

Clinical use of tumor marker in the follow-up of cancer patient

โดย : พญ.เฉลิมพร โรจน์รัตน์ศิริกุล

ควบคุมโดย : อ.สกล สิงหะ



Serum tumor marker¹

คือ สารที่ถูกสร้างขึ้นมาในปริมาณที่มากกว่าปกติจากเซลล์มะเร็ง หรือเซลล์ที่ผิดปกติจาก กระแสเลือด ทำให้ตรวจพบได้โดยวิธีการทางห้องปฏิบัติการซึ่ง tumor marker ที่ดี ควรมีลักษณะ ดังต่อไปนี้

- 1) ผลิตจากเซลล์มะเร็งเท่านั้น (cancer specific)
- 2) ระดับของ marker ควรมีความสัมพันธ์กับปริมาณเซลล์มะเร็ง ในผู้ป่วยแต่ละราย และมีความไวพอที่จะตรวจพบโรคในระยะแรกเริ่มได้
- 3) ระดับเปลี่ยนแปลงของ tumor marker ควรมีความสัมพันธ์กับผลของการรักษา
- 4) สามารถตรวจพบได้ง่ายในทางคลินิก

Tumor marker ใช้ในทางคลินิกเพื่อ

- 1) Screening : คัดกรองหามะเร็งระยะเริ่มแรกตั้งแต่ยังไม่มีอาการแสดง
- 2) Early Diagnosis : วินิจฉัยผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นมะเร็งตั้งแต่ระยะต้น
- 3) Prognosis & Staging : ใช้ในการพยากรณ์โรค
- 4) Monitoring treatment : ใช้ในการติดตามผลการรักษา
- 5) Detecting relapse : ติดตามการเป็นซ้ำของโรค

เนื่องจาก tumor marker แต่ละตัวขึ้นมีความไว (sensitivity) แตกต่างกัน และความ ชุกของโรค (prevalence) ไม่เหมือนในแต่ละกลุ่มผู้ป่วย ภูมิประเทศและเชื้อชาติ Tumor marker ที่มีในปัจจุบันไม่มีตัวใดเลยที่มีคุณสมบัติครบถ้วนในการ screen หามะเร็งในระยะ เริ่มแรกในประชากรทั่วไป เนื่องจากข้อจำกัดในเรื่องของความไวที่ไม่ดีพอที่จะตรวจหา มะเร็งในระยะแรกได้ ประกอบกับความไม่จำเพาะเจาะจงของ marker และ ความชุกของ โรคมะเร็งที่ค่อนข้างต่ำในประชากรทั่วไป ทำให้ predictive value เมื่อตรวจพบค่าที่ ผิดปกตินั้นต่ำมาก คือมี false positive /false negative ได้สูง

ดังนั้นในขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาใดที่พบว่า การตรวจคัดกรองมะเร็งด้วย tumor marker สามารถลดอัตราการตายของโรคมะเร็งได้ ยกเว้น Alpha fetoprotein และ Prostate specific antigen² ที่ข้อมูลบ่งบอกว่าใช้ screen ในกลุ่มคนที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดมะเร็ง ตับและต่อมลูกหมาก ที่จะช่วยตรวจพบในระยะแรกได้ และอาจทำให้การรักษาช่วยลด อัตราการตายจากโรคได้

การใช้ Tumor marker ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งนั้น ไม่ค่อยมีประโยชน์มาก เนื่องจาก marker หลาย ๆ ตัว พบได้ในภาวะที่ไม่ใช่มะเร็ง หรือคนไข้ที่เป็นมะเร็งบางราย ก็อาจมี tumor marker ในระดับปกติได้ และไม่มี marker ตัวใดเลยที่จำเพาะต่อมะเร็งชนิดใดชนิดหนึ่ง ยกเว้นในบางกรณีเช่น Beta HCG หรือ AFP ในรายที่สงสัย germ cell tumor และ hepatoma ตามลำดับ

นอกจากนี้ที่ใ้ใช้มากในปัจจุบันก็คือ เพื่อที่จะ monitor การกลับเป็นซ้ำของโรค ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแล้ว โดยจะเกิดประโยชน์จริง ๆ เมื่อโรคนั้นมีการรักษาที่ได้ผลดีมารองรับ โดยมะเร็งที่มีการตรวจ Surveillance มีประโยชน์ ได้แก่ มะเร็งของลูกอัณฑะ CA colon และ CA prostate²

นอกจากนี้แล้ว มีการนำ tumor marker มาใช้ประโยชน์ในการติดตามผลการรักษา ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งระยะลุกลาม และกำลังได้รับการรักษาอยู่ เพราะระดับจะแปรผันตาม tumor burden ในร่างกายผู้ป่วยโดยการใช้ในลักษณะนี้ มีประโยชน์ในกรณีที่มีการประเมินการตอบสนองของโรคทำได้ยาก แต่มีข้อควรระวังคือ ค่าของ tumor marker ที่เปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง ไม่จำเป็นว่าต้องหมายถึงโรคกำลังแย่ลงไปด้วย อย่างไรก็ตาม มี 2-3 กรณีที่ tumor marker มีความจำเพาะต่อโรคมะเร็ง และเป็นมะเร็งที่มีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษา เช่น germ cell tumor ที่สามารถใช้ tumor marker เป็นดัชนีในการประเมินโรคได้ค่อนข้างแม่นยำ



CEA (carcinoembryonic antigen)

