

การศึกษาความสัมพันธ์ร่วมกันของ AFP, AST, ALT และ Neutrophil to lymphocyte ratio สำหรับการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับ

ญานินี จรัสวิศรุตพร¹

วิชุดา ไตรรัตน์อภิชาติ¹

มณีรัตน์ มัสสุดี²

บทคัดย่อ Alpha-fetoprotein (AFP) เป็นสารบ่งชี้มะเร็งที่นำมาใช้ในการวินิจฉัยและตรวจติดตามมะเร็งเซลล์ตับที่นิยมใช้กันมากแต่อย่างไรก็ตามยังไม่สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งเซลล์ตับในผู้ป่วยทุกรายเนื่องจากอาจพบผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับบางรายมีระดับ AFP อยู่ในช่วงค่าอ้างอิงได้ นอกจากนี้ยังพบระดับ AFP มีค่าสูงได้ในคนที่เป็นโรคตับอื่น ๆ จากข้อจำกัดนี้ผู้วิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อประยุกต์ใช้ค่าตรวจเลือดพื้นฐานคือ aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) และ Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) ร่วมกับค่า AFP เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ร่วมกันและหาค่าจุดตัดที่มีความไวและความจำเพาะมากที่สุดในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับจากโรคตับอื่น ๆ การวิจัยในครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับและโรคตับอื่น ๆ ที่เข้ารับการรักษาสถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2562–31 ธันวาคม 2565 ผลการศึกษาจำนวนผู้ป่วย 203 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ 96 ราย และโรคตับอื่น ๆ 107 ราย จากการคำนวณพื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC ในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับของ AFP, ALT, AST และ NLR คือ 0.77 (0.72–0.82), 0.70 (0.64– 0.76), 0.62 (0.55–0.69) และ 0.57 (0.51–0.64) โดยมีค่าจุดตัดที่เหมาะสมที่ 20.7 ng/mL, 26 IU/mL, 27 IU/mL และ 1.724 ตามลำดับ จากตัวบ่งชี้ทั้งสี่ตัวพบว่า AST มีความไวในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับสูงสุดคือ ร้อยละ 83.3 แต่มีความจำเพาะค่อนข้างต่ำคือร้อยละ 57 โดย AFP มีความจำเพาะในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับสูงสุดคือร้อยละ 98.1 แต่มีความไวต่ำที่สุดคือร้อยละ 55.2 เมื่อใช้ประเมินร่วมกันพบว่าการรวมกันของค่า AFP และ AST มีพื้นที่ใต้โค้ง ROC สูงสุดคือ 0.74 (0.68–0.79) ความไวร้อยละ 49 และความจำเพาะที่ร้อยละ 98.1 โดยมีความไวลดลงเมื่อเทียบกับ AFP หรือ AST เพียงอย่างเดียว ในผู้ป่วยที่มีระดับ AFP ต่ำกว่า 20 ng/mL AST ยังแสดงพื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC สูงสุดคือ 0.67 (0.59–0.75) โดยสรุปการศึกษาครั้งนี้ค่าการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับของ AFP, AST, ALT และ NLR ที่รวมถึงค่าความสัมพันธ์ร่วมกันที่วิเคราะห์ได้จากข้อมูลแสดงให้เห็นว่า AFP ยังคงเป็นตัวบ่งชี้ในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับที่ดีที่สุดถึงแม้จะมีความไวค่อนข้างต่ำแต่มีความจำเพาะสูงมากและ AST ก็เป็นตัวช่วยในการเพิ่มความไวในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับด้วย (วารสารโรคมะเร็ง 2566;43:94-106)

คำสำคัญ : มะเร็งเซลล์ตับ Alpha-fetoprotein (AFP) aspartate aminotransferase (AST) alanine aminotransferase (ALT) neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)

¹กลุ่มงานพยาธิวิทยาคลินิกและเทคนิคการแพทย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ²กลุ่มงานพยาธิวิทยา สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

The association of AFP, AST, ALT and Neutrophil to lymphocyte ratio for diagnosis hepatocellular carcinoma

by Yaninee Jarratwisarutporn¹, Vichuda Triratatchart¹, Maneerut Mus-u-dee²

Department of Clinical Pathology and Medical Technology, National Cancer Institute¹

Department of Clinical Pathology, National Cancer Institute²

Corresponding author: yaninee1977@gmail.com

Abstract Alpha-fetoprotein (AFP) is a tumor marker widely used in the diagnosis and monitoring of hepatocellular carcinoma (HCC). However, it is not applicable to the diagnosis of HCC in all individuals due to the possibility that some liver cancer patients may have AFP levels within the reference range. Elevated levels of AFP have also been found in patients with other liver diseases. Based on this limitation, our study aimed to investigate the combination of routine blood examinations, including aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), with AFP to increase sensitivity and specificity in diagnosing HCC compared to other liver diseases. This research is a retrospective descriptive study. Data were collected from patients diagnosed with HCC and liver diseases, treated at the National Cancer Institute from January 1, 2019 to December 31, 2022. Results: In total, 203 patients were included, with 96 had HCC and 107 had liver diseases. The area under the ROC curve for HCC diagnosis of AFP, ALT, AST, and NLR were 0.77 (0.72–0.82), 0.70 (0.64–0.76), 0.62 (0.55–0.69), and 0.57 (0.51–0.64) with optimum cut-off values of 20.7 ng/mL, 26 IU/mL, 27 IU/mL and 1.724, respectively. Of all four cut-off values, AST had the highest diagnosing sensitivity for HCC at 83.3%, but with relatively low specificity (57%). AFP had the highest specificity for diagnosing HCC at 98.1%, but the lowest sensitivity at 55.2%. When used together, the combination of AFP and AST showed the highest area under the ROC curve values of 0.74 (0.68–0.79), with sensitivity at 49% and specificity at 98.1%, albeit with reduced sensitivity compared to AFP or AST alone. In patients with AFP levels below 20 ng/mL, AST also showed the maximum area under the ROC curve of 0.67 (0.59–0.75). In conclusion, the HCC diagnostic values of AFP, AST, ALT, and NLR, as well as the combined correlation analyzed from the data, demonstrate that AFP remains a good diagnostic marker for HCC. Although it exhibits relatively low sensitivity, it has very high specificity. AST aids in increasing sensitivity in the diagnosis of HCC. (*Thai Cancer J 2023; 43: 94-106*)

