

## CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

วิชุดา ไตรรัตน์อภิชาติ  
วิจิตร เรืองเลิศบุญ

**บทคัดย่อ** มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุการตายอันดับต้น ๆ ในประเทศไทย การวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นสิ่งสำคัญ หากตรวจวินิจฉัยได้ตั้งแต่ระยะเริ่มแรกและได้รับการรักษาเร็ว จะเพิ่มโอกาสหายจากโรคมะเร็ง และยังทำให้อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งการตรวจหาสารบ่งชี้มะเร็งทางห้องปฏิบัติการเป็นวิธีการหนึ่งที่ช่วยวินิจฉัย พยากรณ์ และติดตามผลการรักษาโรค การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์คุณสมบัติทางชีวภาพของ CEA และ CA 19-9 ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ รวมทั้งศึกษาความสัมพันธ์ของสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA 19-9 กับลักษณะทางพยาธิคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยผู้วิจัยได้วิเคราะห์ผลการตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA 19-9 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง จำนวน 105 ราย และผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ จำนวน 22 ราย ที่เข้ารับการรักษาในคลินิกระบบทางเดินอาหารและตับที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ พบว่าระดับ CEA ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสูงกว่าผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ ( $P=0.006$ ) ขณะที่ระดับ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงไม่แตกต่างจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ ( $P=0.116$ ) นอกจากนั้นเมื่อใช้ระดับ CEA และ CA 19-9 ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ พบว่ามีความไวร้อยละ 56.19 และ 26.67 ตามลำดับ และเมื่อใช้ระดับ CEA ร่วมกับ CA 19-9 พบว่าเพิ่มความไวในการตรวจวิเคราะห์เป็นร้อยละ 60.00 ผลจากการศึกษานี้ยังพบว่า CEA สามารถนำมาใช้แยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ได้ดีกว่า CA 19-9 ( $AUC=0.70$  และ  $0.61$  ตามลำดับ) และพบว่าระดับ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยระยะ IV มีค่าสูงกว่าผู้ป่วยระยะที่ I - III ส่วนผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่นมีระดับ CEA และ CA 19-9 สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่พบการแพร่กระจาย ( $P=0.000$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ตามตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็ง และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง (วารสารโรคมะเร็ง 2561;38:19-28)

คำสำคัญ: สารบ่งชี้มะเร็ง CEA CA 19-9 มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

## CEA and CA19-9 in Patients with Colorectal Cancer

by **Vichuda Triratapichat, Vijit Ruanglertboon**

*Immunology Section, Medical Technology Department, National Cancer Institute, Bangkok*

**Abstract** Colorectal cancer is the most common cause of death in Thailand. The early diagnosis of colon and rectal cancers is important because it can increase the chances of cure and survival rates for patients. For laboratory testing, the detection of tumor markers in clinical samples can be used for diagnosis, prognosis, and monitoring treatment outcomes. This study aimed to evaluate the efficacy of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in differentiating patients with colorectal cancer from benign colon tumors, and to evaluate the relationship of CEA and CA19-9 cancer markers with various pathological parameters among colorectal-cancer patients. The 105 patients and 22 benign colon tumors treated at the National Cancer Institute were detected for CEA and CA19-9. It was found that CEA levels among patients with colorectal cancer were higher than those with benign tumors ( $P=0.006$ ), while CA19-9 level did not differ significantly between the two groups ( $P=0.116$ ). In addition, the sensitivity of using CEA and CA19-9 parameters to differentiate patients with colorectal cancer from benign colon tumors were 56.19 % and 26.67 %, respectively. The sensitivity of combined detection using CEA and CA19-9 was higher than either marker alone (60.00%). The present study showed that CEA can better discriminate between patients with colorectal cancer and benign colon tumors than CA19-9 (the areas under the ROC curve (AUC) were 0.70 and 0.61 for CEA and CA19-9, respectively). CEA and CA19-9 serum concentrations were also significantly higher in stage IV disease than stage I-III, and significantly elevated in the presence of distant metastasis ( $P=0.000$ ), but the levels of both tumor markers were not significantly associated with tumor localization and lymph-node metastasis. (*Thai Cancer J* 2018;38:19-28)

