

# ผลข้างเคียงจากรังสีรักษาและวิธีการตรวจ เพื่อทำนายโอกาสในการเกิดผลข้างเคียง ซึ่งนำไปสู่ข้อมูลพื้นฐานเฉพาะบุคคล

พญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล, นพ.วิชาญ หล่อวิทยา,  
พญ.อัมใจ ชิตาพนารักษ์, นพ.เอกสิทธิ์ ธราวิจิตรกุล,  
พญ.วิมล สุขถมยา

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ผลข้างเคียงหรืออันตรายจากรังสีรักษา แบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ ผลที่เกิดขึ้นในระยะเฉียบพลันและในระยะยาว ในที่นี้จะกล่าวถึงแต่เพียง ผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษา ซึ่งอยู่ในขอบเขตของลักษณะของการเปลี่ยนแปลงที่ไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพเดิม (irreversible nature) และเกิดผลกระทบที่มีต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (13, 14, 24)

ผลของรังสีรักษาจะประสบความสำเร็จหรือไม่ขึ้นอยู่กับส่วนใหญ่จะขึ้นอยู่กับปริมาณรังสีรวม (total dose) ที่ก้อนเนื้ออกได้รับ แต่อย่างก็ตาม ปริมาณรังสีรวมที่ให้แก่ก้อนเนื้อจะถูกจำกัดด้วยความสามารถในการทนต่อปริมาณรังสีของเนื้อเยื่อปกติ รวมทั้งอวัยวะปกติที่อยู่ล้อมรอบก้อนเนื้ออกที่ถูกรวมเข้ามาอยู่ในบริเวณของการฉายรังสีว่าจะทนต่อรังสีได้ในปริมาณรวมมากน้อยเพียงไร (16)

รังสีรักษา (radiotherapy) สามารถก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่างๆ ได้ในหลากหลายรูปแบบ<sup>(34)</sup> จึงทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะทำการศึกษาเพื่อค้นหาความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงจากรังสีรักษาในระดับเฉพาะบุคคล ในความเป็นจริงแล้ว ปัจจุบันวิธีการรักษาด้วยการฉายรังสีจะอาศัยแนวทางในการรักษามาตรฐานทั่วไป (general protocols) ซึ่งยังไม่ได้คำนึงถึงลักษณะเฉพาะบุคคลทางด้านพันธุกรรม ไม่ว่าจะเป็นด้าน phenotypes หรือ genotypes<sup>(5)</sup>

ด้วยเหตุผลที่ได้กล่าวไปข้างต้นนี้เอง จึงทำให้มีการศึกษาวิจัยต่างๆ มากมายเกี่ยวกับเนื้อเยื่อปกติและการเปลี่ยนแปลงไปเมื่อได้รับรังสีรักษา รวมทั้งมีการพัฒนาวิธีการตรวจเพื่อทำนายการตอบสนองต่อรังสีรักษาซึ่งกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา เพื่อค้นหาวิธีการที่จะใช้ในการระบุผู้ป่วยรายใดจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษา (15)

## ผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษา:

### Late Radiation-Induced Side Effects

ผลข้างเคียงระยะยาวที่เกิดขึ้นกับเนื้อเยื่อปกติมักเกิดขึ้นจากปริมาณรังสีรักษาที่ต่ำกว่าปริมาณรังสีรักษาที่จำเป็นต้องใช้ในการทำลายเซลล์มะเร็ง หรือก้อนเนื้ออก โดยเกิดขึ้นภายหลังจากการรักษาด้วยการฉายรังสีเสร็จสิ้นตามแผน ผลข้างเคียงจากรังสีรักษาระยะยาวนั้นจะปรากฏให้เห็นได้ทีละระยะเวลามากกว่า 3 เดือน (ในบางสถาบันเชื่อว่าระยะเวลาที่จะเกิดผลข้างเคียงระยะยาวให้เห็นอาจต้องใช้เวลามากกว่า 6 เดือน) อาการแสดงต่างๆ ของอันตรายจากรังสีรักษาระยะยาว มีได้ตั้งแต่ในระดับที่มีความรุนแรงน้อย จนถึงรุนแรงมากและเมื่อเวลาผ่านไปมักมีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่แย่ลง

ผลข้างเคียงระยะยาวของรังสีรักษาสามารถเกิดขึ้นได้ทั้งในเนื้อเยื่อที่มีอัตราการเจริญเติบโต หรือการแบ่ง