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC), Alpha-fetoprotein (AFP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)

บทนำ

มะเร็งเซลล์ตับ (Hepatocellular carcinoma, HCC) เป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก และ International Agency for Research on Cancer ในปี 2563 พบมะเร็งตับสูงเป็นอันดับสี่ของมะเร็งทุกชนิด และเป็นสาเหตุการตายอันดับสาม โดยพบผู้ป่วยรายใหม่จำนวน 905,677 ราย และมีผู้เสียชีวิต 830,180 ราย^{1,2} สำหรับประเทศไทยจากสถิติพบว่าผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 190,636 คนต่อปี โดยพบมะเร็งตับสูงเป็นอันดับหนึ่งในเพศชายและเป็นอันดับสี่ในเพศหญิง³ ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลของกองยุทธศาสตร์และแผนงาน กระทรวงสาธารณสุข ที่พบว่ามะเร็งตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและเจ็บป่วยเรื้อรังจนเป็นสาเหตุการตายสูงเป็นอันดับหนึ่ง ตั้งแต่ปี พ.ศ.2559 - 2563⁴ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเซลล์ตับ ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีเรื้อรัง การดื่มแอลกอฮอล์ และตับแข็งจากสาเหตุต่าง ๆ มะเร็งเซลล์ตับในระยะแรกมักไม่มีอาการ ดังนั้นผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับจึงมักจะมาพบแพทย์ในระยะที่ดำเนินไปมากแล้ว ทำให้โอกาสที่จะรักษาให้หายนั้นเป็นไปได้ยาก การวินิจฉัยให้ได้ในระยะเริ่มแรกจึงเป็นสิ่งสำคัญ เนื่องจากมะเร็งเซลล์ตับในระยะเริ่มแรกสามารถรักษาให้หายขาดได้ และผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น⁵⁻⁷

การวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับ แพทย์จะวินิจฉัยจากการซักประวัติ การตรวจภาพตับโดยใช้วิธีอัลตราซาวด์ และ/หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) นอกจากนี้ยังอาจตรวจเลือดดูค่าสารบ่งชี้มะเร็ง (Tumor marker) และการตรวจทางพยาธิวิทยาโดยการตัดชิ้นเนื้อจากก้อนในตับ การตรวจเฝ้าระวังหาโรคมะเร็งตับควรทำในประชากรกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อมะเร็งตับ โดยตรวจเลือดหาค่า Alpha-fetoprotein (AFP) ร่วมกับการทำอัลตราซาวด์ทุก 6 เดือน⁸ AFP เป็นสารบ่งชี้มะเร็งตับที่นิยมใช้กันมาก และเป็นที่ยอมรับว่าใช้ในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับได้ แต่ยังไม่สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งเซลล์ตับระยะแรกในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากอาจพบผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับบางรายมีระดับ AFP อยู่ในช่วงค่าอ้างอิงได้ นอกจากนี้ยังพบระดับ AFP มีค่าสูงได้ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง (cirrhosis) หรือผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบนานเรื้อรัง (chronic hepatitis)^{9,10} จากข้อจำกัดดังกล่าวของ AFP ทำให้ผู้วิจัยต้องการศึกษาเพื่อค้นหาสารบ่งชี้ชนิดอื่น ๆ มาช่วยในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับโดยการประยุกต์ใช้ค่าตรวจเลือดพื้นฐานมาเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับระยะแรก โดยศึกษาเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) เนื่องจากเป็นเอนไซม์ที่พบมากในเซลล์ตับและมีการศึกษาที่บ่งชี้ว่าระดับ AFP มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับ AST และ ALT¹¹⁻¹³ และ neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) ซึ่งเป็นพารามิเตอร์หนึ่งที่สะท้อนถึงการตอบสนองการอักเสบอย่างเป็นระบบและสามารถทำได้ด้วยต้นทุนต่ำผ่านการตรวจเลือดเป็นประจำ ซึ่งมีรายงานว่า NLR สามารถใช้ในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคมะเร็งหลายชนิด รวมถึงมะเร็งตับด้วย^{14,15} ดังนั้นทางผู้วิจัยจึงต้องการหาความสัมพันธ์ร่วมกันของ AFP, AST, ALT และ NLR ในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับจากโรคตับอื่น ๆ และหาค่าจุดตัดของ AFP, AST, ALT และ NLR ที่มีความไวและความจำเพาะมากที่สุดในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับ

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณน่าย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลจากระบบสารสนเทศ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2562 – 31 ธันวาคม 2565 สืบค้นจาก ICD 10 code มะเร็งตับ (C22.0 Liver cell carcinoma) ไวรัสตับอักเสบบี (B18.1 Chronic viral hepatitis B without delta-agent) เนื้องอกที่ตับ (D13.4 Liver benign neoplasm), โรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ (K70.3 Alcoholic cirrhosis of liver) งานวิจัยฉบับนี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ เลขที่ 030/2565

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่มารับบริการที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2562 – 31 ธันวาคม 2565 โดยแพทย์วินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเซลล์ตับหรือโรคตับชนิดต่าง ๆ ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับแบ่งระยะโรค (staging) โดยใช้เกณฑ์ของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ซึ่งใช้ระบบของ Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)¹⁶ มีการตรวจยืนยันผลการวินิจฉัยด้วยผลตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาและได้รับการเจาะเลือดตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง AFP ค่าเอนไซม์ตับ AST, ALT และค่าความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count; CBC) ก่อนได้รับการรักษาโดยมีผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับจำนวน 96 ราย โรคตับอื่น ๆ 107 ราย ประกอบด้วยไวรัสตับอักเสบบี 70 ราย เนื้องอกที่ตับ 20 ราย และโรคตับแข็งจากแอลกอฮอล์ 17 ราย

การวิเคราะห์ตัวอย่างเลือด

ตรวจสารบ่งชี้มะเร็ง AFP ด้วยหลักการ Electrochemiluminescence (Cobas e801 analyzer, Roche Diagnostics, ประเทศเยอรมนี) ค่าเอนไซม์ตับ AST, ALT ตรวจวิเคราะห์ด้วยหลักการ IFCC (Cobas c501 analyzer, Roche Diagnostics, ประเทศเยอรมนี) และตรวจวิเคราะห์ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete blood count) โดยเครื่องตรวจวิเคราะห์เม็ดเลือดอัตโนมัติ Sysmex รุ่น XN 3000 ประเทศญี่ปุ่น โดยค่า NLR คำนวณโดยการหารจำนวนนิวโทรฟิลด้วยจำนวนลิมโฟไซต์

การวิเคราะห์ข้อมูล

คำนวณสถิติจากโปรแกรม STATA version 14 แสดงค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) กรณีที่ข้อมูลมีการกระจายแบบปกติ และแสดงค่ามัธยฐาน (median) และพิสัยควอไทล์ (interquartile rang; IQR) สำหรับข้อมูลที่มีการกระจายตัวไม่ปกติ และทำการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มโดยใช้ Two-sample t test, Chi-square test หรือ Mann-Whitney test ใช้ค่า $P < 0.05$ เป็นค่านัยสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์หาจุดตัด (cut-off) ของ AFP, AST, ALT และ NLR ที่เหมาะสมด้วยการหาพื้นที่ใต้เส้นโค้ง (area under the curve; AUC) โดยใช้ receiver operation characteristic (ROC) และค่าที่ได้นำมาวิเคราะห์เปอร์เซ็นต์ของความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value; PPV) และค่าทำนายผลลบ (negative predictive value; NPV)

ผลการศึกษา

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษานี้ มีผู้ป่วยทั้งหมด 203 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ 96 ราย และโรคตับอื่น ๆ 107 ราย แบ่งเป็นเพศชายร้อยละ 69.8 ในมะเร็งเซลล์ตับและร้อยละ 51.4 ในโรคตับอื่น ๆ เพศหญิงร้อยละ 30.2 ในมะเร็งเซลล์ตับ และร้อยละ 48.6 ในโรคตับอื่น ๆ อายุเฉลี่ยในผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับสูงกว่าและโรคตับอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) คือ 62.6 และ 54.7 ตามลำดับ ผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับพบระยะโรค Early stage มากที่สุดจำนวน 52 ราย (ร้อยละ 54.2) โดยมีขนาดก้อนมะเร็งน้อยกว่า 2 เซนติเมตร จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 9.4) ขนาด 2 ถึง 5 เซนติเมตร จำนวน 55 ราย (ร้อยละ 57.3) ขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร จำนวน 32 ราย (ร้อยละ 33.3) และมีจำนวนมากกว่าหนึ่งก้อนร้อยละ 15.6 ลักษณะของพยาธิวิทยาที่พบมากที่สุดคือ Moderately differentiated จำนวน 64 ราย (ร้อยละ 66.7) รองลงมาคือ Well differentiated จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 26) โดยพบว่าค่ามัธยฐาน NLR ของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับและโรคตับอื่น ๆ ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับมีค่ามัธยฐาน AFP, AST และ ALT สูงกว่าผู้ป่วยโรคตับอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Clinical characteristics of the patients

	Total (N=203)	Liver disease (n=107)	HCC (n=96)	P
Age (years)*	58.4 ± 11.58	54.7 ± 11.22	62.6 ± 0.58	<0.001 ^a
Male**	122 (60.1)	55 (51.4)	67 (69.8)	
Female**	81 (39.9)	52 (48.6)	29 (30.2)	
AFP (ng/mL)***	4.72 (2.80-30.30)	3.52 (2.47-4.88)	31.45 (5.01-456.50)	<0.001 ^c
AST (U/L)***	29 (23-53)	24 (20-37)	39.5 (27.0-59.5)	<0.001 ^c
ALT (U/L)***	27 (18-45)	24 (17-37)	31.5 (21.5-53.5)	0.002 ^c
NLR***	1.79 (1.40-2.73)	1.71 (1.38-2.52)	1.95 (1.43-2.78)	0.19 ^c
BCLC Stage**				
0 (Very early stage)			10 (10.4)	
A (Early stage)			52 (54.2)	
B (Intermediate stage)			31 (32.3)	
HCC nodules**				
Single			81 (84.4)	
Multiple masses			15 (15.6)	
Mass size**				
< 2 cm			9 (9.4)	
2-5			55 (57.3)	