เป็น oncofetal intracellular glycoprotein ที่สร้างขึ้นจากเยื่อของ GI tract, respiratory tract, biliary tract , ค่าปกติในคนที่ไม่สูบบุหรี่ < 2.5 ng /ml ,ในคนสูบบุหรี่ <5.0 ng/ml สามารถตรวจพบระดับที่สูงกว่าปกติได้ทั้งในโรคมะเร็งภาวะที่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น ในคนที่สูบบุหรี่จัด ภาวะที่มีการทำงานของตับผิดปกติ เช่น liver cirrhosis มีการอักเสบในเยื่อทางเดินอาหาร (colitis, cholangitis, polyp) มีการอักเสบของระบบหายใจ (bronchitis, pneumonia, renal failure) สามารถพบได้ในผู้ชายสูงกว่าผู้หญิงเล็กน้อย ในคนสูงอายุมี CEA level สูงกว่าคนอายุน้อย cell ที่เป็นมะเร็งสามารถ overexpressed CEA ได้มากขึ้นกว่าปกติ โดยเฉพาะในกลุ่มของ adenocarcinoma ไม่ว่าจะมาจากอวัยวะใด ก็สามารถตรวจพบค่าสูงกว่าปกติทั้งสิ้น เช่น CA colon , stomach, lung, pancreas, breast ดังนั้น CEA จึงไม่มีความจำเพาะต่อมะเร็งของอวัยวะใดอวัยวะหนึ่ง^{3,4,5}

เหตุที่เป็นเช่นนี้เนื่องจาก CEA ทำหน้าที่เป็น intercellular adhesion molecule ของ normal epithelial tissue ใน malignant tissue โดย CEA ที่นำมาใช้ใน colorectal cancer พบว่าเป็นแค่ tumor associated marker เท่านั้น

Criteria ที่ช่วยแยกว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ CEA มาจาก Tumor/Non-tumor คือ

1. ค่า CEA สูงระหว่าง 5-10 ng/ml อาจมาจาก tumor หรือ non-tumor condition ก็ได้
2. ใน non-tumor condition ค่า CEA ที่มากกว่า 10 ng/ml มักต้องมีภาวะ biliary tract obstruction หรือ jaundice ร่วมด้วยเสมอ
3. ค่าระหว่าง 5-10 ng/ml ซึ่งเรียกว่า moderate CEA elevation ผู้ป่วยต้องได้รับการตรวจเพื่อหาสาเหตุของ non-tumor cause เสมอ
4. ถ้ายังหาสาเหตุไม่ได้ ให้ใช้วิธี follow up ค่า CEA ถ้าสูงขึ้นเรื่อย ๆ มักมีสาเหตุมาจาก cancer แต่ถ้าสูงบ้างสลับกับปกติบ้างมักมีสาเหตุมาจาก non-tumor

CEA as a screening test

พบว่าไม่มีประโยชน์ในการ screen หา CA colon รวมถึงมะเร็งชนิดอื่น ๆ ด้วยระดับของ CEA ในมะเร็งระยะแรกเริ่มหลายชนิด สามารถมีค่าอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ เช่น CA colon และ Duck A & B มีค่า CEA สูงกว่าปกติแค่ 4% และ 25% เท่านั้น นอกจากนี้ sensitivity ของ CEA ก็ไม่มากพอ โดยถ้ามะเร็งลุกลามอยู่เฉพาะชั้น mucosa และ submucosa (stage I) จะมีเพียง 30-40% ของผู้ป่วยเท่านั้นที่ CEA สูงขึ้น บางรายงานกล่าวว่า ใน stage I พบน้อยกว่า 30% ที่มีค่า CEA > 2.5ng/ml และถ้าใช้ค่า CEA > 5 บ่งชี้ถึงการเป็น colorectal cancer แล้ว จะผิดพลาดในการตรวจผู้ป่วย Duck B, C ที่เป็น potentially curable disease ถึง 60% ดังนั้น CEA จึงไม่ใช่ tumor marker ที่เหมาะสม ในการเป็น screening test ของ colorectal cancer⁵

Pre-operative CEA in colorectal cancer

- a. CEA for staging disease : เนื่องจาก CEA สร้างจาก normal mucosal cell ที่อยู่ติดต่อ cancer cell โดยถ้ายังห่าง cancer cell ออกไป ก็ยังสร้าง CEA น้อยลงตามลำดับ ปรับสู่ normal ที่ระยะ 5 ซม. จากมะเร็ง ดังนั้น ถ้ามี mucosa ปกติเหลืออยู่ติด carcinoma มากเท่าใด ก็ยังสร้าง CEA มากขึ้นเท่านั้น³ เพราะฉะนั้นจึงพบว่า ใน well differentiated lesion มีค่า CEA สูงกว่า poorly differentiated adenocarcinoma

นอกจากนั้นพบว่า CEA ที่สูงขึ้นช่วยบ่งชี้ถึง stage ที่สูงขึ้นของ tumor ได้
ดังเช่น บางรายงานที่กล่าวถึงความสัมพันธ์ของค่า CEA กับ depth of
invasion ของ tumor ตาม Duck's classification พบว่า ถ้า tumor อยู่ที่ mucosa/
submucosa โดยไม่มี invasion ของ muscularis propria จะมี CEA สูงแค่ 30-
40% เท่านั้น แต่ถ้า tumor กระจายออกไปนอกลำไส้ ค่า CEA ก็ยังสูงขึ้น
ตามลำดับ

ในผู้ป่วยที่มี localized primary tumor โดยยังตรวจไม่พบ metastasis แต่มี
ค่า CEA สูงมาก จะพบว่า มี recurrence สูงกว่าผู้ป่วยที่มี CEA ไม่สูงมาก โดย
เชื่อว่าจะเกิด spreading เป็น micrometastasis ไปตั้งแต่แรก