**Keywords:** serum tumor marker, CEA, CA 19-9, colorectal cancer

## บทนำ

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer หรือ CRC) เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญของประชากรทั่วโลก จากสถิติของ GLOBOCAN ในปี พ.ศ. 2555 พบผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมากเป็นลำดับที่สาม โดยพบผู้ป่วยรายใหม่ประมาณ 1.4 ล้านราย นอกจากนี้ยังเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับสี่รองจากมะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งกระเพาะอาหาร โดยมีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 9.2 หรือประมาณ 694,000 ราย<sup>1</sup> สำหรับประเทศไทยจากข้อมูลสถิติโรคมะเร็งในปี พ.ศ. 2558 พบมะเร็งลำไส้ใหญ่และ

ไส้ตรงสูงเป็นอันดับสามในเพศชาย (รองจากมะเร็งตับและมะเร็งปอด) โดยพบอุบัติการณ์ 14.4 ต่อประชากรแสนคน และพบสูงเป็นอันดับสี่ในเพศหญิง (รองจากมะเร็งเต้านม มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งตับ) โดยมีอุบัติการณ์ 11.2 ต่อประชากรแสนคน ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาศัยอยู่ในเขตกรุงเทพมหานครและในเขตเมืองใหญ่ และมีอายุมากกว่า 50 ปี<sup>2</sup> จากรายงานทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล (Hospital-based Cancer Registry) ของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ซึ่งแสดงข้อมูลผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ที่มาใช้บริการตรวจวินิจฉัยและรักษาที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ในระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2557 ถึง 31 ธันวาคม 2557 พบมีจำนวนผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่

และไส้ตรงรายใหม่เข้ารับการรักษานในสถาบันมะเร็งแห่งชาติสูงเป็นอันดับหนึ่งในเพศชาย และสูงเป็นอันดับสามในเพศหญิง<sup>3</sup>

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง แต่พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ การบริโภคอาหารประเภทเนื้อแดง (เนื้อวัว เนื้อหมู และเนื้อแกะ) และอาหารที่มีไขมันจากสัตว์สูง การขาดการออกกำลังกาย ภาวะอ้วน ผู้ป่วยเบาหวาน พฤติกรรมการสูบบุหรี่ และการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ หรือมีประวัติเป็นโรคลำไส้ใหญ่อักเสบหรือเป็นแผลเรื้อรัง ซึ่งเป็นโรคที่เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุ เช่น โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเป็นแผล หรือโรคโครห์น<sup>5</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า พันธุกรรมเป็นปัจจัยที่สำคัญอีกปัจจัยหนึ่งของการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงคือ พบ familial adenomatous polyposis (FAP) ซึ่งมีการถ่ายทอดยีน APC (adenomatous polyposis coli) ผิดปกติมาจากพ่อแม่ และ hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) ซึ่งเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของยีนในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (mismatch-repair gene)<sup>6</sup>

โดยทั่วไปมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง สามารถรักษาหายได้หากวินิจฉัยได้เร็วและได้รับการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่ระยะแรก ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ถึงร้อยละ 90 แต่ถ้าเป็นระยะท้ายซึ่งมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น ๆ จะมีอัตราการรอดชีวิตเหลือเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น<sup>7</sup> ดังนั้น ผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปและผู้ที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงควรไปพบแพทย์เพื่อรับการตรวจหามะเร็ง แม้ว่ายังไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ ซึ่งวิธีการตรวจประเมินเบื้องต้น ได้แก่ การตรวจหาเลือดในอุจจาระ (fecal occult blood test) การตรวจโดยใช้เครื่องมือซิกมอยด์โคสโคป

(sigmoidoscope) การส่องกล้องตรวจลำไส้ใหญ่ (colonoscopy) และการใช้สารทึบแสงแบเรียมร่วมกับ การถ่ายภาพด้วยรังสีเอกซเรย์ CT scan (double contrast barium enema: DCBE) การวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ตรง แพทย์มักจะใช้วิธีการหลาย ๆ วิธี เพื่อวินิจฉัยประเมินสภาวะของผู้ป่วย โดยพิจารณาจากปัจจัยต่าง ๆ ประกอบ ได้แก่ โรคประจำตัวของผู้ป่วย ชนิดของมะเร็ง และความรุนแรงของอาการของผู้ป่วย วิธีการวินิจฉัยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่นิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ได้แก่ การตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) การเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) การตรวจอัลตราซาวนด์ และการตรวจสารบ่งชี้มะเร็งลำไส้ เป็นต้น<sup>8</sup>