ตารางที่ 1 Clinical characteristics of the patients (ต่อ)

	Total (N=203)	Liver disease (n=107)	HCC (n=96)	P
> 5 cm			32 (33.3)	
Cell grade**				
Well differentiated			25 (26.0)	
Moderately differentiated			64 (66.7)	
Poorly differentiated			7 (7.3)	

*Data express as mean±SD, **Data express as number (%), ***Data express as median (IQR)

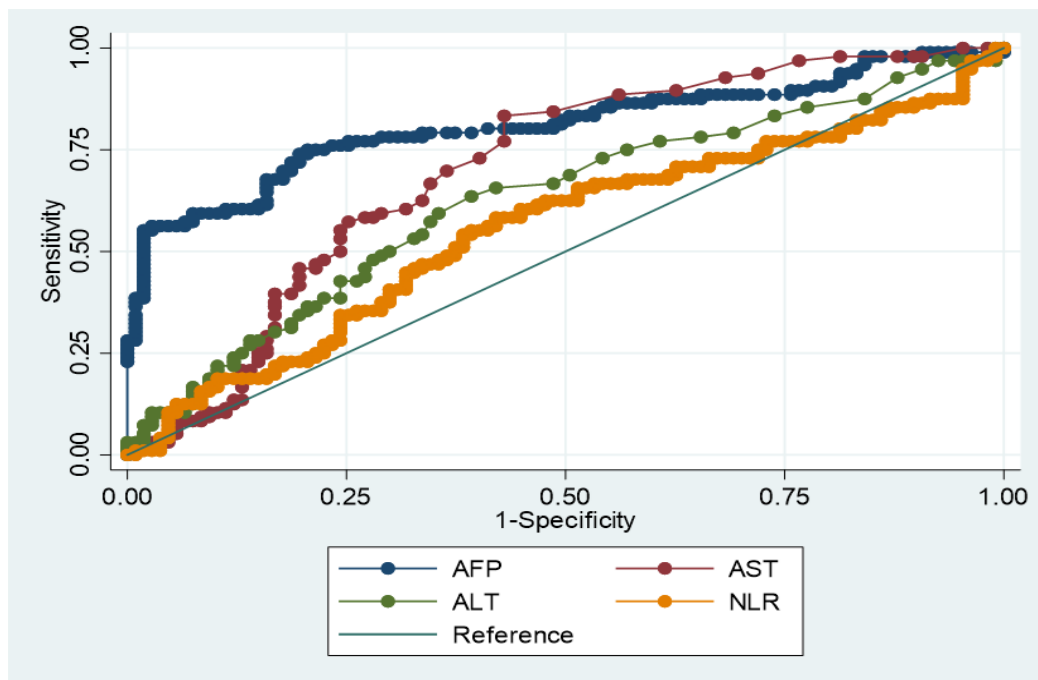
^aP-value for comparison of mean of characteristic between group (Two-sample t test)

^bP-value for comparison of proportion of characteristics between group (Chi-square test)

^cP-value for comparison of median of characteristics between group (Mann-Whitney two-statistic)

BCLC =Barcelona Clinic Liver Cancer

พื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC ในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับของ AFP AST ALT และ NLR มากกว่า 0.5 ดังแสดงในรูปภาพที่ 1 จากพื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC สำหรับ AFP, AST, ALT และ NLR คือ 0.77 (0.72–0.82), 0.70 (0.64–0.76), 0.62 (0.55–0.69) และ 0.57 (0.51–0.64) ด้วยค่าจุดตัดที่เหมาะสมที่ 20.7 ng/mL, 26 U/mL, 27 U/mL และ 1.724 ตามลำดับ ซึ่งพื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC ของ AFP ที่จุดตัด 20.7 ng/mL สำหรับการวินิจฉัยนี้ได้เท่ากับ จุดตัดของ AFP ที่ 20 ng/mL ตามเอกสารกำกับยาที่แนะนำให้ใช้ในการจำแนกผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ



รูปที่ 1 ROC curves of AFP, AST, ALT and NLR for diagnosis HCC from liver disease

การประเมินค่าการวินิจฉัยของ AFP AST ALT และ NLR สรุปค่าความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าทำนายผลบวก (positive predictive value; PPV) และค่าทำนายผลลบ (negative predictive

value; NPV) พบว่า AST มีความไวในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับสูงสุด คือร้อยละ 83.3 แต่มีความจำเพาะค่อนข้างต่ำ คือร้อยละ 57 โดย ALT NLR และ AFP มีความไวรองลงมาตามลำดับคือร้อยละ 63.5, 62.5 และ 55.2 แต่ AFP มีความจำเพาะและความถูกต้องในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับสูงสุด คือร้อยละ 98.1 และร้อยละ 77.8 ความจำเพาะรองลงมาคือ ALT ร้อยละ 60.7, AST ร้อยละ 57 และ NLR ร้อยละ 52.3 เมื่อศึกษาจุดตัดที่เพิ่มขึ้นของค่า AFP ที่ 40, 100, 200 และ 400 ng/mL ก็แสดงถึงความไวที่ลดลงและความจำเพาะที่เพิ่มขึ้นสูงสุดที่ค่า AFP 200 ng/mL ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Diagnostic performances of serum biomarkers for differentiating HCC from liver disease