- b. CEA as a prognostic for recurrence : เมื่อพบว่าค่า CEA ที่สูงสัมพันธ์โดยตรง
กับ advanced stage ของ colorectal cancer ได้มีการพยายามนำค่า pre-op CEA ที่
สูง มาเป็นตัวบ่งชี้ถึงโอกาสที่จะเกิด recurrence หลังผ่าตัด เพื่อเป็นการพยากรณ์
โรค และเป็นข้อพิจารณาข้อหนึ่งในการให้ adjuvant therapy ร่วมด้วย เช่น พบว่า
ในผู้ป่วย Stage II ที่มีค่า CEA >5.2ng/ml มีโอกาสเกิด recurrence สูงกว่าผู้ป่วยใน
ระยะเดียวกันที่มีค่า CEA ปกติ ถึง 1.6-3.2 เท่า³ ดังนั้น มักนำค่า CEA ที่สูงก่อน
ผ่าตัด มาเป็นข้อพิจารณาในการให้ post-operative adjuvant therapy ร่วมกับ
อาการทางคลินิกของผู้ป่วยด้วย มีรายงานสนับสนุนว่า ถ้าค่า CEA ก่อนผ่าตัดสูง
มีโอกาasจะเกิด recurrence มากกว่า

เช่น รายงานผู้ป่วย 261 ราย พบว่า ค่า CEA > 5 ng/ml มีโอกาสเกิด recurrence
มากขึ้น ถ้า CEA > 15ng/ml จะมี disease survival ลดลงโดยไม่เกี่ยวกับ Stage ของผู้ป่วย
หรืออีกรายงานที่พบว่าศึกษาเฉพาะ colon cancer ที่มี nodes positive ถึง 4 nodes พบว่า ค่า
CEA ก่อนผ่าตัด > 5ng/ml มีโอกาสเกิด recurrence ได้ 12% เมื่อเทียบกับ 10% ของกลุ่มที่มี
CEA < 5 ng/ml ดังนั้นในปัจจุบัน เป็นที่ยอมรับแล้วว่า CEA เป็น prognostic factor ตัวหนึ่ง
ได้มีการพิจารณาให้ post-operative adjuvant chemo therapy ในผู้ป่วย colon cancer stage
II ที่มีค่า CEA ก่อนผ่าตัดสูง แต่ยังไม่มีการ RCT clinical trial ที่ศึกษาเปรียบเทียบกันชัดเจน
ในขณะนี้

Assessment of the adequacy of surgical treatment of primary tumor

ภายหลังการผ่าตัด colorectal cancer นั้น ค่า CEA ควรลงหลังการผ่าตัดภายใน 6-8
สัปดาห์ และไม่เกิน 16 สัปดาห์¹

แต่ถ้าค่า CEA ไม่ลดลง บ่งว่าอาจจะมีการผ่าตัดออกไม่หมด หรือเกิด metastasis ไปแล้วตั้งแต่แรก ซึ่งบ่งว่าเป็น poor prognosis

นอกจากนี้พบว่าถ้าก่อนผ่าตัด CEA ไม่สูง และหลังผ่าตัด CEA ไม่สูงด้วย จะมี prognosis เท่า ๆ กับ กลุ่มที่ก่อนผ่าตัด CEA สูง แต่หลังผ่าตัด CEA กลับมาเป็นปกติ ส่วนกลุ่มที่หลังผ่าตัดแล้ว CEA ยังไม่ลดลงสู่ระดับปกติ คือมากกว่า 5ng/ml อยู่ มีโอกาสเกิด recurrence สูงกว่าพวกอื่น ๆ และถ้าหลังผ่าตัดแบบ curative resection tumor แล้ว CEA ยังสูงมากกว่า 5ng/ml ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีโอกาสดังกล่าวเกิด recurrence สูงใน 1 ปีแรก

Detection of recurrence

ประโยชน์ของ CEA ที่มีต่อ colorectal cancer คือเป็น indicator ที่ดีในการบอก early recurrent colorectal cancer หรือ metastatic CA ในระหว่างการ F/U ซึ่งพบว่า ประมาณ 80% ถ้ามีค่า CEA สูงขึ้นจะช่วยเป็นแนวทางในการทำ secondary survey ค่า CEA ที่บ่งถึงการเกิด recurrence มักเป็นแบบ progressive rising ของ CEA คือค่าจะค่อย ๆ สูงขึ้นเรื่อย ๆ โดยค่า CEA เมื่อเทียบกับวิธีอื่น ๆ เช่น CXR, BE แล้วพบว่า detect การเกิด recurrence ได้เร็วโดยเฉลี่ยประมาณ 3 เดือน และยังเป็นตัวบ่งชี้การเกิด liver metastasis ได้เร็วกว่าการตรวจด้วยวิธีอื่น ๆ ทั้งหมด ถ้าค่า CEA ค่อย ๆ สูงขึ้นช้า ๆ มักเกิด local recurrence แต่ถ้าค่าสูงขึ้นรวดเร็วมักเป็น metastasis

ดังนั้น sensitivity ของ CEA ต่อการเกิด recurrence ประมาณ 80% และ specificity ประมาณ 90% โดยพบก่อนอาการทางคลินิกตั้งแต่ 12-30 สัปดาห์ ดังนั้นถ้าพบว่าผู้ป่วยมี CEA สูงขึ้นต้องรีบ investigate เพื่อหาตำแหน่งของ recurrence/metastasis เพื่อที่จะสามารถทำการผ่าตัด curative resection ได้

มีรายงานว่าพบผู้ป่วยที่ตรวจติดตาม CEA level ทุก 1-2 เดือน และนัดมา secondary local survey เมื่อ CEA > 11ng/ml ถึงแม้ตรวจไม่พบว่ามี recurrence/metastasis จะมี survival ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น ๆ การทำ second look เมื่อ CEA > 11ng/ml สามารถพบ tumor recurrence ได้ถึง 60% และยังมี 5 year survival ที่ดีกว่า (39% เทียบกับ 28%)