ตัวใหม่ที่ค่อนข้างช้า อันได้แก่ superficial fascia, เนื้อเยื่อไขมัน (fatty tissues) หรือกล้ามเนื้อ (muscles) และสามารถเกิดขึ้นได้ในเนื้อเยื่อที่มีอัตราการเจริญเติบโตหรือการแบ่งตัวใหม่ที่ค่อนข้างรวดเร็ว ดังเช่น เนื้อเยื่อผนังทางเดินอาหาร<sup>(29)</sup>

ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกของการเกิดพยาธิสภาพของผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษา ยังถือว่ามีอยู่จำกัด แม้ว่าจะมีหลายแนวทางการศึกษาวิจัยที่สนับสนุนสมมติฐาน เกี่ยวกับการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีว่าอาจเกิดจากรังสีรักษาทำให้เกิดการสร้างสาร cytokines และ growth factors หลายชนิด เฉพาะที่ในบริเวณหรือส่วนของร่างกายที่ได้รับรังสีรักษา นอกจากนั้นยังมีข้อมูลเกี่ยวกับพยาธิสภาพของผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาที่เกิดต่อเนื้อเยื่อปกติในแง่ของพยาธิสรีรวิทยา ว่าจะมีลักษณะของการทำลายโดยตรงที่เซลล์ต้นกำเนิด (stem cells) ภาวะการ บกพร่องในการทำงานของหลอดเลือดและการสร้างพังผืด (fibrosis)<sup>(24)</sup>

พังผืดที่เกิดจากรังสีรักษา (radiation-induced fibrosis) ซึ่งมักเกิดขึ้นได้ในบริเวณ หรือส่วนของเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสีรักษานั้น คือ การสะสมของ extracellular matrix ที่ผิดปกติการสร้างสม matrix ใหม่ เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นอย่างถาวร และเป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นเอง หลังจากภาวะสมดุลทาง homeostatic เฉพาะที่ถูกทำลายลง

คำจำกัดความทางคลินิกนั้นมีได้หลากหลาย ดังเช่น ในด้านของเวลา จะมีตั้งแต่ ระยะอักเสบ (inflammatory phase) จนถึงการเกิดเป็นพังผืด (aged fibrosis) สำหรับในด้านความรุนแรง จะพบได้ตั้งแต่ปรากฏเป็นรอยผื่นแดง จนถึงการเกิดภาวะทุพพลภาพอันเกิดจากพังผืดหรือการหดรั้งของเนื้อเยื่อ<sup>(9, 10, 14)</sup>

วัตถุประสงค์พื้นฐานหลักของการศึกษาวิจัยต่างๆ ในด้านนี้ คือเพื่อที่จะค้นหาและประเมินผลข้างเคียงต่างๆ ที่เกิดจากรังสีรักษา<sup>(32)</sup> “National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria System (CTC

version 1.0)” ได้ถูกพัฒนาขึ้นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1983 เพื่อใช้เป็นเครื่องมือ ช่วยในการประเมินและวัดระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด และได้รับการปรับปรุงอีกครั้งในปี ค.ศ. 1998 เป็น version 2.0 (CTC V2.0) ซึ่งถือว่ายังกังม่งประเด็นในการครอบคลุมอยู่เฉพาะเพียงแต่ผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันเท่านั้น

เมื่อไม่นานมานี้ ในแง่ของการสร้างเครื่องมือในการประเมินผลข้างเคียงที่ครอบคลุมถึงผลข้างเคียงในระยะยาวแล้ว National Cancer Institute (NCI) จึงได้พัฒนา Common Toxicity Criteria (CTC) version ที่ 3 ขึ้น โดยมีการปรับเปลี่ยนชื่อเรียกใหม่เป็น the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 (CTCAE v3.0) ซึ่งมีข้อได้เปรียบที่เหนือกว่า version ก่อนหน้าในหลายประเด็นด้วยกันได้แก่

