

ภาวะแทรกซ้อนของตับ จากการฉายรังสี (radiation-induced liver disease, RILD)

กนกพร ทองเลิศ

บทนำ

Radiation-induced liver disease (RILD) เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีบริเวณตับ ส่งผลทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง และเป็นข้อจำกัดสำคัญของการรักษาด้วยรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีการแพร่กระจายมายังตับ

RILD มี 2 ชนิด ได้แก่ classic RILD และ non-classic RILD โดย classic RILD เป็นการทำงานของตับที่มีประสิทธิภาพลดลงซึ่งเป็นผลโดยตรงจากการฉายรังสี มีนิยามที่ชัดเจน และมีความสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับ รวมทั้งสามารถป้องกันได้ หากตับปกติได้รับปริมาณรังสีที่ต่ำกว่าปริมาณที่กำหนด ในขณะที่ non-classic RILD เป็นกลุ่มที่มีค่าเอนไซม์ตับ (liver enzyme) สูงขึ้นและประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง ซึ่งทำนายโอกาสเกิดได้ยากกว่าเมื่อเทียบกับ classic RILD

แม้ว่ามะเร็งตับและมะเร็งที่กระจายมายังตับส่วนใหญ่ตอบสนองได้ดีต่อรังสี แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากตับปกติทนปริมาณรังสีได้ต่ำ ดังนั้นในอดีตบทบาทของการรักษาด้วยรังสีบริเวณตับจึงมีจำกัดอย่างมากในปัจจุบันด้วยเทคนิคการฉายรังสีที่ดีขึ้น ทำให้การฉายรังสีไปยังก้อนมะเร็งมีความแม่นยำมากขึ้น อีกทั้งปริมาณรังสีที่ไปยังเนื้อตับปกติมีปริมาณลดลง อีกทั้งความเข้าใจในเรื่อง RILD ที่ดียิ่งขึ้น ทำให้บทบาทของการฉายรังสีที่ตับมีมากขึ้นเช่นกัน

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับ RILD มีจำนวนมาก แต่อย่างไรก็ตามแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันค่อนข้างมาก ซึ่งเป็นผลมาจากผู้ป่วยในแต่ละการศึกษามีลักษณะพื้นฐานที่แตกต่างกัน ทั้งลักษณะของผู้ป่วย ขนาดและตำแหน่งของก้อนมะเร็ง และการรักษาที่แตกต่างกัน ในบทนี้มีจุดประสงค์เพื่อทบทวนและรวบรวมข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ RILD ซึ่งประกอบด้วย ลักษณะและกลไกการเกิดโรคของ classic และ non-classic RILD ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิด RILD, ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่เกี่ยวข้องกับ RILD และแนวทางการรักษาเมื่อเกิด RILD

ลักษณะของ radiation-induced liver disease (RILD)

RILD แบ่งออกเป็น 2 ประเภท (ตารางที่ 1) ได้แก่

Classic RILD

เป็นกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย anicteric hepatomegaly, ascites และมีค่า liver enzyme สูงขึ้น โดยมักมี alkaline phosphatase (ALP) สูงขึ้นมากกว่า (มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ หรือค่าเดิมก่อนการรักษาด้วยรังสี) เมื่อเทียบกับ liver enzyme อื่น พบได้ตั้งแต่ 2 สัปดาห์ ถึง 4 เดือน และพบบ่อยที่ 4-8 สัปดาห์ หลังได้รับการรักษาด้วยรังสี classic RILD เป็นผลจากการเกิด veno occlusive disease (VOD) ซึ่งเกิดจากการมี erythrocyte ติดอยู่กับร่างแห reticulin และ collagen fiber ส่งผลให้เกิดการอุดตันของ central vein ทำให้มีออกซิเจนไปเลี้ยงบริเวณ central zone ลดลง และเกิดการตายของ centrilobular hepatocytes นำไปสู่การทำงานของตับที่ผิดปกติ^(1,2) ปัจจัยเสี่ยงของ classic RILD ได้แก่ การที่เนื้อตับปกติได้รับรังสีปริมาณสูง การฉายรังสีในโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ เพศชาย และเคยได้รับการรักษาด้วย hepatic arterial infusion chemotherapy⁽³⁾

