

30

Risk of liver complications after cure from chronic hepatitis C virus infection

พญกษา อนันต์ชั้นสุข
เกศรินทร์ กานะภิรมย์

บทนำ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis C virus infection, HCV infection) เป็นสาเหตุของการเสียชีวิต และภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับ เช่น ภาวะตับแข็ง และมะเร็งตับ⁽¹⁾ ปัจจุบันการรักษาหลักของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังคือ ยาต้านไวรัสตับอักเสบบีชนิดรับประทาน (direct-acting antiviral, DAA)^(2, 3) ทดแทนการรักษาด้วย interferon ซึ่งมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งกลับเป็นซ้ำหลังการรักษาและมีผลข้างเคียงเช่น อาการอ่อนเพลีย เกล็ดเลือดต่ำ และภาวะซึมเศร้า⁽⁴⁾

DAA คือยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อไวรัสตับอักเสบบีโดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มหลักคือ⁽⁵⁾

1. Non-structural protein 5B (NS5B) polymerase inhibitor ได้แก่ Sofosbuvir และ Dasabuvir
2. Non-structural protein 5A (NS5A) inhibitors ได้แก่ Daclastavir, Ledipasvia, Elbasvir, Pibrentasvir และ Velpatasvir
3. Non-structural protein 3/4A (NS3/4A) Protease inhibitors ได้แก่ Grazoprevor และ Glecaprevir

จากการสำรวจประชากรในประเทศไทยมีอัตราการตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอยู่ร้อยละ 7⁽⁶⁾ โดยการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทยปัจจุบันตามแนวทางของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2561 แนะนำ DAA เป็นสูตรยาลำดับแรกในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี⁽⁷⁾

การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังด้วย DAA มีอัตราการหายขาดนิยามโดยการตรวจไม่พบ HCV RNA ในเลือดที่ 12 สัปดาห์ (sustained virological response, SVR) หลังการรักษาที่ประมาณร้อยละ 95⁽⁸⁾ ทั้งนี้ องค์การอนามัยโลก (world health organization, WHO) ตั้งเป้าหมายการกำจัดไวรัสตับอักเสบบีในปีคริสต์ศักราช (ค.ศ.) 2030⁽⁹⁾

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังหลังการรักษาด้วยยา DAA เมื่อ SVR ลดโอกาสการเสียชีวิต (hazard ratio, HR 0.34 และ 95% confident interval (CI) 0.22-0.55) ลดการเกิด hepatic decompensation (HR 0.3, 95%CI 0.1-0.8) และการเกิดมะเร็งตับ (HR 0.66, 95%CI 0.46-0.93) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ SVR^(10, 11)

ถึงแม้การได้ SVR ในผู้ป่วยผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วย DAA จะลดโอกาสการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนของโรคตับ แต่ในผู้ป่วยที่มี advanced fibrosis (พังผืดตับตั้งแต่ระยะที่ 3 ขึ้นไป; $\geq F3$) และตับแข็งยังคงมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูง (clinically significant portal hypertension) และการเกิดมะเร็งตับ

การเปลี่ยนแปลงของพังผืดตับหลังการรักษาตับอักเสบบีด้วยยา DAA

ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติแนะนำการประเมินพังผืดในตับและภาวะตับแข็งในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังก่อนเริ่มการรักษา โดยการใช้เครื่องมือประเมินพังผืดในตับทดแทนการเจาะตับ (non-invasive test) ได้แก่ การวัดด้วยเครื่อง transient elastography (TE, Fibroscan®, Echosen, France) การใช้คะแนน AST to platelet ratio (APRI) และ Fibrosis-4 (FIB-4) โดยมีค่าความไว (sensitivity), ความจำเพาะ (specificity), negative likelihood ratio และ positive likelihood ratio ในการประเมินค่าพังผืดในตับระยะที่ 3 ด้วยจุดตัดต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1⁽¹²⁾ สมการการคำนวณคะแนน APRI และ FIB-4 แสดงดังตารางที่ 2⁽¹³⁾

ตารางที่ 1. แสดงค่าความไว ความจำเพาะ negative likelihood ratio และ positive likelihood ratio ในการประเมินค่าพังผืดในตับระยะที่ 3 ($\geq F3$) ด้วยเครื่อง transient elastography การใช้คะแนน FIB-4 และ APRI ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

เครื่องมือที่ใช้ในการประเมินพังผืดในตับ	จุดตัด	ความไว (ร้อยละ)	ความจำเพาะ (ร้อยละ)	negative likelihood ratio	positive likelihood ratio
Transient elastography	>9.5	73	91	0.3	8.1
คะแนน APRI	>1.0	61	64	0.61	1.7
	>1.5	50	87	0.57	3.8
คะแนน FIB-4	>1.45	74	80	0.32	3.7
	>3.25	38	82	0.76	2.1