I. เครื่องมือในการประเมินผลข้างเคียงจากการรักษาทั้งระบบ RTOG/EORTC, LENT-SOMA และ CTC v2.0 scales นั้นต่างก็ให้ผลการประเมินที่ต่างกันออกไป แม้จะมีประเด็นที่สนใจในการประเมินที่เหมือนกันก็ตาม<sup>(11)</sup> ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่ระบบต่างๆ ดังกล่าวเหล่านี้ใช้เครื่องมือในการประเมินผลข้างเคียงทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาวร่วมกัน โดยไม่ได้มีการแยกพิจารณาในแง่ของระยะเวลาก่อนที่จะเกิดอาการข้างเคียงต่างๆ ให้เห็น ดังนั้นจึงทำให้ผู้ทำการศึกษาวิจัย ประเมินและบันทึกผลข้างเคียงรวมทั้งระบุความรุนแรงที่พบในผู้ป่วยแต่ละครั้งของการประเมินโดยไม่ได้คำนึงถึงตัวแปรในเรื่องของระยะเวลาเลย

II. ระบบการประเมินรูปแบบใหม่ (CTCAE v3.0) นี้ได้ถูกพัฒนาขึ้นโดยความร่วมมือของนานาชาติในการตกลงร่วมกันจากทั้ง แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งวิทยาต่างๆ (oncologists) และได้รับการประเมินทบทวนความแม่นยำจากการใช้งานโดยหลายการศึกษาวิจัยทางคลินิก ซึ่งเกิดจากความร่วมมือของบุคคลต่างๆ ทั่วโลก ทั้งกลุ่ม RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), องค์การ EORTC (European Organization for

Research and Treatment of Cancer), กลุ่ม ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group), สมาคม ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) และสมาคม ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology)

III. ในทางปฏิบัติประจำวันแล้ว ถือว่าเป็นการง่ายในการประยุกต์ใช้เครื่องมือนี้ ประกอบกับการให้ผลลัพธ์ได้อย่างรวดเร็ว ยังมีอีกหลายวิธีในการประเมินผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษา ซึ่งส่วนใหญ่จะใช้ในการประเมินโรคเมะเร็งเต้านม แต่วิธีการเหล่านั้นก็ยังไม่มีความยุ่งยาก หากจะนำมาประยุกต์ใช้ในการประเมินกรณีที่มีจำนวนกรณีศึกษาที่มีขนาดตัวอย่างที่ค่อนข้างใหญ่ และยังไม่ประสบความสำเร็จในการแสดงให้เห็นถึงผลทางคลินิกที่เราต้องการได้อย่างชัดเจนและครอบคลุมอย่างทั่วถึง<sup>(15)</sup>

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อรังสีรักษาของเนื้อเยื่อปกติ : Radiosensitivity factors in healthy tissue

ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อรังสีรักษาสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ด้วยกัน ซึ่งยังมีความเกี่ยวข้องกันอยู่ในช่วงที่กำลังได้รับรังสีรักษา โดยแบ่งได้เป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษา และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวของผู้ป่วยเอง

#### I. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษา :

##### Factors related to the treatment

ความเสี่ยง ความรุนแรง และธรรมชาติของปฏิกิริยาในระยะยาวภายหลังการฉายรังสีนั้นขึ้นอยู่กับกระบวนการทั้งหมดของรังสีรักษาที่ใช้นั้นเอง โดยมีปัจจัย 4 ประการที่ได้รับการพิจารณาว่ามีความเกี่ยวข้องกันกับปฏิกิริยาเหล่านั้นได้แก่

a) ปริมาณรังสีรวม (Total Radiation Dose) โดยส่วนใหญ่แล้ว ผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาจะเกิดขึ้นโดยธรรมชาติ และมักเกิดขึ้นเมื่อได้รับปริมาณ

รังสีที่สูงเกินกว่าระดับที่ทนได้ (threshold dose) นอกจากนั้นแล้ว ความชันของกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสี กับผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น ซึ่งเรียกว่า dose-effect relationship ในกรณีของ late-response tissue นั้นจะมีแนวโน้มที่เพิ่มขึ้นได้มากกว่าในกรณีของ early-response healthy tissue<sup>(30)</sup> การลดปริมาณรังสีรักษาที่บริเวณเนื้อเยื่อปกติได้รับให้น้อยลง อาจส่งผลกระทบต่ออุบัติการณ์และความรุนแรงของผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาต่อเนื้อเยื่อปกติได้

