12/0155/41

บทความปริทัศน์

มะเร็งตับ
Hepatobiliary Malignancy

อุปมา เลี้ยงสว่างวงศ์ ศุกรินทร์ วิมุกตายน

Abstract : Upama Liengswangwong and Sukarin Wimuktayon. 1998. Hepatobiliary Malignancy. 12(2) : 151 - 157.

Hepatobiliary carcinoma, consisting of hepatoma and cholangiocarcinoma; is among common cancer worldwide. High incidence of the disease has been found in Asian and African countries, especially China, Taiwan and Mozambique, showing the disease is ethnic dependence. High frequency has been found in male with the ratio of male to female is 3-4 : 1. Environmental exposure to chemical carcinogens as vinyl chloride, arsenic compound, N-nitroso compound etc, mycotoxic agents as rice toxin, aflatoxin B1, as well as hepatitis B or C viruses and liver flukes are recognized causative agents for hepatoma and cholangiocarcinoma carcinogenesis respectively.

In Thailand, hepatobiliary carcinoma is the most common and leading cause of death among other cancers in Thai population. High incidence of the disease has been found in the Northeastern part of the country, especially Khon Kaen province. Effective carcinogens leading to hepatoma carcinogenesis have been found due to the hepatitis B virus infection as well as that liver flukes *Opisthorchis viverrini* has been responsible for the intrahepatic cholangiocarcinoma carcinogenesis. As the incidence of hepatobiliary carcinoma among Thai has been found the highest in the world, should relevant sectors superintending this circumstances pay more attention and take more action to solve the problem so that, in one day ; hepatobiliary carcinoma might be no longer a public health problem among Thai population

Key words : hepatoma, cholangiocarcinoma, chemical carcinogens, aflatoxin B1, hepatitis B virus, liver flukes

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ 10330
Institute of Health Research, Chulalongkorn University, Bangkok 10330

บทคัดย่อ : อุปมา เลี้ยงสว่างวงศ์ และ ศุกรินทร์ วิมุกตายน. 2541. มะเร็งตับ. 12(2) : 151 - 157.

มะเร็งตับเป็นโรคที่พบได้ทั่วโลก แต่พบอุบัติการสูงเฉพาะในทวีปเอเชียและอาฟริกา พบภาวะของโรคในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2-3 เท่า การได้รับสารก่อมะเร็งทั้งในอาหารและสิ่งแวดล้อม เช่น Vinyl chloride Arsenic compounds N-nitroso compounds และ Aflatoxin B1 เป็นต้น รวมทั้งการติดเชื้อและการเป็นพาหะของโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ B และ C รวมทั้งพยาธิใบไม้ตับเป็นสาเหตุสำคัญ

ประเทศไทย อุบัติการของโรคมะเร็งตับนอกจากจะพบสูงสุดในประเทศ เมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น ๆ แล้ว ยังพบสูงสุดในโลกอีกด้วย อาจเนื่องจากว่าประเทศไทย ตั้งอยู่ในเขตที่มีการแพร่กระจายและการติดเชื้อของโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบสูง ได้รับสารก่อมะเร็งเป็นประจำในชีวิตประจำวัน ทั้งจากอาหารและสิ่งแวดล้อม โดยได้รับแก๊ส ควัน หรือน้ำเสียจากโรงงานอุตสาหกรรม การใช้ยาฆ่าแมลงอย่างฟุ่มเฟือยและผิดสุขลักษณะ รวมทั้งพฤติกรรมการบริโภคที่ผิดวิธีตามวิถีของชาวไทย การลดอุบัติการของโรคมะเร็งตับจะเป็นไปได้ ต้องอาศัยความร่วมมือกันอย่างจริงจังจากทุกหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งต้องมีการศึกษาวิจัย เพื่อนำข้อมูลจากผลการวิจัยที่ได้มาใช้แก้ปัญหาดังกล่าว

คำสำคัญ : มะเร็งเซลล์ตับ, มะเร็งท่อน้ำดี, สารพิษอะฟลาท็อกซิน บี 1, ไวรัสตับอักเสบ บี, พยาธิใบไม้ตับ

