

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับไวรัสตับอักเสบบี อายุและเพศของผู้ที่มารับบริการตรวจที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

อารีย์ ประสิทธิ์พยงค์
อนันต์ กรลักษณ์
วิชุดา ไตรรัตน์อภิชาติ
ผ่องพรรณ ร่มหิรัญ

บทคัดย่อ มะเร็งเซลล์ตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย ปัจจุบันยังไม่มีสารบ่งชี้มะเร็งที่ดีและเหมาะสมที่สุดในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับ มีเพียง Alpha-fetoprotein (AFP) เท่านั้นที่เป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่นิยมใช้ในการตรวจติดตามและวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับในประชากรกลุ่มเสี่ยง การศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับผลการตรวจไวรัสตับอักเสบบี อายุและเพศของผู้ที่มารับบริการตรวจที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ คณะผู้วิจัยได้รวบรวมผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการของผู้มารับบริการตรวจที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับรวม 545 ราย (เป็นผู้ที่ไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 330 ราย และผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 215 ราย) และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) จำนวน 61 ราย พบระดับ AFP ที่สูงเกิน 20 ng/ml เท่ากับร้อยละ 0.9 และ 62.3 ในผู้ที่ไม่เป็นและเป็นมะเร็งเซลล์ตับตามลำดับ

การศึกษานี้ยังพบว่าร้อยละ 2.3 ของกลุ่มผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับ แต่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีระดับ AFP สูง อายุเฉลี่ยของผู้ที่มีระดับ AFP สูง สูงกว่าผู้ที่มีระดับ AFP ปกติ และพบว่าเพศชายมีระดับ AFP สูงกว่าเพศหญิง สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับไวรัสตับอักเสบบี อายุและเพศ ผลจากการศึกษานี้พบร้อยละ 2.3 ของผู้ที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีมีระดับ AFP ขึ้นสูง ดังนั้นกลุ่มคนเหล่านี้ควรได้รับการตรวจติดตามเพื่อตรวจหา มะเร็งเซลล์ตับระยะเริ่มแรกต่อไป (วารสารโรคมะเร็ง 2552;29:108-114.)

Abstract Correlation between Serum AFP Level and HBsAg, Age and Sex in Subjects of the National Cancer Institute, Thailand

by Aree Prasitthipayong, Anant Karalak, Vichuda Triratapichat, Phongphan Romhirun
Pathology Division, National Cancer Institute, Bangkok

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancer in Thailand. Serum alpha-fetoprotein (AFP) is widely used for HCC screening and has been suggested as a tumor marker for

monitoring and diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) in high-risk population. In this study, we aimed to demonstrate the correlation between serum AFP level and HBsAg, age and sex in HCC and normal subjects of the National Cancer Institute, Thailand. The laboratory data from computerized records of the laboratory information system (LIS) were collected. Two groups of sample comprised 545 non-HCC subjects as control group (215 with viral hepatitis B infection and 330 without viral hepatitis B infection) and 61 patients with HCC. Elevation of serum AFP level (>20 ng/ml) was detected in 0.9% in controls and 62.3% in HCC patients. In addition, high serum AFP levels were found in 2.3% of controls who were infected with hepatitis B virus. Mean age was higher in controls who had high serum AFP levels, and male had higher serum AFP level than female. In HCC patients, no correlation of serum AFP level with HBsAg with age and sex was found. From our findings, 2.3% of the HBsAg carriers had elevation of AFP level, therefore, these carriers should be further investigated for early detection of HCC. (*Thai Cancer J* 2009;29:108-114.)