สารบ่งชี้มะเร็ง carcinoembryonic antigen (CEA) เป็นไกลโคโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุล 180-200 กิโลดัลตัน ผลิตขึ้นมาในช่วงที่เป็นตัวอ่อนและทารกในครรภ์ พบในทางเดินอาหารและซีรัมของทารกในครรภ์ เป็นส่วนใหญ่ และพบปริมาณน้อยในเนื้อเยื่อลำไส้ ตับอ่อน และตับของผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพปกติ พบปริมาณ CEA น้อยมากในซีรัมและสารเหลวอื่น ๆ ในร่างกายของคนปกติ แต่จะพบว่าระดับของ CEA สูงขึ้นในมะเร็งลำไส้ใหญ่<sup>9,10</sup> อย่างไรก็ตามการตรวจ CEA ไม่เหมาะสำหรับการนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เนื่องจากอาจพบระดับ CEA สูงได้ในโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งปอด มะเร็งตับอ่อน มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ มะเร็งตับ และยังสามารถพบสูงได้ในสตรีมีครรภ์ที่มีอายุครรภ์ไม่เกิน 6 เดือน ผู้ที่สูบบุหรี่ และคนที่มีการอักเสบของระบบทางเดินอาหาร ปอด และตับ<sup>11</sup> แต่จากรายงานที่ผ่านมาพบว่ามักนำ CEA มาใช้ในการหาระยะของโรคก่อน

การผ่าตัด ติดตามผลหลังการผ่าตัด และดูการตอบสนองของผู้ป่วยหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา<sup>12</sup>

ส่วน carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) เป็นไกลโคโปรตีนชนิดมูซิน (mucin) สามารถตรวจพบได้ในเซลล์ปกติของเซลล์เยื่อของกระเพาะอาหาร ลำไส้ และตับอ่อนของทารกในครรภ์ และสามารถพบได้ในตับอ่อน ตับและปอดของผู้ใหญ่ อีกทั้งยังเป็นส่วนประกอบของเซลล์เยื่อหลายชนิด ระดับ CA19-9 ที่เพิ่มสูงขึ้นมักพบในมะเร็งตับอ่อนและยังพบได้ในมะเร็งทางเดินอาหารหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มะเร็งหลอดอาหาร และมะเร็งตับ<sup>13</sup> ซึ่งมีการศึกษาพบว่าในมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง CA 19-9 จะมีความไวและความจำเพาะในการแยกผู้ป่วยมะเร็งออกจากผู้ป่วยอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็งเท่ากับร้อยละ 23 และ 96 ตามลำดับ<sup>14</sup> แต่มีการศึกษาจำนวนมากที่ไม่พบความแตกต่างของ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงกับผู้ป่วยอื่น ๆ ที่ไม่ใช่มะเร็ง<sup>15,16</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า CA 19-9 มีความสัมพันธ์กับระยะของโรค<sup>17</sup> แต่มีบางการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว<sup>15</sup>

ดังนั้นในการศึกษานี้ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ (benign colorectal disease) กับผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer) ที่เข้ารับการตรวจรักษาในคลินิกระบบทางเดินอาหารและตับ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ และศึกษาความไวและความจำเพาะของสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ ตลอดจนวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของ CEA และ CA 19-9 กับลักษณะ

ทางพยาธิคลินิกในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

## วัสดุและวิธีการ

### กลุ่มตัวอย่าง

ในการศึกษานี้ใช้กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการตรวจรักษาในคลินิกระบบทางเดินอาหารและตับที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2556 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 จำนวน 127 ราย โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ จำนวน 22 ราย และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง จำนวน 105 ราย ลักษณะทางพยาธิวิทยาคลินิกของผู้ป่วยได้จากแฟ้มประวัติ โดยระยะของโรคแบ่งตาม Cancer TNM staging system และกลุ่มตัวอย่างทั้งหมดมีผลการตรวจวิเคราะห์ระดับสารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA 19-9 จากงานภูมิคุ้มกันวิทยา และผลจุลพยาธิวิทยา จากงานพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ โดยศึกษาข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลัง ไม่มีการระบุถึงตัวตนของผู้ป่วย และไม่สามารถสอบกลับไปยังเจ้าของตัวอย่างได้ โครงการวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและอนุมัติจากคณะกรรมการวิจัยของสถาบันมะเร็งแห่งชาติแล้ว