APRI: AST to platelet ratio, FIB-4: fibrosis-4

ตารางที่ 2. แสดงสมการการคำนวณคะแนน APRI และ FIB-4

คะแนน	สมการ
APRI	(AST in IU/L)/ (AST ULN in IU/L)/ platelet in $10^9/L$
FIB-4	(Age x AST)/(platelet x $\sqrt{ALT}$)

APRI: AST to platelet ratio, FIB-4: fibrosis-4, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase

ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงค่าพังผืดตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้ SVR พบการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของค่าพังผืดในตับจากผลพยาธิวิทยาจากการเจาะตับที่ 61 เดือนหลัง SVR ในผู้ป่วยตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วย interferon จำนวน 38 ราย ผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 61 ของผู้ป่วยมีผลพยาธิวิทยาหายจากภาวะตับแข็ง (cirrhosis regression) การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงการลดลงของค่าพังผืดในตับหลัง SVR ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง⁽¹⁴⁾ การศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้รับการรักษาด้วยยา DAA จำนวน 392 ราย พบการลดลงของค่าพังผืดในตับก่อนการรักษาเทียบกับหลังได้ SVR เป็นเวลา 18 เดือนจากการวัดด้วยเครื่อง TE คะแนน FIB-4 และ APRI อย่างมีนัยสำคัญคิดเป็น 12.65 กิโลปาสคาล, 2.54 และ 1.10 เทียบกับ 8.55, 1.80 และ 0.43 ตามลำดับ⁽¹⁵⁾

การศึกษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 89 รายที่มี SVR พบว่าค่าพังผืดที่ประเมินโดยเครื่องมือ TE, shear-wave ultrasound elastography, magnetic resonance elastography, APRI และ FIB-4 index ที่ติดตามหลังจากเริ่มยาที่ระยะเวลา 1 ปีลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มให้การรักษาด้วยยา DAA นอกจากนี้สัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามี advanced liver fibrosis ก่อนเริ่มการรักษาจะลดลงถึงร้อยละ 13-28 หลังจาก SVR⁽¹⁶⁾ บ่งชี้ให้เห็นว่าค่าของค่าพังผืดตับที่ประเมินจาก non-invasive test จะสูงเกินกว่าความเป็นจริง เมื่อมีภาวะการอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีก่อนการรักษา⁽¹⁷⁾ ดังนั้นการประเมินค่าพังผืดตับหลังจากผู้ป่วยเกิด SVR จึงเป็นข้อมูลสำคัญที่สามารถนำมาใช้ในการตัดสินใจของแพทย์ในการติดตามผู้ป่วยต่อไปได้ อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจนในการใช้ non-invasive test เพื่อการประเมินค่าพังผืดในตับและติดตามผู้ป่วยภายหลังการรักษา⁽³⁾

Hepatic decompensation ภาวะความดันโลหิตในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinical significant portal hypertension) และภาวะเลือดออกจากเส้นเลือดดำในหลอดอาหารโป่งพอง (variceal bleeding)

ถึงแม้มีข้อมูลแสดงการลดลงของค่าพังผืดในตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้ SVR แต่ยังคงพบการเกิด hepatic decompensation ในผู้ป่วยที่มีตับแข็งตั้งแต่มีก่อนการรักษา จากการศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้ SVR จากการรักษาด้วยยา DAA จำนวน 868 ราย เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 28 เดือน พบภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับแข็ง (clinical disease progression) ร้อยละ 14 ในผู้ป่วยตับแข็งระยะ Child-Turcotte-Pugh (CTP) A และร้อยละ 64 ในผู้ป่วยตับแข็งระยะ CTP B และ C โดยในกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งระยะ CTP A การเกิด SVR สัมพันธ์กับการลดลงของการเกิดตับวาย การเข้าสู่ตับแข็ง

ระยะท้าย มะเร็งตับและการเสียชีวิต โดยคิดเป็น HR 0.47 (95%CI 0.27-0.82, p 0.007) ในขณะที่ผู้ป่วยตับแข็งระยะ CTP B และ C พบการลดลงของ MELD score แต่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนและการเสียชีวิตจากตับแข็ง⁽¹⁸⁾