บทนำ

Alpha-fetoprotein (AFP) เป็น glycoprotein สร้างจาก yolk sac ตับ และทางเดินอาหารของทารกในครรภ์ โดยระดับของ AFP จะเพิ่มสูงสุดระหว่างสัปดาห์ที่ 12 และ 16 แล้วค่อยๆ ลดลงจนถึงคลอดหลังคลอดระดับ AFP จะลดลงอย่างรวดเร็วจนกระทั่งทารกอายุได้ 1 ปี ระดับของ AFP จึงเท่ากับระดับปกติในผู้ใหญ่ ระดับของ AFP ที่สูงขึ้นในซีรัมของผู้ใหญ่มีความสำคัญเนื่องจากสามารถใช้เป็นสารบ่งชี้มะเร็ง (tumor marker) ที่สำคัญในการตรวจวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma, HCC) นอกจากนี้ยังใช้ในการติดตามการตอบสนองต่อการรักษา และอาจใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งของเซลล์สืบพันธุ์ (germ cell tumor) ได้¹⁻³ ปัจจุบัน AFP เป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่เป็นที่ยอมรับและใช้ประโยชน์ในการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยโรคมะเร็งเซลล์ตับในประชากรกลุ่มเสี่ยง โดยทำการตรวจร่วมกับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound, US) ทุก 3-6 เดือน⁴ การตรวจหาระดับ AFP ในซีรัมสามารถทำการตรวจวิเคราะห์ได้ง่าย ได้ผลเร็ว ผู้ป่วยไม่ต้องเตรียมตัวเป็นพิเศษ แต่ข้อจำกัดของ AFP คืออาจพบระดับ AFP ปกติในระยะแรกของมะเร็งเซลล์ตับ และพบระดับ AFP สูงกว่าปกติได้ในภาวะอื่นๆ ที่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น ตับอักเสบเรื้อรัง ไวรัสตับอักเสบบี ตับแข็ง โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่มะเร็งตับระดับ

AFP จะสูงขึ้นแบบไม่คงที่และมีค่าสูงกว่าปกติเล็กน้อยเท่านั้น⁵

มะเร็งตับเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญทั่วโลกพบว่าสูงเป็นอันดับ 5 ในเพศชาย และอันดับ 8 ในเพศหญิง โดยแต่ละปีพบผู้ป่วยรายใหม่ที่เป็นชายจำนวน 442,119 ราย และเป็นหญิงจำนวน 184,043 ราย ซึ่งร้อยละ 80 ของมะเร็งตับที่พบเป็นชนิดเซลล์ตับ (HCC)^{6,7} มะเร็งเซลล์ตับพบมากในประเทศแถบเอเชียและมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) และไวรัสตับอักเสบบี (HCV)^{8,9}

สำหรับมะเร็งตับในประเทศไทยมีอุบัติการณ์เกิดสูงโดยพบมากเป็นอันดับแรกในเพศชายและอันดับสามในเพศหญิง^{10,11} และพบภาวะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในประชากรไทยค่อนข้างสูง การศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับผลการตรวจไวรัสตับอักเสบบี อายุ และเพศของผู้ที่มารับบริการตรวจที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

วัสดุและวิธีการ

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นผู้มารับบริการตรวจที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติในช่วงปี พ.ศ.

2549-2551 โดยมีผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการอิมมูโนวิทยาและพยาธิวิทยา กลุ่มงานพยาธิวิทยา ซึ่งประกอบด้วยผลการตรวจ AFP และ HBsAg จากงานอิมมูโนวิทยา ผลการตรวจทางจุลพยาธิจากงานพยาธิวิทยา คณะผู้วิจัยได้แบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับจำนวน 545 ราย ซึ่งได้แก่ผู้ที่ไม่พบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg ให้ผลลบ) จำนวน 330 ราย และผู้ที่พบภาวะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg ให้ผลบวก) จำนวน 215 ราย และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ (HCC) อีกจำนวน 61 ราย

การตรวจหาระดับ AFP

การตรวจหาระดับ AFP ในซีรัมใช้หลักการ electrochemiluminescence immunoassay (sandwich immunoassay, ECLIA) (Roche Diagnostics, สวิสเซอร์แลนด์) โดยปฏิบัติตามขั้นตอนที่ระบุไว้ในเอกสารที่แนบมากับชุดน้ำยาของบริษัท ในการศึกษานี้ใช้ระดับ AFP ที่ 20 ng/ml เป็นค่า cutoff¹²

การตรวจหาแอนติเจนชนิดผิวของไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B surface antigen, HBsAg)

การทดสอบหา HBsAg ในซีรัมใช้หลักการ microparticle enzyme immunoassay (MEIA) (Abbott Laboratories, สหรัฐอเมริกา) โดยปฏิบัติตามขั้นตอนที่ระบุไว้ในเอกสารที่แนบมากับชุดน้ำยาของบริษัท

