของเอนไซม์ สารโปรตีน ฮอร์โมน สารพันธุกรรม และสารชนิดอื่น ๆ ในทางคลินิกสารบ่งชี้มะเร็งใช้ในการตรวจคัดกรอง การวินิจฉัย การพยากรณ์โรค การติดตามการรักษาและการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง ในปัจจุบันยังไม่พบสารบ่งชี้มะเร็งที่มีคุณสมบัติสมบูรณ์แบบครบถ้วน โดยไม่พบว่าจะมีสารบ่งชี้มะเร็งชนิดใดที่มีความจำเพาะและความไวในการวินิจฉัยที่สูงมากพอที่จะใช้ในการตรวจคัดกรองในกลุ่มประชากรปกติทั่วไป ซึ่งคุณสมบัติที่เด่นชัดและเป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปของสารบ่งชี้มะเร็งคือ ใช้ในการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง การทบทวนวรรณกรรมนี้อภิปรายถึงคุณสมบัติของสารบ่งชี้มะเร็งในอุดมคติ ประโยชน์ทางคลินิก การแบ่งกลุ่มของสารบ่งชี้มะเร็ง สารบ่งชี้มะเร็งที่นิยมส่งตรวจ และข้อแนะนำในการส่งตรวจ ซึ่งความรู้ที่ได้นี้จะเป็นประโยชน์และเป็นข้อมูลสนับสนุนทางคลินิกที่จะช่วยในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อไป

## Abstract

### Tumor Markers and Clinical Applications

Sudarat Nguansangiam Ph D (Tropical Medicine)<sup>1</sup>

Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine Vajira Hospital, University of Bangkok Metropolis

<sup>1</sup> Correspponding authors, email address: sudarat@edu.vajira.ac.th

Tumor markers are the substances that present in body fluid or tissue. Tumor markers are produced either directly by the tumor or by the host in response to a tumor. They represent an array of diverse molecules such as enzyme, protein, hormone, genetic markers, etc. Their levels may provide information about the presence, progression or remission of malignancy. Hence, they are indicated in many clinical settings: screening, diagnosis, prognosis, therapy monitoring, and detecting recurrence. Up to present, the ideal tumor marker does not exist because none of them have high specificity and sensitivity for screening in the general population. The most widely accepted indication of tumor markers is in the management of cancer patients. This review discusses the characteristics of an ideal tumor marker, clinical applications and classification of tumor marker especially the common ones, and recommendations for their uses. These information should be useful in management of cancer patients.

**Keywords:** tumor marker, cancer, clinical application

\* ภาควิชาพยาธิวิทยาภาควิชา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร

<sup>1</sup> ผู้ติดต่อ, อีเมล: sudarat@edu.vajira.ac.th

## บทนำ

สารบ่งชี้มะเร็งเป็นสารที่สร้างขึ้นโดยเซลล์มะเร็งเองหรือสร้างจากปฏิกิริยาการตอบสนองของร่างกายต่อเซลล์มะเร็ง เป็นสารที่ใช้ในการแบ่งแยกเซลล์มะเร็งจากเซลล์ปกติ สามารถตรวจวัดได้ในเลือดและสารคัดหลั่งในร่างกาย ตรวจพบได้ในเซลล์ เนื้อเยื่อหรือจากของเหลวต่าง ๆ ของร่างกาย การตรวจวัดทั้งทางปริมาณและคุณภาพทำได้โดยวิธีการตรวจทางเคมี ทางภูมิคุ้มกันวิทยา หรือการตรวจวัดในระดับโมเลกุลเพื่อใช้ในการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็ง<sup>1</sup> สารบ่งชี้มะเร็งชนิดแรก ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1846 คือสารเบ็นซ์โชนโปรตีน (Bence Jones protein) ถูกตรวจพบโดยการตกตะกอนของโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วย ด้วยวิธีการต้มเดือดในภาวะที่เป็นกรด (acidified boiled urine)<sup>2</sup> ปัจจุบันนี้ยังคงใช้ในการวินิจฉัยโรค multiple myeloma โดยทั่วไปการวินิจฉัยและการบอกระยะของโรคมะเร็งจะทำได้โดยการตรวจทางคลินิก ตรวจทางห้องปฏิบัติการและการถ่ายภาพรังสี ปัจจุบันการศึกษาทางมะเร็งวิทยาได้รวมเอาการตรวจหาสารบ่งชี้มะเร็งมาใช้ร่วมด้วยอีกวิธีหนึ่ง<sup>1</sup> ดังนั้นความรู้เกี่ยวกับสารบ่งชี้มะเร็งสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนในการวินิจฉัยทางคลินิกและติดตามผลการรักษาเพื่อประโยชน์สูงสุดของผู้ป่วยมะเร็งได้

