



Serum Tumor Markers in Gynecologic Cancers.

ชื่ณกมล ธาราก, พบ.

หน่วยมะเร็งวิทยา รังสีรักษา ภาควิชาสูติศาสตร์-รังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

มะเร็งนรีเวชประกอบด้วยมะเร็งรังไข่ มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มะเร็งปากช่องคลอด และมะเร็งเนื้อรก นอกจากนั้นยังรวมถึงมะเร็งในอวัยวะสืบพันธุ์สตรีที่พบน้อย ได้แก่ มะเร็งช่องคลอด และมะเร็งท่อนำไข่ ปี พ.ศ. 2544-2546 ประเทศไทยพบผู้ป่วยมะเร็งนรีเวช 28,370 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.8 ของมะเร็งที่พบในสตรีทั้งหมด⁽¹⁾ มะเร็งปากมดลูกยังคงเป็นมะเร็งนรีเวชกรรมที่พบบ่อยเป็นอันดับที่หนึ่งของโลก และในประเทศไทย รองลงมาได้แก่มะเร็งรังไข่ และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ตามลำดับ มีความพยายามคิดค้นวิธีการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งในระยะเริ่มต้น เพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย ในมะเร็งปากมดลูกการตรวจเซลล์ที่ปากมดลูก (cervical cytologic screening) ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถลดอุบัติการณ์โรคมะเร็งปากมดลูกได้ในหลายประเทศทั่วโลก มีผลให้อัตราการรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกเพิ่มขึ้นอย่างมาก แต่ในมะเร็งอื่นๆ ทางนรีเวชกรรมยังไม่มีวิธีการตรวจคัดกรองดังกล่าว มีความพยายามคิดค้นสารชีวภาพเพื่อนำมาใช้ประโยชน์ในการตรวจมะเร็งในระยะเริ่มต้น ใช้ในการติดตามการรักษา และเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำในโรคมะเร็งทางนรีเวชกรรม ในบทความนี้จะกล่าวถึงการใช้ serum tumor marker ทางมะเร็งนรีเวช โดยเน้นโรคที่พบบ่อย ได้แก่ มะเร็งรังไข่ มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

Tumor marker คืออะไร^(2,3)

Tumor marker คือ โมเลกุล หรือสารชีวภาพที่สร้างโดยเนื้อเยื่อที่มีการแบ่งตัว โดยอาจเป็นเนื้อเยื่อปกติ เนื้อเยื่อ

หรือเนื้อเยื่อมะเร็งก็ได้ โดยอาจสร้างขึ้นโดยตรง หรืออาจเกิดขึ้นโดยอ้อมจากการแบ่งตัว tumor marker จะหลั่งเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต และขับออกทางปัสสาวะ หรือคงอยู่ในเนื้อเยื่อ ในกรณีที่ตรวจพบ tumor marker ในระดับสูงมากอาจเป็นเหตุให้สงสัยว่ามีมะเร็งอยู่ โดยสารที่อาจนำมาใช้เป็น tumor marker ได้แก่ enzyme, hormone, antibody, DNA, RNA หรือ protein โดยอาจตรวจได้จาก serum เนื้อเยื่อที่สงสัยหรือปัสสาวะ ในเวชปฏิบัติปัจจุบันนิยมตรวจจาก serum มากที่สุด tumor markers ที่มีอยู่ในปัจจุบันเป็น cancer non-specific antigen โดยที่ tumor marker หนึ่งชนิดสามารถผลิตได้จากเนื้อเยื่อหรือเนื้องอกได้หลายชนิด ในภาวะเนื้องอกที่ไม่ใช่มะเร็งอาจตรวจพบ tumor marker สูงผิดปกติได้บ่อย (false positive) นอกจากนั้น ยังพบว่าเพียงร้อยละ 10-25 ของมะเร็งในระยะเริ่มต้นเท่านั้นที่พบว่า tumor marker มีค่าสูงผิดปกติ

ประโยชน์ทางคลินิกของ serum tumor markers

1. เพื่อใช้ในการคัดกรองมะเร็งระยะเริ่มต้น
2. เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคในรายที่สงสัยว่าเป็นโรคมะเร็ง
3. เพื่อบอกการพยากรณ์โรค (prognosis) และใช้ในการติดตามผลการรักษาและตรวจการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง