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

การศึกษานี้ผู้วิจัยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการบันทึกข้อมูลและคำนวณทางสถิติ ได้แก่ ค่าเฉลี่ย (mean), ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD), พิสัย (range) ; ใช้ chi-square หรือ Fisher's exact test เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับผลการตรวจไวรัสตับอักเสบบีและเพศ และใช้ student's t-test วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับอายุในผู้ที่มารับบริการตรวจที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยกำหนดค่า P ที่ 0.05 เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับไวรัสตับอักเสบบี

กลุ่มตัวอย่าง	จำนวน	ระดับ AFP		ค่า P
		≤ 20 ng/ml	>20 ng/ml	
		จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)	
ผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับ				
HBsAg ลบ	330	330 (100)	0 (0)	0.009
HBsAg บวก	215	210 (97.7)	5 (2.3)	
รวม	545	540 (99.1)	5 (0.9)	
ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ				
HBsAg ลบ	29	11 (37.9)	18 (62.1)	1.000
HBsAg บวก	32	12 (37.5)	20 (62.5)	
รวม	61	23 (37.7)	38 (62.3)	

ตารางที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับอายุและเพศ

	ผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับ (n=545)			ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ (n=61)		
	ระดับ AFP ≤20 ng/ml	ระดับ AFP >20 ng/ml	ค่า P	ระดับ AFP ≤20 ng/ml	ระดับ AFP >20 ng/ml	ค่า P
อายุ (ปี)						
mean±SD	48.2± 11.1	52.0± 11.1	0.000	53.5± 8.8	56.0± 13.3	0.844
range	17-85	39-62		34-73	27-94	
เพศ						
ชาย	134 (97.1%)	4 (2.9%)	0.017	18 (34.6%)	34 (65.4%)	0.278
หญิง	406 (99.8%)	1 (0.2%)		5 (55.6%)	4 (44.4%)	
อัตราส่วน (ชาย:หญิง)	0.33:1	4.0:1		3.6:1	8.5:1	

ผลการศึกษา

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับผลการตรวจไวรัสตับอักเสบบี

จากการศึกษานี้พบว่าในกลุ่มผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับตรวจพบระดับ AFP ในซีรัมสูง (>20 ng/ml) ในผู้ที่มี HBsAg บวก จำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.3 แต่ไม่พบ AFP สูงในผู้ที่มี HBsAg ลบโดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.009$) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับไม่พบความแตกต่างกันของระดับ AFP ระหว่างกลุ่มผู้ที่มีการติดเชื้อและไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ($P=1.000$) ดังรายละเอียดที่แสดงในตารางที่ 1

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับอายุและเพศ

กลุ่มตัวอย่างที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับจำนวน 545 ราย มีอายุเฉลี่ยของผู้ที่มีระดับ AFP ≤ 20 ng/ml ต่ำกว่าผู้ที่มี AFP >20 ng/ml อย่างมีนัย

สำคัญทางสถิติ (48.2 และ 52.0 ปี ตามลำดับ, $P=0.000$) และในเพศชายพบผู้ที่มี AFP >20 ng/ml (ร้อยละ 2.9) สูงกว่าเพศหญิง (ร้อยละ 0.2) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.017$) สำหรับกลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับจำนวน 61 ราย ไม่พบความแตกต่างของอายุและเพศระหว่างกลุ่มผู้ที่มีระดับ AFP ≤20 ng/ml และ >20 ng/ml ($P=0.844$ และ 0.278 ตามลำดับ) (ตารางที่ 2)

วิจารณ์และสรุป

ในประเทศไทยมีรายงานพบประชากรที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีถึงร้อยละ 6-10 หรือประมาณ 6 ล้านคน¹¹ มีการศึกษาพบว่าในพื้นที่ที่มีอุบัติการณ์การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสูง ผู้ที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบบีมีโอกาสเกิดมะเร็งตับมากกว่าผู้ที่ไม่มีการติดเชื้อถึง 100 เท่า¹³ การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยมะเร็งตับที่มารับบริการที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย

จำนวน 32 รายจากผู้ป่วยจำนวน 61 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.5 ในขณะที่การศึกษาของโรงพยาบาลศิริราชช่วงปี พ.ศ. 2537-2538 พบผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีรวมด้วยร้อยละ 62.5¹⁴