บทนำ

มะเร็งตับเป็นโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงสุดในโลก จากสถิติที่ผ่านมา ประมาณการว่ามีผู้ป่วยด้วยมะเร็งชนิดนี้ถึงปีละ 1 ล้านคนทั่วโลก โดยพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2-3 เท่า (Lotze et al, 1993) การศึกษาทางระบาดวิทยา พบว่า ความแตกต่างระหว่างเชื้อชาติมีส่วนสำคัญ โดยความชุกของโรคพบมากในแถบทวีปเอเชีย อาฟริกา พบน้อยในทวีปยุโรป อเมริกา และออสเตรเลีย โดยทั่วไปโรคมะเร็งตับ แบ่งการเกิดโรคได้เป็น 2 ชนิด คือ มะเร็งเซลล์ตับ (Hepatocellular carcinoma/ Hepatoma) และมะเร็งท่อน้ำดี (Cholangiocarcinoma) สำหรับมะเร็งเซลล์ตับ ภาวะการเกิดโรคเกิดได้จากเหตุปัจจัย 2 ประการ ได้แก่ เกิดจากสารก่อมะเร็งในสิ่งแวดล้อมและอาหาร และจากการเกิดพยาธิสภาพของโรคต่างๆ อย่างไรก็ตาม สารก่อมะเร็งจากสิ่งแวดล้อมและอาหารที่ชักนำให้เกิดมะเร็งเซลล์ตับนั้น นอกจากเป็นสารเคมีประเภท ฝุ่นเกลือคลอไรด์ของไวนิว (Vinyl chloride)ในอุตสาหกรรมพลาสติก สารประกอบของสารหนู (Arsenic compounds) สารประเภท nitrite และ nitrate (N-nitroso compound) แล้ว ยังมีสารจำพวก DDT ยาฆ่าแมลงต่างๆ รวมทั้ง สารพิษ Aflatoxin B1 (Lutwich, 1979) จากเชื้อรา *Aspergillas flavus* ที่พบในพืชตระกูลถั่ว เช่น ถั่วลิสงอีกด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งสาร Aflatoxin B1 นี้พบว่าเป็นตัวที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็งเซลล์ตับที่สำคัญที่สุด สำหรับพยาธิสภาพของโรคที่มีผลต่อการเกิดโรคมะเร็งเซลล์ตับ ได้แก่ โรคตับแข็ง (Cirrhosis) จากการสูบบุหรี่-ดื่มสุราจัด การได้รับการเสริมธาตุเหล็กมากเกินพอในคนไข้โรคธาลัสซีเมีย และที่สำคัญคือการติดเชื้อหรือเป็นพาหะของโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิด B (Beasley, 1992) และ ไวรัสตับอักเสบชนิด C (Shimotohno, 1993) ส่วนมะเร็งท่อน้ำดี ภาวะการเกิดโรคพบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับเป็นสำคัญ ได้แก่ *Clonorchis sinensis, Opisthorchis viverrini* และ Opisthorchis felineus (Stitaya, 1994)

สำหรับประเทศไทย โรคมะเร็งตับยังนับเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขของประเทศ ทั้งนี้เพราะพบอุบัติการของโรคนี้สูงสุดในหมู่ประชากรไทยเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งชนิดอื่น นอกจากนี้ อุบัติการของโรคมะเร็งตับของไทยยังพบสูงสุดในโลกเมื่อเปรียบเทียบกับเขตอื่นของโลกที่มีการระบาดสูงของโรคมะเร็งชนิดนี้ (ธีรวุฒิ คูหะเปรมะ และเพชรินทร์ ศรีวัฒนกูล, 2541) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า อุบัติการของโรคมะเร็งตับของไทยพบสูงสุดในเขตภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่จังหวัดขอนแก่น ซึ่งจัดเป็นเขตที่มีอุบัติการการเกิดโรคมะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดในโลกเช่นเดียวกัน (Vatanasapt et al, 1990, 1990a) จากข้อมูลทางสถิติพบว่าอุบัติการของมะเร็งตับของไทย พบสูงถึงอัตรา 40.5 คนต่อ 100,000 คน โดยพบผู้ป่วยใหม่ 8,000 คน ต่อผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด 29,950 คน และ 16.3 คนต่อ 100,000 คน โดยพบ ผู้ป่วยใหม่ 3,500 คน ต่อผู้ป่วยมะเร็งทั้งหมด 29,950 คน และ มีอัตราการเสียชีวิต 10.6 และ 4.3 คนต่อ 100,000 คน ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ (Vatanasapt et al, 1993) โดยพบอายุของผู้ป่วยโดยเฉลี่ย 35-36 ปี อย่างไรก็ตาม สาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งเซลล์ตับของไทยเข้าใจว่า เกิดจากการติดเชื้อและเป็นพาหะของโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบเป็นสำคัญ