### การตรวจหาระดับ CEA และ CA 19-9

การตรวจหาระดับ CEA และ CA 19-9 ทำโดยการปั่นแยกซีรัมที่ความเร็ว 3000 รอบ/นาที เป็นเวลานาน 10 นาที และตรวจวิเคราะห์หาระดับสารบ่งชี้มะเร็งทั้งสองชนิดด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ (Roche Diagnostic, สวิตเซอร์แลนด์) โดยใช้หลักการ electrochemiluminescence immunoassay (sandwich

immunoassay; ECLIA) ตามขั้นตอนในเอกสารกำกับ  
ชุดน้ำยาของบริษัท

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการบันทึก  
ข้อมูลและคำนวณทางสถิติ ได้แก่ ค่าเฉลี่ย (mean)  
มัธยฐาน (median) ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard  
deviation, SD) เปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับของ  
สารบ่งชี้มะเร็ง CEA และ CA 19-9 ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย  
โดยใช้ Mann-Whitney U-test กำหนดค่า  $P$  ที่ 0.05  
เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ คำนวณความไว (sensitivity)  
ความจำเพาะ (specificity) คุณค่าในการทำนายผลบวก  
(positive predictive value) และคุณค่าในการทำนาย  
ผลลบ (negative predictive value) โดยใช้ระดับ CEA  
และ CA 19-9 ที่ 5 ng/mL และ 39 U/mL ตามลำดับ  
จากเอกสารกำกับชุดน้ำยาของบริษัทเป็นค่าตัดสิน  
เปรียบเทียบระดับ CEA และ CA 19-9 กับระยะโรค  
ตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็ง (tumor locations) และการ  
แพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองหรือ  
อวัยวะอื่น (tumor metastasis) โดยใช้ Mann-Whitney  
U-test และ Kruskal-Wallis test รวมทั้งประเมิน  
ความแม่นยำของการตรวจหาระดับ CEA และ CA 19-9  
ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจาก  
ผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ โดยใช้ receiver  
operating characteristic curve (ROC curve)

### ผลการศึกษา

การศึกษานี้พบวากลุ่มผู้ป่วยเนื้องอก  
ธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่จำนวน 22 ราย มีอายุเฉลี่ย

61.27±8.89 ปี เป็นเพศชาย 13 ราย เพศหญิง 9 ราย  
และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงจำนวน 105 ราย  
มีอายุเฉลี่ย 61.23±11.07 ปี เป็นเพศชาย 64 ราย  
เพศหญิง 41 ราย พบผู้ป่วยตามระยะความรุนแรงของ  
โรคระยะ I, II, III และ IV จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 3.8)  
29 ราย (ร้อยละ 27.6) 34 ราย (ร้อยละ 32.4) และ 38 ราย  
(ร้อยละ 36.2) ตามลำดับ ตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็ง  
ได้แก่ ลำไส้ใหญ่ (colon) จำนวน 41 ราย (ร้อยละ 39.1)  
ลำไส้ตรง (rectum) จำนวน 52 ราย (ร้อยละ 49.5) และ  
บริเวณที่เป็นรอยต่อของลำไส้ใหญ่ส่วนปลายและ  
ลำไส้ตรง (rectosigmoid) จำนวน 12 ราย (ร้อยละ 11.4)  
ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง  
ไปยังต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น (ร้อยละ 64.8 และ  
77.1 ตามลำดับ) ดังรายละเอียดในตารางที่ 1

จากตารางที่ 2 เมื่อใช้ระดับ CEA ที่ 5 ng/mL  
และ CA 19-9 ที่ 39 U/mL เป็นค่าตัดสินในการแยก  
ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอก  
ธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และ  
ไส้ตรงที่มีระดับ CEA สูงกว่าค่าตัดสินมีจำนวน 59 ราย  
ซึ่งมีความไวและความจำเพาะ ร้อยละ 56.19 และ 68.18  
ตามลำดับ ในขณะที่ระดับของ CA 19-9 สูงกว่าค่าตัดสิน  
มีจำนวน 28 ราย ซึ่งมีความไวและความจำเพาะร้อยละ  
26.67 และ 81.82 ตามลำดับ และถ้าใช้ CEA ร่วมกับ  
CA 19-9 พบว่ามีความไวและความจำเพาะ ร้อยละ  
60.00 และ 59.09 ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์หาพื้นที่  
ใต้กราฟของ receiver operating characteristic  
curve (area under the ROC curve) พบว่า CEA  
มีพื้นที่ใต้โค้งเท่ากับ 0.70 (95% CI=0.567-0.810,  
 $P=0.006$ ) และ CA 19-9 มีพื้นที่ใต้โค้งเท่ากับ 0.61