Alpha-fetoprotein (AFP) เป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่สำคัญในการใช้ตรวจคัดกรอง และวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับในประชากรกลุ่มเสี่ยง ซึ่งพบว่าร้อยละ 70-90 ของผู้ป่วยมะเร็งตับมีระดับ AFP สูงกว่าปกติ¹⁵ ในการศึกษาพบผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่มีระดับ AFP สูง (>20 ng/ml) ร้อยละ 62.3 ส่วนในผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับพบระดับ AFP สูงเพียงร้อยละ 0.9 เท่านั้น และมีอัตราส่วนของเพศชายต่อเพศหญิงในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ 5.8:1 เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในผู้ป่วยชาวอินเดีย พบผู้ที่มีระดับ AFP >20 ng/ml ร้อยละ 45.4 และมีอัตราส่วนของเพศชายต่อเพศหญิง 6.4:1¹⁶

การศึกษาค้นคว้าพบว่าในผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับแต่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีระดับ AFP สูงกว่าผู้ที่ไม่ได้รับเชื้อซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาอื่นที่ผ่านมา^{1,12,17} ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับไม่พบความแตกต่างของระดับ AFP ระหว่างผู้ที่ได้รับเชื้อและไม่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาในผู้ป่วยของโรงพยาบาลศิริราช¹⁴ ผู้ป่วยชาวเกาหลี¹⁸ และผู้ป่วยชาวตะวันตก¹⁹ แต่ยังมีการศึกษาอื่นๆ ที่ให้ผลต่างจากการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้คือพบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP กับไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ^{1,16,20}

นอกจากไวรัสตับอักเสบบีแล้ว ยังพบว่าในผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับระดับ AFP มีความสัมพันธ์กับอายุและเพศ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Chen¹² และ Liaw²¹ ซึ่งพบว่าระดับ AFP ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุและเพศ นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาที่พบว่าระดับ AFP ไม่มีความสัมพันธ์กับอายุแต่มีความสัมพันธ์กับเพศ¹ ส่วนการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP

ในซีรั่มกับอายุและเพศเช่นเดียวกับรายงานการศึกษาในผู้ป่วยชาวยุโรป¹ อย่างไรก็ตามการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้อาจมีข้อจำกัดเกี่ยวกับจำนวนผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับซึ่งมีเพียง 61 ราย และอาจมีผลต่อการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP กับปัจจัยต่างๆของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆ ของผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ทำการศึกษา และอาจมีผลต่อระดับ AFP ได้ซึ่งได้แก่ระยะความรุนแรงของโรค ขนาดของก้อนเนื้อมะเร็ง พยาธิสภาพอื่นๆ สารเคมีและพฤติกรรมกรรมการบริโภคของผู้ป่วย เป็นต้น

ปัจจุบัน แม้ว่า AFP จะไม่สามารถใช้ตรวจคัดกรองมะเร็งเซลล์ตับได้ครบทุกราย แต่ก็ยังไม่พบสารบ่งชี้มะเร็งตัวใดที่ดีและเหมาะสมที่สุดในการตรวจคัดกรองและวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับที่นำมาแทนที่ AFP ได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อให้ได้สารบ่งชี้มะเร็งที่จำเพาะและมีความไวสูงขึ้น การป้องกันสาเหตุและหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ จึงเป็นวิธีที่ดีที่สุดในการป้องกันและลดอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับในประเทศไทย โดยเฉพาะการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซึ่งในอนาคตเป็นที่คาดหวังว่าอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับในประเทศไทยน่าจะลดลงเนื่องจากประเทศไทยได้มีโครงการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีแก่เด็กแรกเกิดทุกราย และจากการสำรวจของคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในปี พ.ศ. 2549 ซึ่งเป็นเวลา 12 ปีหลังจากมีโครงการให้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีแก่เด็กแรกเกิด พบว่าสามารถลดภาวะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีลงได้ โดยพบพาหะของไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปีที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีนเท่ากับร้อยละ 0.98 และ 1.36 ตามลำดับ²² นอกจากนี้การตรวจคัดกรองไวรัสตับอักเสบบีและซีในโลหิตและส่วนประกอบของโลหิตทุกยูนิตก่อนให้ผู้ป่วยก็เป็นวิธีป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้รับโลหิตอีกวิธีหนึ่ง