มะเร็งรังไข่ชนิดเนื้อเยื่อบุผิว (Epithelial ovarian cancer)
ในโรคมะเร็งทางนรีเวชกรรมทั้งหมด มะเร็งรังไข่ชนิด

เนื้อเยื่อบุผิว ถือว่ามีอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งมากที่สุด (high case to fatality ratio) สาเหตุหนึ่งเนื่องมาจากโรคมะเร็งนี้ มีอาการไม่เฉพาะ เช่น ท้องอืด แน่นท้อง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยเมื่อโรคลุกลามไปมาก โดยพบว่า มักได้รับการวินิจฉัยโรคครั้งแรกเมื่อโรคเข้าสู่ระยะที่ 3 ตาม FIGO stage (International gynecologists and obstetricians federation) ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2544-2546 มีผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งรังไข่จำนวน 5,205 ราย และ age-standardized incidence rate 5.6 ต่อแสนต่อปี⁽¹⁾ CA125 เป็น tumor marker ตัวหนึ่งซึ่งได้รับการศึกษาวิจัย และนำมาใช้ทางคลินิกมาเป็นเวลานานกว่า 30 ปี

CA125⁽²⁻⁵⁾

คือ สาร glycoprotein ซึ่งตรวจพบได้ในเนื้อเยื่อที่พัฒนามาจาก coelomic epithelium (ได้แก่ เซลล์เยื่อหุ้มปอด เยื่อหุ้มหัวใจและเยื่อบุช่องท้อง) และ Mullerian tissue (ได้แก่ ท่อนำไข่ เยื่อบุโพรงมดลูก และเยื่อบุบริเวณ endocervix) ไม่สามารถตรวจพบ CA125 ได้ในเยื่อบุผิวรังไข่ปกติของทารก แต่รายงานปัจจุบันพบ CA125 ที่เยื่อบุผิวรังไข่ในผู้หญิงปกติได้ นอกจากนั้นยังพบได้ในบริเวณ inclusion cyst บริเวณที่มี metaplasia และบริเวณที่มี papillary excrescences

ค่าปกติของ CA125^(2,3,5)

ผู้หญิงปกติเพียงร้อยละ 1 เท่านั้นที่มีค่า tumor marker เกิน 35 U/mL ระดับปกติที่ไม่เกินกว่า 35 U/mL เป็นค่าปกติที่ยอมรับในทางคลินิก ตัวเลขนี้เป็นค่าที่ตั้งขึ้นมา (arbitrary cutoff) ไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในประชากรทุกกลุ่ม พบว่าในหญิงวัยหมดประจำเดือนค่าปกติของ CA125 คือไม่เกินกว่า 20 U/mL ในกลุ่มหญิงที่ตัดมดลูกแล้วค่าปกติไม่เกินกว่า 26 U/mL นอกจากภาวะการหมดประจำเดือนแล้ว ค่า CA125 อาจมีความแปรผันตามปัจจัยต่างๆ เช่น เชื้อชาติโดยพบว่าหญิงชาว Caucasian มักมีค่า CA125 สูงกว่าชาว African และ Asian เล็กน้อย ในแต่ละวันของรอบประจำเดือนค่า CA125 อาจมีการเปลี่ยนแปลงโดยอาจมีค่าสูงขึ้นในช่วงที่มีประจำเดือน ช่วงก่อนมีประจำเดือน และช่วงที่มีการตกไข่ การตั้งครรภ์อาจทำให้ CA125 มีค่าสูงขึ้นได้ โดยเฉพาะในไตรมาสแรก แต่การสูบบุหรี่ หรือการดื่มกาแฟ อาจทำให้ระดับของ CA125 ต่ำลง

ภาวะใดบ้างที่พบระดับ CA125 สูง

ดังที่ได้กล่าวข้างต้นว่า CA125 มีการสร้างจากเนื้อเยื่อที่เคยเป็น coelomic epithelium มาก่อน ฉะนั้นภาวะใดๆที่

ทำให้เกิดการกระตุ้นต่อเซลล์ mesothelium ย่อมทำให้ระดับของ CA125 สูงกว่าปกติได้ ซึ่งพบได้ทั้งการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาตามปกติ เช่น การมีประจำเดือน การตั้งครรภ์โดยเฉพาะในไตรมาสแรก หรือโรคที่ไม่ใช่ภาวะมะเร็ง เช่น การอักเสบของเยื่อบุช่องท้อง ภาวะตับอักเสบ ภาวะตับแข็ง ภาวะตับอ่อนอักเสบ ภาวะปอดหรือเยื่อหุ้มปอดอักเสบ เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะเยื่อบุโพรงมดลูกเจริญผิดที่ fibroma เนื้องอกมดลูก ภาวะการอักเสบในอุ้งเชิงกราน Meig's syndrome เป็นต้น

