

บทที่ 7

วิจารณ์

วิธีการค้นหาภาวะ LOH โดยใช้ Microsatellite method เป็นวิธีการทางอนุพันธุศาสตร์ที่ใช้อย่างแพร่หลายในการค้นหาที่อยู่ของยีนต้านมะเร็ง โดยมีวัตถุประสงค์ใหญ่ 2 ประการคือใช้ค้นหาบริเวณที่น่าจะเป็นที่อยู่ของยีนต้านมะเร็งที่จำเพาะหรือมีส่วนในการก่อให้เกิดมะเร็งในมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น การศึกษา alleotype study ในมะเร็งหลายชนิดเป็นต้น และประการที่สองคือใช้ค้นหาตำแหน่งของยีนต้านมะเร็งที่เป็นปัจจัยในการพยากรณ์การดำเนินโรค (prognostic markers) เช่นการศึกษาภาวะ LOH บนโครโมโซมคู่ที่ 17, 18 และ 22 ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่พบว่าสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่มีความรุนแรงมากกว่ากลุ่มที่ไม่พบภาวะ LOH แต่ในการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์คือนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยแยกชนิดระหว่างมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิและมะเร็งตับชนิดดื้อในคาร์ซิโนมา ซึ่งในบางครั้งมะเร็งทั้งสองชนิดนี้แยกจากกันได้ยากโดยการดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อย่างเดียว ผู้วิจัยได้เลือกโครโมโซม 5 คู่ที่คาดว่าจะสามารถช่วยแยกระหว่างมะเร็งสองชนิดนี้ได้ เนื่องจากมีความแตกต่างของอัตราการตรวจพบภาวะ LOH คือพบในสัดส่วนที่สูงในมะเร็งชนิดหนึ่งและพบน้อยในมะเร็งอีกชนิดหนึ่ง และเลือกได้โครโมโซมคู่ที่ 1p, 1q, 4q, 8q, 16q และ 18q โดยโครโมโซม 1p, 1q, 4q, 8q และ 16q นั้นพบว่ามีอัตราการตรวจพบภาวะ LOH มากกว่าร้อยละ 50 ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ ในขณะที่อัตราที่พบในมะเร็งชนิดดื้อในคาร์ซิโนมานั้นพบน้อย ส่วนโครโมโซม 18q นั้นเป็นโครโมโซมที่น่าจะมีโอกาสพบภาวะ LOH สูงในมะเร็งชนิดดื้อในคาร์ซิโนมาประมาณร้อยละ 75-80 ในขณะที่มะเร็งตับชนิดปฐมภูมินั้นพบเพียงร้อยละ 12 เท่านั้น

ผลการศึกษาภาวะ LOH ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ พบภาวะ LOH มากที่สุดบนโครโมโซม 1p ซึ่งในการศึกษานี้ใช้ marker AMY-2B ซึ่งตรงกับตำแหน่ง 1p21 ร้อยละ 38.5 ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาหลายการศึกษา การศึกษาที่สำคัญทำโดย Nagai และคณะ ที่ทำการศึกษา alleotype study ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิและพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p ในลำดับต้นๆประมาณร้อยละ 50 การศึกษาโดย Boige และคณะที่พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p ร้อยละ 44 และการศึกษาที่ทำโดย Yeh ที่พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p มากกว่าร้อยละ 50 แต่ขัดแย้งกับการศึกษาของ Piao และคณะซึ่งทำ alleotype study ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิเช่นเดียวกันแต่พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p เพียงร้อยละ 22 แต่กลับพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1q สูงถึงร้อยละ 68.1 แต่การศึกษาโดย Piao นั้นใช้ตำแหน่งของ STRPs loci ที่แตกต่างออกไปจากการวิจัยนี้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงให้ผลสนับสนุนที่น่าจะมียีนต้านมะเร็งที่เกี่ยวข้องในมะเร็งตับปฐมภูมิอยู่บนโครโมโซม 1p จริงและเป็นตำแหน่งที่แตกต่างจากยีนต้านมะเร็งที่อยู่บนโครโมโซม 1p ที่มีความสำคัญในการเกิดมะเร็งชนิดอื่น เช่น มะเร็งชนิด neuroendocrine tumor (neuroblastoma, Merkel cell carcinoma) ที่อยู่บริเวณส่วนปลายของโครโมโซม 1p (1p35-36) และ MDGI gene (mammary-derived