b) รังสีรักษาที่แบ่งให้ในแต่ละครั้ง และระยะเวลาห่างแต่ละครั้งของการฉายรังสี (Fractionation and the time gap between fractions) ปริมาณรังสีรักษาที่แบ่งให้ในแต่ละครั้ง (fractional doses) โดยทั่วไปมักจะอยู่ในช่วงระหว่าง 1.8 – 2.0 Gy เนื้อเยื่อปกติซึ่งจัดว่าเป็น late-response tissue จะไวต่อการปรับเปลี่ยนใน fractional doses นี้นมาก ในความเป็นจริงแล้ววิธีการให้รังสีรักษาที่มีการแบ่งให้รังสีแต่ละครั้งในปริมาณที่ต่ำกว่า 1.8 Gy ที่เรียกว่าเทคนิค hyperfractionation จะสามารถลดอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดผลข้างเคียงภายหลังการฉายรังสี โดยยังคงให้ total therapeutic dose เสมือนการให้รังสีรักษาในปริมาณมาตรฐาน นอกจากนั้นแล้ว การใช้เทคนิค hyperfractionation ยังช่วยให้วิธีการให้รังสีรักษาแก่บริเวณรอยโรคในปริมาณที่สูงขึ้นได้โดยไม่ได้เพิ่มผลข้างเคียงระยะยาวสามารถเป็นไปได้อีกด้วย ในประเด็นของระยะเวลาห่างแต่ละครั้งของการฉายรังสี (interval between fractions) นั้นยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัด แต่ก็มีการศึกษาและการศึกษาทางคลินิกมากมายที่ยืนยันว่าระยะเวลาห่างแต่ละครั้งของการฉายรังสีที่ไม่ต่ำกว่า 6 ชั่วโมงจะเพียงพอที่จะทำให้เซลล์ที่ได้รับอันตรายจากรังสีรักษาสามารถซ่อมแซมตัวเองได้อย่างน้อย 50% และระยะเวลาระหว่างแต่ละครั้งของการฉายรังสี ถือเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญต่อการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษา เนื่องจากความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการซ่อมแซมของสายพันธุกรรม (DNA) ที่เกิดพยาธิ

สภาพจากรังสีรักษากับความไวต่อการตอบสนองของเนื้อเยื่อปกติที่จัดว่าเป็น late-response tissue ต่อการฉายรังสีแต่ละครั้ง<sup>(13)</sup>

c) Protraction : ซึ่งหมายถึง ระยะเวลารวมทั้งหมดของการฉายรังสี (total treatment time) ถือได้ว่ามีผลกระทบโดยตรงต่อปัจจัยของการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวในเนื้อเยื่อปกติค่อนข้างน้อย แต่อย่างไรก็ตามข้อเท็จจริงที่ว่า การเร่งระยะเวลาในการรักษาด้วยรังสีให้สั้นลง อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันที่รุนแรงได้ ซึ่งผลข้างเคียงระยะเฉียบพลันนี้เองที่สามารถก่อให้เกิดผลข้างเคียงระยะยาวตามมาในภายหลังได้ “consequential late effect”<sup>(29)</sup>

d) ปริมาตรของเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสีรักษา (the irradiated volume) ซึ่งปริมาตรของเนื้อเยื่อปกติที่ได้รับรังสีรักษาไปด้วยนั้น อาจส่งผลกระทบต่อความเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียงต่างๆ ได้ จึงได้มีความพยายามในการสร้างต้นแบบหรือโมเดลทางคณิตศาสตร์ในรูปแบบต่างๆ ในช่วงระหว่างการรักษาด้วยรังสีเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของผลกระทบทางด้านปริมาณรังสีที่มีต่อปริมาตรเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสี (dose-volume effect relationship) เพื่อที่จะใช้ในการทำนายความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยการฉายรังสีตามแผนที่ได้วางไว้นั้นๆ ซึ่งโมเดลต่างๆ ที่ถูกพัฒนานั้นส่วนใหญ่แล้วจะให้ความสนใจเกี่ยวกับการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษา โดยพบว่าอาการข้างเคียงแต่ละรูปแบบก็จะขึ้นอยู่กับปริมาตร ดังเช่นในกรณีของภาวะ radiation hepatitis นั้นความรุนแรงจะขึ้นอยู่กับปริมาตรของตับที่ได้รับรังสีรักษา หรือในกรณีของปอด นั้นมีความเป็นไปได้ที่จะทำนายความเสี่ยงของการเกิดภาวะ radiation pneumonitis ในระดับความรุนแรงทางคลินิก Grade 2 โดยเกณฑ์ของ RTOG: Radiation Therapy Oncology Group Classification ซึ่งจะขึ้นอยู่กับ dose-volume histograms เป็นต้น นอกเหนือจากการมีผลต่อส่วนของร่างกายหรืออวัยวะที่มีการเจริญเติบโตแล้ว ผลของปริมาตรที่เนื้อเยื่อได้รับ