CA125 ถูกนำมาใช้ทางคลินิกอย่างแพร่หลายในแง่ของการบ่งชี้มะเร็งรังไข่ แต่ระดับ CA125 สามารถพบสูงขึ้นได้ในมะเร็งชนิดอื่นๆเช่นกัน เช่น มะเร็งตับอ่อน มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ มะเร็งปอด และมะเร็งนรีเวชชนิดอื่นๆ ได้แก่ มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งท่อนำไข่ ในมะเร็งรังไข่ชนิดเยื่อบุผิวบางชนิดอาจไม่พบว่าระดับ CA125 สูงกว่าปกติ เช่น มะเร็งรังไข่ชนิด mucinous หรือมะเร็งรังไข่ชนิด clear cell

การใช้ CA125 ในการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ระยะเริ่มต้น⁽²⁻⁴⁾

เนื่องจากมะเร็งรังไข่เป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง สาเหตุหนึ่งเนื่องจากการวินิจฉัยโรคมะเร็งเกิดขึ้นเมื่อระยะของโรคมะเร็งมีการพัฒนาไปมากแล้ว มีการพยายามนำ CA125 มาใช้เพื่อวินิจฉัยโรคในระยะเริ่มต้นเพื่อหวังผลพยากรณ์โรคที่ดีขึ้น แต่การใช้ CA125 อย่างเดียวพบว่า อาจได้ประโยชน์ในเฉพาะในกลุ่มหญิงวัยหมดประจำเดือนในบางกรณี แต่ไม่เหมาะเป็นการตรวจคัดกรองในประชากรทั่วไปเนื่องจาก CA125 ขาดความเฉพาะเจาะจงต่อมะเร็งรังไข่ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว มีงานวิจัยหลายรายงานที่ให้ผลสอดคล้องกันว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ FIGO stage 1 พบว่ามี CA125 มากกว่า 35 U/mL เปรียบเทียบกับร้อยละ 90-94 ของผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ตั้งแต่ FIGO stage 2 ขึ้นไปพบระดับ CA125 สูงมากกว่า 35 U/mL⁽⁶⁾ ซึ่งเป็นข้อมูลสนับสนุนว่า ระดับ CA125 จะสูงกว่าปกติเมื่อพบว่ามีโรคมะเร็งรังไข่ลุกลามไปมากแล้ว

มีงานวิจัยโครงการใหญ่ 2 โครงการในรูปแบบ randomized controlled trial ในกลุ่มประชากรหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยใช้การตรวจ CA125 ร่วมกับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อเพิ่มความจำเพาะและความแม่นยำในการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่ระยะเริ่มต้น ได้แก่ โครงการของ



ประเทศอังกฤษ The U.K. Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) (n=202,638) และโครงการของสหรัฐอเมริกา The National Institutes of Health Prostate Lung Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO) (n=78,237) ซึ่งต้องการสืบค้นว่าการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่มีผลต่ออัตราการรอดชีพของประชากรทั่วไปหรือไม่ งานวิจัยทั้งสองโครงการมีแผนเสนอรายงานในปี ค.ศ. 2012-2014

มีคำแนะนำให้ตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่โดยรวมการตรวจ CA125 การตรวจภายในร่วมกับการตรวจทางทวารหนัก และการตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงทางช่องคลอดทุก 6-12 เดือน ในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคมะเร็งรังไข่^(5,7) ได้แก่ รายที่มีความเสี่ยงทางพันธุกรรมต่อโรคมะเร็งรังไข่ เช่น กลุ่มอาการ hereditary ovarian cancer syndrome โดยผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งรังไข่ในช่วงชีวิตถึงร้อยละ 40 หรือมีการกลายพันธุ์ของ BRCA 1,2 gene หรือตรวจพบ mismatch repair gene มีข้อพิจารณาตัดรังไข่ทั้งสองข้างหลังจากที่มีบุตรพอเพียงแล้วเพื่อลดโอกาสการเป็นมะเร็งรังไข่ แต่ความไวและความคุ้มค่าของการตรวจคัดกรองยังไม่เป็นข้อสรุปที่ชัดเจน⁽⁸⁾ เนื่องจากการตรวจคัดกรองดังกล่าวรวมทั้งการตัดรังไข่ทั้งสองข้างไม่สามารถลดอัตราการเกิดโรค primary peritoneal cancer ซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของ familial ovarian cancer syndrome ได้ ในกลุ่มประชากรวัยก่อนหมดประจำเดือนมักมีผลบวกสูงจากการตรวจดังกล่าว^(9,10) และการตรวจคัดกรองดังกล่าวไม่มีรายงานยืนยันว่าการตรวจดังกล่าวสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้จริง⁽⁷⁾