## คุณสมบัติของสารบ่งชี้มะเร็งในอุดมคติ

สารบ่งชี้มะเร็งบางชนิดมีความจำเพาะต่อโรคมะเร็งเพียงชนิดเดียว ในขณะที่บางชนิดพบได้ในโรคมะเร็งหลายชนิด และบางชนิดพบได้ทั้งในภาวะหรือโรคที่ไม่ใช่มะเร็งและโรคมะเร็ง จึงเป็นเหตุทำให้สารบ่งชี้มะเร็งเหล่านี้ไม่สามารถใช้ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งได้ โดยสารบ่งชี้มะเร็งที่สมบูรณ์แบบนั้นต้องมีความจำเพาะต่อโรคมะเร็งนั้น ๆ และเป็นสารที่ไม่พบในผู้ป่วยปกติ มีความไวเพียงพอที่จะใช้ในการตรวจวินิจฉัยหรือการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งที่มีขนาดเล็กได้ การศึกษาก่อนหน้านี้ได้เสนอว่าสารบ่งชี้มะเร็งในอุดมคติควรมีคุณสมบัติที่สำคัญดังนี้<sup>3,4</sup>

1. มีความจำเพาะต่อโรคมะเร็ง ควรสร้างมาจากเซลล์มะเร็งเท่านั้น ไม่ควรสร้างได้ในโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็ง ไม่ควรสร้างได้ในผู้ป่วยปกติ และควรสร้างได้จากมะเร็งเพียงชนิดเดียวเท่านั้น
2. มีความไวต่อการวินิจฉัยโรคมะเร็ง แม้นมะเร็งที่มีขนาดเล็ก สารบ่งชี้มะเร็งก็สามารถตรวจพบได้
3. ปริมาณของสารบ่งชี้มะเร็งที่สร้างขึ้นต้องมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของมะเร็งนั้น
4. ระดับของสารบ่งชี้มะเร็งนั้นต้องลดลงจนกลับสู่

ระดับปกติในผู้ป่วยที่รักษาได้ผล

5. ระยะเวลาครึ่งชีวิตของสารบ่งชี้มะเร็งนั้นควรสั้นเพื่อที่จะบอกถึงผลของการรักษาได้อย่างรวดเร็ว

6. ระดับของสารบ่งชี้มะเร็งที่ตรวจพบในครั้งแรกและการตรวจซ้ำเพื่อติดตามโรค ช่วยในการพยากรณ์โรคได้

7. การตรวจวิเคราะห์สารบ่งชี้มะเร็งต้องมีความไว ความจำเพาะ ความถูกต้องแม่นยำในการวินิจฉัย ทำได้ง่าย ไม่แพง และรวดเร็ว

จากคุณสมบัติทั้งหมดที่กล่าวมานี้ ยังไม่พบว่าสารบ่งชี้มะเร็งที่ใช้อยู่ในปัจจุบันชนิดใดมีคุณสมบัติตามอุดมคติครบถ้วนดังกล่าว

## การนำสารบ่งชี้มะเร็งมาใช้ประโยชน์ในทางคลินิก

สารบ่งชี้มะเร็งส่วนใหญ่ไม่ค่อยนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยโรค เนื่องจากโดยทั่วไปจะตรวจพบได้ในภาวะอักเสบหรือในโรคอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งได้<sup>5,6</sup> แต่อย่างไรก็ตามยังมีสารบ่งชี้มะเร็งอีกหลายชนิดที่มีหน้าที่สำคัญเพื่อการตรวจยืนยันผลการวินิจฉัย ใช้ในการตรวจสอบการกลับเป็นซ้ำของโรค ติดตามผลการรักษาและพยากรณ์โรค<sup>5,6</sup> โดยทั่วไปแล้วการตรวจหาสารบ่งชี้มะเร็งจะช่วยในการสนับสนุนข้อมูลบางอย่างที่เป็นประโยชน์ในทางคลินิกดังนี้<sup>1,5,6</sup>

1. เพื่อการตรวจคัดกรองโรค ในปัจจุบันนี้สารบ่งชี้มะเร็งส่วนใหญ่ยังไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองโรคในกลุ่มประชากรทั่วไป แต่อาจนำมาใช้ในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งสูง เช่น การตรวจหาระดับของ prostate specific antigen (PSA) ที่นำมาใช้ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในผู้ชายที่มีอายุมากกว่า 50 ปี ได้<sup>7</sup>

2. เพื่อการตรวจวินิจฉัยในผู้ป่วยที่แสดงอาการของมะเร็ง โดยเฉพาะในประชากรกลุ่มเสี่ยงสามารถใช้การยืนยันผลการตรวจวินิจฉัยได้ และควรพิจารณาควบคู่กับการตรวจทางคลินิกอื่น ๆ

3. เพื่อบอกความรุนแรงและระยะของโรคมะเร็ง โดยดูจากระดับของสารบ่งชี้มะเร็งที่ตรวจ ซึ่งจะเป็ประโยชน์ในการช่วยแพทย์ตัดสินใจเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม ซึ่งในผู้ป่วยที่มีระดับของสารบ่งชี้มะเร็งสูงจะช่วยบอกได้ว่ามะเร็งอยู่ในระยะใดและแพร่กระจายไปมากน้อยเพียงใด