biomarkers	Cutoff value	AUROC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
AFP	20.7	0.77 (0.72-0.82)	55.2%	98.1%	96.4%	70.9%
	20	0.77 (0.72-0.82)	55.2%	98.1%	96.4%	70.9%
	40	0.73 (0.67-0.78)	46.9%	98.1%	95.7%	67.3%
	100	0.68 (0.63-0.73)	37.5%	99.1%	97.3%	63.9%
	200	0.64 (0.60-0.69)	28.1%	100.0%	100.0%	60.8%
	400	0.63 (0.59-0.67)	26.0%	100.0%	100.0%	60.1%
AST	26	0.70 (0.64-0.76)	83.3%	57.0%	63.5%	79.2%
ALT	27	0.62 (0.55-0.69)	63.5%	60.7%	59.2%	65.0%
NLR	1.724	0.57 (0.51-0.64)	62.5%	52.3%	54.1%	60.9%

AUROC = Area Under the Curve of the Receiver Operating Characteristic, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value

การศึกษาความสัมพันธ์ร่วมกันของค่า AFP AST ALT และ NLR ที่จุดตัดค่า AFP 20.7 ng/mL พบว่า การรวมกันของค่า AFP และ AST มีพื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC สูงสุดคือ 0.74 (0.68-0.79) มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 49 และ 98.1 โดยมีความไวลดลงเมื่อเทียบกับ AFP หรือ AST เพียงอย่างเดียว โดยการรวมกันของค่า AFP และ NLR, ค่า AFP, ALT, NLR และค่า AFP, AST, NLR มีความไวค่อนข้างต่ำแต่มีความจำเพาะสูงสุดที่ร้อยละ 99.1 ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Diagnostic performances of combination of four serum biomarkers for differentiating HCC from liver disease

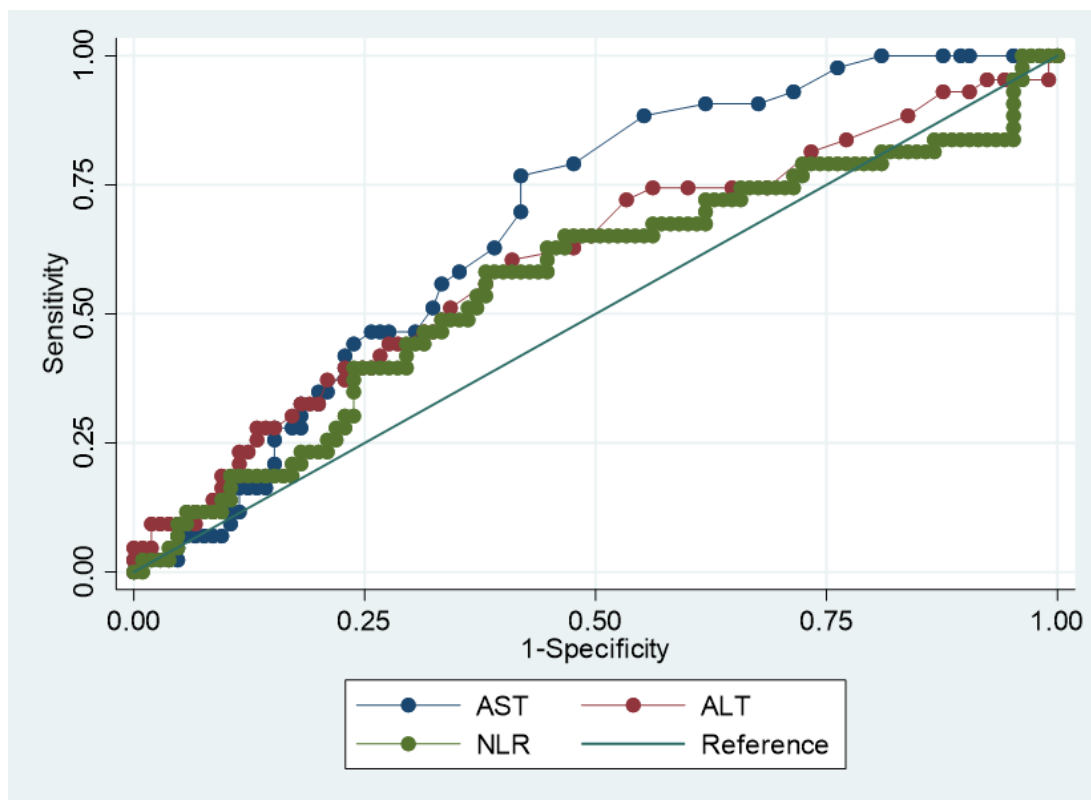
biomarkers	AUROC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
AFP+AST	0.74 (0.68-0.79)	49.0%	98.1%	95.9%	68.2%
AFP+ALT	0.68 (0.63-0.73)	38.5%	98.1%	94.9%	64.0%
AFP+NLR	0.66 (0.61-0.71)	33.3%	99.1%	97.0%	62.4%
AST+ALT	0.64 (0.57-0.70)	59.4%	68.2%	62.6%	65.2%
AST+NLR	0.65 (0.58-0.71)	51.0%	78.5%	68.1%	64.1%
ALT+NLR	0.62 (0.56-0.68)	39.6%	84.1%	69.1%	60.8%
AFP+AST+ALT	0.68 (0.63-0.73)	37.5%	98.1%	94.7%	63.6%