สรุปผลการศึกษานี้พบว่าร้อยละ 2.3 ของกลุ่มผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งเซลล์ตับ แต่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีระดับ AFP สูง อายุเฉลี่ยของผู้ที่มีระดับ AFP สูง สูงกว่าผู้ที่มีระดับ AFP ปกติ และพบว่าเพศชายมีระดับ AFP สูงกว่าในเพศหญิง สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ AFP ในซีรัมกับไวรัสตับอักเสบบี อายุและเพศ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ดร.สุนันทา จริยาเลิศศักดิ์ งานพันธุศาสตร์ กลุ่มงานวิจัย สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ที่ให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการศึกษาและเขียนงานวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Trichopoulos D, Sizarer P, Tabor E, Gerety RJ, Martel N, Munoz N, et al. Alphafetoprotein levels of liver cancer patients and controls in a European population. *Cancer* 1980;46:736-740.
2. Adrian M, Di Bisceglie, Hoofnagle Jay H. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 1989;64:2117-120.
3. Fateh-Moghadam A, Stieber P. การเลือกตรวจ Tumour markers อย่างเหมาะสม. Editions Roche, Basel, Switzerland. บริษัทโรช ไดแอกโนสติกส์ (ประเทศไทย) จำกัด
4. ชูติมา ประมุขสินทรัพย์. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาผู้ป่วยมะเร็งตับของประเทศไทย. ใน: อากุม ชัยวีระวัฒน์, อากุม เขียวศิลป์, เสาวคนธ์ ศุกรโยธิน, ธีรภูมิ คุณะเปรมะ, บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. กรุงเทพฯ: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2549. หน้า 9-12.
5. Tumor Markers. Available at:<http://www.cancer.gov/>. Accessed April 20, 2003.
6. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9:191-211.
7. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence

worldwide. IARC Cancer care No.5, Version 2 Lyon; France:IARC Press.

8. Srivatanakul P, Sriplung H, Deerasamee S. Epidemiology of liver cancer: an overview. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004;5:118-25.
9. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Eng J Med* 2001;345:41-52.
10. Kluhapprema T, Srivatanakul P, Sriplung H, Wiangnon S, Sumitsawan Y, Attasara P, editors. *Cancer in Thailand. Vol IV, 1998-2000.* Bangkok; 2007.
11. Srivatanakul P. Epidemiology of liver cancer in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2001;2:117-121.
12. Chen DS, Sung JL. Relationship of hepatitis B surface antigen to serum alpha-fetoprotein in nonmalignant diseases of the liver. *Cancer* 1979;44: 984-92.
13. Novel insights to the hepatitis B virus. Available at:http://www.ucd.ie/t4cms/conwayfocus_apr09.pdf. Accessed June 16, 2007.
14. Songsivilai S, Dharakul T, Senawong S. Hepatitis B and hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma: evaluation of alpha-fetoprotein as a diagnostic marker. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1995;13:167-71.
15. Ramsey WH, Wu GY. Hepatocellular carcinoma: update on diagnosis and treatment. *Dig-Dis* 1995;13, 2:81-91.
16. G Murugavel KG, Mathews S, Jayanthi V, Shankar EM, Hari R, Surendran R, et al. Alpha-fetoprotein as a tumor marker in hepatocellular carcinoma: investigations in south Indian subjects with hepatotropic virus and aflatoxin etiologies. *Int J Infect Dis* 2008; 12:71-76.
17. Kitau MJ, Grint PCA, Heath RB, Chard T. Serum alphafetoprotein levels in subjects infected with hepatitis B virus. *J Med Virol* 1988;28:437-42.
18. Lee HS, Chung YH, Kim CY. Specificities of serum α -fetoprotein in HBsAg+ and HBsAg-patients in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991;14:68-72
19. Cedrone A, Covino M, Caturelli E, Pompili M, Lorenzelli G, Villani MR, et al. Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1654-8.

20. Xuan SY, Xin YN, Chen H, Shi GJ, Guan HS, Li Y. Significance of hepatitis B virus surface antigen, hepatitis C virus expression in hepatocellular carcinoma and pericarcinomatous tissues. *World J Gastroenterol* 2007;13:1870-4.
21. Liaw YF, Tai DI, Chen TJ, CHU CM, Huan MJ. Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma. *Liver* 1986;6:133-7.
22. Chongsrisawat V, Yoocharoen P, Theamboonlers A, Tharmaphornpilas P, Warinsatien P, Sinlaparatsamee S, et al. Hepatitis B seroprevalence in Thailand: 12 years after hepatitis B vaccine integration into the national expanded programme on immunization. *Trop Med Int Health* 2006;11:1496-502.