growth inhibitor) ที่มีส่วนในการเกิดมะเร็งเต้านมที่อยู่บริเวณ 1p32-35 ส่วนในมะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมา ไม่พบภาวะ LOH เียบนโครโมโซม 1p ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาภาวะ LOH ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ซึ่งเป็นมะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมาที่พบได้บ่อยและมีการศึกษาอย่างแพร่หลาย พบว่ามีการศึกษาที่กล่าวถึงภาวะ LOH บนโครโมโซมคู่ที่ 1 เพียงสองการศึกษาเท่านั้น การศึกษาแรกคือการศึกษาที่มีชื่อเสียงและเป็นที่รู้จักกันดีทำโดย Vogelstein ทำการศึกษา allelotype study ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p เพียงร้อยละ 15 และอีกหนึ่งการศึกษาที่ทำโดย Ding พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p เพียงร้อยละ 12 เมื่อทำการทดสอบความแตกต่างของอัตราการพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1 โดยการทดสอบ chi-square พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ค่าความเชื่อมั่น 95% ของภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p ตำแหน่ง AMY-2B ดังนั้นโครโมโซม 1p น่าจะเป็นโครโมโซมที่สามารถนำมาใช้ในการช่วยจำแนกชนิดของมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิและมะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมาได้ โดยถ้าพบภาวะ LOH บนโครโมโซมคู่นี้บ่งบอกว่าน่าจะเป็นมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ และจากการคำนวณความไวและความจำเพาะ พบว่าถ้าพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p จะสามารถทำนายว่าเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิได้ 100% แต่ถ้าไม่พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p ยังมีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งตับปฐมภูมิ 60%

การศึกษภาวะ LOH บนโครโมโซม 1q ในการศึกษาที่ใช้ marker AGT ซึ่งตรงกับตำแหน่ง 1q42-43 พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1q ในมะเร็งตับปฐมภูมิร้อยละ 25 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Piao และคณะที่พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1q สูงถึงร้อยละ 68.1 และการศึกษาของ Nagai ที่พบภาวะ LOH บนโครโมโซมนี้ค่อนข้างบ่อยคือมากกว่าร้อยละ 35 ซึ่งอาจจะเป็นเพราะการศึกษาที่ใช้ตำแหน่งของ marker ที่แตกต่างกัน เพราะการศึกษาของ Piao ใช้ marker ที่ตำแหน่ง 1q21-23 ซึ่งเป็นบริเวณที่พบว่าเป็นที่อยู่ของยีนต้านมะเร็งที่มีส่วนเกี่ยวข้องในมะเร็งหลายชนิด เช่น HPT-JT (familial hyperparathyroid-jaw tumor) ซึ่งอยู่บริเวณ 1q21-32 และยีนที่เกี่ยวข้องกับ collecting-duct carcinoma เป็นต้น ส่วนในกลุ่มมะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมานั้นพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1q ร้อยละ 10.5 ซึ่งจากการศึกษาที่ทำมาก่อนในมะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมาของลำไส้ใหญ่นั้น Vogelstein และคณะพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1q ร้อยละ 25-50 แต่การศึกษาที่ทำโดย Ding นั้นไม่พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1q เลย แสดงว่าข้อมูลของภาวะ LOH บนโครโมโซม 1q ในมะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมานั้นยังมีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาอยู่ ดังนั้นโครโมโซม 1q นี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในมะเร็งทั้งสองชนิดโดยใช้ polymorphic markers ในตำแหน่งต่างๆเพิ่มขึ้น เนื่องจากข้อมูลที่มีในเวลานี้ยังไม่สามารถใช้โครโมโซม 1q ในการช่วยแยกมะเร็งตับปฐมภูมิและมะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมาได้