เช่นเดียวกับการศึกษารวบรวมผู้ป่วยตับแข็งจากไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้ SVR จากการรักษาด้วยยา DAA จำนวน 636 รายติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปี โดยแบ่งผู้ป่วยก่อนการรักษาออกเป็น 3 กลุ่มคือผู้ป่วยตับแข็งระยะ CTP A ที่ไม่เคยมีภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็ง กลุ่มผู้ป่วยตับแข็งระยะ CTP A หรือ B ที่มีภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็งแต่ไม่เคยมีมะเร็งตับ และกลุ่มผู้ป่วยตับแข็งที่มีมะเร็งตับ พบว่าอัตราการตาย [ร้อยละ 0.55, 16.2 และ 12.4 (p<0.001)] และการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็ง [ร้อยละ 10.4, 32.0 และ 71.0 (p<0.001)] ในสามกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁹⁾

จะเห็นได้ว่าระยะของตับแข็งในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังก่อนได้ SVR จากการรักษาด้วยยา DAA สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตับแข็งหลังการรักษา

ปัจจุบันการตรวจส่องกล้องกระเพาะอาหารเพื่อคัดกรองหลอดเลือดดำในหลอดอาหารโป่งพอง (gastroesophageal varices) ประเมินโดยใช้เกณฑ์ Baveno VI criteria กล่าวคือ ค่าความยืดหยุ่นตับ (liver stiffness measurement, LSM) ≥ 20 กิโลปาสกาล (kilopascal, kPa) หรือเกล็ดเลือด $\leq 150,000$ /มิลลิเมตร³ (มม.³) จากการศึกษาของ Thabut เพื่อทดสอบการใช้เกณฑ์ Baveno VI ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีเรื้อรังที่ได้รับการรักษาจนสามารถควบคุมไวรัสได้ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์ Baveno VI หลังได้รับการรักษาและได้ SVR มีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 9 ที่ยังคงอยู่ในเกณฑ์ Baveno VI และมีความดันโลหิตในหลอดเลือดดำพอร์ทัลเพิ่มขึ้น⁽²⁰⁾ แนวทางเวชปฏิบัติปัจจุบันจึงกำหนดให้ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังภายหลังการรักษาและได้ SVR ที่ค่าความยืดหยุ่นตับ ≥ 20 kPa หรือเกล็ดเลือด $\leq 150,000$ /มม.³ แนะนำการตรวจส่องกล้องกระเพาะอาหารเพื่อคัดกรองหลอดเลือดดำในหลอดอาหารโป่งพอง ดังแสดงในตารางที่ 3^(2, 3)

นอกเหนือจากเกณฑ์ดังกล่าวข้างต้นมีการศึกษาเพื่อค้นหาปัจจัยอื่นเพื่อจำแนกผู้ป่วยสำหรับการติดตามการเกิด hepatic decompensation และการตรวจส่องกล้องกระเพาะอาหารเพื่อคัดกรองหลอดเลือดดำในหลอดอาหารโป่งพอง ภาวะความดันโลหิตในหลอดเลือดดำพอร์ทัลสูงที่มีความสำคัญทางคลินิก (clinical significant portal hypertension, CSPH) นิยามโดยการมี hepatic venous pressure gradient (HVPG) ≥ 10 มิลลิเมตรปรอทซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด hepatic decompensation การศึกษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มี CSPH เมื่อติดตามหลังการรักษาด้วยยา DAA จนได้ SVR พบว่าแม้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งจะมีความดันในหลอดเลือดดำพอร์ทัลลดลง แต่ยังคงพบ CSPH ได้ถึงร้อยละ 78 และ 53 ที่ 24 และ 96 สัปดาห์หลัง SVR ตามลำดับ⁽²¹⁾ อีกหนึ่งศึกษารวบรวมผู้ป่วยผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้ SVR จากการรักษาด้วยยา DAA จำนวน 90 ราย โดยตรวจวัด HVPG ก่อนและหลังการรักษาพบว่าค่า HVPG หลังการรักษาสัมพันธ์กับการเกิด hepatic decompensation คิดเป็น hazard ration (HR) 1.18 (p <0.01) และในผู้ป่วยที่มี CSPH พบ hepatic decompensation ในผู้ป่วยที่มี HVPG หลังการรักษาสูงกว่าร้อยละ 10 อย่างมีนัยสำคัญ⁽²²⁾ จากการศึกษาดังกล่าว HVPG ภายหลังการรักษาสามารถทำนายการเกิด hepatic decompensation แต่อย่างไรก็ตามการตรวจวัด HVPG เป็นหัตถการที่ไม่แพร่หลายเนื่องจากต้องใส่สายสวนหลอดเลือดและไม่สามารถทำได้ทุกโรงพยาบาล

ตารางที่ 3. แสดงคำแนะนำการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบที่เรื้อรังที่ได้ SVR ตามแนวทางเวชปฏิบัติ AASLD และ EASL (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 2, 3)