Non classic RILD

วินิจฉัยเมื่อ 1. มีการเพิ่มขึ้นของค่า liver transaminase ได้แก่ aspartate transaminase (AST) และ alanine transaminase (ALT) มากกว่า 5 เท่าของค่าปกติ หรือมีผลข้างเคียงความรุนแรงระดับ 4 ขึ้นไป ตาม CTCAE, version 3.0 (เพิ่มขึ้น 20 เท่าของค่าปกติ) ในผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของตับก่อนการฉายรังสีสูงเกิน 5 เท่า หรือ 2. มีการเพิ่มขึ้นของ Child-Pugh score มากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน โดยมักเกิด 1 สัปดาห์ ถึง 3 เดือนหลังการฉายรังสี และมักพบในผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรัง⁽⁴⁾ โดยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่ง ดังนั้นการตรวจคัดกรองและการให้ยา anti-HBV ก่อนฉายรังสีจึงมีความสำคัญ⁽⁵⁾ กลไกการเกิด non classic RILD ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มักพบว่ามี การตายของ hepatocyte และ hepatic endothelial cell ซึ่งการฉายรังสีในผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงมีความเสี่ยงต่อการเกิด non classic RILD สูง เนื่องจากประสิทธิภาพในการซ่อมแซมเซลล์ตับลดลง ส่งผลทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงอย่างถาวร⁽⁶⁾

ทั้งนี้การวินิจฉัย RILD ต้องมีการประเมินแยกสาเหตุจากสาเหตุอื่นที่ทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการมีโรคหลอดเลือดมากขึ้น ซึ่งจากการศึกษาแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ พบว่า ร้อยละ 52 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงจากการมีโรคหลอดเลือดมากขึ้นหรือภาวะตับแข็งที่เป็นมากขึ้น⁽⁷⁾

ตารางที่ 1. ชนิดของ radiation-induced liver disease (RILD)

Classic RILD	Non classic RILD
ตับโตโดยไม่เหลือง (anicteric hepatomegaly)	Transaminase เพิ่มขึ้น 5 เท่าของค่าปกติ (หรือ CTCAE เกรต 4 คือ เพิ่มขึ้น 20 เท่าของค่าปกติ หากค่าตับเดิมก่อนฉายรังสีสูงเกิน 5 เท่าของค่าปกติ)
ท้องมาน (ascites)	Child-Pugh score เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 คะแนน
Alkaline phosphatase (ALP) เพิ่มขึ้น มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ หรือค่าเดิมก่อนการรักษา	มักมีตัวเหลืองมากขึ้น (total bilirubin เพิ่มขึ้น) และมี albumin ต่ำร่วมด้วย
มักมีอาการอ่อนเพลีย น้ำหนักขึ้น ปวดท้องด้านขวาบน ร่วมด้วย	

*การวินิจฉัย RILD ต้องแยกจากสาเหตุอื่นที่ทำให้การทำงานของตับแย่ลง เช่นโรคเดิมมีการลุกลามมากขึ้น

การประเมินภาวะแทรกซ้อนของตับจากการฉายรังสี นอกจากการเกิด RILD ยังมีการประเมินด้วย common terminology criteria of adverse events (CTCAE) ซึ่งในปี 2017 ได้มีการปรับปรุงเป็น version 5.0 โดยให้นิยามของภาวะตับวาย (hepatic failure) ความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป ได้แก่ ผู้ที่มี encephalopathy และมีผลทำให้ทำกิจวัตรประจำวันได้ลดลง หรือการประเมินด้วยการค่าเอนไซม์ตับ (liver enzyme) ได้แก่ AST, ALT, ALP, total bilirubin (TB), albumin และ international normalized ratio (INR) ดังแสดงในตารางที่ 2⁽⁶⁾

ตารางที่ 2. การประเมินภาวะแทรกซ้อนของระดับด้วย common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0

ภาวะแทรกซ้อน	คำการทำงาน ของตับ ก่อนรักษา	ระดับ 1	ระดับ 2	ระดับ 3	ระดับ 4	ระดับ 5
ตับวาย (hepatic failure)	-	-	-	Encephalopathy เล็กน้อย ทำกิจวัตรประจำวันได้ลดลง	Encephalopathy ปานกลาง-รุนแรง ก่อให้เกิด อันตรายถึงชีวิต โคม่า	เสียชีวิต
AST	ปกติ	>ULN-3xULN	>3x-5xULN	>5x-20xULN	>20xULN	-
	ผิดปกติ	1.5-3xbaseline	>3x-5xbaseline	>5x-20xbaseline	>20xbaseline	-
ALT	ปกติ	>ULN-3xULN	>3x-5xULN	>5x-20xULN	>20xULN	-
	ผิดปกติ	1.5-3xbaseline	>3x-5xbaseline	>5x-20xbaseline	>20xbaseline	-
ALP	ปกติ	>ULN-2.5xULN	>2.5x-5xULN	>5x-20xULN	>20xULN	-
	ผิดปกติ	2-2.5xbaseline	>2.5x-5xbaseline	>5x-20xbaseline	>20xbaseline	-
TB	ปกติ	>ULN-1.5xULN	>1.5x-3xULN	>3x-10xULN	>10xULN	-
	ผิดปกติ	1-1.5xbaseline	>1.5x-3xbaseline	>3x-10xbaseline	>10xbaseline	-
INR	ไม่ได้ใช้ยา anticoagulant	>1.2-1.5	>1.5-2.5	>2.5 มีเลือดออก	-	-
	ใช้ยา anticoagulant	>1-1.5xbaseline	>1.5-2.5xbaseline	>2.5xbaseline มีเลือดออก	-	-
Albumin	-	<LLN-3 g/dL	<3-2 g/dL	<2 g/dL	อันตรายถึงชีวิต ต้องมี หัตถการเร่งด่วน	เสียชีวิต