มีรายงานการผ่าตัดผู้ป่วย recurrence colorectal cancer 400 คน โดยศัลยแพทย์ 37 คน พบว่าโอกาสที่จะ curative resectability เมื่อ CEA < 11ng/ml โดยไม่คำนึงว่าผู้ป่วยจะมีอาการทางคลินิกหรือไม่ คือแพทย์พบว่าถ้า CEA มี progressive rising ขึ้นเรื่อย ๆ และ complete work up แล้วไม่พบตำแหน่งของ recurrence/metastasis ควรทำ 2nd look operation

แต่ถ้าทำ 2nd load operation แล้วยังไม่พบ ควร F/U ผู้ป่วยไปเรื่อย ๆ โดยพบว่า 2/3 ของผู้ป่วยจะตรวจพบตำแหน่งของ recurrence ภายในเวลา 6 เดือน

ในปี ค.ศ. 2000, The American Society of Clinical Oncology(ASCO), European group of tumor marker(EGTM) และ The national library of biochemistry(NACB) recommend ให้ตรวจ CEA ทุก 2-3 เดือน เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี ในผู้ป่วย colorectal cancer stage II /III ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่มักมี recurrence

National constitute consensus of USA สรุปว่า CEA เป็น non-invasive technique ที่ดีที่สุดในการติดตามผู้ป่วย colorectal cancer หรือเพื่อค้นหาการเกิด disseminated recurrence

CEA in detection of organ metastasis

ในผู้ป่วย metastasis CA colon และกำลังได้รับการรักษาด้วย chemo therapy พบว่าประมาณ 85% ของผู้ป่วยที่มี CEA สูงกว่าปกติ หรือระดับของ CEA มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อโรคได้ดีพอสมควร โดยที่ถ้าค่า CEA สูงขึ้นติดต่อกัน 2-3 ครั้งก็มักจะบ่งบอกว่าโรคแย่ลง และสามารถที่จะพิจารณาหยุดการรักษาได้โดยที่อาจไม่จำเป็นต้องทำการตรวจ X-ray เพิ่มเติมได้

ในการตรวจติดตามเพื่อดู liver metastasis แนะนำให้ใช้ CEA เพียงอย่างเดียว โดย CEA จะ detect ได้ด้วย sensitivity 86%, specificity 60%, accuracy 79% และพบว่า sensitivity & level จะสูงมากเป็นพิเศษในกรณี liver metastasis แต่จะไม่สูงมากเท่าใน local recurrence หรือ lung metastasis

สรุปว่าการส่ง LFT มีความจำเป็นเพื่อหาสาเหตุของ CEA ที่สูงว่าไม่ได้มาจากทางเดินน้ำดี หรือตับ ไม่ได้มาจาก recurrence /metastasis โดยเฉพาะในรายที่ CEA สูงจาก hepatotoxic ของการให้ adjuvant chemotherapy ซึ่งพบได้ 21% โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี AFP, bilirubin, aminotransferase สูงร่วมด้วย

สรุป :

- 1) ค่า CEA ในเลือดที่สูงขึ้นมากในคนปกติที่ไม่มีอาการนั้น ไม่มีนัยสำคัญพอที่จะบ่งชี้ว่าเป็น cancer และมักมีสาเหตุมาจากอย่างอื่นมากกว่า โดยเฉพาะถ้าสูงมากอาจบ่งถึงทางเดินน้ำดีร่วมด้วยถ้า investigate ทุกอย่างแล้วไม่พบ แนะนำว่าควรติดตามผู้ป่วยต่อไปเรื่อย ๆ

- 2) ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น colorectal cancer แล้วค่า CEA ที่สูงก่อนผ่าตัดจะบ่งถึง advance stage และมีโอกาสเกิด recurrence สูง เมื่อผ่าตัดแล้ว ค่า CEA ควรลดลง ถ้าไม่ลดลงแสดงว่าการผ่าตัดไม่ complete หรือได้มี metastasis แต่แรกแล้ว
- 3) ในการติดตามถ้าค่า CEA สูงขึ้นเรื่อย ๆ มักบ่งว่าเกิด recurrence ถ้าได้ทำการ investigate แล้วทุกอย่างไม่พบตำแหน่งของ recurrence ให้พิจารณาทำ 2nd look operation เมื่อ CEA >11ng/ml



CA 19-9

เป็น glycoprotein-murine monoclonal antibody และ Intracellular adhesion molecule ที่สามารถตรวจพบได้ในมะเร็งหลายชนิดโดยทำหน้าที่เป็นตัวต้าน colon carcinoma cell line เพื่อ detect สาร monosialoganglioside ที่พบใน GI adenocarcinoma ใน circulatory system of mucin producing cancer เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ 20-40%⁷, มะเร็งตับอ่อน 71-93% และท่อน้ำดี มะเร็งกระเพาะอาหารหรือแม้แต่มะเร็งของรังไข่ เป็นต้น (ในประชากรทั่วไป 5-10% ขาด enzyme ที่จะสร้าง CA 19-9)¹⁷ ดังนั้นจึงไม่มีความจำเพาะต่อโรคใดโรคหนึ่ง เช่นเดียวกับ marker ตัวอื่น ๆ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า ระดับของ CA 19-9 จะมีความผิดปกติได้บ่อยที่สุดในคนไข้โรคมะเร็งของตับอ่อนและท่อน้ำดี คือ sensitivity/specificity 80-90% และ 60-70 % ตามลำดับ จึงใช้มากที่สุดในกรณีนี้ นอกเหนือจากมะเร็งของอวัยวะต่าง ๆ แล้ว ยังมีภาวะอื่นที่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น ภาวะที่ตับมีการทำงานผิดปกติ ภาวะดีซ่านและที่สำคัญคือ การอักเสบของระบบท่อน้ำดีและตับอ่อน แต่ค่ามัก < 1,000 unit /ml²¹ ดังนั้น CA 19-9 จึงไม่สามารถที่จะใช้ screening /diagnostic เนื่องจากมี positive predictive value < 1%¹⁷ ยกเว้นในรายที่มีอาการ และตรวจพบทางรังสีสงสัยว่าจะเป็น ซึ่งในกรณีนี้ค่า CA19-9 ที่มีระดับสูงมาก (> 100-120 ng/ml) จะช่วยทำให้การวินิจฉัยทำได้ด้วยความแม่นยำยิ่งขึ้นก่อนที่จะมีการตัดชิ้นเนื้อไปพิสูจน์ ค่า CA19-9 ที่ > 1,000 ng/ml นั้นมักบ่งถึงโรคที่ไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ โดยมี sensitivity 97% และพบว่า CA19-9 ที่ > 1,000 ng/ml มักมี metastasis แล้ว และถ้าหลังผ่าตัดค่า CA19-9 ไม่กลับสู่ปกติพบว่าผู้ป่วยจะมีอัตราการอยู่รอดต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีค่ากลับสู่ปกติ และเหมือนกับในกรณีของ CEA ใน CA colon⁶