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

| ข้อมูลผู้ป่วย                 | ผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่<br>(n=22)<br>จำนวน (ร้อยละ) | ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และ<br>ไส้ตรง (n=105)<br>จำนวน (ร้อยละ) |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| อายุเฉลี่ย (ปี) (ช่วง)        | 61.27±8.89 (44-83)                                            | 61.23±11.07 (37-85)                                           |
| เพศ                           |                                                               |                                                               |
| ชาย                           | 13 (59.1)                                                     | 64 (61.0)                                                     |
| หญิง                          | 9 (40.9)                                                      | 41 (39.0)                                                     |
| ระยะของโรค                    |                                                               |                                                               |
| I                             |                                                               | 4 (3.8)                                                       |
| II                            |                                                               | 29 (27.6)                                                     |
| III                           |                                                               | 34 (32.4)                                                     |
| IV                            |                                                               | 38 (36.2)                                                     |
| ตำแหน่งที่พบ (Tumor location) |                                                               |                                                               |
| Colon                         |                                                               | 41 (39.1)                                                     |
| Rectum                        |                                                               | 52 (49.5)                                                     |
| Rectosigmoid                  |                                                               | 12 (11.4)                                                     |
| การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง  |                                                               |                                                               |
| มี                            |                                                               | 37 (35.2)                                                     |
| ไม่มี                         |                                                               | 68 (64.8)                                                     |
| การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น     |                                                               |                                                               |
| มี                            |                                                               | 24 (22.9)                                                     |
| ไม่มี                         |                                                               | 81 (77.1)                                                     |

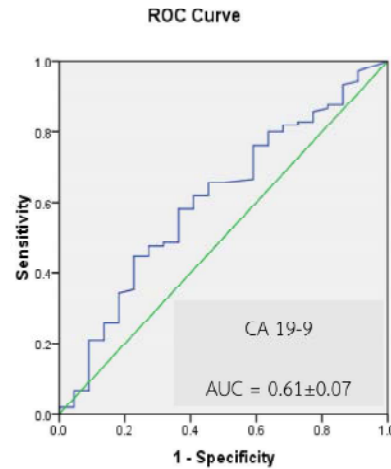
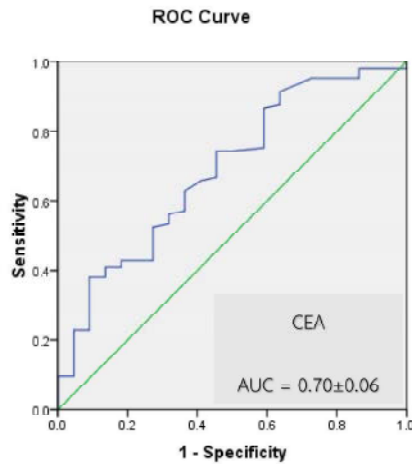
ตารางที่ 2 ความไวและความจำเพาะของ CEA และ CA19-9 ในผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