แนวทางเวชปฏิบัติ	AASLD 2019	EASL update 2020
การดูแลทั่วไปและการตรวจปริมาณ HCV RNA	- ประเมินสาเหตุอื่นของโรคตับเมื่อพบความผิดปกติของค่าการทำงานของตับ - งดการดื่มแอลกอฮอล์ - ตรวจปริมาณ HCV RNA และค่าการทำงานของตับอีกครั้งที่ 12 สัปดาห์หลังได้ SVR (SVR 24) - แนะนำลดความเสี่ยงการติดเชื้อซ้ำ โดยเฉพาะผู้ที่มีประวัติใช้ยาเสพติดทางเส้นเลือด ผู้ป่วยชายรักชาย ผู้ป่วยที่มีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้อุปกรณ์ และอาจตรวจติดตามปริมาณ HCV RNA ทุก 1 ปีหรือเมื่อมีอาการทำงานของตับผิดปกติ	แนะนำให้ลดความเสี่ยงการติดเชื้อซ้ำ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงการติดเชื้อซ้ำ และอาจตรวจติดตามปริมาณ HCV RNA ทุก 6 เดือนถึง 1 ปี
การประเมินพังผืดในตับ	แนะนำให้ประเมินภาวะตับแข็งก่อนการรักษาตับอักเสบซี โดยสามารถใช้เครื่องมือประเมินพังผืดในตับทดแทนการเจาะตับ	- แนะนำให้ประเมินภาวะตับแข็งก่อนการรักษาตับอักเสบซี โดยใช้เครื่องมือประเมินพังผืดในตับทดแทนการเจาะตับ ทั้งนี้ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับในกรณีไม่สามารถประเมินด้วยเครื่องมือทดแทนได้หรือต้องการหาสาเหตุอื่นร่วมด้วย - ไม่แนะนำให้ใช้เครื่องมือประเมินพังผืดในตับทดแทนการเจาะตับ ในการประเมินพังผืดในตับหลังการรักษา
การตรวจคัดกรองมะเร็งตับ	แนะนำให้การตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วยอัลตราซาวด์ช่องท้องและ/หรือค่าอัลฟาฟีโตรีตินในเลือด ทุก 6 เดือนในผู้ป่วยตับแข็ง	แนะนำให้การตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วยอัลตราซาวด์ช่องท้องทุก 6 เดือนในผู้ป่วยที่มีค่าพังผืดตับระยะที่ 3 และ 4 ก่อนการรักษา
การตรวจส่องกล้องกระเพาะอาหารเพื่อคัดกรองหลอดเลือดดำในหลอดอาหารโป่งพอง	แนะนำให้การตรวจส่องกล้องกระเพาะอาหารเพื่อคัดกรองหลอดเลือดดำในหลอดอาหารโป่งพองในผู้ป่วยตับแข็ง	แนะนำให้การตรวจส่องกล้องกระเพาะอาหารเพื่อคัดกรองหลอดเลือดดำในหลอดอาหารโป่งพองในผู้ป่วยที่มีความยืดหยุ่นตับ ≥ 20 กิโลปาสคาลหรือเกิดเลือด $\leq 150,000$ /มม. ³

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases, EASL: European Association for the Study of liver SVR: sustained virological response

การศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่หายขาดภายหลังการรักษาด้วย DAA และมีพังผืดในตับระยะที่ 3 ขึ้นไปนิยามโดย LSM ≥ 10 kPa, HVPG ≥ 6 มิลลิเมตรปรอทหรือมีผลชิ้นเนื้อตับแสดงค่าพังผืดในตับระยะที่ 3-4 จำนวน 276 ราย พบว่าการใช้ค่าความยืดหยุ่นตับและ von-Willebrand to platelet ratio (vWF-Plt) ภายหลังการรักษา 12 สัปดาห์สัมพันธ์กับการเกิด hepatic decompensation และสามารถนำมาทำนายภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดตามมาได้เมื่อติดตามเป็นเวลาประมาณ 3 ปี จากการศึกษาดังกล่าวสามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือ CSPH ruled-in (ค่าความยืดหยุ่น ≥ 25.3 กิโลพาสคาลหรือ vWF-Plt > 3.3), grey zone (ค่าความยืดหยุ่น 12.4-25.3 กิโลพาสคาลหรือ vWF-Plt 0.95-3.3) และ CSPH ruled-out (ค่าความยืดหยุ่น < 12.4 กิโลพาสคาลหรือ vWF-Plt < 0.95) เมื่อติดตามไปผู้ป่วยจะมีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับร้อยละ 0 ร้อยละ 2.6 และร้อยละ 17.4 ในระยะเวลา 3 ปี ตามลำดับและได้เสนอแนะแนวทางการดูแลผู้ป่วยดังแสดงในแผนภาพที่ 1⁽²³⁾



