

## ปัจจัยช่วยพยากรณ์โรคและบ่งบอกการตอบสนองต่อการรักษาในโรคมะเร็ง (Prognostic and Predictive Markers in Cancers)

อาจารย์ผู้บรรยาย อ.นพ.วิริยะ แก้วกังสดาล

เรียบเรียงโดย พญ.อนาลया กอสกุล

ผู้ควบคุม อ.นพ.ปัญญา ทวีพรเดช

การรักษามะเร็งตั้งแต่อดีตถึงปัจจุบันมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง หลักการรักษาตั้งแต่อดีตคือการผ่าตัด อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยเพียงร้อยละ 33 เท่านั้นที่จะหายขาดด้วยการรักษาแบบ radical surgery ซึ่งเชื่อว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ในร่างกาย ที่ส่งผลต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrent rate) และอัตราการอยู่รอด (overall survival) ปัจจุบันจึงมีศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์ของโรค เพื่อหาผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์จากการได้ adjuvant therapy มากที่สุด

### Prognostic และ predictive factors

Prognostic factor คือ ปัจจัยที่ช่วยพยากรณ์ธรรมชาติของโรคตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย ปัจจัยที่ดีควรแบ่งกลุ่มผู้ป่วยได้เป็น good prognosis และ poor prognosis ปัจจุบันยังไม่มีปัจจัยใดที่จะแบ่งได้ชัดเจน ขึ้นอยู่กับโรค และความแตกต่างแต่ละบุคคล หากผู้ป่วยอยู่ในกลุ่ม poor prognosis ก็อาจได้ประโยชน์จากการได้ adjuvant therapy

Predictive factor คือ ข้อมูลที่ช่วยบ่งบอกถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่จำเพาะของผู้ป่วย เช่น ถ้ามีการรักษาแบบใหม่ๆ จะเป็นตัวบ่งบอกว่า คนไหนมี response ต่อการรักษาที่ดี เพื่อเป็นตัวแยกคนไข้ให้เป็นกลุ่มๆ จากการค้นพบทั้ง prognostic และ predictive factors แนวคิดเรื่องการรักษามะเร็งจึงเปลี่ยนจากแนวคิด "One size fits all" เป็นการแพทย์เฉพาะเจาะจง (personalized medicine) กล่าวคือการรักษาที่จำเพาะและเหมาะสมต่อผู้ป่วยแต่ละคนโดยผู้ป่วยจะได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษาและลดผลเสียของการรักษาที่ไม่ได้ประโยชน์

### การนำปัจจัยไปใช้ทางคลินิก

TNM staging เป็นตัวอย่างของ prognostic factor ที่นิยมมากในปัจจุบันเป็นการบรรยาย morphology ของมะเร็ง แบ่งเป็น ขนาดและการลุกลามของก้อนมะเร็ง (tumor status), การกระจายไปต่อมน้ำเหลือง (nodal status) และการแพร่กระจาย (metastasis)

นอกจากนี้เมื่อมีการศึกษาถึงกระบวนการเกิดมะเร็งในแต่ละชนิด จึงสามารถหาสารหรือโปรตีน ที่เรียกว่า biomarker และมะเร็งมีการสังเคราะห์โปรตีนชนิดเดียวกัน การตอบสนองที่จำเพาะต่อการรักษายังแตกต่างกัน ซึ่งเกิดจากสารประกอบทางพันธุกรรม ดังนั้นการตรวจที่ดีที่สุดในปัจจุบันจึงเป็น genetic testing เช่น การตรวจหา BRCA mutation, mismatch repair gene (MMR), genetic oncotype DX และ Mamma print เป็นต้น ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มี deficient MMR mutation พบว่าการตอบสนองต่อ 5-FU ไม่ดีเท่ากลุ่ม proficient MMR อย่างไรก็ตามการตรวจ genetic testing ยังไม่สามารถทำได้ในทุกสถาบัน การนำ biomarker ไปใช้จำเป็นต้องตรวจสอบความน่าเชื่อถือและ ประโยชน์ความคุ้มค่า คือ analytic validity, clinical validity และ clinical utility