4. เพื่อการติดตามการรักษาและการกลับเป็นซ้ำของโรค จัดว่าเป็นประโยชน์ที่สำคัญมากที่สุดของสารบ่งชี้มะเร็ง ในการติดตามผลการรักษา หากการรักษาได้ผลระดับของสารบ่งชี้มะเร็งควรลดลงจนมาสู่ระดับปกติ หากยังสูงอยู่แสดงว่าการรักษาไม่ได้ผลหรือระดับที่เคยลดลงจนถึงปกติกลับมาีค่าสูงขึ้นอีกแสดงว่าอาจมีการกลับเป็นซ้ำของมะเร็ง

5. เพื่อการพยากรณ์โรค โดยระดับของสารบ่งชี้มะเร็งที่สูงมากตั้งแต่แรกวินิจฉัย จะบ่งชี้ถึงมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ มีการลุกลามหรือแพร่กระจายแล้วซึ่งจะมีการพยากรณ์โรคแย่กว่าผู้ที่มีระดับต่ำกว่าตั้งแต่แรก

### การแบ่งกลุ่มของสารบ่งชี้มะเร็ง

สารบ่งชี้มะเร็งอาจแบ่งเป็นกลุ่มได้ตามโครงสร้างทางเคมีหน้าที่ วิธีการที่ใช้ตรวจ หรือแหล่งที่พบ<sup>6</sup> โดยทั่วไปสารบ่งชี้มะเร็งในทางคลินิกแบ่งได้เป็น 6 กลุ่มดังนี้คือ<sup>6,8</sup>

- 1) เอนไซม์และไอโซเอนไซม์ (enzymes and isoenzymes) เช่น prostate specific antigen, neuron specific enolase
- 2) ฮอรโมนและสารสื่อประสาท (hormones, neurotransmitters and their metabolites) เช่น calcitonin, gastrin, human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG)
- 3) กลุ่มฮอรโมนที่มีเซลล์ตัวรับ (receptors) เช่น estrogen, progesterone, androgen, corticosteroid
- 4) โปรตีน เช่น immunoglobulins, glycoproteins, carcinoembryonic proteins หรือ oncofetal antigen
- 5) สารพันธุกรรม (genetic markers) เช่น oncogenes, suppressor genes
- 6) สารกลุ่มอื่น ๆ เช่น sialic acid conjugates, polyamines, amino acid

สารบ่งชี้มะเร็งในน้ำเหลืองมีประมาณ 50 ชนิด<sup>8</sup> จากการรวบรวมข้อมูลของ Lee และคณะ<sup>9</sup> สารบ่งชี้มะเร็งในน้ำเหลืองแต่ละตัวที่พบในโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่าสารบ่งชี้มะเร็งชนิดเดียวกันอาจจะสร้างจากเซลล์มะเร็งหลายชนิดได้ และเซลล์มะเร็งแต่ละชนิดอาจหลั่งสารบ่งชี้มะเร็งเพียงชนิดเดียวหรือหลายชนิดก็ได้เช่นกัน

### สารบ่งชี้มะเร็งที่นิยมส่งตรวจ

#### 1. Alpha fetoprotein ( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)

เป็นไกลโคโปรตีนที่สร้างได้จากเนื้อเยื่อตัวอ่อนในครรภ์มารดา เช่น จากเซลล์เยื่อหุ้มของเซลล์ถุงไข่ (yolk sac) และตับ โดยจะพบระดับสูงในตัวอ่อนและทารก และปริมาณค่อย ๆ ลดลงเมื่ออายุประมาณ 7-10 เดือน<sup>10</sup> ระดับปกติในผู้ใหญ่มีค่า 0-15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร<sup>10</sup> ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับชนิด hepatocellular carcinoma (HCC) และโรคมะเร็งของ germ cell พบว่ามีค่าสูงกว่าระดับปกติมาก<sup>11,12</sup> อย่างไรก็ตามอาจพบระดับสูงขึ้น

ได้ในภาวะตั้งครรภ์และในโรคอื่นได้ด้วย<sup>12</sup> ถึงแม้ว่าในแถบยุโรปและอเมริกาเหนือจะไม่นำ AFP มาใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งตับแต่ในแถบประเทศที่มีความชุกของโรคนี้นสูง เช่น จีน และประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ได้นำมาใช้ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับชนิด HCC<sup>13,14</sup> มีการศึกษาพบว่า การตรวจ AFP ร่วมกับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasonography) เพื่อใช้ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับชนิด HCC สามารถเพิ่มความไวในการวินิจฉัยเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 75 ถึงร้อยละ 92.4<sup>15,16</sup>