แผนภาพที่ 1. แสดงการประเมินผู้ป่วยด้วยค่า LSM และ vWF-Plt ภายหลังการรักษา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 23)

CSPH: clinical significant portal hypertension, LSM: liver stiffness measurement, vWF/Plt: von-Willebrand to platelet ratio

การเกิดมะเร็งตับ

จากการศึกษาของ Lannou พบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ได้รับการรักษาด้วย interferon ผู้ป่วยที่มีคะแนน FIB-4 ≥ 3.25 อัตราการเกิดมะเร็งตับลดลงเหลือร้อยละ 3.8 ในปีแรกหลังหายขาดและร้อยละ 2.4 ในปีที 4 แต่เมื่อติดตามระยะยาวยังพบอัตราการเกิดมะเร็งตับถึงร้อยละ 2 ต่อปี⁽²⁴⁾ สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีที่ได้ SVR หลังการรักษาด้วยยา DAA มีความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับที่ 1, 2 และ 3 ปีหลังการรักษาที่ร้อยละ 1.1, 1.9 และ 2.8 ตามลำดับ⁽²⁵⁾ ข้อมูลย้อนหลังจากคลินิกโรคตับโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งตับร้อยละ 6 เมื่อติดตามผู้ป่วยที่หายหลังจากรักษาด้วยยา DAA ไปเป็นระยะเวลา 5 ปี (ข้อมูลไม่ได้ตีพิมพ์) แนวทางเวชปฏิบัติปัจจุบันแนะนำการตรวจคัดกรองมะเร็งตับด้วยอัลตราซาวด์

ช่องท้องและ alpha-fetoprotein (AFP) ทุก 6 เดือนในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังภายหลังการรักษาและได้ SVR ที่มีค่าฟังก์ชันในตับระยะที่ 3 (F3) และผู้ป่วยตับแข็งดังแสดงในตารางที่ 3^(2, 3)

มีหลายการศึกษาแสดงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับได้แก่ อายุ ปริมาณเกล็ดเลือดที่ต่ำ โรคเบาหวาน⁽²⁶⁾ การดื่มแอลกอฮอล์ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซีจีโนไทป์ 3⁽²⁵⁾ ค่าความยืดหยุ่นตับและไขมันในตับ⁽²⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยทางพันธุกรรมมีผลต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ได้ SVR ได้แก่ single nucleotide polymorphism (SNP) AT/TT ของ rs17047200 ในอินทรอน (intron) ของยีน toll-like 1 (TLL1)⁽²⁸⁾ และ genetic risk score ซึ่งประกอบด้วยยีนที่เกี่ยวข้องกับการสะสมไขมันในตับ 4 ยีนคือ Patatin-like phospholipase domain containing 3 (PNPLA3), Membrane bound O-acyltransferase domain containing 7 (MBOAT7), Transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2) และ Glucokinase regulator (GCKR)⁽²⁹⁾

นอกจากนี้ยังมีการสร้างสมการเพื่อคำนวณคะแนนเพื่อประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่ได้ SVR จากการศึกษาของ Kazumichi พบว่าปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับ ได้แก่ โรคเบาหวาน ปริมาณเกล็ดเลือด ระดับอัลบูมิน (albumin) ในเลือด และคะแนน albumin-bilirubin score (ALBI)⁽³⁰⁾ นอกจากนี้คะแนน ALBI สัมพันธ์กับอัตราการมีชีวิตรอดในผู้ป่วยมะเร็งตับและได้ถูกนำมาศึกษาเพื่อประเมินพยากรณ์โรคของผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะต่าง ๆ⁽³¹⁾ คะแนน ALBI คำนวณดังสมการในตารางที่ 4

ตารางที่ 4. แสดงสมการการคำนวณคะแนน ALBI

คะแนน	สมการ
ALBI	$(\text{Log TB in micromole/L} \times 0.66) + (\text{albumin in g/L} \times -0.085)$