ระดับหลังผ่าตัดจะช่วยบอกโอกาสของการกลับเป็นซ้ำ ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการนานถึง 2-5 เดือน แต่ประโยชน์ในแง่ของ CA 19-9 จริง ๆ แล้วมีค่อนข้างน้อย เพราะสำหรับมะเร็งตับอ่อนนั้น เราแทบจะไม่มีการรักษาที่ได้ผลดี ที่จะยืดชีวิตผู้ป่วยได้เมื่อพบว่า มี recurrence ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้เจาะ CA 19-9 เป็น routine ในการติดตามผู้ป่วยหลังการผ่าตัด¹⁷

ใน asymptomatic population ที่ > 40 ปี มี CA 19-9 ที่เพิ่มได้ 0.4%, 80 % เป็น false positive results²¹ แต่ในคนที่มีอาการ มี 4.3% ที่มี CA 19-9 ที่เพิ่มได้, 66.6 % เป็น false positive results

ส่วนการใช้ในมะเร็งอื่น ๆ นั้น ยังไม่มีบทบาทที่ชัดเจนเท่าใดนัก ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ CA 19-9 เป็น marker อีกตัวหนึ่งที่มีการตรวจติดตาม ทั้งในการหา recurrent ,relapse , monitor response rate แต่พบว่ามีค่าต่ำกว่า CEA มาก จึงไม่แนะนำ



AFP(alpha fetoprotein)

เป็น oncofetal glycoprotein ที่ผลิตจาก fetal liver และ yolk sac ในภาวะตั้งครรภ์ที่ 12 weeks มี peak concentration 3 mg/ml และถูกปล่อยออกมาใน circulation อย่างทันที half life 3.5 วัน ค่าปกติในผู้ใหญ่ < 20 ng/ml ในคนปกติอาจตรวจพบปริมาณเล็กน้อยที่ผลิตจากตับและทางเดินอาหารได้

AFP เป็น marker ที่สำคัญในการ screening/diagnosis hepatocellular carcinoma การเพิ่มของ AFP อาจเรียกได้ว่าเป็น the single most discriminating laboratory test indicative of malignant disease now available โดยเฉพาะ high risk population ที่ใช้ในการ screening for hepatocellular carcinoma นอกจากนี้สามารถวัดระดับ AFP ที่สูงกว่าปกติได้ในผู้ที่การทำงานของตับบกพร่อง โดยเฉพาะกลุ่ม hepatitis, cirrhosis, ataxia-telangiectasia, hereditary tyrosinosis ซึ่งระดับ AFP จะขึ้น ๆ ลง ๆ ได้ตาม activity ของโรค (40-500 ng/ml) นอกจากนี้ในเพศหญิงต้อง exclude ภาวะตั้งครรภ์ ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของ AFP สูงได้บ่อย (related spinal cord defect / other abnormalities)²² สำหรับในโรคมะเร็งมีอยู่ 2 อย่างที่มักสร้าง AFP สูง ได้แก่ hepatoma และ germ cell tumor (nonseminoma) นาน ๆ ครั้งจะพบ AFP ที่สูงมาจาก liver metastasis หรือจาก มะเร็งของทางเดินอาหารอื่น ๆ ได้ เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร หรือ cholangiocarcinoma เป็นต้น

จากการศึกษา randomized controlled trials พบว่าการนำเอา AFP มาใช้เพื่อ screen ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดมะเร็งตับนั้นยังไม่มีข้อยุติที่แน่นอนเกี่ยวกับ benefit ในการลดอัตราการตายจากโรค

นอกจากนี้พบว่า การใช้ AFP เพียงอย่างเดียวไม่ไวพอ โดยเฉพาะการตรวจหาก้อนมะเร็งที่เล็กกว่า 2-3 ซม. ซึ่งยังผ่าตัดได้ หากใช้ค่า cut off <20ng/ml จะมีความผิดพลาดถึง 25-50% c และมี false positive สูง จากการทำงานของตับที่ผิดปกติในผู้ป่วยกลุ่มนี้อีกด้วย

ดังนั้นถ้าเป็นไปได้ควรจะตรวจควบคู่ไปกับ ultrasound abdomen เป็นระยะ ๆ ทุก 3-6 เดือน ในกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี chronic hepatitis และ cirrhosis ไม่ว่าจากสาเหตุใดก็ตาม ซึ่งวิธีนี้พบว่าสามารถวินิจฉัย subclinical hepatoma ที่ resectable ได้ถึง 50% และมีอัตราการอยู่รอดนานกว่ากลุ่มที่เริ่มรักษาเมื่อมีอาการแล้ว