LLN: lower limit normal (ค่าต่ำสุดของค่าปกติ), ULN: upper limit normal (ค่าสูงสุดของค่าปกติ)

ปัจจัยที่ส่งผลต่อโอกาสเกิด RILD

ปัจจัยที่ส่งผลต่อโอกาสเกิด RILD มีหลายปัจจัย เช่น ปริมาณรังสีที่เนื้อตับปกติได้รับ ประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนการฉายรังสี ก่อนมะเร็งที่มีขนาดใหญ่ ตำแหน่งของก้อนอยู่กลางตับ เคยได้รับการรักษาด้วย systemic treatment มาก่อน และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ เป็นต้น

ประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนการฉายรังสี

ประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนได้รับการฉายรังสีมีความสำคัญอย่างยิ่งในการเกิด RILD เนื่องจากปริมาณรังสีเพียงเล็กน้อยอาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงตั้งแต่ก่อนได้รับการรักษาเกิดผลข้างเคียงต่อบีบได้ จากการศึกษาโดย Liang และคณะ⁽⁹⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ 109 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีแบบ hypofractionation ด้วยเทคนิคการฉายรังสีแบบ 3 มิติ พบว่า กลุ่ม Child-Pugh class B เกิด RILD มากกว่า class A และประสิทธิภาพการทำงานของตับก่อนได้รับการฉายรังสีเป็นปัจจัยเดียวที่สัมพันธ์กับการเกิด RILD ในการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariable analysis) โดยพบ RILD ร้อยละ 56 (9 จาก 16 ราย) ในผู้ป่วยกลุ่ม Child-Pugh class B ในขณะที่กลุ่ม Child-Pugh A พบ RILD ร้อยละ 9 (8 จาก 93 ราย)

นอกจากนี้ ในกลุ่ม Child-Pugh class A พบว่า คะแนนที่เพิ่มขึ้นสัมพันธ์กับโอกาสการเกิด RILD เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน จากการศึกษาโดย Velec และคณะ⁽¹⁰⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการฉายรังสีด้วยรังสีร่วมพิกัด จำนวน 6 ครั้ง มีผู้ป่วย Child-Pugh class A จำนวน 101 ราย โดยมี Child-Pugh 5 คะแนน ร้อยละ 72 และ Child-Pugh 6 คะแนน ร้อยละ 28 พบผู้ป่วยร้อยละ 26 ที่มีการเพิ่มขึ้นของ Child-Pugh ≥ 2 คะแนน และจากการวิเคราะห์พหุตัวแปร พบว่า Child-Pugh 6 คะแนน มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อบีบมากกว่า Child-Pugh 5 คะแนน (HR 4.85, 95% CI 1.47-16.05, $p = 0.0097$) นอกจากนี้ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดผลข้างเคียงต่อบีบมากขึ้น ได้แก่ การมีเลือดเล็ดต่ำ ปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อเนื้อตับปกติสูง และปริมาณรังสีที่เนื้อตับปริมาตร 800 มล. ได้รับสูง นอกจากนี้ในการศึกษามีผู้ป่วย Child-Pugh B 7 จำนวน 13 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 54 มี Child-Pugh เพิ่มขึ้น ≥ 2 คะแนน ซึ่งสูงกว่า Child-Pugh class A มาก แม้ว่าในกลุ่ม Child-Pugh B 7 ตับปกติจะได้รับปริมาณรังสีใกล้เคียงกันกับกลุ่ม Child-Pugh class A อีกทั้งมีขนาดของก้อนมะเร็งเล็กกว่า แสดงให้เห็นว่าการทำงานของตับก่อนการฉายรังสีเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งผลให้ตับทำงานลดลงหลังการฉายรังสีร่วมพิกัด