ALBI: albumin-bilirubin score, TB: total bilirubin

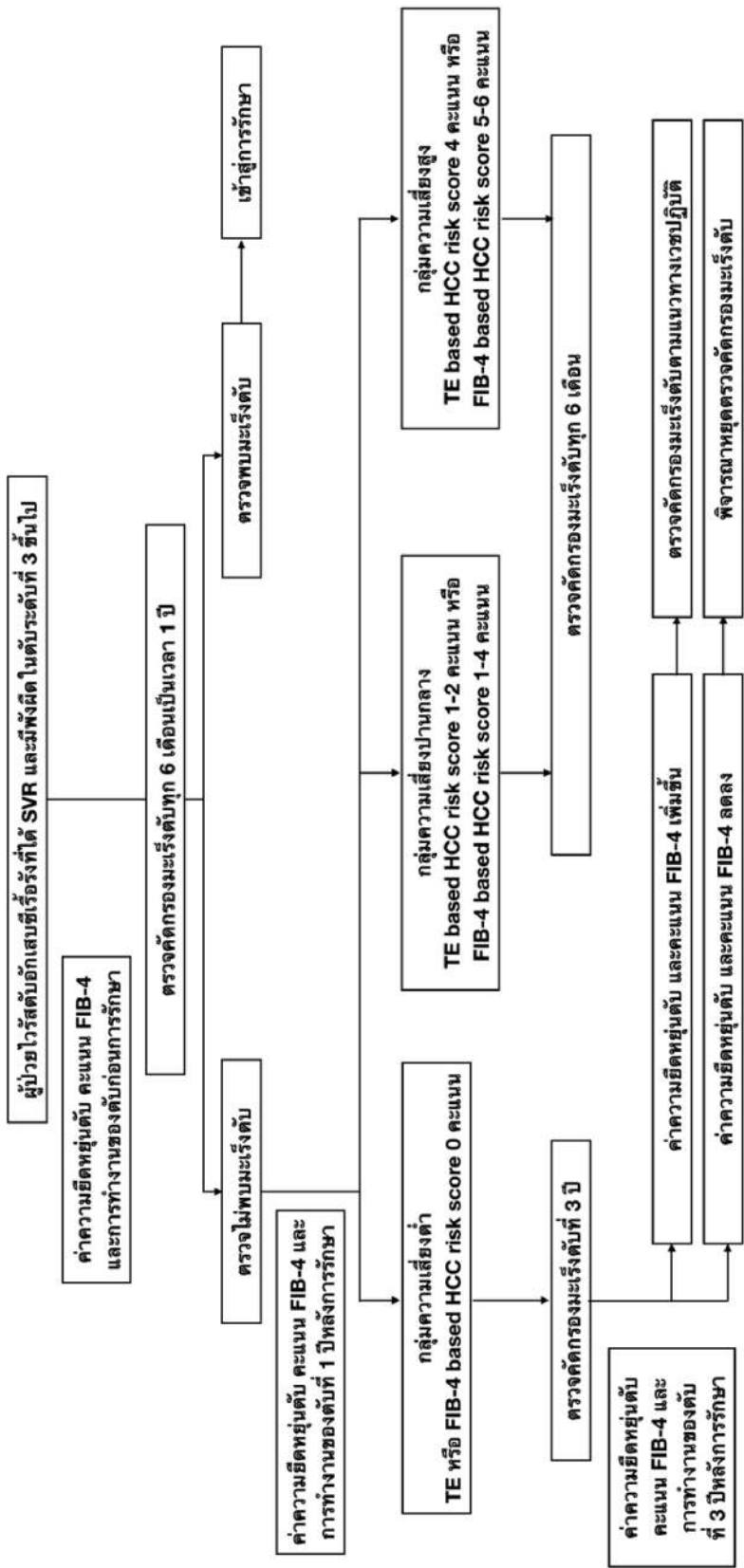
จากการศึกษาของ Lopez เมื่อติดตามผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังที่มีค่าความยืดหยุ่นตับ >9.5 กิโลปาสคาลที่ได้ SVR หลังรักษาด้วยยา DAA เป็นเวลา 3 ปีพบว่า ค่าอัลบูมินในเลือดก่อนการรักษา คะแนน FIB-4 ที่ 1 ปีหลังการรักษา ค่าความยืดหยุ่นตับก่อนการรักษาและความเปลี่ยนแปลงของค่าความยืดหยุ่นตับหลังการรักษา 1 ปี สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งตับอย่างมีนัยสำคัญเป็น HR 0.4 (95%CI 0.174-0.923), 1.095 (95%CI 1.046-1.146), 1.040 (95%CI 1.017-1.064) และ 0.993 (95%CI 0.987-0.998) ตามลำดับ จากข้อมูลดังกล่าวนำมาคิด TE-based HCC risk score และ FIB-4 based HCC risk score ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยกลุ่มที่ได้ TE-based risk score 0 คะแนนมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งตับที่ 3 ปีที่ร้อยละ 0 ผู้วิจัยจึงเสนอแนะแนวทางการดูแลผู้ป่วยจำแนกตาม TE-based HCC risk score และ FIB-4 based HCC risk score แสดงดังแผนภาพที่ 2⁽³²⁾