| สารบ่งชี้มะเร็ง              | จำนวนผู้ป่วย (ราย)                        |                                         | Sensitivity (%)<br>(95%CI) | Specificity (%)<br>(95%CI) | PPV (%)<br>(95%CI) | NPV (%)<br>(95%CI) |
|------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
|                              | ผู้ป่วยเนื้องอก<br>ธรรมดาที่<br>ลำไส้ใหญ่ | ผู้ป่วยมะเร็ง<br>ลำไส้ใหญ่<br>และไส้ตรง |                            |                            |                    |                    |
|                              |                                           |                                         |                            |                            |                    |                    |
| CEA (cut point 5 ng/mL)      |                                           |                                         |                            |                            |                    |                    |
| >5                           | 7                                         | 59                                      | 56.19                      | 68.18                      | 89.39              | 24.59              |
| ≤5                           | 15                                        | 46                                      | (46.17-65.86)              | (45.13-86.14)              | (81.71-94.08)      | (18.56-31.82)      |
| CA 19-9 (cut point 39 U/mL ) |                                           |                                         |                            |                            |                    |                    |
| >39                          | 4                                         | 29                                      | 27.62                      | 81.82                      | 87.88              | 19.15              |
| ≤39                          | 18                                        | 76                                      | (19.34-37.20)              | (59.72-94.81)              | (73.92-94.88)      | (15.84-22.96)      |
| CEA combined with CA 19-9    |                                           |                                         |                            |                            |                    |                    |
| CEA > 5, CA 19-9 >39         | 9                                         | 63                                      | 60.00                      | 59.09                      | 87.50              | 23.64              |
| CEA ≤ 5, CA 19-9 ≤ 39        | 13                                        | 42                                      | (49.98-69.44)              | (36.35-79.29)              | (80.53-92.21)      | (16.91-32.01)      |

PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value, CI=confidence interval

(95% CI=0.477-0.737,  $P=0.116$ ) ดังแสดงในรูปที่ 1 เมื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของ CEA และ CA 19-9 กับลักษณะทางพยาธิคลินิกในผู้ป่วยมะเร็ง

ลำไส้ใหญ่และไส้ตรงพบว่า ระดับ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่อยู่ในระยะ I, II และ III มีระดับ CEA และ CA 19-9 ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วย



รูปที่ 1 Receiver operating characteristic curve (ROC) ของ CEA และ CA 19-9 ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื่องจากธรรมชาติที่ลำไส้ใหญ่

ตารางที่ 3 ระดับ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงแบ่งตามผลพยาธิวิทยาคลินิก

|                               | จำนวน (ร้อยละ) | CEA               |       | CA 19-9          |       |
|-------------------------------|----------------|-------------------|-------|------------------|-------|
|                               |                | Median<br>(ng/mL) | $P$   | Median<br>(U/mL) | $P$   |
| ระยะโรค                       |                |                   | 0.000 |                  | 0.001 |
| I                             | 4 (3.8)        | 1.65              |       | 9.60             |       |
| II                            | 29 (27.6)      | 4.10              |       | 12.50            |       |
| III                           | 34 (32.4)      | 4.00              |       | 13.35            |       |
| IV                            | 38 (36.2)      | 52.10             |       | 53.35            |       |
| ตำแหน่งที่พบ (Tumor location) |                |                   | 0.497 |                  | 0.215 |
| Colon                         | 41 (39.1)      | 4.10              |       | 14.90            |       |
| Rectum                        | 52 (49.5)      | 12.05             |       | 22.60            |       |
| Rectosigmoid                  | 12 (11.4)      | 6.40              |       | 10.05            |       |
| การแพร่กระจายไปต่อมน้ำเหลือง  |                |                   | 0.355 |                  | 0.747 |
| มี                            | 37 (35.2)      | 5.80              |       | 18.10            |       |
| ไม่มี                         | 68 (64.8)      | 7.85              |       | 16.40            |       |
| การแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น     |                |                   | 0.000 |                  | 0.000 |
| มี                            | 24 (22.9)      | 73.85             |       | 71.90            |       |
| ไม่มี                         | 81 (77.1)      | 4.70              |       | 13.90            |       |

มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงในระยะ IV ( $P=0.000$  และ  $0.001$  ตามลำดับ) ผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นมีระดับ CEA และ CA 19-9 สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจาย ( $P=0.000$ ) แต่พบว่าระดับ CEA และ CA 19-9 ไม่มีความสัมพันธ์กับตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็งและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง (ตารางที่ 3)