#### 2. Carcinoembryonic antigen (CEA)

เป็นไกลโคโปรตีน มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 200 กิโลดาลตัน พบเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1965 โดย Gold และ Freedman แต่เดิมใช้เป็นสารบ่งชี้มะเร็งของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยเฉพาะ<sup>17</sup> นิยมใช้กันมากในการตรวจหาโรคมะเร็งของระบบทางเดินอาหาร กระเพาะอาหาร และลำไส้ นอกจากนี้ยังพบค่าสูงขึ้นด้วยในโรคมะเร็งของเต้านม ปอด ตับอ่อน และตับ<sup>18</sup> มักใช้ช่วยในการวินิจฉัย พยากรณ์ และติดตามผลการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ การตรวจระดับของ CEA ในน้ำเหลืองก่อนผ่าตัดของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ ถ้าพบค่าที่สูงมากจะแสดงถึงความรุนแรงหรือมีการลุกลามของโรคมามาก อย่างไรก็ตามแพทย์ไม่ควรเชื่อผลการตรวจจากระดับของ CEA เพียงอย่างเดียวในการวางแผนการรักษามะเร็ง<sup>19</sup>

#### 3. Cancer antigen 15-3 (CA 15-3)

เป็นไกลโคโปรตีนที่พบในเนื้อเยื่อของเต้านม<sup>6</sup> การตรวจพบ CA 15-3 แอนติเจนพบได้ในมะเร็งชนิด adenocarcinoma หลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม ลำไส้ ปอด รังไข่ และตับอ่อน<sup>20</sup> ในทางปฏิบัติไม่นำมาใช้ประโยชน์ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งเต้านมระยะเริ่มแรก เนื่องจากความไวในการวินิจฉัยค่อนข้างต่ำคือร้อยละ 23<sup>20,21</sup> ปัจจุบันใช้ในการติดตามการดำเนินโรค นำมาใช้ช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจาย เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะในการตรวจมากกว่า CEA<sup>21</sup>

#### 4. Cancer antigen 19-9 (CA 19-9)

เป็นคาร์โบไฮเดรตแอนติเจนชนิด mucin-like oligosaccharide ถูกค้นพบครั้งแรกในหนูที่ถูกกระตุ้นด้วยเซลล์เพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อ SW-1116 ที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ในหนู<sup>6</sup> แอนติเจนตัวนี้มีความเกี่ยวข้องกับกลุ่มเลือดในกลุ่ม Lewis และพบว่าในผู้ป่วยมะเร็งที่มีเลือดในกลุ่ม Le (a-b+) หรือ Le (a+b-) เท่านั้น ที่มี CA 19-9 เป็นบวก<sup>22</sup> มักพบค่าสูงในโรคมะเร็งของตับอ่อนและมะเร็งกระเพาะอาหาร มีประโยชน์ในด้านการติดตามการรักษาของโรคและตรวจการกลับเป็นซ้ำของโรค<sup>6,22</sup>

### 5. Cancer antigen 125 (CA 125)

เป็นไกลโคโปรตีนที่หาคำนิยามจากโมโนโคลนอลแอนติบอดี OC 125 (เป็นชื่อของแอนติบอดีที่เกิดจากการกระตุ้นหนูสายพันธุ์ BALB/c ด้วยเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด OVCA 433 cell line) ที่สร้างจากเซลล์เพาะเลี้ยงของมะเร็งรังไข่<sup>6,20</sup> มักพบค่าสูงกว่าปกติในผู้ป่วยโรคมะเร็งรังไข่ชนิด non-mucinous เช่น serous type, endometrioid และ clear cell carcinoma ของรังไข่<sup>23</sup> ยังพบค่าสูงได้ในภาวะอื่นหรือในโรคอื่นที่ไม่ใช่มะเร็งด้วย เช่น การตั้งครรภ์ endometriosis, fibromatosis และการอักเสบของอุ้งเชิงกราน ตับอ่อน และช่องท้อง เป็นต้น<sup>20,23</sup> แอนติเจนชนิดนี้นำมาใช้ประโยชน์มากที่สุดในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาโรคมะเร็งรังไข่<sup>24</sup>

### 6. Prostate specific antigen (PSA)

เป็นเอนไซม์ protease สร้างจากต่อมลูกหมากเท่านั้น โดยสร้างจากเนื้อเยื่อ epithelial cell ของต่อมลูกหมากและหลังสุดของต่อมลูกหมาก<sup>25</sup> จัดเป็น tissue specific marker ที่มีความจำเพาะสูง พบค่าสูงได้ในภาวะอื่นที่ไม่ใช่โรคมะเร็งด้วย เช่น ในภาวะต่อมลูกหมากโต benign prostatic hypertrophy (BPH) และในการอักเสบของต่อมลูกหมาก<sup>26</sup> ในปี ค.ศ. 1992 เป็นต้นมา PSA ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและจากสมาคมมะเร็งของสหรัฐอเมริกานำมาใช้ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งต่อมลูกหมากระยะเริ่มแรกในกลุ่มผู้ชายที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไป<sup>27</sup> มีการศึกษาและแนะนำให้ทำการตรวจ PSA ร่วมกับการตรวจทางทวารหนัก (digital rectal examination) เพื่อใช้ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งต่อมลูกหมากในกลุ่มผู้ชายที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปและในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง คือ ในชายที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก<sup>27,28</sup> ปัจจุบันนี้พบว่า PSA มีความสำคัญมากที่ใช้ในการตรวจคัดกรองโรค การวินิจฉัย การพยากรณ์ และการตรวจการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งต่อมลูกหมาก