ปริมาณรังสีที่เนื้อตับปกติได้รับ กรณีฉายรังสีด้วย conventional fraction

ปริมาณรังสีที่เนื้อตับปกติได้รับมีความสำคัญอย่างยิ่งในการเกิด RILD การทำนายโอกาสเกิด RILD จากปริมาณรังสีต่อปริมาตรที่เนื้อตับปกติได้รับ นิยมใช้ Lyman normal tissue complication probability model จากการศึกษาโดย university of Michigan⁽³⁾ ซึ่งฉายรังสีที่ตับด้วย hyperfractionated split-course พบว่า หากเนื้อตับปกติได้รับปริมาณรังสีเฉลี่ยต่ำกว่า 32 เกรย์ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ และต่ำกว่า 36 เกรย์ ในผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายไปยังตับ ด้วยปริมาณรังสี 1.5 เกรย์ต่อครั้ง ฉาย 2 ครั้งต่อวัน ซึ่งเทียบเท่ากับ

ปริมาณรังสี 28 เกรย์ และ 32 เกรย์ สำหรับการฉาย 2 เกรย์ต่อครั้ง (คำนวณด้วย linear-quadratic model, $\frac{\alpha}{\beta} = 2$) จะมีโอกาสเกิด RILD น้อยกว่าร้อยละ 5 ซึ่งทำให้แนวทางการรักษาต่อมาแนะนำให้กำหนดปริมาณรังสีต่ำกว่า 28 เกรย์ สำหรับการฉายรังสีในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ Child-Pugh A และต่ำกว่า 32 เกรย์ สำหรับการฉายรังสีในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายมายังตับ ด้วยปริมาณรังสี 2 เกรย์ต่อครั้ง⁽⁴⁾

ปริมาณรังสีที่เนื้องอกตับปกติได้รับ กรณีฉายรังสีด้วยรังสีร่วมพิกัด (SBRT)

การฉายรังสีด้วยเทคนิครังสีร่วมพิกัด เป็นการให้รังสีต่อครั้งด้วยปริมาณสูง ด้วยจำนวน ≤ 5 ครั้ง โดยปริมาณรังสีที่ไปยังอวัยวะใกล้เคียงกับก้อนมะเร็งจะลดลงอย่างรวดเร็ว⁽¹¹⁾

การฉายรังสีด้วยเทคนิครังสีร่วมพิกัดในผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายมาที่ตับพบผลข้างเคียงต่อบนน้อยจากการศึกษาโดย university of Colorado⁽¹²⁾ ในผู้ป่วย 18 รายที่มีมะเร็งกระจายมาที่ตับ โดยมีการกำหนดปริมาณรังสีต่อปริมาตรอย่างน้อย 700 ซีซี ของเนื้องอกตับ ให้ได้รับปริมาณรังสีต่ำกว่า 15 เกรย์ พบว่าไม่พบผู้ป่วยที่มี RILD ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาโดย Barry และคณะ⁽¹³⁾ ในผู้ป่วย 70 ราย ที่มีมะเร็งกระจายมาที่ตับ และได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัด จำนวน 6 ครั้ง พบ RILD ในผู้ป่วย 43 ราย โดยมีค่าเอนไซม์ของตับเพิ่มขึ้นชั่วคราว โดยปริมาณรังสีที่เนื้องอกตับปริมาตร 700 ซีซี ได้รับเพิ่มขึ้น มีความสัมพันธ์กับการมีค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นชั่วคราวมากขึ้น

การฉายรังสีด้วยเทคนิครังสีร่วมพิกัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อบนสูงกว่าผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมาที่ตับ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีประสิทธิภาพการทำงานของตับที่ลดลง การลดลงของการทำงานของตับ พบร้อยละ 10-30 หลังจากการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัด⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ จากการศึกษาระยะยาวโดย Son และคณะ⁽¹⁶⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัด 30-39 เกรย์ ใน 3 ครั้ง พบว่าปริมาณของตับปกติที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 10 เกรย์ (rV10Gy) ที่มากขึ้น สัมพันธ์กับการผลข้างเคียงของตับความรุนแรง ≥ 2 (CTCAE version 3.0) ที่ลดลง ($p = 0.022$) และปริมาณของตับปกติที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 18 เกรย์ (rV18Gy) ที่เพิ่มขึ้น สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ Child-Pugh class ที่ลดลง ($p=0.05$) โดยสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของ Child-Pugh class จะเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อปริมาณของตับปกติที่ได้รับปริมาณรังสีน้อยกว่า 18 เกรย์ ต่ำกว่า 800 ซีซี