(Kannika et al,1982 and 1985) ส่วนไวรัสตับอักเสบชนิด C พบว่า ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องหรือถ้ามีก็มีบทบาทน้อยต่อการก่อให้เกิดโรคมะเร็งชนิดนี้ (Adisorn et al, 1992) ส่วนมะเร็งท่อน้ำดีของไทย พบว่าสาเหตุสำคัญเกิดจากการติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับ *Opisthorchis viverrini* (Haswell et al, 1992 และ Stitaya, 1994) จากการนิยมบริโภคปลาดิบของชาวไทยทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือ

ดังที่ได้ทราบกันดีว่า ผู้ป่วยมะเร็งตับมักมีการเสียชีวิตในอัตราสูง เนื่องจากผู้ป่วยมาพบแพทย์ เมื่ออาการของโรคได้ปรากฏแน่ชัด ซึ่งอาการของโรคมะเร็งตับจะแสดงชัดเจนต่อเมื่อภาวะของโรคได้ลุกลามและแพร่กระจายไปยังจุดอื่น ๆแล้ว จึงทำให้ยากต่อการรักษาผู้ป่วยได้ทันท่วงที ดังนั้นการแสวงหาวิธีการใหม่ในการตรวจหาและวิเคราะห์ในผู้ป่วย ถึงภาวะการเกิดโรคดังกล่าวตั้งแต่ระยะเริ่มแรก จึงเป็นสิ่งจำเป็น ในช่วงกว่าทศวรรษที่ผ่านมา การศึกษาวิจัยเพื่อการนี้จึงได้ดำเนินการกันมาอย่างต่อเนื่อง งานวิจัยค้นคว้าส่วนใหญ่จะมุ่งไปในการศึกษาถึงธรรมชาติของโรค สารก่อมะเร็ง ระบาดวิทยา การป้องกันและการรักษาภาวะของโรคในผู้ป่วย รวมทั้งการศึกษาถึงกลไกและขั้นตอนต่าง ๆในระดับอณูในกระบวนการของการเกิดโรคมะเร็งชนิดนี้ ผลงานบางส่วนจากการศึกษาวิจัยถึงกลไกการเกิดโรคมะเร็งในระดับอณู พบว่า ในภาวะของโรคมะเร็งเซลล์ตับ การศึกษาถึงการกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็ง p53 พบเกิดซ้ำในตำแหน่งเดียวกันคือ ที่ Codon 249 โดยเกิดการสับเปลี่ยนของนิวคลีโอไทด์ แบบ Transvesion จาก G ไปเป็น T เสมอไป ในกรณีที่ผู้ป่วยอาศัยในถิ่นที่มีการปนเปื้อนของสาร aflatoxin สูง และมีการระบาดของโรคติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบ B เช่น ในประเทศจีน และไต้หวัน (Lasky et al,1997 และ Lunn et al, 1997) รวมทั้งประเทศโมเซมบิค (Ozturk, 1991) สำหรับประเทศไทยได้เคยมีรายงานการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของยีนตัวนี้ ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ได้พบการกลายพันธุ์ของยีนต้านมะเร็ง p53 เช่นเดียวกัน แต่การกลายพันธุ์ของยีนพบในคนละตำแหน่งกับที่พบในมะเร็งเซลล์ตับ (Kiba et al, 1993) นอกจากนี้ ได้มีการวิจัยค้นคว้าถึงยีนตัวอื่น ๆ ด้วย ได้แก่ ยีนต้านมะเร็ง Rb, APC และ MCC ซึ่งพบว่าในมะเร็งเซลล์ตับ ได้มีการขาดหายของยีนดังกล่าวไป (Loss of heterozygosity) การศึกษาในยีนต้านมะเร็ง p16/CDKN2 ได้ผลการวิจัยที่ให้ผลแตกต่างกันกล่าวคือ ไม่พบการเปลี่ยนแแปลงใด ๆ ของยีนตัวนี้ ในมะเร็งเซลล์ตับ (Biken et al ,1997) และได้พบการขาดหายของยีนนี้ในมะเร็งชนิดเดียวกัน (Piao et al, 1998) รวมทั้งได้มีการศึกษาในยีนต้านมะเร็งตัวใหม่ คือ M6P/IGF2r เป็นต้น ซึ่งนักวิทยาศาสตร์ตั้งความหวังว่า จะสามารถนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษามาประยุกต์ใช้ในการวิเคราะห์ เพื่อตรวจหาภาวะการเป็นมะเร็งตับในระยะแรกเริ่ม รวมทั้งเป็นข้อมูลในการผลิตยาต้านมะเร็งตัวใหม่ให้แก่วงการแพทย์ ต่อไป (David, 1998)