การใช้ CA125 ในการช่วยวินิจฉัยแยกโรคมะเร็งรังไข่ในสตรีที่มีก้อนที่ปีกมดลูก

เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับการผ่าตัดครั้งแรกโดยแพทย์มะเร็งรังไข่จะมีอัตราการรอดชีพสูงกว่าผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ที่ได้รับการผ่าตัดโดยสูตินรีแพทย์ทั่วไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีการใช้ค่า CA125 ทำนายโอกาสเป็นโรคมะเร็งรังไข่ในสตรีวัยหมดประจำเดือน ที่ตรวจพบก้อนที่ปีกมดลูก พบว่าค่า CA125 ที่สูงกว่า 35 U/mL จะมีความไวร้อยละ 78 ความจำเพาะร้อยละ 95 ค่า positive predictive value ร้อยละ 82 The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) เสนอว่าใน สตรีก่อนวัยหมดประจำเดือนที่มีก้อนในอุ้งเชิงกรานและมีค่า CA125 สูงมาก เช่น สูงมากกว่า 200 U/mL ควรได้รับการส่งต่อไปยังแพทย์

มะเร็งรังไข่⁽¹¹⁾ มีรายงานค่า CA125 ที่มากกว่า 1,000 /mL มีความจำเพาะกับโรคมะเร็งรังไข่ในผู้ป่วยที่มีก้อนในอุ้งเชิงกราน⁽¹²⁾ เนื่องจากค่า CA125 เพียงอย่างเดียวสามารถสูงกว่าปกติในภาวะที่ไม่ใช่มะเร็งรังไข่ได้หลายกรณีดังที่ได้กล่าวไว้ในหัวข้อก่อนหน้านี้ จึงควรพิจารณาให้การดูแลและส่งต่อผู้ป่วยเป็นกรณีไป

Risk of Malignant Index (RMI) มีบทบาทในการช่วยวินิจฉัยภาวะมะเร็งรังไข่ พบมีความไวร้อยละ 85 ความจำเพาะร้อยละ 97⁽¹³⁾ มีการยอมรับค่า RMI ที่มากกว่า 200 เพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยมะเร็งรังไข่⁽¹⁴⁾ แม้ค่า RMI มีข้อจำกัดในการวินิจฉัยเนื้องอกรังไข่ชนิด borderline ชนิด nonepithelium และมะเร็งรังไข่ระยะที่ 1 แต่ค่า RMI เป็นสิ่งที่ทำได้เบื้องต้นโดยไม่ยุ่งยาก และมีความแม่นยำกว่าเกณฑ์การวินิจฉัยอื่นๆในการวินิจฉัยแยกโรคของสตรีที่มีก้อนในอุ้งเชิงกราน จึงเป็นสิ่งที่แพทย์ควรทำความเข้าใจ และนำไปใช้ประโยชน์

ค่า RMI ใช้ระดับค่า CA125 ภาวะการหมดประจำเดือน และลักษณะที่พบจากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (โดยถ้ามีลักษณะ multilocular cyst, solid nodule, bilateral cyst, ascites และ distant metastasis ให้้อย่างละ 1 คะแนน) แล้วนำมาคำนวณโดยใช้สูตร