### วิจารณ์และสรุป

ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงส่วนใหญ่มักมาพบแพทย์เมื่อมีอาการมากหรือเป็นระยะสุดท้ายแล้ว ทำให้การรักษาไม่ได้ผลดี ดังนั้นการวินิจฉัยโรคได้เร็ว และผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสมตั้งแต่แรกจึงเป็นการเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยหายจากโรคและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้สูงขึ้นด้วย ในปัจจุบันการตรวจหาระดับสารบ่งชี้มะเร็งในเลือดทางห้องปฏิบัติการ มีบทบาทสำคัญในการช่วยวินิจฉัย พยากรณ์โรค วางแผนการรักษา ติดตามและประเมินผลการรักษา ตลอดจนใช้ติดตามการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า CEA และ CA 19-9 มักถูกนำมาใช้เป็นสารบ่งชี้มะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงมากที่สุด โดยมักนำมาใช้หาระยะของโรคก่อนการผ่าตัด ใช้ติดตามผลหลังการผ่าตัด และติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ระดับของ CEA และ CA 19-9 ที่เพิ่มสูงขึ้นยังอาจแสดงถึงการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะต่าง ๆ รวมถึงการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็ง

จากรายงานที่ผ่านมาการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA และ CA 19-9

ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงและคนปกติ พบว่าระดับ CEA ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสูงกว่าในคนทั่วไปที่ไม่มีประวัติเป็นโรคมะเร็ง ขณะที่ระดับ CA 19-9 ให้ผลไม่แตกต่างกัน<sup>15,16</sup> และมีบางการศึกษาพบว่าระดับ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสูงกว่าในคนทั่วไปที่ไม่มีประวัติเป็นโรคมะเร็ง<sup>18</sup> สำหรับการศึกษาค้นนี้ ผู้วิจัยศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงพบว่า ระดับ CEA ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ ในขณะที่ระดับของ CA 19-9 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ซึ่งต่างจากผลการศึกษาของ Zhang SY และคณะ<sup>19</sup> ที่พบว่าทั้งระดับ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่

เมื่อใช้ระดับ CEA และ CA 19-9 ที่ 5 ng/mL และ 39 U/mL จากเอกสารกำกับชุดน้ำยาเป็นค่าตัดสินในการคำนวณความไวของ CEA และ CA 19-9 พบว่า CEA มีความไวในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ดีกว่า CA 19-9 โดย CEA มีความไวในการทดสอบร้อยละ 56.19 และ CA 19-9 มีความไวในการทดสอบร้อยละ 26.67 ซึ่งผลที่ได้ใกล้เคียงกับการศึกษาของ Wild และคณะ<sup>20</sup> ที่ใช้ค่าตัดสินของ CEA และ CA 19-9 เท่ากับ 4.8 ng/mL และ 34 U/mL พบว่า CEA และ CA 19-9 มีความไวร้อยละ 43.9 และ 22.6 ตามลำดับ ในการศึกษานี้เมื่อนำ CEA และ CA 19-9 มาใช้ร่วมกัน พบว่ามีความไวในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 56.19 เป็นร้อยละ 60.00 นอกจากนี้

ยังพบว่า CEA สามารถนำมาใช้แยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่ได้ดีกว่า CA 19-9 (AUC ของ CEA และ CA 19-9 เท่ากับ 0.70 และ 0.61 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Zhang SY และคณะ<sup>19</sup> ที่รายงานว่า AUC ของ CEA เท่ากับ 0.789 และ CA 19-9 เท่ากับ 0.690

จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA และ CA 19-9 กับผลทางพยาธิคลินิกที่ผ่านมาพบว่าระดับของ CEA และ CA 19-9 สูงในมะเร็งรุนแรงของโรค<sup>19</sup> ซึ่งการศึกษาในครั้งนี้ให้ผลสอดคล้องกับรายงานการศึกษาที่กล่าวมา ในขณะที่การศึกษาของ Polat E และคณะ<sup>15</sup> ให้ผลที่แตกต่างกัน คือพบว่าระดับ CEA เพียงอย่างเดียวที่มีความสัมพันธ์กับระยะของโรค ในขณะที่ระดับ CA 19-9 ไม่มีความสัมพันธ์กับระยะของโรค และการศึกษาครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับ CEA และ CA 19-9 กับตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็งและการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลือง แต่พบ CEA และ CA 19-9 สูงในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ซึ่งสอดคล้องกับรายงานการศึกษาหลายฉบับ<sup>15,19</sup> ในขณะที่บางรายงานการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CEA และ CA 19-9 กับการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น<sup>21,22</sup>

ในปัจจุบันการตรวจสารบ่งชี้มะเร็งทางห้องปฏิบัติการ มักถูกนำมาใช้เพื่อประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยและติดตามการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง ซึ่งจากผลการศึกษาครั้งนี้พบว่า สามารถนำ CEA มาใช้ในการแยกผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงออกจากผู้ป่วยเนื้องอกธรรมดาที่ลำไส้ใหญ่และเมื่อนำ