ตารางที่ 3 Diagnostic performances of combination of four serum biomarkers for differentiating HCC from liver disease (ต่อ)

biomarkers	Cutoff value	AUROC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
AFP+ALT+NLR	0.62 (0.58-0.66)	25.0%	99.1%	96.0%	59.6%	
AST+ALT+NLR	0.61 (0.55-0.67)	36.5%	86.0%	70.0%	60.1%	
AFP+AST+NLR	0.64 (0.59-0.69)	29.2%	99.1%	96.6%	60.9%	
AFP+AST+ALT+NLR	0.62 (0.57-0.66)	24.0%	99.1%	95.8%	59.2%	

AUROC = Area Under the Curve of the Receiver Operating Characteristic, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value

การศึกษานี้พบผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ 43 คน (ร้อยละ 44.8) และผู้ป่วยโรคตับอื่น ๆ 105 คน (ร้อยละ 98.1) มีระดับ AFP น้อยกว่า 20 ng/mL เมื่อประเมินความแม่นยำในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับในผู้ป่วยเหล่านี้ ดังแสดงในรูปที่ 2 และตารางที่ 4 พบว่า AST แสดงพื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC สูงสุด 0.67 (0.59-0.75) ด้วยค่าจุดตัด 25.5 U/mL รองลงมาคือ ALT ด้วยค่าจุดตัด 25.5 U/mL พื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC 0.60 (0.51-0.69) ซึ่งเป็นจุดตัดที่ใกล้เคียงกับในกลุ่มประชากรทั้งหมด ในขณะที่ NLR มีพื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC สูงกว่าเล็กน้อย (0.58 เทียบกับ 0.57) และค่าจุดตัดสูงกว่า (2.563 เทียบกับ 1.724) โดยมีความจำเพาะเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 52.3 เป็นร้อยละ 76.2 ในผู้ป่วยที่มีระดับ AFP ต่ำกว่า 20 ng/mL



รูปที่ 2 ROC curves for AST, ALT and NLR for diagnosis HCC from liver disease in patients with AFP < 20 ng/mL

ตารางที่ 4 Diagnostic performances of serum biomarkers for differentiating HCC from liver disease in patients with AFP < 20 ng/mL

biomarkers	Cutoff value	AUROC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
AST	25.5	0.67 (0.59-0.75)	76.7%	58.1%	42.9%	85.9%
ALT	25.5	0.60 (0.51-0.69)	60.5%	59.0%	37.7%	78.5%
NLR	2.563	0.58 (0.49-0.66)	39.5%	76.2%	40.5%	75.5%

AUROC = Area Under the Curve of the Receiver Operating Characteristic, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value

เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ร่วมกันของค่า AST ALT และ NLR ในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับ พบว่าการรวมกันของ NLR และ AST แสดงพื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC สูงสุด 0.61 (0.53-0.68) โดยมีผลความไวและความจำเพาะที่ร้อยละ 32.6 และ 88.6 ตามลำดับ ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 Diagnostic performances of combinations of serum biomarkers for differentiating HCC from liver disease in patients with AFP < 20 ng/mL

biomarkers	AUROC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
AST+ALT	0.60 (0.51-0.69)	51.2%	68.6%	40.0%	77.4%
NLR + AST	0.61 (0.53-0.68)	32.6%	88.6%	53.8%	76.2%
NLR + ALT	0.59 (0.51-0.66)	25.6%	91.4%	55.0%	75.0%
AST+ALT+NLR	0.57 (0.50-0.63)	20.9%	92.4%	52.9%	74.0%

AUROC = Area Under the Curve of the Receiver Operating Characteristic, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value

เมื่อพิจารณาความไวของ AFP AST ALT และ NLR ที่สัมพันธ์กับระยะโรคของมะเร็งเซลล์ตับ พบว่าในระยะแรก (ระยะ 0 และระยะ A) AST มีความไวมากที่สุดที่จุดตัด 26 U/L คือพบผู้ป่วย 50 คนจาก 62 คน (ร้อยละ 80.6) รองลงมาคือ ALT และ NLR ที่พบจำนวนผู้ป่วยเท่ากันคือ 37 คนจาก 62 คน (ร้อยละ 59.7) ลำดับสุดท้ายคือ AFP พบผู้ป่วย 32 คนจาก 62 คน (ร้อยละ 51.6) เมื่อนำ AFP มาพิจารณาร่วมกับค่าอื่น ๆ พบว่ามีค่าความไวในการตรวจพบทุกระยะของโรคมะเร็งเซลล์ตับลดลง ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 The Sensitivity of AFP AST ALT and NLR in relation to HCC staging

BCLC Staging	AFP (20.7ng/m)	AST (26 U/L)	ALT (27 U/L)	NLR (1.724)	AFP+AST	AFP+ALT	AFP+NLR
0 (Very early stage) (n=10)	7 (70.0%)	9 (90.0%)	6 (60.0%)	6 (60.0%)	6 (60.0%)	4 (40%)	3 (30%)
A (Early stage) (n=52)	25 (48.1%)	41 (78.8%)	31 (59.6%)	31 (59.6%)	22 (42.3%)	16 (30.8%)	21 (40.4%)

ตารางที่ 6 The Sensitivity of AFP AST ALT and NLR in relation to HCC staging (ต่อ)