$$RMI = U \times M \times \text{serum CA125}$$

โดยที่

U = 0 เมื่อคะแนนจากภาพคลื่นเสียงความถี่สูงได้ 0

U = 1 เมื่อคะแนนจากภาพคลื่นเสียงความถี่สูงได้ 1

U = 3 เมื่อคะแนนจากภาพคลื่นเสียงความถี่สูงได้ 2-5

M = 1 เมื่อผู้ป่วยอยู่ในวัยก่อนหมดประจำเดือน

M = 3 เมื่อผู้ป่วยอยู่ในวัยหมดประจำเดือน

Bailey และคณะ⁽¹⁵⁾ ทำการวิจัยโดยใช้คะแนนค่า RMI

ในประชากรคนละกลุ่ม พบว่า ค่าความไวในการจำแนกมะเร็งรังไข่ และเนื้องอกรังไข่ชนิด borderline ออกจากเนื้องอกรังไข่ที่ไม่ใช่มะเร็ง ร้อยละ 87.4 และมีค่าความจำเพาะ ร้อยละ 56.8 มีงานวิจัยของ Manjunath และคณะ⁽¹⁶⁾ รายงานค่าความไวร้อยละ 73 และค่าความจำเพาะร้อยละ 91 เห็นได้ว่ามีความแตกต่างกันของค่าความจำเพาะระหว่างงานวิจัยข้างต้น อาจเนื่องมาจากความแตกต่างในการแปลผลภาพที่ได้จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง

ปัจจุบันมีความพยายามในการหาวิธีทำนายโอกาสการเป็นมะเร็งรังไข่ของเนื้องอกรังไข่ที่ตรวจพบ เช่น การใช้ tumor marker ชนิดอื่นที่มีความจำเพาะกับมะเร็งรังไข่มากขึ้น เช่น

Human epididymis protein 4 (HE4) Moore และคณะ⁽¹⁷⁾ ทำการศึกษาพบว่าการใช้ HE4 ร่วมกับ CA125 ลักษณะการตรวจจากคลื่นเสียงความถี่สูง และภาวะการหมดประจำเดือนของผู้ป่วย ในการเพิ่มความไวในการจำแนกมะเร็งรังไข่ในผู้ป่วยที่มีก้อนในอุ้งเชิงกรานความแตกต่างที่สำคัญกับ CA125 อีกประการคือ ภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ไม่ทำให้ระดับ HE4 ในกระแสเลือดมีค่าสูงขึ้น ในปี พ.ศ. 2551 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับรองการใช้ HE4 ในแง่การตรวจติดตามผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ในแง่การที่โรคเป็นมากขึ้นหรือในแง่การกลับเป็นซ้ำ แต่การใช้ประโยชน์ของ HE4 ในแง่การจำแนกมะเร็งรังไข่ออกจากเนื้องอกรังไข่ที่ไม่ใช่มะเร็งยังอยู่ในช่วงการเริ่มต้นใช้จริงในทางคลินิก นอกจากนี้ยังมี tumor marker อื่นๆหลายชนิดที่ยังอยู่ในการศึกษา เช่น leptin, prolactin, osteopontin, insulin-like growth factor II, macrophage inhibitory factor, mesothelin, B7-H4, decoy receptor 3 และ spodin-2⁽¹⁸⁻²¹⁾

การใช้ CA125 ติดตามการรักษาโรคมะเร็งรังไข่

ผู้ป่วยที่มีระดับ CA125 ก่อนการผ่าตัดสูงกว่าค่าปกติ อาจใช้ระดับ CA125 ในการตรวจติดตามโรคระหว่างการรักษาได้ ระดับ CA125 ที่มีค่าปกติ ไม่ได้บ่งชี้ว่าไม่มีเซลล์มะเร็งรังไข่อยู่ในร่างกายผู้ป่วยแต่อย่างใด ระดับการเปลี่ยนแปลงของ CA125 ระหว่างการรักษามีประโยชน์มากกว่าการใช้ค่าที่กำหนดไว้ (cut-off number) ผู้ป่วยที่มีค่า CA125 สูงกว่าปกติตั้งแต่วินิจฉัยโรค เมื่อเสร็จสิ้นการรักษาด้วยเคมีบำบัดสามารถใช้ค่า CA125 เป็นตัวบอกการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งรังไข่ได้ โดยพบว่าระดับ CA125 จะมีค่าสูงขึ้นกว่าค่าปกติก่อนการตรวจพบทางคลินิกและรังสีวิทยาเฉลี่ยที่ 2-3 เดือน⁽⁵⁾

มะเร็งรังไข่ชนิด Germ cell (Germ cell tumors)