### 7. $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ M)

เป็น light chain ของ human histocompatibility locus antigen (HLA) ที่พบในผิวเซลล์ที่มีนิวเคลียส<sup>22,29</sup> โดยจะพบมากในผิวเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์และโมโนไซต์ มีน้ำหนักโมเลกุล 11.8 กิโลดาลตัน<sup>29</sup> มักพบระดับสูงในกลุ่มโรค solid tumor และในกลุ่ม lymphoproliferative disease เช่น B-cell chronic lymphocytic leukemia, non Hodgkin's lymphoma และ multiple myeloma<sup>30,31</sup> พบว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วย multiple myeloma จะมีระดับ  $\beta_2$ M สูงขึ้น นับว่าเป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่มี

ความสำคัญในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาโรค<sup>31</sup>

### 8. Neuron specific enolase (NSE)

เป็น glycolytic enzyme enolase มักพบในเซลล์ประสาทกลุ่มระบบประสาทและต่อมไร้ท่อ และเซลล์มะเร็งชนิด neuroendocrine<sup>32</sup> พบระดับสูงในโรคมะเร็งของเซลล์ประสาทและต่อมไร้ท่อ และมะเร็งชนิด neuroendocrine ตัวอย่างเช่นในผู้ป่วยโรคมะเร็ง neuroblastoma โรคมะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด medullary carcinoma โรคมะเร็งปอดชนิด small cell carcinoma<sup>32,33</sup> มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิด small cell carcinoma พบว่าร้อยละ 78 ระดับของ NSE จะสูงขึ้น<sup>33</sup> ค่าของ NSE ที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค โดยการวัดระดับ NSE ในผู้ป่วยช่วยในการติดตามและประเมินผลการรักษา พยากรณ์โรค และการกลับเป็นซ้ำของโรค<sup>34</sup>

### 9. HER-2/neu (c-erb-2) oncoprotein

เป็น transmembrane protein มีน้ำหนักโมเลกุล 185 กิโลดาลตัน มักพบบนเยื่อ epithelial cell เป็นส่วนหนึ่งของเซลล์ตัวรับชนิด epidermal growth factor receptor<sup>35</sup> พบระดับสูงในน้ำเหลืองของผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งของ epithelial cell หลายชนิด เช่น เต้านม ปอด กระเพาะอาหาร และรังไข่<sup>36</sup> สำหรับผู้ป่วยมะเร็งเต้านมถ้ามีระดับในน้ำเหลืองสูงจะบอกถึงความรุนแรงของโรคมะเร็งและผู้ป่วยจะมีโอกาสรอดชีวิตน้อย<sup>37</sup> มีการศึกษาพบว่าระดับ HER-2/neu ในน้ำเหลืองที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับขนาดของมะเร็ง การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง และระยะของมะเร็งเต้านม<sup>38</sup> ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มี Her2/neu เป็นบวก ส่วนใหญ่จะตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Herceptin (Trastuzumab) ซึ่งเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีต่อ HER-2/neu receptor เป็นอย่างดี<sup>39</sup>

### 10. p53 gene

เป็นยีนที่อยู่บนโครโมโซมตำแหน่งที่ 17q<sup>20</sup> ทำหน้าที่ในการยับยั้งและหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์ ยีนนี้มีความสำคัญในการควบคุมการ transcription ของยีนหลายชนิด ความผิดปกติของยีนนี้จะก่อให้เกิดโรคมะเร็งในคน<sup>40</sup> มีการศึกษาตรวจพบแอนติบอดีต่อ mutant p53 ในน้ำเหลืองในผู้ป่วยมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง<sup>41-44</sup> ซึ่งแอนติบอดีที่ตรวจพบมีความสำคัญต่อการพยากรณ์ การติดตามผลการรักษา และการกลับเป็นซ้ำของโรค