จากการรวบรวมข้อมูลโดย HyTEC⁽¹⁷⁾ ในปี ค.ศ. 2021 แนะนำให้กำหนดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อเนื้องอกตับปกติ (mean liver dose; MLD) น้อยกว่า 13 เกรย์ สำหรับการฉายรังสี 3 ครั้ง และน้อยกว่า 18 เกรย์ สำหรับการฉายรังสี 6 ครั้งสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ในขณะที่การฉายรังสีในผู้ป่วยที่มีมะเร็งกระจายมายังตับ กำหนดปริมาณรังสีเฉลี่ยต่อเนื้องอกตับ น้อยกว่า 20 เกรย์ สำหรับการฉาย 6 ครั้ง ซึ่งการกำหนดปริมาณรังสีให้ต่ำกว่าค่าดังกล่าวจะทำให้มีโอกาสเกิดการเพิ่มขึ้นของค่าเอนไซม์ของตับน้อยกว่าร้อยละ 20 นอกจากนี้แม้ว่าการศึกษานี้จะไม่มีข้อมูลเพียงพอในการสรุปว่าปริมาตร 700 มล. ของเนื้องอกตับควรได้รับปริมาณรังสีต่ำกว่าเท่าใด แต่การศึกษาส่วนใหญ่ที่รวบรวมเข้ามามีการกำหนดให้ปริมาตรของตับปกติมากกว่า 700 มล. ได้รับปริมาณรังสีต่ำกว่า 15-17 เกรย์ สำหรับการฉายรังสี 3-6 ครั้ง ซึ่งพบว่ามีผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร ความรุนแรงระดับ 3 ขึ้นไป ร้อยละ 9.3 จึงยังคงมีข้อแนะนำให้กำหนดปริมาณรังสีสำหรับเนื้องอกตับปกติ

ปริมาตร ≥ 700 มล. ให้ได้รับปริมาณรังสี $\leq 15-17$ เกรย์ สำหรับผู้ที่โรคมะเร็งกระจายไปที่ตับ ในขณะที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับแนะนำให้มีการกำหนดให้ปริมาณตับปกติ ≥ 800 มล. ได้รับปริมาณรังสี ≤ 18 เกรย์ สำหรับการฉายรังสี 3 ครั้ง

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งต่อการเกิด non classic RILD ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีมักมีภาวะตับแข็งซึ่งส่งผลให้ประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง และมีความไวต่อรังสีมากขึ้น จากการศึกษาโดย Kim และคณะ⁽¹⁸⁾ ในประเทศเกาหลีใต้ รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง 48 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส lamivudine เกิด RILD ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (ร้อยละ 12.5 เทียบกับร้อยละ 21.8, $p > 0.05$) และมีการ HBV reactivation ต่ำกว่า (ร้อยละ 0 เทียบกับร้อยละ 21.8, $p = 0.047$)⁽¹⁸⁾ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Huang และคณะ⁽¹⁹⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และไม่ได้รับยาต้านไวรัสในช่วง 6 เดือน ก่อนได้รับการฉายรังสีจำนวน 69 ราย พบ RILD ร้อยละ 17.4, HBV reactivation ร้อยละ 24.6 และ HBV reactivation-induced hepatitis ร้อยละ 21.7 นอกจากนี้จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า⁽⁵⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับจำนวน 205 ราย พบว่า การได้รับ intensive และการมี HBV DNA $> 10^4$ copies ต่อ มล. สัมพันธ์กับการเกิด HBV reactivation ที่สูงขึ้น ดังนั้นการตรวจคัดกรองและการให้ยา anti-HBV ก่อนฉายรังสีจึงมีความสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าว

สำหรับในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีการศึกษาโดย Prayongrat และคณะ⁽²⁰⁾ ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดี จำนวน 239 ราย พบว่า ปริมาณรังสีที่สูงขึ้นเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด radiation-induced liver toxicity (RILT) ระดับความรุนแรงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 มากขึ้น โดยกลุ่ม Child-Pugh classes B และ C มีความเสี่ยงต่อการเกิด RILT มากกว่ากลุ่ม Child-Pugh class A และในกลุ่ม Child-Pugh class A กลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย มีโอกาสเกิด RILT สูงขึ้นเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) สำหรับ RILD

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพจากซีรัม (serum biomarker)

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพพื้นฐานที่ใช้สำหรับประเมินประสิทธิภาพการทำงานของตับทั้งก่อนและหลังการฉายรังสีสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและผู้ป่วยที่มะเร็งกระจายมายังตับ ได้แก่ albumin และ prothrombin time ซึ่งบ่งชี้ถึงประสิทธิภาพในการสังเคราะห์สารของตับ ในขณะที่ bilirubin เป็นค่าที่บ่งชี้ถึงประสิทธิภาพในการขับของเสียของตับ