มะเร็งรังไข่ชนิด germ cell พบน้อยกว่ามะเร็งรังไข่ชนิดเนื้อเยื่อบุผิว และพบในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่ามะเร็งรังไข่ชนิดเนื้อเยื่อบุผิว ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยที่ 19 ปี พบร้อยละ 5-10 ของมะเร็งรังไข่ทั้งหมด มะเร็งชนิดนี้มีการตอบสนองที่ดีมากต่อยาเคมีบำบัด (highly chemosensitive) ทำให้การรักษาด้วยการผ่าตัดสามารถทำได้โดยอนุรักษ์ภาวะการมีบุตรได้ (Fertility-sparing surgery) มะเร็งรังไข่ชนิด germ cell tumor ประกอบด้วยมะเร็ง 5 ชนิด และมีความสัมพันธ์กับ serum tumor marker 3 ชนิด ได้แก่ alpha-fetoprotein (AFP) beta subunit of human chorionic gonadotropin (beta-hCG) และ Lactate dehydrogenase (LDH) ดังแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยที่อายุน้อยและมีก้อนที่รังไข่และสงสัยมะเร็งรังไข่ ความพิจารณาตรวจ serum tumor marker ทั้ง 3 ชนิดด้วยเนื่องจากถ้ามีค่าสูงมากผิดปกติ อาจช่วยในการวางแผนการรักษา ถ้ามีค่าสูงไม่มากนักอาจไม่มีความจำเพาะกับโรคมะเร็งรังไข่ชนิด germ cell พบว่ามะเร็งรังไข่ชนิด germ cell ระยะที่ 1 เพียงร้อยละ 20 เท่านั้นที่มีค่า serum tumor marker ดังกล่าวสูงขึ้น ดังนั้นจึงไม่เหมาะจะนำมาใช้ในการตรวจคัดกรอง แต่มีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัย การบอกพยากรณ์โรค และติดตามการรักษา โดยในแง่การพยากรณ์โรคพบว่า ก่อนการผ่าตัด ระดับ AFP ที่มากกว่า 10,000 ng/mL และ beta-hCG ที่มากกว่า 50,000 mIU/mL เกี่ยวข้องกับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และอาจมีผลกับอัตราการรอดชีพได้⁽²²⁾

มะเร็งรังไข่ชนิด Sex cord-stromal (Sex cord-stromal tumor)

Granulosa-theca cell tumor เป็นมะเร็งรังไข่ในกลุ่ม sex cord-stromal tumor โดยคิดเป็นร้อยละ 2 ของ

ตารางที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง serum tumor marker และ germ cell tumor

ชนิดของมะเร็ง	Alpha-fetoprotein	Beta-hCG	LDH
Dysgerminoma	-	+	+
Endodermal sinus tumor	+	-	+
Immature teratoma	+	-	+
Embryonal carcinoma	+	+	+
Choriocarcinoma	-	+	+
Mixed type tumor	+	+	+

Beta-hCG: beta subunit of human chorionic gonadotropin; LDH: lactate dehydrogenase



มะเร็งรังไข่ทั้งหมด พบได้ทั้งในวัยผู้ใหญ่และวัยรุ่น โดยมะเร็งชนิดนี้สามารถผลิตฮอร์โมนได้ โดยเฉพาะฮอร์โมนเอสโตรเจน ผู้ป่วยอาจมีเลือดออกผิดปกติจากโพรงมดลูกเนื่องจากถูกกระตุ้นด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนมากเกินไป ผลพยาธิวิทยาจากชิ้นเนื้อที่ได้มักเป็น endometrial hyperplasia และมีโอกาสเป็นมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกร่วมด้วยร้อยละ 10-15 และมีส่วนน้อยของมะเร็งชนิดนี้สามารถผลิตฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน ทำให้ผู้ป่วยอาจมีอาการของลักษณะเพศชายเด่นกว่าปกติ เช่น มีหนวด มีเครา เสียงห้าว มีคลิตอริสขนาดใหญ่ขึ้น (clitoromegaly) ด้วยอาการดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ค่อนข้างเร็วเป็นผลให้การรักษามีผลค่อนข้างดี แต่โรคนี้อัตราการกลับเป็นซ้ำค่อนข้างสูงส่วนมากจะนานกว่า 5-10 ปีหลังการรักษาครั้งแรก มีการศึกษาการใช้ serum tumor marker โดยการตรวจหาระดับฮอร์โมน inhibin เพื่อช่วยในการตรวจติดตามอาการหลังการผ่าตัด