ผู้ป่วยที่มีก้อนในตับ และมี Underlying cirrhosis ถ้ามีระดับ AFP >400-500 ng/ml สามารถให้การวินิจฉัย hepatoma โดยที่อาจจะไม่จำเป็นต้องตัดชิ้นเนื้อมาพิสูจน์ก็ได้²² ในรายที่สามารถผ่าตัดได้ หลังการผ่าตัดระดับ AFP จะลดลงอย่างรวดเร็ว และเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำ ระดับมักจะสูงขึ้นอีกครั้ง ซึ่งสามารถนำมาใช้เป็นตัว monitor recurrence ได้ แต่ปัญหาที่เกิดขึ้นคือมีการกลับเป็นซ้ำขึ้น เรามักไม่ค่อยมีการรักษาที่ดีพอที่จะยืด survival จึงไม่แนะนำให้ใช้เป็นข้อบ่งชี้ในการส่งเพื่อติดตามผู้ป่วยหลังผ่าตัด

นอกจากมะเร็งตับแล้ว AFP ยังมีประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งของลูกอัณฑะ ร่วมกับ marker อีกตัวคือ beta HCG โดย AFP จะมีระดับสูงขึ้น เฉพาะทางกลุ่มที่เป็น nonseminoma ชนิดที่มี yolk sac และ embryonal component เท่านั้น

ส่วน beta HCG อาจจะพบได้ ทั้งใน seminoma และ nonseminoma ระดับของ beta HCG และ AFP สามารถบอกพยากรณ์โรค เราสามารถใช้ markers ทั้งสองนี้เพื่อติดตามผลการรักษาและยังใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งเป็นโรคที่มีการรักษาได้ดีมาก แม้จะเป็น advanced stage แล้วก็ตาม

ตาม guideline of EGTM(Europe group of tumor marker), IGCCCG(International germ cell cancer collaborative group), AJCC(American joint committee on cancer), UICC(Union internationale contre le cancer) confirm pronostic value of AFP, HCG ว่า pretreatment marker concentration มีผลต่อ prognosis เหมือนกัน²³ และ posttreatment ที่ช่วยในเรื่องการประเมินการตอบสนองต่อ chemotherapy¹⁸ คือถ้ามีการลดลงของ tumor marker อย่างรวดเร็วภายใน 6 สัปดาห์แรกของการให้ chemotherapy จะช่วย predicted ถึงการมีโอกาสเกิด relapse of disease ได้ภายในเดือนถัดไปของการรักษา

และควรติดตามการรักษาต่อทุก 1 เดือนภายใน 1 ปี แรกของการรักษาทุก 2 เดือน ภายใน 2 ปี แรกของการรักษา,ทุก 3 เดือนภายใน 3 ปี แรกของการรักษา

CA 15-3

เป็น mucin like glycoprotein ที่ตรวจพบได้บนเซลล์ของมะเร็งเต้านม ค่าปกติคือ 0-25 u/ml แต่มีผู้ป่วยปกติจำนวน 5% ที่มีค่าสูงได้ ที่เหลือ 17% เป็นกลุ่ม benign breast disease แต่ระดับมักไม่เกิน 50 u/ml ส่วนในกลุ่มของผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติพบว่า 40-60% มี CA15-3 ที่สูงผิดปกติได้ แต่มักไม่เกิน 100 u/ml ส่วนในกลุ่มของมะเร็งชนิดอื่น ได้แก่

- 50-70% มะเร็งรังไข่
- 61% มะเร็งลำไส้ใหญ่
- 50% มะเร็งถุงน้ำดี
- 44% soft tissue sarcoma
- 38% มะเร็งตับอ่อน
- 22% มะเร็งต่อมไทรอยด์
- 26% มะเร็งปอด

โดยทั่วไประดับของ CA 15-3 จะขึ้นกับ stage ของโรคที่เป็น จากการศึกษพบว่า ถ้าค่า CA15-3 > 25u/ml : 5% stage I, 20% stage II , 32% stage III , 95% stage IV ดังนั้นจึงไม่เหมาะที่จะเป็น screening test หรือการวินิจฉัยที่ดีพอ ในขณะที่การตรวจร่างกายและ mamogram มีความแม่นยำถึง 60-70%¹⁰

อย่างไรก็ตาม ได้มีการนำเอา CA 15-3 มาใช้ในการ monitor ผู้ป่วยหลังผ่าตัดเต้านม เพื่อที่จะพยายามหา recurrence ได้ถึง 67-75% ก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการถึง 2-9 เดือน แต่จะมีผลบวกลงได้ 8%

มีหลายรายงานกล่าวถึงการใช้ CA 15-3 และ BR 27.29 ว่าเป็น new serum tumor markers ที่ดีที่สุดใน breast cancer แต่มีข้อจำกัดในการเป็น screening test และมี low outcome benefit /low sensitivity in early disease^{11,23}

อย่างไรก็ตามแม้ในกลุ่มที่ detect ได้ก่อน เมื่อมี CA15-3 สูง มักพบว่ากลุ่มนี้มักมี distance metastasis แล้ว จึงไม่แนะนำให้ใช้ในการติดตามผู้ป่วยหลังผ่าตัดเต้านม

ASCO ,EGTM แนะนำให้ใช้ CA 15-3 และ BR 27.29 ร่วมกันทั้งสองค่าในการ monitor ร่วมกับอาการแสดงของผู้ป่วย ca breast^{3,23}