การศึกษภาวะ LOH บนโครโมโซม 4q ทำการศึกษาสองตำแหน่งคือ D4S192 และ D4S194 ซึ่งตรงกับตำแหน่ง 4q 25-34 จากการศึกษพบว่าภาวะ LOH พบได้ไม่บ่อยนักในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิประมาณร้อยละ 13 - ร้อยละ 23 ซึ่งค่อนข้างจะแตกต่างจากการศึกษาที่เคยมีมาก่อน เพราะภาวะ LOH บนโครโมโซม 4q เป็นภาวะที่พบได้บ่อยและอยู่ในลำดับต้นๆของมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิโดยมีอัตราการตรวจพบตั้งแต่ร้อยละ

30 ไปจนถึงมากที่สุดที่ร้อยละ 70 โดยมีค่าเฉลี่ยประมาณร้อยละ 40-50 สาเหตุหนึ่งที่ผลการทดลองออกมาแตกต่างจากการศึกษาก่อนๆ อาจจะเป็นเนื่องมาจากการเลือกใช้ STRPs ที่ตำแหน่งแตกต่างไปจากการศึกษาก่อน แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาคั้งนี้ไม่พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 4q เลยในกลุ่มมะเร็งตับชนิดอติโนคาร์ซิโนมา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่เคยทำมาก่อนในมะเร็งลำไส้ใหญ่ ซึ่งมีเพียงการศึกษาเดียวที่รายงานว่าพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 4q น้อยกว่าร้อยละ 10 คือการศึกษาที่ทำโดย Vogelstein แสดงว่าโครโมโซม 4q ไม่น่าที่จะเป็นที่ยูที่สำคัญของยีนต้านมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งชนิดอติโนคาร์ซิโนมา แต่น่าจะมีบทบาทพอสมควรในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิเพราะมีการศึกษาอย่างน้อยสามการศึกษาที่พบภาวะ LOH บนโครโมโซมนี้ในสัดส่วนที่สูงมากพอสมควร ดังนั้นโครโมโซม 4q จึงน่าจะเป็นอีกโครโมโซมหนึ่งที่สามารถนำมาใช้ช่วยแยกชนิดได้ แต่ควรที่จะเลือก markers ที่เหมาะสม เพื่อเพิ่มความไวในการตรวจพบ

ส่วนการศึกษภาวะ LOH บนโครโมโซม 8q และ 16q นั้น พบว่าไม่สามารถนำมาใช้ในการช่วยแยกชนิดของมะเร็งตับทั้งสองชนิดได้ด้วยเหตุผลสองประการคือ 1. ทั้งสองโครโมโซมมีอัตราการตรวจพบภาวะ LOH น้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งโครโมโซม 8q และ 2. ไม่มีความแตกต่างกันอย่างชัดเจนของอัตราการตรวจพบภาวะ LOH ระหว่างมะเร็งตับทั้งสองชนิด ซึ่งอัตราการตรวจพบภาวะ LOH ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิที่ได้จากการศึกษานี้ขัดแย้งกับการศึกษา allelotype study ของมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิที่ทำโดย Piao ที่พบภาวะ LOH บนโครโมโซมทั้ง 8q และ 16q สูงมากกว่าร้อยละ 50 ทั้งๆที่ใช้ markers ที่อยู่ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ แต่ก็ เป็นเพียงการศึกษาเดียวเท่านั้นที่ให้ผลการศึกษาเช่นนี้ ส่วนการศึกษา allelotype study ที่ทำโดย Nagai ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ ทั้งโครโมโซม 8q และ 16q ไม่ติดอยู่ในกลุ่มโครโมโซมที่พบภาวะ LOH ในอัตราส่วนที่สูงเลย ส่วนการศึกษาที่ทำโดย Yumoto และ Boige พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 16q เพียงร้อยละ 29-39 เท่านั้น ซึ่งการศึกษาทั้งสองนี้ใช้ markers ที่อยู่ใกล้เคียงกับตำแหน่งที่ทำการศึกษาคั้งนี้ และได้ผลการศึกษาใกล้เคียงกัน คือพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 16q ประมาณร้อยละ 25 นั้นแสดงว่าถึงแม้จะใช้ markers ที่ตำแหน่งใกล้เคียงกัน ผลการศึกษาก็ยังมีความแตกต่างกันในอัตราการพบภาวะ LOH จึงควรที่จะมีการศึกษาต่อไปบนโครโมโซมคู่นี้เพื่อที่จะได้ทราบว่ามียีนต้านมะเร็งที่มีความสำคัญต่อขบวนการเกิดมะเร็งของมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิอยู่หรือไม่ และเนื่องจากข้อมูลที่มีการศึกษาในอดีตในมะเร็งชนิดอติโนคาร์ซิโนมานั้นโครโมโซม 8q เป็นโครโมโซมที่แทบจะไม่เกี่ยวข้องกับขบวนการเกิดมะเร็งเลย และมีอัตราการพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 8q น้อยมากคือน้อยกว่าร้อยละ 10 และสนับสนุนโดยการศึกษาคั้งนี้ที่พบภาวะ LOH บนโครโมโซม 8q เพียงรายเดียวเท่านั้นในทั้งหมด 20 รายที่เป็น informative case ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 5 แสดงว่าความผิดปกติบนโครโมโซม 8q มีแนวโน้มที่จะพบได้น้อยจริงๆในมะเร็งชนิดอติโนคาร์ซิโนมา ในขณะที่ข้อมูลของภาวะ LOH บนโครโมโซม 8q ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมินั้นยังมีความไม่ชัดเจน คือมีทั้งการศึกษาที่พบในสัดส่วนที่สูงมากและการศึกษาที่พบในสัดส่วนที่สูงแต่ไม่สูงมากนัก ดังนั้นจึงควรทำการศึกษาโครโมโซม 8q ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิเพิ่มเติมอย่างละเอียด โดยใช้ polymorphic markers ที่กระจายอยู่บนตำแหน่งต่างๆบนโครโมโซม เพราะมีความเป็นไปได้สูงที่จะพบตำแหน่งที่มีความผิดปกติของภาวะ LOH สูง และ