Inhibin เป็น polypeptide hormone ที่ผลิตจาก granulosa cell ในรังไข่ ดังนั้นจึงสามารถพบระดับ inhibin เปลี่ยนแปลงได้ในรอบประจำเดือนปกติ และตรวจไม่พบเลยในหญิงวัยหมดประจำเดือนทั่วไป inhibin ประกอบด้วย A และ B subunit มีการวิจัยพบว่าระดับ inhibin มีความสัมพันธ์กับขนาดของมะเร็งที่เหลืออยู่⁽²³⁾ โดยที่ inhibin B มีความสัมพันธ์กับขนาดมะเร็งมากกว่า inhibin A⁽²⁴⁾ แต่มีรายงานว่าเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรค ร้อยละ 70 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่ตรวจพบว่า inhibin มีค่าสูงขึ้น

นอกจาก inhibin แล้ว ยังมีการกล่าวถึงการใช้ serum activin และ antimullerian hormone (AMH) ในการตรวจติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรค^(25,26)

มะเร็งปากมดลูก (Cervical cancer)

การตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูกโดยใช้การคัดกรองหาเซลล์ที่เริ่มผิดปกติ (cervical cytologic screening) และคัดกรองหากลุ่มของเชื้อไวรัสเอชพีวี (human papilloma virus) ชนิดที่มีความเสี่ยงสูงซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับมะเร็งปากมดลูกที่ใช้ในปัจจุบัน มีประสิทธิภาพในการลดอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งปากมดลูกลงได้ serum tumor marker จึงไม่มีที่ใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งปากมดลูก

Squamous cell carcinoma antigen (Scc-Ag) เป็น glycoprotein มีระดับสูงกว่าปกติในผู้ป่วยมะเร็งชนิด squamous ของอวัยวะต่างๆ เช่น มะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งของศีรษะและลำคอ และมะเร็งปากมดลูก ทำให้ไม่มีความเฉพาะเจาะจงกับมะเร็งปากมดลูก พบว่าในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกร้อยละ 70 พบระดับ Scc-Ag ก่อนการรักษา มีค่าสูงกว่าปกติ⁽²⁷⁾ serum Scc-Ag มีบทบาทในการตรวจติดตามผลการรักษาและเฝ้าระวังการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell carcinoma โดยพบว่าระดับของ serum Scc-Ag มีความสัมพันธ์กับขนาด ระยะการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลือง รวมถึง residual tumor หลังการรักษา และอัตราการรอดชีพของผู้ป่วย⁽²⁸⁾

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการตรวจหาสาร Vascular endothelial growth factor (VEGF) และ CYFRA21.1 ในการตรวจติดตามการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งปากมดลูกชนิด squamous cell พบว่าอาจมีประโยชน์ในทางคลินิก^(29,30)

ในโรคมะเร็งปากมดลูกค่า CA125 มีความสัมพันธ์กับมะเร็งชนิด adenocarcinoma มากกว่า squamous cell carcinoma พบว่าร้อยละ 20-75 ของผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกชนิด adenocarcinoma มีค่า CA125 สูงกว่าปกติ และ squamous cell carcinoma พบว่ามีค่า CA125 สูงกว่าปกติร้อยละ 26 โดยถ้าระดับ CA125 สูงกว่าปกติตั้งแต่ก่อนรักษาสามารถใช้ประโยชน์จากการบอกพยากรณ์โรคได้ ดังนั้นจึงใช้ติดตามการรักษาโรคขณะให้ยาเคมีบำบัดได้^(3,31)

มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก (Endometrial cancer)

เนื่องจาก serum tumor marker ไม่มีความจำเพาะต่อมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก จึงไม่มีที่ใช้ในการตรวจคัดกรองในทางคลินิกพบว่า CA125 มีค่าสูงกว่าปกติประมาณร้อยละ 10-60 โดยจะพบว่ามีค่าสูงในรายที่เป็นมะเร็งระยะลุกลามมากกว่าในระยะแรกเริ่ม⁽³²⁾ ผู้ป่วยมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูกที่มีค่า CA125 สูงมีความสัมพันธ์กับระยะของโรค การลุกลามเข้ากล้ามเนื้อมดลูก การแพร่กระจายของโรคมะเร็งนอกตัวมดลูก grade ของเซลล์มะเร็ง รวมถึงอัตราการรอดชีพ การทราบค่า CA125 ก่อนการผ่าตัดอาจมีผลต่อการตัดสินใจขอบเขตในการผ่าตัดและต่อมน้ำเหลือง⁽³³⁾