Indocyanine green (ICG) เป็นสารที่สามารถใช้สำหรับประเมินประสิทธิภาพการทำงานของตับได้ ICG เป็นสารที่ถูกจับโดย hepatocyte และขับออกทางตับเป็นส่วนใหญ่ ผู้ที่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับดี สารดังกล่าวถูกกำจัดออกด้วยตัวอย่างรวดเร็ว ทำให้ตรวจพบสารดังกล่าวหลงเหลือในกระแสเลือดเพียงเล็กน้อย ในขณะที่ผู้ที่มีประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลง จะยังคงพบสารดังกล่าวอยู่ในกระแสเลือดสูง

เนื่องจาก hepatocytes มีความสามารถในการจับและขับสารออกทดลอง⁽²¹⁾ ICG ใช้สำหรับการประเมินการทำงานของตับทั้งก่อนและหลังการผ่าตัดปลูกถ่ายตับ โดยวัดร้อยละของ ICG ที่เหลืออยู่ที่ 15 นาที (ICGR15) โดยค่าปกติ คือร้อยละ 4-10 ผู้ป่วยโรคตับแข็งมักมีค่า IGR15 สูงขึ้น

บทบาทของ ICG ในทางรังสีรักษา มีการศึกษาโดย Kawashima และคณะ⁽²²⁾ ในประเทศญี่ปุ่น ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ และได้รับการรักษาด้วยโปรตอน พบว่า ผู้ป่วยที่มี ICGR15 >ร้อยละ 50 หลังรักษาอัตราการตายสูง ต่อมามีการศึกษาระยะที่ II ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับและผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งกระจายมายังตับ ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัด 5 ครั้ง มีผู้ป่วย 90 ราย มะเร็ง 116 ก้อน โดยผู้ป่วยจะได้รับการฉายรังสี 3 ครั้ง พัก 4 สัปดาห์ และวัดค่า ICGR15 เพื่อใช้สำหรับปรับการฉายรังสี 2 ครั้งสุดท้ายตามประสิทธิภาพการทำงานของตับที่เปลี่ยนไป พบว่าร้อยละ 45 ของก้อนมะเร็งได้รับการปรับปริมาณรังสี โดยร้อยละ 23 ของก้อนมะเร็งได้รังสีเพียง 3 ครั้ง เนื่องจาก ICGR เพิ่มขึ้นเกินกำหนด และร้อยละ 22 ได้รับรังสีครบ 5 ครั้ง แต่ปริมาณรังสีลดลง พบว่า อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 2 ปี ร้อยละ 95 และพบ CP เพิ่มขึ้น ≥ 2 เพียงร้อยละ 7 ที่ 6 เดือน หลังการฉายรังสี⁽²³⁾

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพจากภาพรังสี (imaging biomarker)

Functional imaging มีประโยชน์สำหรับประเมินประสิทธิภาพการทำงานของตับเพื่อใช้สำหรับวางแผนการรักษาด้วยรังสี และลดโอกาสเกิด RILD [^{99m}Tc] sulfur colloid (SC) เป็นสารที่ถูกนำมาใช้ตรวจวัดการทำงานของตับ เนื่องจากสารดังกล่าวถูกจับด้วย reticuloendothelial และ/หรือ kupffer cell ซึ่งในผู้ป่วยที่มีการทำงานปกติ ตับจะสามารถจับ SC ได้มากถึงร้อยละ 80-85 แต่ผู้ป่วยโรคตับแข็งหรือผู้ที่มีการประสิทธิภาพการทำงานของตับลดลงจะมี reticuloendothelial cell ลดลง ส่งผลให้การจับ SC ลดลง จึงเป็นที่มาของการนำ SC มาใช้ร่วมกับ single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) ในการตรวจประสิทธิภาพการทำงานของตับ⁽²⁴⁾