สำหรับประเทศไทย การศึกษาวิจัยในเรื่องของโรคมะเร็งตับยังไม่เป็นที่แพร่หลาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การศึกษาค้นคว้าในระดับอณูยังคงดำเนินการอยู่ในวงจำกัด แม้ว่าความรู้ความเข้าใจในสมมุติฐานของโรค สาเหตุและกลไกการเกิดโรค รวมทั้งระบาดวิทยาและการป้องกันการเกิดโรค ยังต้องการข้อมูลพื้นฐานจากการศึกษาวิจัยอีกมาก การไม่แพร่หลายของการวิจัยดังกล่าวอาจเกิดจากข้อจำกัดหลายประการ เป็นต้นว่า งบประมาณที่ใช้ในการดำเนินงาน สารตัวอย่างจากผู้ป่วยที่จะนำมาศึกษา ทักษะและประสบการณ์ของนักวิชาการ ตลอดจนการเล็งเห็นความสำคัญ

และการให้การสนับสนุนจากหน่วยงานต้นสังกัด และหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ดี การศึกษาวิจัยดังกล่าว ย่อมเป็นสิ่งที่หลีกเลี่ยงไม่ได้ ตราบใดที่สภาวะของมะเร็งตับยังคงคุกคามสวัสดิภาพของชาวไทยอย่างที่เป็นอยู่ทุกวันนี้

บทสรุป

ประเทศไทยตั้งอยู่ในเขตที่มีการแพร่ระบาดและการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบสูง รวมทั้งมีการใช้สารก่อมะเร็งในการเตรียมและปรุงอาหารในชีวิตประจำวัน อุบัติการการเกิดมะเร็งตับจึงพบสูงสุดในประเทศและในโลก การที่อุบัติการของโรคมะเร็งตับพบสูงสุดในโลก ย่อมเป็นดัชนีบ่งชี้ถึงความจำเป็นที่ปัญหาในเรื่องนี้ควรได้รับการแก้ไขอย่างจริงจัง การแพร่กระจายของสารก่อมะเร็งทั้งในอาหารและสิ่งแวดล้อม การปรับสังคมและเศรษฐกิจของชาติให้เป็นประเทศอุตสาหกรรมใหม่ พฤติกรรมการบริโภคของชาวไทย ตลอดจนความใส่ใจในการป้องกันและแก้ไขปัญหาอย่างเพียงพอของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ล้วนมีส่วนรับผิดชอบต่อปัญหาในเรื่องนี้ เนื่องจากมะเร็งตับเป็นโรคที่มีอัตราการรอดชีวิตหรือการคงอยู่ถึง 5 ปีก่อนเสียชีวิตน้อยมาก มาตรการเพื่อป้องกันการเกิดโรคโดยการป้องกันการได้รับสารก่อมะเร็งจึงเป็นด่านสำคัญแรกที่ต้องเร่งรีบดำเนินการ แม้ว่าการให้วิตามินซีเสริมแก่กลุ่มเสี่ยงจะมีส่วนลดอุบัติการลงได้ แต่สิ่งแวดล้อมและความเป็นอยู่ที่ผิดสุขลักษณะและด้อยคุณภาพ นอกจากจะเป็นตัวหน่วงประสิทธิภาพในการนี้แล้ว ยังเป็นส่วนเสริมให้เกิดการแพร่กระจายของเชื้อโรค เช่น เชื้อไวรัสตับอักเสบได้มากขึ้น อันเป็นเหตุหนึ่งที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็งตับตามมาอีกทางหนึ่งด้วย ดังนั้นการแก้ไขปัญหาที่ได้ผล จึงต้องดำเนินการควบคู่กันไป ทั้งการลดปัจจัยเสี่ยง โดยการตรวจหาและวิเคราะห์ต้นเหตุสำคัญที่แท้จริงของการเกิดโรค รวมทั้งการยกระดับคุณภาพชีวิตของประชาชนให้ดีขึ้น โดยให้มีความเป็นอยู่ที่ถูกต้องตามสุขลักษณะที่ควรจะเป็นมากขึ้น รวมทั้งส่งเสริมให้มีการตรวจร่างกาย โดยเฉพาะในกลุ่มเสี่ยงเพื่อตรวจหาภาวะการเป็นโรคตั้งแต่ระยะแรก ก่อนภาวะของโรคจะลุกลามไปจนยากที่จะแก้ไขได้ในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

ธีรวุฒิ คูหะเปรม และ เพชรินทร์ ศรีวัฒนกุล. 2541. Liver cancer : two in one : การประชุมวิชาการ ประจำปี 2541 ของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, 24-27 มีนาคม 2541.