CEA มาใช้ร่วมกับ CA 19-9 จะทำให้ความไวในการวิเคราะห์เพิ่มสูงขึ้นกว่าการใช้ CEA เพียงชนิดเดียว และยังพบว่าระดับ CEA และ CA 19-9 สูงในผู้ป่วยที่มีโรคระยะรุนแรง และมีการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดเรื่องจำนวนผู้ป่วยซึ่งมีไม่มาก จึงควรมีการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นเพื่อเพิ่มความแม่นยำทางสถิติ

### เอกสารอ้างอิง

1. American Cancer Society (2013): Cancer Facts and Figures. Available at: <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed March 20, 2017.
2. Imsamran W, Chaiwerawattana A, Wiangnon S, Pongnikorn D, Sangrajang S, Suwanrungrung K, Buasom R. Cancer in Thailand 8 theds 2010-2012, Bangkok: New Thammada Press (Thailand) Co., Ltd; 2015.
3. สถาบันมะเร็งแห่งชาติ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. ทะเบียนมะเร็งระดับโรงพยาบาล พ.ศ.2557 Hospital-Based Cancer Registry Annual Report 2014. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ตะวันออก; 2559.
4. Watson AJ, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder. Dig Dis 2011;29:222-8.
5. Jawad N, Direkze N, Leedham SJ. Inflammatory bowel disease and colon cancer. Recent Results Cancer Res 2011;185:99-115.
6. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2015;33:3544-9.
7. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Coloncancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst 2004;96:1420-5.
8. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, Lynch HT, Minsky B, Nordlinger B, Starling N. Colorectal cancer. Lancet 2010;375:1030-47.
9. Mattar R, Alves de Andrade C, DiFavero G, Gama-Rodrigues J, Laudanna A. Preoperative serum levels of CA 72-4, CEA, CA 19-9, and alphafeto- protein in patients with gastric cancer. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 2002;57:89-92.

10. Carpelan-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman U. CEA, CA19-9 and CA72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002;22:2311-16.
11. Chen C, Yang S, Lin J, Lin T, Chen W, Jiang J, et al. Is it reasonable to add preoperative serum level of CEA and CA19-9 to staging for colorectal cancer? *J Surg Res* 2005;124:169-74.
12. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendation for use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-27.
13. Yang X, Chen C, Peng C, Liu S, Li Y. Carbohydrate antigen 242 highly consists with carbohydrate antigen 19-9 in diagnosis and prognosis of colorectal cancer: study on 185 cases. *Med Oncol* 2012;29: 1030-6.
14. Goldberg EM, Simunovic LM, Drake SL, Mueller WF Jr, Verrill HL. Comparison of serum ca 19-9 and cea levels in a population at high risk for colorectal cancer. *Hybridoma* 1989;8:569-75.
15. Polat E, Duman U, Duman M, Atici A.E, Reyhan E, Dalgic T, et al. Diagnostic value of preoperative serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in colorectal cancer. *Curr Oncol* 2014; 21:1-7.
16. Eman M. I. Youssef, Gehan H. Ewieda, Haneya A. A. Ali, Amany M. Tawfik, Wafaa Mohi El-deen Abd El-fatah, Amgad A. Ezzat, et al. Comparison between CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in Patients with Colon Cancer. *International Journal of Tumor Therapy* 2013;2:26-34.
17. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of cea and ca 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2000;20:5195-8.
18. Wang F, Tsai L, Chang Z, Han S and Tsao D. The significance of CA19-9 tumor antigen in the serum of patients with carcinomas. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 1985;9:119-25.
19. Zhang SY, Lin M, Zhang HB. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and carcinoma antigen 19-9 for colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:9404-9.
20. Wild N, Andres H, Rollinger W, Krause F, Dilba P, Tacke M, et al. A combination of serum markers for the early detection of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:6111-21.
21. Ochiai H, Ohishi T, Osumi K, Tokuyama J, Urakami H, Seki S et al. Reevaluation of serum p53 antibody as a tumor marker in colorectal cancer patients. *Surg Today* 2012;42:164-8.
22. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogrljic I, Gogov B, et al. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arch* 2013;67:397-401.