ส่วนการใช้ CA 15-3 ในการดูการตอบสนองนั้นนับว่ามีความสัมพันธ์กัน แต่พบว่ามี 34% ที่ติดตาม CA 15-3 แล้วมีค่าสูงขึ้นทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยยังตอบสนองต่อการรักษาดีอยู่ ดังนั้น ca 15-3 จึงเป็นได้แค่ดัชนีชี้วัดที่ใช้ช่วยติดตามผลการรักษาเท่านั้น¹⁰ ร่วมกับว่าเรามีวิธีอื่นที่สามารถตรวจได้แม่นยำและมีราคาถูกกว่า เช่น CXR ทำให้ประโยชน์ไม่มากนักในการทำไปจึงไม่นิยม แต่ในกรณี bony metastasis ซึ่งประเมินได้ยากจากอาการ การใช้ระดับ CA 15-3 เป็นดัชนีที่ง่ายที่สุดในการประเมินคนไข้กลุ่มนี้ร่วมกับอาการของผู้ป่วย แต่ท้ายสุดยังต้องการ confirm ด้วยวิธีการอื่น ๆ ด้วยในกรณีที่ค่าของ ca 15-3 มีระดับที่สูงขึ้นหลังการรักษา



PSA

เป็น serine protease ที่พบใน prostatic ductal cell ในบรรดา serum tumor marker ที่มีในปัจจุบัน PSA เกือบจะจัดว่าเป็น ideal tumor marker เนื่องจากมีความจำเพาะต่อเซลล์ของต่อมลูกหมากมาก แต่อย่างไรก็ตามมันไม่ใช่ marker ที่จำเพาะต่อต่อมลูกหมากเพียงอย่างเดียว เพราะสามารถตรวจพบได้ในภาวะอื่น เช่น BPH, prostatitis เป็นต้น คือคนที่มี BPH อาจมีค่า PSA สูงกว่าปกติพบได้ถึง 20-50 % (โดยทั่วไปค่าปกติอยู่ที่ 4-10nl/ml) ในขณะที่เดียวกันคนที่เป็นมะเร็งต่อมลูกหมากที่จำกัดอยู่เฉพาะในต่อมสามารถมี PSA ปกติได้ถึง 25-45%¹⁴

ดังนั้นจึงไม่ใช่ screening test ที่ดีในรายทั่ว ๆ ไป แต่จะแนะนำให้พิจารณาเป็นราย ๆ ไป ข้อมูลในปัจจุบันแนะนำว่าให้ตรวจ PSA ร่วมกับการตรวจ digital rectal examination ของ prostate gland และควรเจาะเลือดก่อนทำการ PR เนื่องจากการตรวจดังกล่าวทำให้ระดับของ PSA ขึ้นสูงกว่าที่ควรได้^{14,15,20} ส่วนการ screening Ca prostate แนะนำว่ายังไม่ควร screen เป็น routine แต่ควรเลือกใช้เป็นราย ๆ ไปเนื่องจากจนถึงปัจจุบันนี้ยังไม่มีข้อมูลโดยตรงที่บ่งบอกว่าการ screen ด้วย PSA สามารถลดอัตราการตายของโรคมะเร็งลงได้และควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยในรายที่มี PSA สูงด้วยถึงผลข้างเคียงจากการทำ prostatectomy, radiation

อย่างไรก็ตามพบว่า PSA มีความสัมพันธ์กับ local advanced disease และ distant metastasis²⁴ เมื่อ PSA > 4-10 ng/ml พบว่ากลุ่มนี้จะมี 50% ที่มี extraprostatic involvement และถ้า PSA > 20 ng/ml เกือบ 80% ที่ไม่ใช่ organ confined disease¹⁹ นอกจากนี้ยังสามารถใช้ PSA ร่วมกับ degree of differentiation ในการตัดสินใจส่งตรวจพิเศษได้ด้วย เช่น PSA < 20-25 ng/ml แทบไม่มีความจำเป็นต้องทำ bone scan เพราะมี bone metastasis rate < 1 %²⁴

ยกเว้นในกรณีผู้ป่วยที่เป็น high grade tumor และขนาดใหญ่หรือมี invasion ของ seminal vesicle

ซึ่งพบว่า ใน semino vesicle group แม้มี PSA < 10 ng/ml ก็ตาม สามารถมี bony metastasis ได้พอควร และถ้า PSA < 20-25 ng/ml การทำ CT ไม่ได้ช่วยในการประเมิน stage มาก

หลังการรักษา ca prostate ควรมีการ monitor PSA level ทุก 6 เดือนจนถึง 5 ปี และหลังจากนั้นตามด้วยทุก 1 ปี²⁵

หลังจากทำการรักษา PSA จะกลับลงสู่ปกติโดยรวดเร็ว โดยเฉพาะการผ่าตัด แต่หากเป็นการฉายแสง PSA จะลดลงอย่างช้า ๆ อาจนานถึง 12-18 เดือน กว่าที่จะถึงระดับต่ำสุดและคงที่ และเราสามารถเฝ้า PSA เป็นตัว monitor การกลับเป็นซ้ำได้เป็นอย่างดี ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยมี metastasis และกำลังรับการรักษาสามารถใช้ PSA เป็นตัวติดตามการรักษาได้อย่างดีเพราะผู้ป่วยเหล่านี้มักมี bony metastasis ซึ่งประเมินได้ยาก เนื่องจากยังไม่สามารถตกลงได้แน่นอนว่าจะ cut off ที่ PSA 50-80% ในการตัดสินใจว่าตอบสนองหรือไม่ จึงจำเป็นต้องประเมินผู้ป่วยจากลักษณะทางคลินิกอื่น ๆ ประกอบด้วย เช่น pain score, ปริมาณยาแก้ปวดที่ผู้ป่วยต้องการ เป็นต้น

Cancer antigen 27.29

เป็น monoclonal antibody ต่อ glycoprotein(muc1) ที่พบได้ใน apical surfaceของ epithelial cell ปกติ , ค่าปกติอยู่ที่ 38 unit/ml ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับ ca breast, ระดับสามารถเพิ่มขึ้นได้ในภาวะ benign condition ของ breast, liver, kidney แต่ถ้ามากกว่า 100 unit/ml มีโอกาสเป็น malignancy เพิ่มขึ้น