BCLC Staging	AFP (20.7ng/mL)	AST (26 U/L)	ALT (27 U/L)	NLR (1.724)	AFP+AST	AFP+ALT	AFP+NLR
B (Intermediate stage)							
(n=31)	18 (58.1%)	26 (83.9%)	21 (67.7%)	21 (67.7%)	15 (48.4%)	16 (51.6%)	14 (45.2%)
C (Advanced stage)							
(n=3)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)

BCLC =Barcelona Clinic Liver Cancer

วิจารณ์และสรุป

มะเร็งเซลล์ตับเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย ในทางระบาดวิทยา มะเร็งเซลล์ตับมักพบในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงประมาณ 2-4 เท่า โดยมีอัตราส่วนแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค⁶ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในครั้งนี้ที่พบมะเร็งเซลล์ตับในเพศชายสูงกว่าเพศหญิงประมาณ 2.3 เท่า จากวัตถุประสงค์ที่ต้องการหาความสัมพันธ์ร่วมกันของ AFP, AST, ALT และ NLR และหาค่าจุดตัดของ AFP, AST, ALT และ NLR ที่มีความไวและความจำเพาะมากที่สุดในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับจากโรคตับอื่น ๆ พื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC สำหรับ AFP ที่ค่าจุดตัดที่เหมาะสมที่สุดที่ 20.7 ng/mL คือ 0.77 (0.72–0.82) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานก่อนหน้าของ Liu X และคณะ ที่ได้ค่าจุดตัดที่ 20.755 ng/mL พื้นที่ใต้เส้นโค้ง ROC 0.787 (0.744-0.829)¹⁷ ในการศึกษาครั้งนี้ พบค่าความไวในการวิเคราะห์ก่อนข้างต่ำแต่มีความจำเพาะสูง คือร้อยละ 55.2 และ 98.1 ตามลำดับซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Jang ES¹⁸ และ Chimparlee N¹⁹ ที่ใช้ระดับ AFP ที่ 20 ng/mL เป็นค่าตัดสินในการแยกผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับออกจากผู้ป่วยโรคตับแข็งและโรคตับอักเสบเรื้อรัง ซึ่งได้ค่าความไวและความจำเพาะ รวมถึงค่าทำนายผลบวกและค่าทำนายผลลบใกล้เคียงกัน โดย Jang ES และคณะยังพบว่าค่าความไวของ AFP จะลดลงเมื่อใช้ในการวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับระยะแรกจากโรคตับแข็งโดยความไวจะลดลงจากร้อยละ 62 เหลือร้อยละ 45 ซึ่งในการศึกษานี้พบว่า AFP มีความไวร้อยละ 51.6 ในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับในระยะแรก เนื่องจากผู้ป่วยมะเร็งตับประมาณร้อยละ 20-47.1^{20,21} มีระดับ AFP อยู่ในช่วงค่าอ้างอิง ในการศึกษาครั้งนี้พบผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับ 43 คน (ร้อยละ 44.8) มีระดับ AFP อยู่ในช่วงค่าอ้างอิงและพบว่าความจำเพาะ (specificity) ของ AFP มีความหลากหลายได้ตั้งแต่อ้อยละ 98.1 จนถึงร้อยละ 100 ซึ่งความจำเพาะนี้จะเพิ่มขึ้นตามค่าตัดสินที่ใช้ในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับ การศึกษาครั้งนี้พบว่าการรวมกันของ AFP, AST, ALT และ NLR มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับน้อยกว่าการใช้สารบ่งชี้มะเร็ง AFP เพียงค่าเดียวซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของ Hu J และคณะที่พบว่าการรวมกันของ AFP และ NLR มีประสิทธิภาพการวินิจฉัยที่ดีกว่า AFP เพียงอย่างเดียวซึ่งอาจเกิดจากประชากรที่นำมาศึกษาแตกต่างกันโดย Hu J และคณะไม่ได้แสดงระยะของผู้ป่วยมะเร็งเซลล์ตับที่นำมาศึกษา

การศึกษานี้ทำให้ทราบค่าจุดตัดที่แสดงให้เห็นความแม่นยำที่ดีกว่าจุดตัดการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับของ AFP, AST, ALT และ NLR ที่รวมถึงค่าความสัมพันธ์ร่วมกันที่วิเคราะห์ได้ จากข้อมูลแสดงให้เห็นว่า AFP ยังคงเป็นตัวบ่งชี้