ตารางที่ 1 สารบ่งชี้มะเร็งในน้ำเหลืองที่ตรวจพบในโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ

| ชนิดของสารบ่งชี้มะเร็ง              | โรคมะเร็งที่เกี่ยวข้อง              |                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | โรคมะเร็งที่ตรวจพบเป็นหลัก          | โรคมะเร็งอื่น ๆ ที่ตรวจพบได้                                                                                                        |
| $\alpha$ -fetoprotein               | primary hepatocellular carcinoma    | teratoblastoma of the ovary and testis                                                                                              |
| $\beta$ 2-microglobulin             | b-cell neoplasia                    | multiple myeloma, b-cell lymphoma, b-cell chronic lymphocytic leukemia and reticulum cell, sarcoma, Waldenstrom's macroglobulinemia |
| Bence-Jones protein                 | multiple myeloma                    |                                                                                                                                     |
| Bombesin                            | oat-cell cancer                     |                                                                                                                                     |
| C-reactive protein                  | melanoma                            |                                                                                                                                     |
| CA 15-3                             | breast cancer                       | various carcinoma                                                                                                                   |
| CA 19-9                             | pancreatic and gastric carcinoma    | various carcinoma                                                                                                                   |
| CA 72-4                             | gastric carcinoma                   | various carcinoma                                                                                                                   |
| CA 125                              | ovarian carcinoma                   | various carcinoma                                                                                                                   |
| CA 549                              | breast cancer                       |                                                                                                                                     |
| CA M26                              | breast cancer                       |                                                                                                                                     |
| Calcitonin                          | medullary carcinoma                 | cancer of thyroid, liver cell, renal cancer                                                                                         |
| Carcinoembryonic antigen            | colorectal carcinoma                | various carcinoma                                                                                                                   |
| c-erbB-2 oncoprotein                | breast carcinoma                    | various carcinoma                                                                                                                   |
| Chromagranin A                      | pheochromocytoma, neuroblastoma     | multiple endocrine neoplasias, small cell lung cancer, carcinoid tumors                                                             |
| CYFRA 21-1                          | squamous cell carcinoma of the lung |                                                                                                                                     |
| DHEA                                | adrenal/pituitary cancer            |                                                                                                                                     |
| Ferritin                            | acute myelocytic leukemia           | Hodgkin's lymphoma, neuroblastoma and various carcinoma, teratoblastoma                                                             |
| Galactosyl transferase              | ovarian cancer                      |                                                                                                                                     |
| Galactosyl transferase isoenzyme II | pancreatic cancer                   |                                                                                                                                     |
| Gastrin                             | gastrinoma                          | Zollinger-Ellison syndrome                                                                                                          |
| Her2/neu                            | breast carcinoma                    | various carcinoma                                                                                                                   |
| Human chorionic gonadotropin        | choriocarcinoma, pituitary tumors   | gastric, ovarian, and breast carcinoma, trophoblastic or germ cell tumor, testicular cancer                                         |
| Hyaluronic acid                     | mesothelioma                        |                                                                                                                                     |
| Immunoglobulin A                    | multiple myeloma                    |                                                                                                                                     |
| Insulin-like growth factor-1        | pituitary cancer                    | insulinoma                                                                                                                          |
| Interleukin-2 receptor              | leukemia                            |                                                                                                                                     |
| Immunoglobulins                     | multiple myeloma                    | Mediterranean lymphoma, Waldenstrom's macroglobulinemia, malignant lymphoma                                                         |
| Inhibin                             | granulosa-cell tumors               |                                                                                                                                     |
| 17-ketosteroids                     | adrenal/pituitary cancer            |                                                                                                                                     |

$\alpha$  = alpha;  $\beta$  = beta; CA = cancer antigen; CYFRA = cytokeratin fragment; DHEA= dehydroepiandrosterone

### ข้อเสนอแนะในการส่งตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง

การส่งตรวจสารบ่งชี้มะเร็งนั้นมีความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง การพิจารณาส่งตรวจสารบ่งชี้มะเร็งมีองค์ประกอบหลายประการ ข้อควรพิจารณาในการส่งตรวจสารบ่งชี้มะเร็งที่สำคัญมีดังนี้<sup>9,22</sup>

1. ไม่ควรเชื่อผลการตรวจจากการส่งตรวจเพียงอย่างเดียว เพราะสารบ่งชี้มะเร็งส่วนใหญ่มีความจำเพาะต่อโรคมะเร็งต่ำ การส่งตรวจเพียงครั้งเดียวอาจไม่สามารถแยกโรคมะเร็งจากโรคอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็งได้ ถ้าเป็นโรคมะเร็งระดับของสารบ่งชี้มะเร็งจะมีค่าสูงตลอด ดังนั้นการส่งตรวจซ้ำในเวลาต่อมาจะยืนยันผลการวินิจฉัยได้

2. การส่งตรวจสารบ่งชี้มะเร็งทุกตัวควรส่งตรวจในห้องปฏิบัติการเดียวกัน เพราะการส่งตรวจห้องปฏิบัติการอาจทำได้แตกต่างกันหรือคลาดเคลื่อนได้ และที่สำคัญอย่างยิ่งคือการส่งตรวจเพื่อติดตามการดำเนินโรคควรตรวจจากห้องปฏิบัติการเดียวกัน ทุกครั้งเนื่องจากการตรวจวัดด้วยวิธีที่แตกต่างกัน หรือการใช้ชุดน้ำยาตรวจ (assay kit) ที่ต่างกันอาจทำให้ค่าที่ได้แตกต่างกัน