ค่า Ca 27.29 เพิ่มขึ้นประมาณ 1/3 ของ early stage breast cancer (stage I,II) และ 2/3 ใน late stage breast cancer(stage III/IV)

เนื่องจาก ca 27.29 มีค่า predictive value ที่ต่ำใน early stage breast cancer ดังนั้นจึงไม่นิยมในการ screening หา ca breast



สรุป

ในปัจจุบันการตรวจหาระดับ serum tumor marker ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเป็นการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่มีประโยชน์มากในการติดตามผลการรักษาหลังการผ่าตัด การให้ยา เคมีบำบัด ทำให้แพทย์สามารถทำนายประสิทธิภาพของการรักษาและการเกิด tumor recurrence ได้แม่นยำขึ้นแต่ประโยชน์ดังกล่าวจะสามารถใช้ได้เฉพาะในรายที่ผู้ป่วยมีระดับของ tumor marker สูงกว่าปกติตั้งแต่ก่อนการรักษา

การใช้ tumor marker บางชนิดเพื่อเป็น screening test ในการค้นหามะเร็งในระยะเริ่มแรกก่อนมีอาการนั้นทำได้เฉพาะใน high risk group แต่ไม่สามารถใช้ในกลุ่มประชากรปกติได้

References

- 1) Bates S ,Longo D.Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. Semin Onco 1987;14:102-38
- 2) Gohaga j et al.Prostate cancer screening in prostate, colorectal and ovarian cancer screening trial of the national cancer institute. J Uro 1994;152(part 2):1905-9
- 3) Amercian society of clinical oncology.Clinical practice guideline for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer.J Clin Oncol 1996;14:2843-77
- 4) Amercian society of clinical oncology .1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer.J Clin Oncol 1998;16:793-5
- 5) Amercian society of clinical oncology.2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer.J Clin Oncol 2001;15:1865-1878
- 6) Nekayama t, .Ca 19-9 as a predictor of recurrence in patient with colorectal cancer.J Surgical Oncol 1997;66:238-43.
- 7) Thomas W.Failure of Ca 19-9 to detect asymptomatic colorectal cancer.Br J Cancer 1991;63:975-6.
- 8) Sugahara K.Serum alpha fetoprotein and resection of primary hepatic cancer.Arch Surg 1973 ;106:63-5.
- 9) International germ cell cancer collaboration group.international germ cell consensus classification :A prognosis factor –based staging system for metastatic germ cell tumor .J Clin Oncol 1997;15:594-603.
- 10) Safi f.The value of tumor markers Ca 15-3 in diagnosis and monitoring breast cancer.Cancer 1991;68:574-82.
- 11) Chan DW .use of truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patient with stage II /III disease.J Clin Oncol 1997;15:2322-8.
- 12) Gion M.comparison of the diagnostic accuracy of ca 27.29 and ca 15.3 in primary breast cancer.Clin Chem 1999;45:630-7.
- 13) Fletcher rh .Carcinoembryonic antigen .Ann Intern Med 1996;104:66-73.

- 14) Prostate –specific antigen (PSA) .American Urological association (AUA).oncology 2000;14:267-72,277-8
- 15) Catalona WJ .Comparison of DRE and serum PSA in early detection of prostate cancer.Result of multicenter clinical trial of 6,630 mens.Juro 1994;151:1283-90.
- 16) Bruinvels DJ.Follow up of patient with colorectal cancer.a meta-analysis.Ann Surg 1994 ;219:174-82.
- 17) Kim HJ,Kim MH,et al.A new strategy in for the application of Ca 19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer:analysis using a receiver operating characteristic curves.Am J Gastroenterol 1999;94:1941-6.
- 18) Mazumdar M .Predicting outcome of chemotherapy in patient with germ cell tumor :the value of rate of decline of HCG and AFP during therapy.J Clin Oncol 2001;19:2534-41.
- 19) Catalona WJ .Detection of organ confined prostate cancer is increase through PSA – based screening .JAMA 1993;270:948-54
- 20) Crawford ED .The effect of digital rectal examination on prostate –specific antigen level .JAMA 1992 ;267:2227-8.
- 21) Steinberg W.The clinical utility of the CA 19-9 tumor associated antigen.Am J Gastroenterol 1990;85:350-5.
- 22) Johnson PJ.The value of serum AFP estimation in the diagnosis and management of HCC .Clin Liver Dis 2001;5:145-59
- 23) Fleiser M.Practice guidelines and recommendations for use of tumor markersin clinic.Tumor Markers 2002:33-63.AACC P ress Chicago.
- 24) Osterling JF.The use of PSA in stating patient with nearly diagnosis prostate cancer.JAMA1993;269:57-60.
- 25) Millikan R.Update of the NCCN guidelines of treatment of prostatic cancer.Oncology 1997;11(11A):180-93.
- 26) Witliff JL.Guideline for the analytical performance and clinical utility of tumor markers 1998 NACB Rye Brook,NY.
- 27) Scottish intercollegiate guideline network(SIGN).Management of adult testicular germ cell tumor 1998 SIGN Edinburgh

- 28) Yarbrow JW. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. Cancer 1999;86:2436-2446.
- 29) Association of clinical biochemists in Ireland. guideline for the use of tumor markers, 1999. (www.iol.ie/~deskenny/acbi.html) (accessed May 2002)
- 30) European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of testicular seminoma. Ann oncol 2001;12:1217-8 (www.esmo.org/reference/seminoma.htm) (accessed May 2002).
- 31) European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of mixed or non-seminomatous germ cell tumors (NSGTC). Ann oncol 2001;12:1215-6. (www.esmo.org/reference/nonseminoma.htm) (accessed May 2002)
- Ann oncol 2001;12:1217-8 (www.esmo.org/reference/seminoma.htm) (accessed May 2002).