ในการช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับที่ดีที่สุดถึงแม้จะมีความไวค่อนข้างต่ำแต่มีความจำเพาะสูงมาก และ AST ก็เป็นตัวช่วยในการเพิ่มความไวในการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับในกรณีที่มีค่า AFP น้อยกว่า 20 ng/mL และช่วยวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับในระยะแรก (ระยะ 0 และระยะ A) ซึ่งการวินิจฉัยมะเร็งเซลล์ตับในระยะแรกยังทำได้ยากเนื่องจากผู้ป่วยโรคมะเร็งเซลล์ตับมักไม่แสดงอาการจนกว่าเซลล์มะเร็งจะมีขนาดใหญ่ขึ้นมาก ซึ่งเป็นระยะที่ยากต่อการรักษา ทำให้มีการศึกษาสารบ่งชี้มะเร็งระดับชนิดใหม่เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจคัดกรอง เช่น protein induced by vitamin K absence (PIVKA-II), osteopontin (OPN), Dickkopf-1 (DKK-1), Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)^{22,23} ซึ่งต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมพร้อมทั้งประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์และสาธารณสุข (Health economic evaluation) หากจะมีการนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองมะเร็งเซลล์ตับต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. International Agency for Research on Cancer [Internet] : Cancer fact sheets; 2020 [cited 2022 May 23]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
2. International Agency for Research on Cancer [Internet] : Cancer fact sheets; 2020 [cited 2022 May 23]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>
3. International Agency for Research on Cancer [Internet] : Population fact sheets; 2020 [cited 2022 May 23]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/764-thailand-fact-sheets.pdf>
4. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข.สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2563 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 25 มิ.ย. 2565].เข้าถึงได้จาก: <http://www.pcko.moph.go.th/Health-Statistics/statistic2563.pdf>
5. Liu Y, Liu L. Changes in the Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Asia. *Cancers* 2022 Sep 15;14(18):4473. doi: 10.3390/cancers14184473.
6. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021 Jan;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13. doi: 10.1002/hep.31288.
7. Merican I, Guan R, Amarapuka D, Alexander MJ, Chutaputti A, Chien RN, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Dec;15(12):1356-61. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.0150121356.x.
8. Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, Davakis S, Garmpis N, Spartalis E, et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 7;23(29):5282-5294. doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5282.

9. Wang J, Zhang P., Liao J., Zhu Y., Liu X., Tang H. Association of α -fetoprotein levels with liver stiffness measurement in outpatients with chronic hepatitis B. *Biosci Rep.* 2021 Jan 29;41(1):BSR20203048. doi: 10.1042/BSR20203048.
10. Manuc D, Preda CM, Sandra I, Baicus C, Cerban R, Constantinescu I, et al. Signification of Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Cases of Compensated Cirrhosis and Hepatitis C Virus without Hepatocellular Carcinoma. *J Med Life.* 2020 Jan-Mar;13(1):68-74. doi: 10.25122/jml-2019-0076.
11. El-Serag, H.B.; Kanwal, F.; Davila, J.A.; Kramer, J.; Richardson, P. A New Laboratory-Based Algorithm to Predict Development of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis C and Cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;146:1249–55.
12. Liu YR, Lin BB, Zeng DW, et al. Alpha-fetoprotein level as a biomarker of liver fibrosis status: a cross-sectional study of 619 consecutive patients with chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2014;14:145.
13. Manuc D, Preda CM, Sandra I, Baicus C, Cerban R, Constantinescu I, et al. Signification of Serum Alpha-Fetoprotein Levels in Cases of Compensated Cirrhosis and Hepatitis C Virus without Hepatocellular Carcinoma. *J Med Life.* 2020 Jan-Mar;13(1):68-74. doi: 10.25122/jml-2019-0076.
14. Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med.* 2020, 360 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01817-1>
15. Hu J, Wang N, Yang Y, Ma L, Han R, Zhang W, et al. Diagnostic value of alpha-fetoprotein combined with neutrophil-to-lymphocyte ratio for hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology.* 2018; 18: 186.
16. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลผู้ป่วยมะเร็งตับในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564 (ฉบับปรับปรุง). [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 10 เมษายน 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://thasl.org/แนวทางการดูแลมะเร็งตับในประเทศไทย-พ-ศ-2564/>
17. Liu X, Meng J, Xu H, Niu J. Alpha-fetoprotein to transaminase ratio is related to higher diagnosis efficacy for hepatocellular Carcinoma. *Medicine* 2019; 98: 17.e15414.
18. Jang ES, Jeong SH, Kim JW, Choi YS, Leissner P, Brechot C. Diagnostic Performance of Alpha-Fetoprotein, Protein Induced by Vitamin K Absence, Osteopontin, Dickkopf-1 and Its Combinations for Hepatocellular Carcinoma. *PLOS One.* 2016; 11(3): e0151069.

19. Chimpalee N, Chuaypen N, Khlaiphuengsin A, Pinjaroen N, Payungporn S, Poovorawan Y, et al. Diagnostic and Prognostic Roles of Serum Osteopontin and Osteopontin Promoter Polymorphisms in Hepatitis B-related Hepatocellular Carcinoma. *APJCP*. 2015;16(16):7211–7. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.16.7211.
20. Lee CW, Tsai HI, Lee WC, Huang SW, Lin CY, Hsieh YC, Kuo T, Chen CW, Yu MC. Normal Alpha-Fetoprotein Hepatocellular Carcinoma: Are They Really Normal? *J Clin Med*. 2019 Oct 19;8(10):1736. doi: 10.3390/jcm8101736
21. Ahn DG, Kim HJ, Kang H, Lee HW, Bae SH, Lee JH, Paik YH, Lee JS. Feasibility of α -fetoprotein as a diagnostic tool for hepatocellular carcinoma in Korea. *Korean J Intern Med*. 2016 Jan;31(1):46-53. doi: 10.3904/kjim.2016.31.1.46.
22. Choi J, Kim GA, Han S, Lee W, Chun S, Lim YS. Longitudinal Assessment of Three Serum Biomarkers to Detect Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2019;69(5):1983-94. doi: 10.1002/hep.30233.
23. Guan MC, Wang MD, Liu SY, Ouyang W, Liang L, Pawlik TM, Xu QR, Huang DS, Shen F, Zhu H, Yang T. Early diagnosis and therapeutic strategies for hepatocellular carcinoma: From bench to bedside. *World J Gastrointest Oncol*. 2021 Apr 15;13(4):197-215. doi: 10.4251/wjgo.v13.i4.197.