สารบ่งชี้มะเร็ง (tumor marker) คือ สารชีวเคมีหรือเคมีชีวภาพที่สร้างจากเซลล์มะเร็งและหลั่งออกมาในกระแสเลือดหรือสารคัดหลั่ง (biological fluid) ตำแหน่งต่างๆ เช่น ปัสสาวะ น้ำในช่องปอด น้ำในไขสันหลังหรือเนื้อเยื่อมะเร็ง ในปริมาณที่มากพอจนสามารถตรวจได้โดยอาศัยการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความไวสูง สารบ่งชี้มะเร็งบางชนิดเป็นสารที่ไม่พบในเซลล์ปกติ แต่พบในเซลล์มะเร็งโดยตรง บางชนิดเป็นสารที่พบในเซลล์ปกติแต่เมื่อเซลล์มีการเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งจึงพบค่าที่สูงขึ้น แต่เนื่องจากสารบ่งชี้มะเร็งที่มีใช้ในปัจจุบันสามารถพบเพิ่มขึ้นได้ทั้งในเซลล์มะเร็ง, เซลล์ผิดปกติบางระยะและบางครั้งในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งก็อาจไม่มีการเพิ่มขึ้นของสารบ่งชี้มะเร็งนั้นๆ ได้ นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของสารดังกล่าวอาจไม่จำเพาะต่อมะเร็งชนิดนั้นๆ อาจเกิดจากมะเร็งชนิดอื่นๆ หรือเกิดจากภาวะอื่นๆ ที่ไม่ใช่มะเร็งได้

โดยแบ่งออกเป็นกลุ่มต่างๆ ดังนี้

1. เอนไซม์ เช่น acid phosphatase ในมะเร็งต่อมลูกหมาก, alkaline phosphatase ในมะเร็งที่มีการกระจายไปที่กระดูก หรือตับ หรือ มะเร็งกระดูกชนิด osteogenic sarcoma, amylase และ lipase ในมะเร็งตับอ่อน, neuron-specific enolase ในมะเร็งปอดชนิดเซลล์เล็กและมะเร็งสมอง ฯลฯ
2. ฮอรโมน เช่น human chorionic gonadotropin ในมะเร็งชนิด germ cell, calcitonin ในมะเร็งต่อมธัยรอยด์ชนิด medullary cell, serotonin ใน carcinoid tumor, insulin ในมะเร็ง insulinoma
3. ตัวรับสัญญาณ (receptor) เช่น estrogen receptor, progesterone receptor และ epidermal growth factor ในมะเร็งเต้านม
4. โปรตีน เช่น alpha-fetoprotein ในมะเร็งตับและมะเร็งชนิด germ cell, carcinoembryonic antigen ในมะเร็งลำไส้, มะเร็งปอดและมะเร็งเต้านม, prostatic-specific antigen ในมะเร็งต่อมลูกหมาก, CA19-9 ในมะเร็งตับอ่อน, CA125 ในมะเร็งรังไข่, CA15-3 ในมะเร็งเต้านม, beta2-microglobulin ในมะเร็งต่อมน้ำเหลือง, มะเร็งเม็ดเลือดขาวและ multiple myeloma, thyroglobulin ในมะเร็งต่อมธัยรอยด์
5. ดีเอ็นเอ เช่น c-erbB-2 (HER-2) ในมะเร็งเต้านม, Philadelphia chromosome ในมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด chronic myelogenous leukemia, human papilloma virus ในมะเร็งปากมดลูกและมะเร็งบริเวณศีรษะและคอ