สามารถนำมาใช้ช่วยวินิจฉัยมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิได้อีกทางหนึ่ง ส่วนโครโมโซม 16q นั้นมียืนต้นมะเร็งที่มีส่วนในพยาธิกำเนิดของมะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมาในอวัยวะอื่น เช่น ยืน CTCF ที่อยู่บริเวณ 16q22.1 ที่พบในสัดส่วนที่สูงในมะเร็งเต้านมและมะเร็งต่อมลูกหมาก และตำแหน่งที่ใช้ในการศึกษานี้คือ 16q21 นั้นก็มีรายงานว่าพบภาวะ LOH ในสัดส่วนที่สูงในมะเร็งเต้านมชนิด ductal carcinoma in situ ดังนั้นโครโมโซม 16q จึงเป็นโครโมโซมที่มีโอกาสน้อยที่จะสามารถช่วยแยกความแตกต่างระหว่างมะเร็งตับปฐมภูมิและมะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมาได้ เพราะโครโมโซม 16q นั้นน่าจะมียืนต้นมะเร็งที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับมะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมาอยู่

โครโมโซมสุดท้ายที่ถูกเลือกมาทำการศึกษาคือโครโมโซม 18q ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่ามียืนต้นมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งลำไส้ใหญ่ คือ *DCC* ที่เป็นยืนที่อยู่บริเวณ 18q21 ซึ่งพบภาวะ LOH ในสัดส่วนสูงมากกว่าร้อยละ 50 แทบจะทุกการศึกษา และยิ่งถ้าเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่มีการแพร่กระจายไปที่ตับยิ่งพบว่ามีโอกาสที่จะพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 18q มีถึงร้อยละ 95 ในขณะที่มะเร็งตับชนิดปฐมภูมินั้น โอกาสที่จะพบภาวะ LOH บนโครโมโซมคู่ที่ 18 นั้นมีน้อย โดยพบเพียงร้อยละ 12 เท่านั้นจากการศึกษาของ Piao ซึ่งเป็นรายงานเดียวที่กล่าวถึงโครโมโซม 18q ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ

ตำแหน่ง STRPs ที่ใช้ในการศึกษาคั้งนี้มี 3 ตำแหน่ง โดยกลุ่มแรก (gr I) คือ D18S55 และ D18S70 ซึ่งอยู่ตรงกับตำแหน่งบนโครโมโซมที่ใกล้เคียงกันคือ 18q23 และ 18q22.1 และเป็นตำแหน่งที่ใกล้กับยืน *DCC* ในขณะที่กลุ่มที่สอง (gr II) คือ D18S57 นั้นตรงกับตำแหน่งบนโครโมโซมที่อยู่ห่างออกไปคือ 18q12.2-12.3 ผลการศึกษาพบว่ามะเร็งตับชนิดปฐมภูมิพบภาวะ LOH ตรงบริเวณ D18S55 และ D18S70 น้อยมากคือพบเพียงร้อยละ 8.3 และร้อยละ 14.3 เท่านั้น แต่กลับพบภาวะ LOH ตรงตำแหน่ง D18S57 ถึงร้อยละ 36.4 ในขณะที่มะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมา พบภาวะ LOH ตรงตำแหน่ง D18S55 และ S18S70 ในสัดส่วนที่มากกว่า D18S57 ซึ่งตรงข้ามกับมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ ถ้าพิจารณาดูความน่าจะเป็นในกรณีที่พบภาวะ LOH โดยพิจารณาเฉพาะ informative case จะพบว่า ถ้าพบภาวะ LOH ตรงตำแหน่ง D18S70 โอกาสที่จะเป็นมะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมามีถึง 1 ใน 4 (4ใน16ราย) ในขณะที่มีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิมิเพียง 1 ใน 12 (1ใน12ราย) เท่านั้น ในตำแหน่ง D18S55 ก็เช่นเดียวกัน ถ้าพบภาวะ LOH ตรงตำแหน่งนี้ โอกาสที่จะเป็นมะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมาสูงถึง 1 ใน 2 (5ใน11รายโดยตัดรายที่เป็น MSI ออกไป) แต่โอกาสที่จะเป็นมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิมิเพียง 1 ใน 7 (2ใน14ราย) เท่านั้น แต่ถ้าเป็นตำแหน่ง D18S57 ถ้าพบภาวะ LOH โอกาสที่จะเป็นมะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมามีประมาณ 2 ใน 13 หรือ 1 ใน 6 โดยประมาณ ในขณะที่มีโอกาสที่จะเป็นมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิสูงถึง 4 ใน 11 หรือประมาณ 1 ใน 3

ดังนั้นโครโมโซม 18q ถ้าใช้เพียงโครโมโซมเดียวยังไม่สามารถที่จะจำแนกชนิดของมะเร็งตับทั้งสองชนิดออกจากกันได้ค่อนข้างเชื่อถือมากนัก แต่อาจจะนำมาใช้ร่วมกับ markers ที่ตำแหน่งอื่นๆได้ และมีจุดที่น่าสนใจคือการศึกษาครั้งนี้พบว่า ภาวะ LOH บนโครโมโซม 18q ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิตรงตำแหน่ง D18S57 นั้นพบถึงร้อยละ 36.4 และเป็นตำแหน่งที่พบมากที่สุดเป็นลำดับที่สองรองจากโครโมโซม 1p เท่านั้น

ซึ่งนับเป็นรายงานอันแรก เพราะจากการทบทวนการศึกษาที่ทำมาก่อนหน้านี้มีเพียงรายงานเดียวที่กล่าวถึงภาวะ LOH บนโครโมโซม 18q ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิและพบเพียงร้อยละ 12 เท่านั้น ดังนั้นจึงควรที่จะมีการศึกษาโครโมโซม 18q ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิอย่างละเอียดต่อไป เนื่องจากบริเวณนี้อาจจะเป็นที่อยู่ของยีนต้านมะเร็งที่มีความสำคัญของการเกิดมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ เพราะบริเวณ 18q12 นี้มีการศึกษามาแล้วว่าเป็นบริเวณที่น่าจะเป็นที่อยู่ของยีนต้านมะเร็งที่มีความสำคัญในมะเร็งที่มีเนื้อเยื่อชนิด squamous cell คือ squamous cell carcinoma of head and neck และ squamous cell carcinoma of cervix