3. ควรพิจารณาระยะเวลาครึ่งชีวิต (half-life) ของสารบ่งชี้มะเร็งร่วมด้วยในการแปลผล โดยก่อนการผ่าตัดเราต้องคาดระยะเวลาที่สารบ่งชี้มะเร็งนั้นจะลดลงสู่ภาวะปกติได้ เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งต่อมลูกหมาก ถ้าต้องการติดตามว่าหลังการผ่าตัดจะได้ผลดีหรือไม่ เนื่องจาก PSA มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3-4 วัน ต้องใช้เวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์จึงจะดูได้ว่าการผ่าตัดได้ผลหรือไม่

4. ควรพิจารณาการกำจัดสารบ่งชี้มะเร็งออกจากร่างกายด้วย โดยระดับของสารบ่งชี้มะเร็งที่สูงขึ้นมักพบบ่อยในผู้ป่วยโรคไตและโรคตับ เนื่องจากสารบ่งชี้มะเร็งจะถูกขับออกทางไตหรือผ่านขบวนการเปลี่ยนแปลง (metabolite) ที่ตับ เช่น ผู้ป่วยโรคตับระดับ CEA ในน้ำเหลืองจะสูงขึ้นกว่าปกติเนื่องจากตับไม่สามารถทำหน้าที่ได้ หรือ ผู้ป่วยโรคไต ระดับ  $\beta_2$ -microglobulin จะสูงขึ้นเพราะไตมีความบกพร่อง

5. ควรพิจารณาส่งตรวจสารบ่งชี้มะเร็งหลายชนิดเพื่อเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคมะเร็ง และช่วยยืนยันผลการวินิจฉัยได้ถูกต้องแน่นอนมากขึ้น

6. ต้องตระหนักถึงภาวะที่สารบ่งชี้มะเร็งเกิดในตำแหน่งที่ผิดปกติด้วย (ectopic tumor markers) คือ ถ้าสารบ่งชี้มะเร็งที่ตรวจพบนั้นโดยทั่วไปแล้วไม่พบสารนี้จะแสดงถึงภาวะที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะส่วนอื่น เช่น ผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบทางเดินอาหารในระยะแพร่กระจายไปที่ตับ เราอาจตรวจพบค่า AFP สูงได้โดยที่ผลการตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับ (liver func-

tion test) เป็นปกติ

### สรุป

สารบ่งชี้มะเร็งได้ถูกนำไปใช้สำหรับการตรวจคัดกรองในโรคมะเร็งบางชนิด ช่วยในการวินิจฉัย การพยากรณ์ และการติดตามผลของการรักษา ซึ่งมีความสำคัญมากสำหรับผู้ป่วยมะเร็ง แต่ส่วนใหญ่ยังไม่สามารถนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองในกลุ่มประชากรปกติได้ ประโยชน์ที่สำคัญที่สุดในปัจจุบันนี้คือใช้ในการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเพื่อเป็นข้อมูลสนับสนุนช่วยให้แพทย์เลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมและดูการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง คาดว่าในอนาคตเทคนิคการตรวจในระดับโมเลกุลที่ก้าวหน้ามากขึ้นจะนำไปสู่พัฒนาการของสารบ่งชี้มะเร็งที่มีศักยภาพสามารถนำไปใช้ในการตรวจคัดกรองและใช้ในการวินิจฉัยได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามไม่ควรใช้สารบ่งชี้มะเร็งในการวินิจฉัยโดยลำพัง การเลือกใช้และแปลผล ควรพิจารณาพร้อมกับประวัติ การตรวจทางคลินิก และการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ด้วยโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

### เอกสารอ้างอิง

1. Chan DW, Schwartz MK. Tumor markers: introduction and general principles. In: Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK, editors. Tumor markers: physiology, pathobiology, technology and clinical applications. Washington DC: AACC Press; 2002. p. 9-17.
2. Kahn SN, Dear DR, Bence Jones. Clin Chem 1991; 37: 1557-86.
3. Wu JT. Types of tumor markers. In: Wu J, Nakamura RM, editors. Human circulating tumor markers: current concepts and clinical applications. Chicago: American Society of Clinical Pathologists Press; 1997. p. 37-75.
4. Chan DW, Sell S. Tumor markers. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Teitz textbook of clinical chemistry, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 390-413.
5. Seleznick MJ. Tumor markers. Primary Care 1992; 19: 715-26.