คุณสมบัติที่สำคัญของ tumor markers

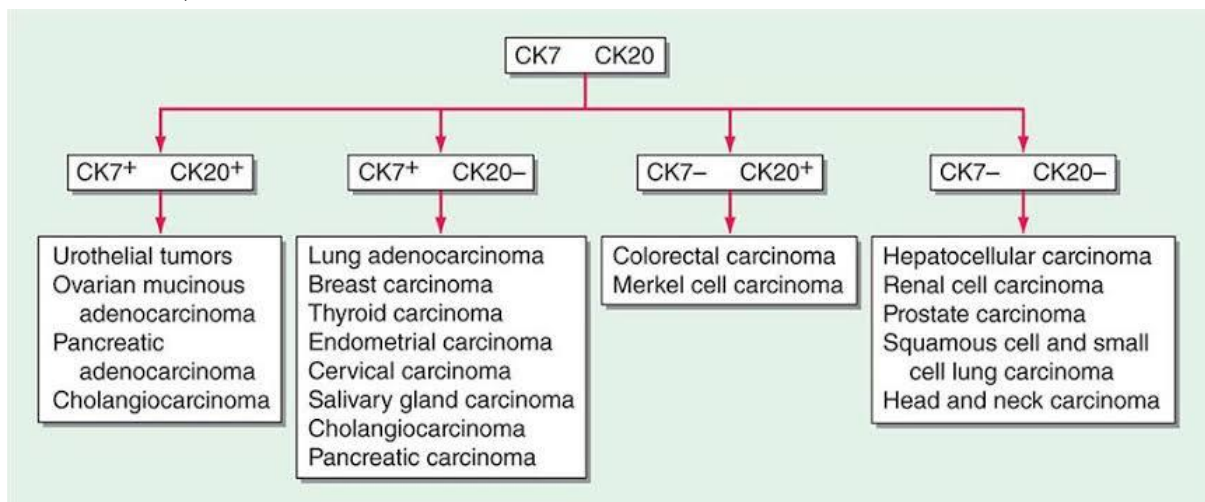
1. Produced and specific by tumor cell คือสารที่เซลล์มะเร็งสร้างขึ้นหรือสารที่ร่างกายสร้างเพื่อตอบสนองต่อกระบวนการการเกิดมะเร็ง และควรมีความจำเพาะต่อความเป็นมะเร็งชนิดนั้นๆ
2. Correlated with tumor burden and sufficient lead time ค่าที่ตรวจได้ควรสัมพันธ์กับระยะและความรุนแรงของโรค รวมไปถึงควรตรวจพบได้ตั้งแต่ระยะที่ไม่มีอาการ (sufficient lead time คือ ระยะเวลาดังแต่การตรวจพบและผู้ป่วยยังไม่มีอาการไปจนเริ่มมีอาการ) เพื่อสามารถให้การรักษได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งมักใช้สำหรับการ screening เช่น prostate specific antigen (PSA) ในมะเร็งต่อมลูกหมาก
3. Measure quantities เป็นค่าที่ตรวจวัดได้จริง และมีหน่วยวัดปริมาตรชัดเจน เพื่อให้เกิดความเป็นมาตรฐานสากล นอกจากนี้แล้วการเก็บอาจมาจากสารคัดหลั่งเช่น เลือด หรือเนื้อเยื่อก่อนมะเร็งเป็นต้น
4. Low false positive rate การตรวจพบว่าผิดปกติควรมีความผิดปกติจริง เพื่อให้กลุ่มประชากรที่ถูกตรวจพบได้รับการรักษาที่เหมาะสมต่อไป
5. Easy to measure ตรวจวัดได้ง่าย และตรวจคุ้มค่า

Tumor marker ที่ดีต้องมีข้อมูลสนับสนุนผ่านการวิจัย และสามารถนำมาใช้ได้จริง มีการประเมินและการตรวจสอบว่าการใช้และไม่ใช้มีผลต่อ outcome ของการศึกษา

Tumor marker ที่ไม่ดี คือไม่ specific พอ, ไม่มี sensitivity พอ, การสูงขึ้นไม่ได้เกิดจากมะเร็งเพียงอย่างเดียว, Poor detectors, เป็นตัว prognosticator ที่ไม่ดี