กล่าวโดยสรุป ในการศึกษาภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p, 1q, 4q, 16q และ 18q ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิ ค่อนข้างที่จะสอดคล้องกับการศึกษาที่เคยมีการทำมาก่อนในอดีต คือมีแนวโน้มที่จะพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 1p, 1q และ 4q ซึ่งน่าจะเป็นเพราะการศึกษาส่วนมากเป็นการศึกษาที่มาจากประเทศแถบเอเชีย เช่น การศึกษาของ Piao จากประเทศเกาหลี การศึกษาของ Kuroki, Fujimoto, Kishimoto จากประเทศญี่ปุ่น และการศึกษาของ Becker, Zhang จากประเทศจีน เป็นต้น ประเทศในแถบเอเชียนี้มีอุบัติการณ์ของมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิก่อนข้างสูง และสาเหตุของการเกิดก็คล้ายกันคือมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและภาวะตับแข็ง แต่การศึกษานี้มีข้อด้อยคือ อัตราการพบภาวะ LOH นั้นค่อนข้างน้อยทำให้ผลการศึกษาในหลายๆโครโมโซมออกมาไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มมะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งๆที่ตำแหน่งนั้นไม่พบภาวะ LOH เลยในมะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมาหรือพบในอัตราที่น้อยมาก ซึ่งอาจจะสามารถปรับปรุงได้โดยการเลือก markers ที่ใช้ในการศึกษาในตำแหน่งที่เหมาะสม ใช้จำนวน markers ที่มากขึ้นและกระจายกันอยู่ในที่ต่างๆกันบนโครโมโซมนั้นๆ และสุดท้ายคือเพิ่มจำนวนชิ้นเนื้อที่ทำการศึกษาให้มากขึ้นเพื่อให้มีความแตกต่างระหว่างมะเร็งทั้งสองกลุ่มให้ชัดเจนขึ้น และมีจุดที่พบเพิ่มเติมจากการศึกษานี้คือพบภาวะ LOH บนโครโมโซม 18q ตำแหน่ง 18q12.2-13.3 ในสัดส่วนที่สูงพอสมควร ซึ่งยังไม่เคยมีรายงานมาก่อนในมะเร็งตับปฐมภูมิ ซึ่งควรที่จะมีการศึกษาในรายละเอียดต่อไป

ส่วนการศึกษาในมะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมานั้น ถึงแม้จะมีความสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่พบความผิดปกติบ่อยที่โครโมโซม 18q ตรงตำแหน่งที่ใกล้เคียงกับ DCC ยีนสูง แต่ยังมีจุดที่ต้องระมัดระวังในการแปลผลคือ มะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมาในการศึกษานี้ มีต้นกำเนิดมาจากอวัยวะต่างๆกันหลายชนิด ไม่ใช่จากมะเร็งลำไส้ใหญ่เพียงอย่างเดียว เพราะมีทั้งจากมะเร็งกะเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ตรง มะเร็งตับอ่อน มะเร็งถุงน้ำดี มะเร็งเต้านม และมีอีกจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถบอกต้นกำเนิดได้ (adenocarcinoma of unknown primary) ซึ่งมะเร็งต่างๆเหล่านี้มีข้อมูลของภาวะ LOH ไม่มากนัก และในบางโรคยังไม่มีความชัดเจนของภาวะ LOH เลย เช่นมะเร็งถุงน้ำดี เป็นต้น ดังนั้นจึงยังคงมีโครโมโซมที่อาจจะเป็นตัวเลือกที่เหมาะสม ถ้าได้มีการศึกษาอย่างละเอียดต่อไป และเนื่องจากที่มาของมะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมาที่มีความหลากหลาย จึงไม่สามารถที่จะทำการแยกวิเคราะห์ตามชนิดของมะเร็งได้ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้สนับสนุนว่า ความผิดปกติของโครโมโซม 18q น่าจะเป็นความผิดปกติที่มีความสำคัญในการก่อให้เกิดมะเร็งชนิดดีโนคาร์ซิโนมาจริง อนึ่งมะเร็งตับที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งที่พบบ่อยในประเทศไทยโดยเฉพาะแถบภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คือ