รังสีรักษายังมีผลต่ออวัยวะหรือส่วนต่างๆ ของร่างกายในด้านของการทำให้เกิดการบกพร่องในการทำงานของอวัยวะนั้นๆ อีกด้วย ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีของการฉายรังสีที่ผ่านไปยังส่วนของไขกระดูกหรือส่วนของต่อมน้ำลาย ผลข้างเคียงที่จะเกิดกับอวัยวะเหล่านี้สามารถหลีกเลี่ยงได้โดยการหลบเลี่ยงไม่ให้ลำรังสีฉายผ่านไปยังเนื้อเยื่อปกติเหล่านี้ ความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างปริมาณของเนื้อเยื่อที่ได้รับรังสีและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจะเกี่ยวข้องกับโครงสร้างของอวัยวะต่างๆ ด้วย แต่ในกรณีของอวัยวะที่จัดว่าเป็น serial organs นั้นความสัมพันธ์ดังกล่าวนี้จะมีผลเพียงเล็กน้อยหรือในบางครั้งจะไม่มีผลเลย<sup>(20)</sup>

II. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับตัวผู้ป่วยเอง : Factors related to the patient

ในส่วนนี้จะมี 2 โครงสร้างหลักที่สามารถพิจารณาถึงปัจจัยในด้านตัวของผู้ป่วยเอง

a) โครงสร้างทางพันธุกรรม (the genetic framework) : โรคทางพันธุกรรมบางอย่าง อาจได้รับการตรวจพบว่ามีความผิดปกติของกลไกต่างๆ ภายในเซลล์ ซึ่งในภาวะปกติจะทำหน้าที่ซ่อมแซมส่วนต่างๆ ในระดับโมเลกุลที่ถูกรังสีทำลายลง จึงไม่สามารถซ่อมแซมความผิดปกติที่เกิดจากรังสีได้ และความผิดปกติของกลไกต่างๆ นี้ยังสัมพันธ์กับภาวะ hypersensitivity ของเนื้อเยื่อปกติอีกด้วย ดังเช่น ในกรณีของผู้ป่วยที่มีภาวะ mutation ของยีน ATM (ataxia telangiectasia) จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษามากกว่าบุคคลทั่วไปที่ไม่มีภาวะ mutation นี้<sup>(6,21)</sup>

b) ปัจจัยเสี่ยง (predisposing factor): ความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษานั้นดูเหมือนว่าจะสูงขึ้นหากผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ต่อไปนี้ อันได้แก่ ผู้สูงอายุ, วิธีการรักษาด้วยรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด<sup>(24)</sup>, หรือวิธีการรักษาด้วยรังสีร่วมกับฮอร์โมนบำบัด<sup>(1-3)</sup>, การสูบบุหรี่, การมีโรคประจำตัวต่างๆ ที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดที่มีขนาดเล็ก (microvascular disorders) ดังเช่น โรคเบาหวาน หรือ ภาวะความ

ต้นโลหิตสูง รวมไปถึงโรค systemic sclerosis <sup>(4)</sup> ด้วย

## วิธีการตรวจเพื่อทำนายโอกาสการเกิดผลข้างเคียง จากรังสีรักษา : Predictive Toxicity Tests

การรักษาโรคมะเร็งด้วยรังสีรักษาจะมีข้อจำกัดหลักอยู่ที่ความทนได้ต่อปริมาณรังสีรักษาของเนื้อเยื่อปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเนื้อเยื่อที่จัดอยู่ในกลุ่มของ late responding tissue นอกจากนั้นแล้วปริมาณต่างๆ ของรังสีก็ยังไม่เป็นที่เข้าใจกันอย่างแน่ชัดส่วนใหญ่จะอาศัยหลักการคาดคะเนซึ่งได้รับการยึดถือปฏิบัติกันมาเป็นระยะเวลานานแล้ว <sup>(16)</sup>