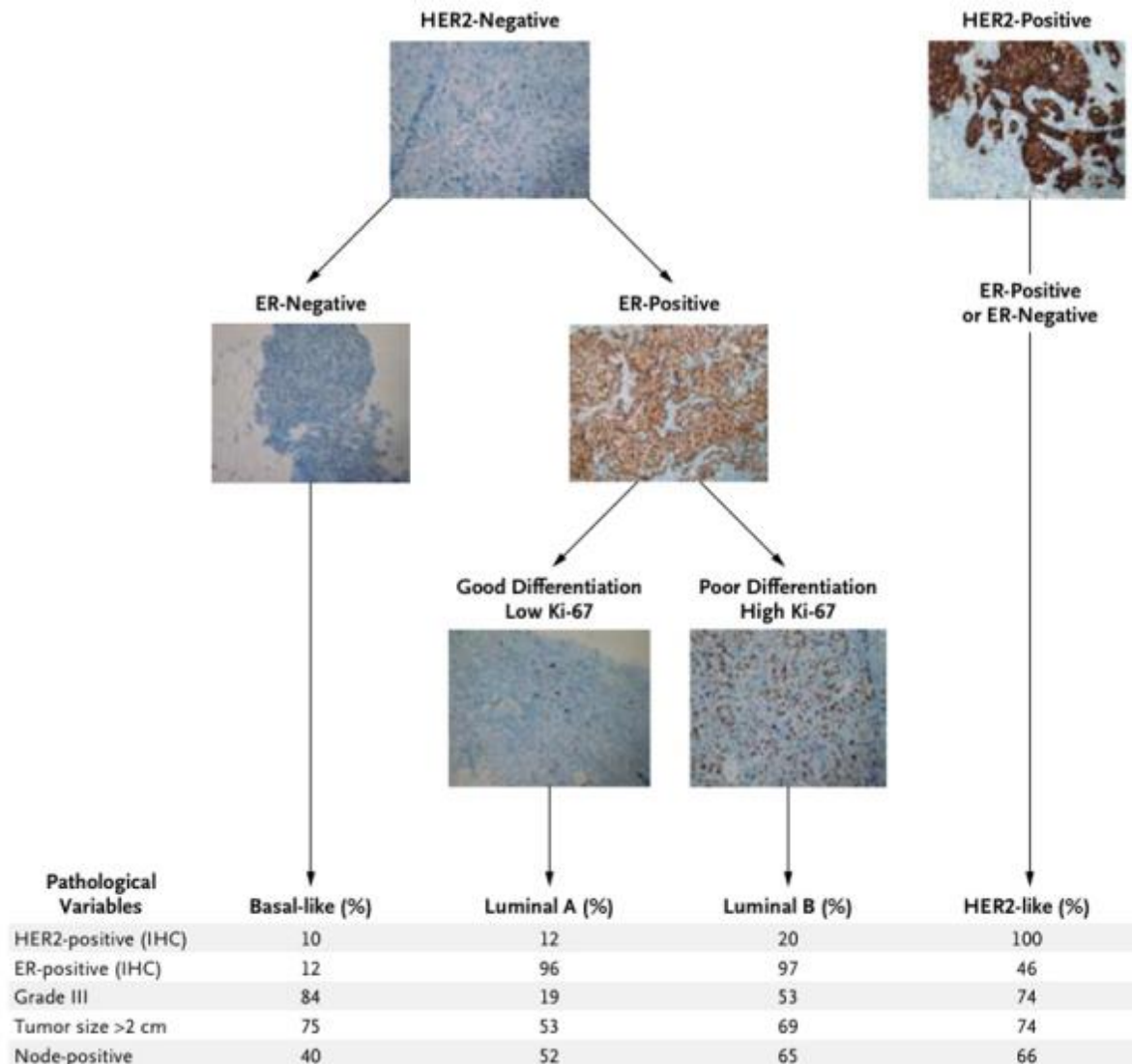
ปัจจุบันเราสามารถนำ tumor marker มาใช้ได้หลายบริบทดังนี้

- Risk categorization คือการหากลุ่มเสี่ยง เพื่อที่จะสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งในอนาคต รวมถึงการคัดกรอง วินิจฉัยหามะเร็งและให้การรักษาอย่างทันท่วงที
- Screening ตัวอย่างเช่น PSA ที่ใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งต่อมลูกหมาก สร้างได้จากทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ต่อมลูกหมากปกติ ดังนั้นการสูงขึ้นของ PSA อาจเกิดขึ้นจากภาวะต่อมลูกหมากอักเสบ (prostatitis) หรือ ภาวะต่อมลูกหมากโต (benign prostatic hyperplasia) ได้ ดังนั้นต้องอาศัย clinical ของผู้ป่วยช่วยในประกอบกับการตัดสินใจ ปัจจุบัน PSA เริ่มคัดกรองในผู้ป่วยชาย อายุมากกว่า 50 ปี โดยตรวจจากผลเลือด ผู้ป่วยที่มีค่า PSA มากกว่า 4 ng/ml ร่วมกับมีอาการทางคลินิกที่สงสัยควรได้รับการตรวจชิ้นเนื้อที่ต่อมลูกหมาก
- Differential diagnosis เพื่อช่วยแยกโรกระหว่าง benign และ malignancy ตลอดจนหาویยะต้นกำเนิดของมะเร็ง ตัวอย่าง เช่น ผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็งกระจายมาบริเวณต่อมน้ำเหลืองรักแร้ แต่ไม่ทราบต้นกำเนิดของมะเร็ง (cancer of unknown primary) ควรได้รับการตรวจชิ้นเนื้อเบื้องต้น ว่าเป็นเซลล์มะเร็งชนิดอะไรก่อนส่งย้อมเพิ่มเติม เช่น ถ้าพบเซลล์มะเร็งประเภท adenocarcinoma ควรส่งย้อม IHC หา CK7 และ CK20 ซึ่งอาจจะสามารถบ่งบอกจุดกำเนิดของมะเร็ง