จากการศึกษาโดย University of Washington ซึ่งใช้ SC SPECT/CT ในการประเมินประสิทธิภาพการทำงานของเนื้อตับปกติ เพื่อใช้สำหรับวางแผนการฉายรังสี พบว่า สัดส่วนของตับที่ทำงานได้ (total liver function ratio, TLF) จากการตรวจด้วย SC SPECT/CT ที่มากขึ้น สัมพันธ์กับ Child-Pugh score ที่ต่ำกว่า และ TLF ที่มากกว่าร้อยละ 30 เมื่อมีการปรับค่าด้วย Child-Pugh class แล้ว มีอัตราการรอดชีวิตรวมที่เพิ่มขึ้น (HR 0.12, 95% CI = 0.02-0.58, p = 0.008)⁽²⁵⁾ ต่อมา Schaub และคณะ⁽²⁶⁾ ได้มีการเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ จำนวน 47 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีร่วมพิกัดหรือโปรตอน และใช้ SC SPECT/CT สำหรับวางแผนการรักษาพบว่า ปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการทำนายอัตราการรอดชีวิตตลอดการเกิด RILD (RILD-specific survival) คือ ปริมาตรตับที่ทำงาน (functional liver volumes, FLV) V20 โดยได้แนะนำค่าที่เหมาะสมเพื่อลดโอกาสเกิด RILD ดังต่อไปนี้ ค่าเฉลี่ยของ FLV <23 GyEQD2, liver-GTV V20 <36%, FLV V20 <36%, liver-GTV F20 <36%, FLV <32% (350 มล.), mean liver/spleen uptake ratio >0.75, total liver function (TLF) >60%, tumor volume <40 มล. และ Child-Pugh A5-6

การรักษา RILD

RILD เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยรังสีที่ไม่มีการรักษาเฉพาะ การรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ การรักษาเพื่อประคับประคองอาการ ซึ่งประกอบด้วยยาให้ยาสเตียรอยด์ การให้ยาขับปัสสาวะ (diuretic) จำกัดการบริโภคน้ำและเกลือ หรือเจาะระบายน้ำทางหน้าท้อง (paracentesis) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะท้องมาน และการให้ยาแก้ปวดหากผู้ป่วยมีอาการปวด RILD เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง อีกทั้งยังไม่มี การรักษาเฉพาะ ดังนั้นการป้องกันและลดโอกาสเกิดจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

การให้ radioprotective agent เพื่อลดโอกาสเกิด RILD ยังมีการศึกษาน้อย และยังไม่ได้มีการใช้ ในทางคลินิก แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษา randomized controlled trial ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ 30 รายที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปตับได้รับการรักษาด้วย high-dose-rate interstitial brachytherapy เปรียบเทียบระหว่างการให้ enoxaparin, pentoxifylline และ urodeoxycholic acid กับการไม่ให้ยา โดยศึกษาการเกิด focal radiation-induced liver injury ซึ่งประเมินด้วย MRI พบว่าที่ 6 สัปดาห์หลังการรักษา ค่าเฉลี่ยของปริมาณรังสีขั้นต่ำที่ทำให้เกิด focal radiation-induced liver injury ในกลุ่มที่ได้รับ ยาสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา (19.1 เกรย์ เทียบกับ 14.6 เกรย์, $p = 0.011$) และกลุ่มที่ได้รับยามี focal radiation-induced liver injury ต่ำกว่า (ร้อยละ 45.5 เทียบกับร้อยละ 90.9, $p = 0.027$) แต่อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของปริมาณรังสีขั้นต่ำระหว่างสองกลุ่มที่ 12 และ 24 สัปดาห์หลังการรักษา และไม่พบผลข้างเคียงเกรด 3-4 ในกลุ่มที่ได้รับยา แม้ว่าผลการศึกษาดังกล่าวพบว่ายาที่ให้ยาได้ผลดีในแง่ การลดการเกิด focal radiation-induced liver injury แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เป็นการศึกษาที่มีจำนวน ผู้ป่วยเพียง 30 ราย ดังนั้นการให้ยาดังกล่าวเพื่อป้องกันจึงยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป⁽²⁷⁾ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษา ก่อนการศึกษาทางคลินิก (preclinical study) ในการใช้ hedgehog (Hh) inhibitor และ C-X-C chemokine receptor type 4 (CXCR4) blockage สำหรับเป็น radiosensitizer และยับยั้งการเกิด พังผืดของเนื้อตับปกติบริเวณข้างเคียง^(28, 29)

บทสรุป

RILD เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีที่พบได้บ่อย การวินิจฉัย RILD ประเมินจากอาการ ร่วมกับการตรวจประเมินค่าเอนไซม์ตับ ทั้งนี้ต้องมีการวินิจฉัยแยกโรคออกจากสาเหตุอื่นที่ทำให้การทำงานของตับลดลง

RILD เป็นภาวะที่ไม่มีการรักษาที่จำเพาะ รวมทั้งมีความรุนแรงถึงชีวิต ดังนั้นการป้องกันจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง ซึ่งสามารถทำได้โดยการประเมินการทำงานของตับก่อนการรักษา หากผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบร่วมด้วย ควรพิจารณาให้ยาด้านไวรัสก่อนการฉายรังสี รวมทั้งจำกัดปริมาณรังสีไปยังเนื้อตับปกติไม่ให้เกินข้อบังคับปริมาณรังสีและกำหนดให้ต่ำที่สุดเท่าที่เป็นไปได้