มะเร็งของท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma) ซึ่งมีพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อเป็นชนิดดีโนคาร์ซิโนมาเช่นเดียวกัน ดังนั้นอาจจะมีแนวโน้มที่จะพบความผิดปกติของภาวะ LOH บนโครโมโซมไปในแนวทางเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตามถึงแม้เนื้อเยื่อจะเป็นชนิดดีโนคาร์ซิโนมาเช่นเดียวกันแต่สาเหตุของการเกิดมะเร็งที่แตกต่างกัน ความผิดปกติระดับโมเลกุลในเซลล์อาจจะไม่เหมือนกันดังนั้นจึงควรที่จะมีการศึกษามะเร็งท่อน้ำดีนี้อย่างละเอียด อาจพบความผิดปกติของขั้นตอนการเกิดมะเร็งที่แตกต่างไปจากมะเร็งดีโนคาร์ซิโนมาจากอวัยวะอื่นๆได้ และควรเปรียบเทียบความผิดปกติในมะเร็งชนิดนี้กับมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิและมะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมาที่แพร่กระจายมาจากอวัยวะอื่นด้วย

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ พบสัดส่วนของภาวะ LOH บนตำแหน่งต่างๆในแต่ละโครโมโซมที่เลือกมาทำการศึกษาน้อยกว่าที่เคยมีการศึกษาในอดีต โดยสัดส่วนของภาวะ LOH ที่มากที่สุดเพียงแค่อ้อยละ 45 เท่านั้น สาเหตุที่ไม่พบภาวะ LOH อาจเกิดขึ้นได้จากสาเหตุ 4 ประการคือ 1. ความผิดปกติของยีนต้านมะเร็งมีส่วนในการก่อให้เกิดโรคมะเร็งชนิดนั้นๆไม่มากนัก 2. เลือกตำแหน่ง STRPs ที่ไม่ตรงกับตำแหน่งที่น่าจะเป็นที่อยู่ของยีนต้านมะเร็งที่เป็นสาเหตุในมะเร็งชนิดนั้นๆ 3. พบแนวโน้มของชิ้นเนื้อที่เป็น uninformative case คือมีความเป็น homozygosity ตรงตำแหน่ง STRPs ที่เลือกมาทำการศึกษาสูง 4. มีการปนเปื้อนของ DNA ของเซลล์ปกติทำให้แถบ DNA ของชิ้นเนื้อที่เป็นมะเร็งมีแถบ DNA ที่เกิดจากการปนเปื้อน DNA ของเซลล์ปกติไปด้วย ทำให้ไม่สามารถวินิจฉัยภาวะ LOH ที่อาศัยความแตกต่างระหว่างแถบที่เกิดจากชิ้นเนื้อมะเร็งและแถบที่เกิดจากเนื้อเยื่อปกติได้ เหตุผลประการที่สามน่าจะเป็นสาเหตุที่สำคัญที่พอจะใช้อธิบายว่าทำไมจึงพบภาวะ LOH ในอัตราส่วนที่น้อยกว่าการศึกษานี้ได้ เพราะค่าเฉลี่ยของ uninformative case ในมะเร็งตับชนิดปฐมภูมิพบร้อยละ 30 และสูงถึงร้อยละ 35 ในมะเร็งตับชนิดดีโนคาร์ซิโนมา และถ้าแยกพิจารณาในแต่ละตำแหน่งพบว่าบางตำแหน่งมีอัตราการพบ uninformative ถึงมากกว่าร้อยละ 50 และนอกจากนั้นการปนเปื้อนของ DNA จากเซลล์ปกติอาจจะเป็นอีกเหตุผลหนึ่ง เพราะแม้จะใช้วิธีการแยกชิ้นเนื้อด้วยกล้องจุลทรรศน์ ก็อาจจะยังไม่สามารถแยกเซลล์ endothelial, fibroblast และเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ปะปนอยู่ในก้อนเนื้อมะเร็งได้ และนอกจากนั้นในบางรายมีส่วนที่เป็นเซลล์ตับปกติแทรกอยู่ในเนื้อเยื่อมะเร็งด้วย