Adisorn Trongtawsak, Shimotohno K, Parkin DM, et al. 1992. Hepatitis C virus in patients with hepatocellular carcinoma in Thailand.Thai cancer Journal 18 : 122-125.

Beasley RP 1992. Hepatitis B virus as the etiologic agent in HCC epidemiologic considerations. Hepatology 2: 215-265.

Biden K, Young J, Buttenshaw R, et al. 1997. Frequency of mutation and deletion of the tumor suppresson gene CDKN2A (MTS1/p16) in hepatocellular carcinoma from an Australian population. Hepatology 25(3) : 593-597.

David B Rice. 1998. Tumor suppressor gene located in liver cancer cells. http:// www.duke.edu.

Fujimoto Y. 1994. Aberrations of tumor suppressor genes in hepatocellular carcinomas. Hokkaido Igaku Zasshi 69(5) : 1252-1260.

Haswell - Elkins, Satarug MR and DB Elkins. 1992. *Opisthorchis Viverrini* infection in northeast Thailand and its relationship to cholangiocarcinoma. J Gastroenterol Hepatol 7 : 533-548.

Kannika Phornphutkul, Supatra Peerakome. 1982. The frequency of Hepatitis B surface antigen in hepatocellular carcinoma patients in northern Thailand. Chiangmai Med Bull. 21(4) : 345-351.

Kannika Phornphutkul, Supatra Peerakome and C Uthammachai. 1985. Hepatitis B Viral in Hepatocellular carcinoma (HCC) and family menbers of northern population of Thailand. Chiangmai Med Bull 24(3) : 258.

Kiba T, Tsuda H, Pairojkul C, et al 1993. Mutations of the p53 tumor suppressor gene and the ras gene family in intrahepatic cholangiocellular carcinomas in Japan and Thailand. Mol. Carcinog 8(4) : 312-318.

Lasky T and Magder L. 1997. Hepatocellular carcinoma p53 G>T transversions of codon 249 : the fingerprint aflatoxin exposure? Environ Health Perspect 105(4) : 392-397.

Lotze MT, Flickinger JC and Carr BL. 1993. Hepatobiliary Neoplasms. In : Cancer: Principles & Practice of Oncology, 4 ed; edited by Vincent T DeVita, Jr. and S A Rosenberg. J B Lippincott : 883-914.

Lunn RM, Zhang ZJ, Wang Lf, et al. 1997. p53 mutation, chronic hepatitis B virus infection and aflatoxin exposure in hepatocellular carcinoma in Taiwan. Cancer Res 57(16) : 3471-3477.

Lutwick LT. 1979. Relation between aflatoxins and hepatits B virus and hepatocellular carcinoma, Lancet 1 : 755-757.

Munoz N, Bosch X 1987 Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In : Okuda K and Ishak KA eds. Neoplasm of the Liver. New Yourk : Springer-Verlag.

Ozturk M. 1991. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. Lancet 338 : 1356-1359.

Piao Z, Park C, Lee JS, et al. 1998. Homozygous deletions of the CDKN2 gene and loss of heterozygosity of 9P in primary hepatocellular carcinoma. Cancer Lett 122(1-2) : 201-207.

Shimotohno K. 1993. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma : A new challenge for cancer prevention. "The Eleventh Asian Pacific Cancer Conference" Nov: 16-19.

Stitaya Sirisinha. 1994. Liver flukes and cancer in Southeast Asia. J Sci Soc Thailand 20 : 1-8.

Vatanasapt V, Tangvoraphonkchai V, Titapant V, et al. 1990. A high incidence of Liver cancer in Khon Kaen province, Thailand. Southeast Asian J Trop Med Pub Hlth 21 : 489-494.

Vatanasapt. V, Martin N, Sriplung H. et al. 1993. Cancer in Thailand (1988-1991). IARC Technical Report No. 16, Lyon.

Vatanasapt V, Uttaravichien T, Mairiang E, et al. 1990a. A Cholangiocarcinoma in northeast Thailand. Lacet 335 : 116-117.