- Prognosis เป็นการใช้ tumor marker ในการพยากรณ์การดำเนินของโรค กรณีที่ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคที่รุนแรง มีโอกาสกลับเป็นซ้ำหรือตัวโรคแพร่กระจายได้สูง ควรได้รับ adjuvant therapy ตัวอย่างเช่น ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จำเป็นต้องมีการตรวจหาจากชิ้นเนื้อ คือ estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2 receptor และ Ki-67 พบว่าในผู้ป่วยที่มี estrogen receptor positive จะมีพยากรณ์โรคที่ดี โอกาสกลับเป็นซ้ำและแพร่กระจายต่ำในระยะ 10 ปี จึงเรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็น luminal subtype นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มีเฉพาะ HER-2 receptor positive จะมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า และ ถ้าผล tumor marker เหล่านี้เป็นลบทั้งหมด เรียกว่า triple negative จะมีพยากรณ์ของโรคแย่ที่สุด

- Prediction เป็นการบ่งบอกการตอบสนองต่อการรักษาที่จำเพาะ นอกจาก ER แล้ว HER-2 เองก็เป็นตัวบอกการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา antiHER ในมะเร็งเต้านมจะมีผู้ป่วยร้อยละ 15-20 ที่มี HER-2 receptor positive subtype ในอดีตขณะที่ยังไม่มีสารยับยั้ง HER-2 ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคที่แย่งกว่าทั้งพยากรณ์ที่จำเพาะ กลับพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้าน HER-2 มีอัตราการอยู่รอดปลอดภัยโรคมะเร็งสูงขึ้น ส่วนในกลุ่มมะเร็งเต้านมที่ตรวจพบ MMR mutation การได้ยา 5-FU ตอบสนองไม่ดีเท่าที่ควร



- Monitoring disease status เป็นการตรวจติดตามและประเมินผลการรักษา พบว่ามีสารบางชนิดที่สามารถใช้บอกแนวโน้มการแพร่กระจายหรือการกลับเป็นซ้ำของโรคได้ ตัวไปสารเหล่านี้จะมีในปริมาณน้อยหรือเป็นสารที่ไม่พบในเซลล์ปกติแต่พบในเซลล์มะเร็งโดยเฉพาะ ถ้ามีสารที่สร้างจากเซลล์มะเร็งและหลั่งออกมาในกระแสเลือดหรือสารคัดหลั่งเป็นปริมาณที่มากพอ จะสามารถตรวจพบได้ด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการ เมื่อตรวจติดตามสารเหล่านี้แล้วพบค่าที่เพิ่มขึ้นโดยใช้การเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิง (cut-off reference) หลังจากที่อยู่ในเกณฑ์ปกติหลังการรักษา จึงบ่งชี้ว่ามีโอกาสที่โรคมะเร็งจะเป็นซ้ำหรือมีการลุกลาม เช่น carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) และ PSA

CEA เป็น oncofetal antigen ในกลุ่ม serum glycoprotein สร้างจากเซลล์ลำไส้ ตับ และตับอ่อนของทารก ซึ่งพบว่าค่าจะขึ้นสูงผิดปกติในผู้ป่วยมะเร็ง ชนิด adenocarcinoma ของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก, มะเร็งตับอ่อน, มะเร็งเต้านม, มะเร็งปอด, มะเร็งรังไข่, มะเร็งตับ, มะเร็งปากมดลูก, มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ, มะเร็งไต, มะเร็งต่อมธัยรอยด์ (ไม่ได้จำเพาะกับอวัยวะเฉพาะส่วน) และคนปกติสามารถตรวจพบ CEA สูงได้เล็กน้อย ในคนที่สูบบุหรี่หรือหญิงตั้งครรภ์ช่วงไตรมาสที่ 1-2 จากความรู้ดังกล่าว The American Society of Clinical Oncology (ASCO) ปี 2006 ได้นำ CEA มาใช้เป็น tumor marker สำหรับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ในแง่การวางแผนและตรวจติดตามการรักษา โดยพบว่าค่า CEA ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 5 ng/mL มีความสอดคล้องกับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ซึ่งแนะนำให้ตรวจ CEA ก่อนการผ่าตัดเพื่อช่วยบอกระยะของโรค กรณีตรวจติดตาม CEA หลังผ่าตัด 6-8 สัปดาห์แล้วค่าคงที่ไม่ลดลง แสดงถึงรอยโรคที่ยังหลงเหลืออยู่ซึ่งจำเป็นต้องตรวจเพิ่มเติม นอกจากนี้การประเมินการตอบสนองหลังการรักษาด้วยยาและตรวจติดตามการกลับเป็นซ้ำของโรค ควรติดตามระดับ CE ทุก 3 เดือน ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ปี จากนั้นตรวจติดตามทุก 6 เดือน แต่ไม่แนะนำให้ใช้ CEA เพื่อตรวจคัดกรองโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ เนื่องจากมีความจำเพาะ (specificity) ที่ต่ำ ร้อยละ 88 และมีความไว (sensitivity) ที่ต่ำ ร้อยละ 45 ในการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแรก

CA19-9 เป็นการวัด tumor related mucin ใน serum ซึ่งจับกับ monoclonal antibody พบว่าค่า CA19-9 สร้างจากมะเร็งชนิด adenocarcinoma โดยเฉพาะจากตับอ่อนและทางเดินน้ำดี, มะเร็งกระเพาะอาหาร, มะเร็งลำไส้ใหญ่, มะเร็งรังไข่, มะเร็งปอด อาจพบค่าสูงขึ้นในภาวะอื่นที่ไม่ใช่มะเร็ง เช่น การอักเสบหรือติดเชื้อของตับอ่อนและทางเดินน้ำดี

สำหรับมะเร็งตับอ่อนและทางเดินน้ำดี พบว่า ค่า CA19-9 ที่สูงขึ้น และมากกว่า 1,000 u/ml (คนปกติของ CA19-9 ไม่เกิน 37 unit/ml) แสดงถึงก้อนมะเร็งตับอ่อนที่มีขนาดใหญ่ มักสัมพันธ์กับมะเร็งชนิดที่ผ่าตัดไม่ได้ ตามมาด้วยพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ซึ่ง CA19-9 ภายหลังการผ่าตัดถ้ามีการกลับเป็นซ้ำ ของโรคมักจะพบค่า CA19-9 เพิ่มขึ้นในช่วง 1-7 เดือน โดยพบว่าค่า CA 19-9 ที่ลดลงหลังการรักษาด้วยการผ่าตัดและการให้ยาเคมีบำบัดสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ดีขึ้นของมะเร็งตับอ่อน แต่การใช้ค่า CA 19-9 ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งตับอ่อนนั้น พบว่ามีค่า positive predictive value ต่ำเพียงร้อยละ 1 เท่านั้น และไม่จำเพาะต่อผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนจึงยังไม่แนะนำให้ใช้ค่า CA 19-9 ในการตรวจคัดกรองโรคมะเร็งชนิดนี้

CA125 เป็นสารโปรตีน glycoprotein ซึ่งพบอยู่บนผิวของเซลล์ที่มีต้นกำเนิดมาจากเซลล์ตัวอ่อนทารกชนิด embryonic coelomic epithelium มักมีค่าขึ้นสูงในผู้ป่วย มะเร็งรังไข่ ชนิด non-mucinous type รวมทั้งมะเร็งตับอ่อน, มะเร็งปอด, มะเร็งของระบบทางเดินอาหาร, มะเร็งตับ ฯลฯ นอกจากนี้ยังอาจพบ CA125 สูงกว่าปกติได้ในหญิงตั้งครรภ์ รวมทั้งผู้ป่วยที่มีการอักเสบของช่องท้อง (peritonitis) และอวัยวะภายในช่องท้อง, ตับอ่อนอักเสบ (acute pancreatitis), ตับแข็ง (cirrhosis), การอักเสบของอวัยวะภายในช่องเชิงกราน (pelvic inflammatory disease)

การตรวจค่า CA125 มีการศึกษามากมายที่นำมาใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งรังไข่ที่ไม่ใช่ชนิด mucinous adenocarcinoma เนื่องจากพบค่า CA125 สูงถึงร้อยละ 80 ในผู้ป่วยมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม แต่พบว่าในมะเร็งรังไข่ระยะที่ 1 และ 2 นั้นพบค่า CA125 สูงเพียงร้อยละ 20 และน้อยกว่าร้อยละ 10 ตามลำดับเท่านั้น ประกอบกับค่า CA125 ยังสูงได้จากหลายปัจจัย และค่าเฉลี่ยของ CA125 ที่ใช้ในการคัดกรองมีความแตกต่างกันตามเชื้อชาติ ภาวะการสูบบุหรี่ และอายุ จึงไม่แนะนำให้ใช้ค่า CA125 อย่างเดียวในการคัดกรองโรคมะเร็งรังไข่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้หญิงก่อนหมดประจำเดือน