เอกสารอ้างอิง

1. Attasara P, Srivatanakul P, Sriplung H. Cancer Incidence in Thailand. In: Khuhaprema T, Srivatanakul P, Attasara P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, editors. *Cancer in Thailand Volume V, 2001-2003*. Bangkok 2010: 3-76.
2. Ranjit Manchanda IJ, Usha Menon. Tumor Markers and Screening. In: Jonathan S. Berek NFH, editor. *Berek & Hacker's Gynecologic Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2010: 233-65.
3. Aleksandra Gentry-Maharaj IJ, Usha Menon. Development and Identification of Tumor Markers. In: Richard R. Barakat MM, Marcus E. Randall, editor. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2009: 145-64.
4. Reynolds EA, Moller KA. A review and an update on the screening of epithelial ovarian cancer. *Curr Probl Cancer* 2006;30:203-32.
5. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:679-91.
6. Jacobs I, Bast RC, Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4:1-12.
7. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA* 1995;273:491-7.
8. Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, Williamson S, McHugo JM, Cruger DG. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *Br J Obstet Gynecol* 2007;114:1500-9.
9. Stirling D, Porteous ME, Evans DG, Pichert G, Steel M. Familial ovarian cancer screening. *J Clin Oncol* 2006;24:e11.
10. Rosenthal A, Jacobs I. Familial ovarian cancer screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:321-38.
11. ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:1413-6.
12. Moss EL, Hollingworth J, Reynolds TM. The role of CA125 in clinical practice. *J Clin Pathol* 2005;58:308-12.
13. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-9.
14. Yazbek J, Aslam N, Tailor A, Hillaby K, Raju KS, Jurkovic D. A comparative study of the risk of malignancy index and the ovarian crescent sign for the diagnosis of invasive ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:320-4.
15. Bailey J, Tailor A, Naik R, Lopes A, Godfrey K, Hatem HM, et al. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(Suppl 1):30-4.
16. Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K, Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol* 2001;81:225-9.
17. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40-6.



18. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, Barnett M, Goodman G, Thorpe JD, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:26-38.
19. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-9.
20. Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC, Jr., et al. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2010;117:440-5.
21. Visintin I, Feng Z, Longton G, Ward DC, Alvero AB, Lai Y, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:1065-72.
22. Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, Agarwal R, Holden L, McNeish I, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4862-6.
23. Boggess JF, Soules MR, Goff BA, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997;64:64-9.
24. Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, Gietema JA, ten Hoor KA, de Vries EG, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol* 2007;105:365-72.
25. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, et al. Detection of minimal levels of serum anti-Mullerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:540-4.
26. Lane AH, Lee MM, Fuller AF, Jr., Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DT. Diagnostic utility of Mullerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1999;73:51-5.
27. Yoon SM, Shin KH, Kim JY, Seo SS, Park SY, Kang S, et al. The clinical values of squamous cell carcinoma antigen and carcinoembryonic antigen in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:872-8.
28. Strauss HG, Laban C, Lautenschlager C, Buchmann J, Schneider I, Koelbl H. SCC antigen in the serum as an independent prognostic factor in operable squamous cell carcinoma of the cervix. *Eur J Cancer* 2002;38:1987-91.
29. Mathur SP, Mathur RS, Gray EA, Lane D, Underwood PG, Kohler M, et al. Serum vascular endothelial growth factor C (VEGF-C) as a specific biomarker for advanced cervical cancer: Relationship to insulin-like growth factor II (IGF-II), IGF binding protein 3 (IGF-BP3) and VEGF-A [corrected]. *Gynecol Oncol* 2005;98:467-83.
30. Puthucode-Easwaran S, Naik R, Athavale R, Handley G, Lopes A, Godfrey K, et al. Comparison of pre-treatment CYFRA 21-1 and SCC-Antigen assay in primary cervical carcinoma - a preliminary report. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:486-8.
31. Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:10-20.
32. Ginath S, Menczer J, Fintsi Y, Ben-Shem E, Glezerman M, Avinoach I. Tissue and serum CA125 expression in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:372-5.
33. Han SS, Lee SH, Kim DH, Kim JW, Park NH, Kang SB, et al. Evaluation of preoperative criteria used to predict lymph node metastasis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:168-74.