เอกสารอ้างอิง

1. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31(5):1237-48.
2. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. *Arch Pathol Lab Med.* 1980;104(11):584-8.
3. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53(4):810-21.
4. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, Li XA, Das SK, Miften M, et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S94-100.
5. Munoz-Schuffenegger P, Ng S, Dawson LA. Radiation-Induced Liver Toxicity. *Semin Radiat Oncol.* 2017;27(4):350-7.
6. Guha C, Sharma A, Gupta S, Alfieri A, Gorla GR, Gagandeep S, et al. Amelioration of radiation-induced liver damage in partially hepatectomized rats by hepatocyte transplantation. *Cancer Res.* 1999;59(23):5871-4.
7. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
8. Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 2017 [Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40].
9. Liang SX, Zhu XD, Xu ZY, Zhu J, Zhao JD, Lu HJ, et al. Radiation-induced liver disease in three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma: The risk factors and hepatic radiation tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(2):426-34.
10. Velec M, Haddad CR, Craig T, Wang L, Lindsay P, Brierley J, et al. Predictors of Liver Toxicity Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(5):939-46.
11. Kavanagh BD, Miften M, Rabinovitch RA. Advances in treatment techniques: Stereotactic body radiation therapy and the spread of hypofractionation. *Cancer J.* 2011;17(3):177-81.
12. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, Cardenes HR, Baron A, Gaspar LE. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(5):1371-8.
13. Barry A, McPartlin A, Lindsay P, Wang L, Brierley J, Kim J, et al. Dosimetric analysis of liver toxicity after liver metastasis stereotactic body radiation therapy. *Pract Radiat Oncol.*

- 2017;7(5):e331-e7.
14. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, Kwo P, Tector AJ, Zook J, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e447-53.
 15. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RK, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(13):1631-9.
 16. Son SH, Choi BO, Ryu MR, Kang YN, Jang JS, Bae SH, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: Dose-volumetric parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(4):1073-80.
 17. Radiation Dose-Volume Effects for Liver SBRT.
 18. Kim JH, Park JW, Kim TH, Koh DW, Lee WJ, Kim CM. Hepatitis B virus reactivation after three-dimensional conformal radiotherapy in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3):813-9.
 19. Huang W, Zhang W, Fan M, Lu Y, Zhang J, Li H, et al. Risk factors for hepatitis B virus reactivation after conformal radiotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2014;105(6):697-703.
 20. Prayongrat A, Kobashi K, Ito YM, Katoh N, Tamura M, Dekura Y, et al. The normal tissue complication probability model-based approach considering uncertainties for the selective use of radiation modality in primary liver cancer patients. *Radiother Oncol.* 2019;135:100-6.
 21. Levesque E, Martin E, Dudau D, Lim C, Dhonneur G, Azoulay D. Current use and perspective of indocyanine green clearance in liver diseases. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2016;35(1):49-57.
 22. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, Konishi M, Ishii H, Kinoshita T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1839-46.
 23. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, Bazzi L, Ben-Josef E, Matuszak MM, et al. Individualized Adaptive Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors in Patients at High Risk for Liver Damage: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):40-7.
 24. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis.

Hepatology. 1984;4(1):53-8.

25. Bowen SR, Chapman TR, Borgman J, Miyaoka RS, Kinahan PE, Liou IW, et al. Measuring total liver function on sulfur colloid SPECT/CT for improved risk stratification and outcome prediction of hepatocellular carcinoma patients. *EJNMMI Res.* 2016;6(1):57.
26. Schaub SK, Apisarnthanarax S, Price RG, Nyflot MJ, Chapman TR, Matesan M, et al. Functional Liver Imaging and Dosimetry to Predict Hepatotoxicity Risk in Cirrhotic Patients With Primary Liver Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102(4):1339-48.
27. Seidensticker M, Seidensticker R, Damm R, Mohnike K, Pech M, Sangro B, et al. Prospective randomized trial of enoxaparin, pentoxifylline and ursodeoxycholic acid for prevention of radiation-induced liver toxicity. *PLoS One.* 2014;9(11):e112731.
28. Kabarriti R, Guha C. Hedgehog signaling and radiation induced liver injury: A delicate balance. *Hepatol Int.* 2014;8(3):316-20.
29. Ohri N, Dawson LA, Krishnan S, Seong J, Cheng JC, Sarin SK, et al. Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma: New Indications and Directions for Future Study. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(9).