6. Hall M. Tumor markers. In: Anderson SC, Cockayne S, editors. *Clinical chemistry: concepts and applications*. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 323–42.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate specific-antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156–61.
8. Wu JT. Types of circulating tumor markers and their clinical application. In: Nakamura RM, Grody WW, Wu JT, Nagle RB, editors. *Cancer diagnostics: current and future trends*. Totowa, New Jersey: Human Press; 2004. p. 35–51.
9. Lee P, Pincus MR, McPherson RA. Diagnosis and management of cancer using serological tumor markers. In: McPherson RA, Pincus MR, editors. *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*, 21<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p.1353–66.
10. Bader D, Riskin A, Vafsi O, Tamir A, Peskin B, Israel N, et al. Alpha-fetoprotein in the early neonatal period—a large study and review of the literature. *Clin Chem Acta* 2004; 349: 15–23.
11. Jacobs EL, Haskell CM. Clinical use of tumor markers in oncology. *Curr Probl Cancer* 1991; 15: 299–360.
12. Lamerz R. AFP isoforms and their clinical significance (overview). *Anticancer Res* 1997; 17: 2927–30.
13. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139: 46–50.
14. James K. Tumor immunology and tumor markers. In: Davis BG, Mass D, Bishop ML, editors. *Principles of clinical laboratory utilization and consultation*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p 491.
15. Izzo F, Cremona F, Ruffolo F, Palaia R, Parisi V, Curley SA. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann Surg* 1998; 227: 513–8.
16. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, Ghanem KG, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S84–S92.
17. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 439–62.
18. Schwartz MK. Current status of tumor markers. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 221: 5–14.
19. Mitchell EP. Role of carcinoembryonic antigen in the management of advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998; 25(5 Suppl 11): 12–20.
20. Chan DW, Booth RA, Diamandis EP. Tumor markers. In: Brutis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Sawyer BG, editors. *Fundamentals of clinical chemistry*. St Louis: Saunders Elsevier; 2008. p. 337–62.
21. Cañizares F, Sola J, Pérez M, Tovar I, De Las Heras M, Salinas J, et al. Preoperative values of CA 15–3 and CEA as prognostic factors in breast cancer: a multivariate analysis. *Tumour Biol* 2001; 22: 273–81.
22. Wu JT. Circulating tumor markers: basic concepts and clinical applications. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff L, editors. *Clinical chemistry: principles, procedures, correlations*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 604–16.
23. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4: 1–12.
24. Bast RC Jr, Xu FJ, Yu YH, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA 125: the past and future. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 179–87.
25. Wang TJ, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Lynne CM, Brackett NL. PSA concentrations in seminal plasma. *Clin Chem* 1998; 44: 895–6.

26. Tarhan F, Orçun A, Küçükercan I, Camursoy N, Kuyumcuoğlu U. Effect of prostatic massage on serum complexed prostate-specific antigen levels. *Urology* 2005; 66: 1234-8.
27. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 11-25.
28. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283-90.
29. Wu JT, Clayton F, Myers S, Knight J. A simple radial immunodiffusion method for assay of beta-microglobulin in serum. *Clin Chem* 1986; 32: 2070-3.
30. Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1999; 26: 107-14.
31. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.
32. Lamertz R. NSE (neuron-specific enolase). In: Thomas L, editor. *Clinical laboratory diagnosis*. Verlag Frankfurt: TH-Books; 1998. p. 979-81.
33. Burghuber OC, Worofka B, Schernthaner G, Vetter N, Neumann M, Dudczak R, et al. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer* 1990; 65: 1386-90.
34. Jacobs EL, Haskell CM. Clinical use of tumor markers in oncology. *Curr Probl Cancer* 1991; 15: 299-360.
35. Slamon DJ, Clark GM. Amplification of c-erbB-2 and aggressive human breast tumors? *Science* 1988; 240 (4860): 1795-8.
36. Agus DB, Bunn PA Jr, Franklin W, Garcia M, Ozols RF. HER-2/neu as a therapeutic target in non small cell lung cancer, prostate cancer, and ovarian cancer. *Semin Oncol* 2000; 27(6 suppl 11): 53-63.
37. Yamauchi H, Stearns V, Hayes DF. When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2334-56.
38. Hayes DF, Yamauchi H, Broadwater G, Cirincione CT, Rodrigue SP, Berry DA, et al. Circulating HER-2/erbB-2/ c-neu (HER-2) extracellular domain as a prognostic factor in patients with metastatic breast cancer: cancer and leukemia group B study 8662. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2703-11.
39. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 966-7.
40. Soussi T, Legros Y, Lubin R, Ory K, Schlichtholz B. Multifactorial analysis of p53 alteration in human cancer: a review. *Int J Cancer* 1994; 57: 1-9.
41. Green JA, Mudenda B, Jenkins J, Leinster SJ, Tarunina M, Green B, et al. Serum p53 auto-antibodies: incidence in familial breast cancer. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 580-4.
42. Lubin R, Zalcman G, Bouchet L, Trédanel J, Legros Y, Cazals D, et al. Serum p53 antibodies as early markers of lung cancer. *Nat Med* 1995; 1: 701-2.
43. Ryder SD, Rizzi PM, Volkmann M, Metivier E, Pereira LM, Galle PR, et al. Use of a specific ELISA for the detection of antibodies directed against p53 protein in patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 1996; 49: 295-9.
44. Jezersek B, Rudolf Z, Novakovic S. The circulating auto-antibodies to p53 protein in the follow-up of lymphoma proteins. *Oncol Rep* 2001; 8: 77-81.