ตารางที่ 5. แสดง TE-based HCC risk score และ FIB-4 based HCC risk score (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 31)

TE-based HCC risk score			
ค่าความยืดหยุ่นตับก่อนการรักษา (กิโลปาสคาล)	ความเปลี่ยนแปลงของค่า ความยืดหยุ่นตับหลังการรักษาที่ 1 ปี (ร้อยละ)	ค่าอัลบูมินในเลือดก่อน การรักษา (กรัม/เดซิลิตร)	
≤17.3: 0 >17.3: 1	≥25.5: 0 <25.5: 1	≥4.2: 0 <4.2: 1	
FIB-4 based HCC risk score			
คะแนน FIB-4 ก่อน การรักษา	คะแนน FIB-4 ที่ 1 ปี หลังการรักษา	ค่าอัลบูมินในเลือดก่อน การรักษา (กรัม/เดซิลิตร)	ค่า GGT ในเลือดที่ 1 ปี หลังการรักษา
≤3.7: 0 >3.7: 1	≤3.3: 0 >3.3: 1	≥4.2: 0 <4.2: 2	≤42: 0 >42: 1

TE-based HCC risk score	อุบัติการณ์สะสมของการเกิด มะเร็งตับใน 3 ปี (ร้อยละ)	FIB-4 based HCC risk score	อุบัติการณ์สะสมของการเกิด มะเร็งตับใน 3 ปี (ร้อยละ)
0	0	1-2	1.7
1	2.1	3-4	6.5
2	5.8	5-6	19
3	16.3		

TE: transient elastography, FIB-4: fibrosis-4, HCC: hepatocellular carcinoma



แผนภาพที่ 2. แสดงการดูแลผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบริ่งที่ได้ SVR หลังรักษาด้วยยา DAA ตาม TE-based HCC risk score และ FIB-4 based HCC risk score (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 31)

TE: transient elastography, FIB-4: fibrosis-4, HCC: hepatocellular carcinoma

สรุป

ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ได้ SVR มีการลดลงของค่าพังผืดในตับ และความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคตับ อย่างไรก็ตามในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าพังผืดในตับระยะที่ 3 (F3) และผู้ป่วยตับแข็งยังคงต้องได้รับการตรวจคัดกรองมะเร็งตับและส่องกล้องกระเพาะอาหารเพื่อคัดกรองหลอดเลือดดำในหลอดอาหารโป่งพองตามแนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบัน การตรวจติดตามด้วยการส่องกล้องกระเพาะอาหารและการคัดกรองมะเร็งตับด้วยอัลตราซาวด์ช่องท้องและ AFP ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ได้รับการรักษาจนหายขาดและมีค่าพังผืดในตับระยะที่ 3 (F3) และผู้ป่วยตับแข็งทุกรายยังคงเป็นปัญหา ทั้งความเสี่ยงที่แตกต่างกัน⁽²⁶⁾ และความไม่คุ้มค่าทางเศรษฐิกิจในการตรวจคัดกรองในผู้ป่วยมีค่าพังผืดในตับระยะที่ 3⁽³³⁾ จึงการศึกษาเพื่อค้นหาปัจจัยอื่นเพื่อจำแนกผู้ป่วยสำหรับการติดตามการเกิด hepatic decompensationและมะเร็งตับ ทั้งนี้ยังคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อเลือกเครื่องมือที่เหมาะสมในการประเมินผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรังที่ได้ SVR ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. 2005;5(9):558-67.
2. Ghany MG, Morgan TR, Hepatology AlhCgpJ. Hepatitis C guidance 2019 update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. 2020;71(2):686-721.
3. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: final update of the series☆. 2020;73(5):1170-218.
4. Friedman RM, Contente SJ. Treatment of hepatitis C infections with interferon: a historical perspective. 2010;2010.
5. Geddawy A, Ibrahim YF, Elbahie NM, Ibrahim MA. Direct acting anti-hepatitis C virus drugs: clinical pharmacology and future direction. 2017;5(1):8.
6. Wasitthanasem R, Pimsingh N, Treesun K, Posuwan N, Vichaiwattana P, Auphimai C, et al. Prevalence of Hepatitis C Virus in an Endemic Area of Thailand: Burden Assessment toward HCV Elimination. 2020;103(1):175.
7. Hepatology TCJTJo. Thailand practice guideline for management of chronic hepatitis C 2018. 2018;1(3):50-60.
8. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, Fried MW, Segal JB, Sulkowski MS. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. 2017;166(9):637-48.
9. Organization WH. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis. World Health Organization; 2016.
10. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. 2019;393(10179):1453-64.
11. Mendizabal M, Piñero F, Ridruejo E, Wolff FH, Anders M, Reggiardo V, et al. Disease progression in patients with hepatitis C virus infection treated with direct-acting antiviral agents. 2020;18(11):2554-63. e3.
12. Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. 2017;377(8):756-68.
13. Pawlotsky J-M, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. 2018;69(2):461-511.

14. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. 2012;56(2):532-43.
15. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, Bergamin I, Künzler P, Baserga A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. 2017;37(3):369-76.
16. Thanapirom K, Suksawatamnuay S, Chaopathomkul B, Tanpowpong N, Treeprasertsuk S, Thaimai P, et al. Improvement of liver stiffness assessed by imaging-based techniques and non-invasive fibrosis scores in chronic hepatitis C patients with sustained virological response after direct-acting antiviral therapy. Asian Pacific Association for the Study of the Liver Meeting. 2021.
17. Rockey DCJCoig. Fibrosis reversal after hepatitis C virus elimination. 2019;35(3):137.
18. Krassenburg LA, Maan R, Ramji A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H, et al. Clinical outcomes following DAA therapy in patients with HCV-related cirrhosis depend on disease severity. 2021;74(5):1053-63.
19. D'Ambrosio R, Degasperis E, Anolli MP, Fanetti I, Borghi M, Soffredini R, et al. Incidence of liver and non-liver-related outcomes in patients with HCV-cirrhosis after SVR. 2021.
20. Thabut D, Bureau C, Layese R, Bourcier V, Hammouche M, Cagnot C, et al. Validation of Baveno VI criteria for screening and surveillance of esophageal varices in patients with compensated cirrhosis and a sustained response to antiviral therapy. 2019;156(4):997-1009. e5.
21. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, Llop E, Martinez J, Fortea JL, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. 2020;73(6):1415-24.
22. Mandorfer M, Kozbial K, Schwabl P, Chromy D, Semmler G, Stättermayer AF, et al. Changes in hepatic venous pressure gradient predict hepatic decompensation in patients who achieved sustained virologic response to interferon-free therapy. 2020;71(3):1023-36.
23. Semmler G, Binter T, Kozbial K, Schwabl P, Hametner-Schreil S, Zanetto A, et al. Noninvasive Risk Stratification After HCV Eradication in Patients With Advanced Chronic Liver Disease. 2021;73(4):1275-89.
24. Ioannou GN, Beste LA, Green PK, Singal AG, Tapper EB, Waljee AK, et al. Increased risk for hepatocellular carcinoma persists up to 10 years after HCV eradication in patients with baseline cirrhosis or high FIB-4 scores. 2019;157(5):1264-78. e4.
25. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HBJH. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. 2020;71(1):44-55.
26. van der Meer AJ, Feld JJ, Hofer H, Almasio PL, Calvaruso V, Fernández-Rodríguez CM, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. 2017;66(3):485-93.
27. Peleg N, Issachar A, Sneh Arbib O, Cohen-Naftaly M, Harif Y, Oxtrud E, et al. Liver steatosis is a major predictor of poor outcomes in chronic hepatitis C patients with sustained virological response. 2019;26(11):1257-65.
28. Matsuura K, Sawai H, Ikeo K, Ogawa S, Iio E, Isogawa M, et al. Genome-wide association study identifies TLL1 variant associated with development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus infection. 2017;152(6):1383-94.
29. Degasperis E, Galmozzi E, Pelusi S, D'Ambrosio R, Soffredini R, Borghi M, et al. Hepatic fat—genetic risk score predicts hepatocellular carcinoma in patients with cirrhotic HCV treated with DAAs. 2020;72(6):1912-23.
30. Abe K, Wakabayashi H, Nakayama H, Suzuki T, Kuroda M, Yoshida N, et al. Factors associated with hepatocellular carcinoma occurrence after HCV eradication in patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis. 2020;15(12):e0243473.

31. Chan AW, Leung HH, Chong CC, Chan SLJ, Joh. Validating the ALBI grade: Its current and future use in HCC prognostication. 2017;66(3):661-3.
32. Alonso López S, Manzano ML, Gea F, Gutiérrez ML, Ahumada AM, Devesa MJ, et al. A model based on noninvasive markers predicts very low hepatocellular carcinoma risk after viral response in hepatitis C virus–advanced fibrosis. 2020;72(6):1924-34.
33. Zangneh HF, Wong WW, Sander B, Bell CM, Mumtaz K, Kowgier M, et al. Cost effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance after a sustained virologic response to therapy in patients with hepatitis C virus infection and advanced fibrosis. 2019;17(9):1840-9. e16.