ในกลุ่มประชากรที่ได้รับการฉายรังสีด้วยเทคนิคเดียวกันและได้รับการประเมินจากทีมผู้ประเมินกลุ่มเดียวกัน พบว่าการตอบสนองต่อรังสีชนิด intrinsic ของเนื้อเยื่อปกติมีความแตกต่างกัน การศึกษาวิจัยที่กำลังได้รับการพัฒนาเพื่อหาแนวทางในการปรับเปลี่ยนพันธุกรรม และอาจนำไปสู่วิธีการตรวจหากกลุ่มผู้มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดอันตรายจากรังสีรักษา

สำหรับระดับของเทคนิคในการตรวจนั้น การศึกษาถึงลักษณะทางชีวรังสีในระดับเซลล์ของเนื้อเยื่อปกติจะพบมีปัญหาน้อยกว่าการศึกษาในเนื้องอกเซลล์มะเร็ง ซึ่งปัญหาหลักคือวิธีการได้มาของเนื้อเยื่อ ปริมาณของเนื้อเยื่อที่ได้รับมาใช้ในการศึกษาและลักษณะ homogeneity ของเซลล์ในเนื้อเยื่อที่จะทำการศึกษานั้น

ยิ่งไปกว่านั้น หากเราตั้งข้อสมมติฐานว่า ในแต่ละบุคคลที่มีภาวะไวต่อรังสีรักษา (hypersensitivity) จะมีความผิดปกติทางพันธุกรรม (genetic anomaly) แฝงอยู่แล้ว การวินิจฉัยถึงภาวะไวต่อรังสีนี้ก็ควรที่จะอาศัยพื้นฐานเกี่ยวกับ lymphocytes หรือ fibroblasts จากการตัดตรวจชิ้นเนื้อบริเวณผิวหนัง <sup>(14)</sup> เซลล์ lymphocytes ถือเป็นเนื้อเยื่อที่มีความเหมาะสมที่สุดที่จะนำมาศึกษา อีกทั้งยังง่ายต่อการเข้าถึง สะดวกต่อการตัดตรวจชิ้นเนื้อมาศึกษา และมีปริมาณมากเพียงพอที่จะศึกษา

ได้มีการศึกษาถึงภาวะ radiation-induced lymphocyte apoptosis มานานเป็นเวลา 2-3 ปีแล้ว และพบว่าสามารถนำภาวะ radiation-induced lymphocyte apoptosis นี้มาเป็นตัวแทนของชนิดของ cell death ที่มีคุณสมบัติทั้งในด้าน sensitive และด้าน reproducible <sup>(27, 33)</sup> นอกจากนั้นแล้ว lymphocyte ชนิด subtype CD4 และ CD8 สามารถที่จะคัดแยกได้โดยสมบูรณ์จาก subtype อื่นๆ โดยอาศัยเทคนิควิธี flow cytometry <sup>(7, 26)</sup> สำหรับเซลล์ชนิดอื่นๆ โดยเฉพาะเซลล์ fibroblast และวิธีการประเมินอื่นๆ ได้แก่ micronuclei หรือ lethal chromosomal aberrations ล้วนได้รับการศึกษา แต่ผลการศึกษาในแง่ของการทำนายถึงผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษา ยังคงมีความแตกต่างกันหลากหลาย <sup>(12, 17, 19, 22, 23)</sup> นอกเหนือจากนั้นแล้ว การศึกษาวิจัยในระยะแรกเกี่ยวกับวิธีการตรวจ lymphocyte apoptosis พบว่าวิธีการตรวจนี้มีความรวดเร็ว และ ถือว่ามีความแม่นยำ ซึ่งต่างจากวิธีการอื่นๆ ที่กล่าวถึงไปแล้ว <sup>(8, 26, 28)</sup>

## การศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ (Ongoing Studies)

ในการศึกษาวิจัยชนิดนำร่อง (prospective study) ที่อาศัยพื้นฐานข้อมูลจากทั้งทาง preclinic และ ทาง clinic ได้แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มข้อได้เปรียบของวิธีการตรวจหา radiation-induced CD8 lymphocyte apoptosis ในการทำนายถึงอันตรายจากรังสีที่เหนือกว่าวิธีการตรวจด้วยเทคนิคอื่นๆ <sup>(25)</sup> โดยในการศึกษาดังกล่าวนี้นี้ การทำนายถึงผลข้างเคียงระยะยาวภายหลังการฉายรังสีจะได้รับการประเมินและตรวจสอบถึงระดับพื้นฐานของอัตราการเกิด radiation-induced CD8 lymphocyte apoptosis แบบ in vitro โดยการเจาะเลือดผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษามาตรฐานเพื่อหวังผล curative จำนวน 399 ราย ในปริมาณ 5 cc ใส่ลงในหลอดทดลองที่มีสารกันเลือดแข็งตัวเคลือบอยู่ หลังจากนั้น หลอดทดลองแต่ละหลอดจะได้รับการเตรียมและถูกนำไปฉายรังสีในปริมาณ 8 Gy หนึ่งครั้ง หลังจากนั้น 48 ชั่วโมงต่อ

มาเซลล์ lymphocyte จะถูกคัดแยกออกมาแล้วจึงถูกนำไปวัดหาระดับของ apoptosis level ด้วยเทคนิควิธี flow cytometry โดยที่ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจปกติตามมาตรฐานและเฝ้าระวัง รวมทั้งตรวจหาผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาและบันทึก รวมทั้งมีการระบุถึงความรุนแรงตาม RTOG/EORTC Classification ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 6 รายที่ปฏิเสธรังสีรักษาภายหลังจากการได้รับการเจาะเลือด เพื่อนำไปตรวจจึงถูกตัดออกจากโครงการศึกษาวิจัย ในการทำนายถึงผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาโดยอาศัยการประเมินอัตราการเกิด apoptosis ของ CD8 lymphocyte หลังได้รับการฉายรังสี โดยใช้เทคนิค area under curve (AUC) ในการวิเคราะห์แบบ Receiver Operating Characteristic (ROC) analyses

การวิเคราะห์ด้วยเทคนิควิธี competitive risk analysis จะเอื้อในการประเมินถึงอุบัติการณ์สะสมของผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาซึ่งขึ้นอยู่กับกาเกิด radiation-induced apoptosis ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งเต้านม ซึ่งมีจำนวน 149 ราย (โดยเป็นเพศหญิงจำนวน 147 ราย และเพศชายจำนวน 2 ราย) ส่วนลำดับรองลงไปคือโรคมะเร็งหู คอ จมูก จำนวน 75 ราย และโรคมะเร็งต่อมลูกหมากจำนวน 36 ราย พบว่าอัตราการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวในระดับความรุนแรง Grade 2 มีจำนวน 121 ราย จากจำนวนทั้งหมด 393 ราย (คิดเป็นร้อยละ 31) และในระดับความรุนแรง Grade 3 มีจำนวน 28 ราย จากจำนวนทั้งหมด 393 ราย (คิดเป็นร้อยละ 7) ตามลำดับ

มีการค้นพบว่าในส่วนของอัตราการเกิด radiation-induced CD8 lymphocyte apoptosis ในระดับต่ำจะมีความสัมพันธ์สอดคล้องกับจำนวนร้อยละของอาการข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาในระดับความรุนแรงตั้งแต่ Grade 2 ขึ้นไป อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.0001$ )

นอกจากนี้ยังพบอีกว่าในผู้ป่วยที่ไม่ตรวจพบว่ามีอาการข้างเคียงจากรังสีรักษาในระดับความรุนแรง

Grade 3 จะมีค่าของอัตราการเกิด radiation-induced CD8 lymphocyte apoptosis ที่สูงกว่าร้อยละ 24 ( $p < 0.0001$ ) สำหรับผู้ป่วยที่พบว่ามีอาการข้างเคียงจากรังสีรักษาในระดับความรุนแรงตั้งแต่ Grade 2 ขึ้นไปจะมีค่าของพื้นที่ใต้โค้ง (AUC) คิดเป็น 0.827 ในกรณีที่อัตราการเกิด radiation-induced CD8 lymphocyte apoptosis มีค่าไม่เกินร้อยละ 16 จะมีค่า positive predictive value เท่ากับร้อยละ 83 ส่วนในกรณีที่อัตราการเกิด radiation-induced CD8 lymphocyte apoptosis มีค่าสูงกว่าร้อยละ 24 จะมีค่า negative predictive value เท่ากับร้อยละ 86 นอกจากนั้นอุบัติการณ์สะสมของผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาในระดับความรุนแรงตั้งแต่ Grade 2 ขึ้นไปที่ระยะเวลา 2 ปีมีค่าร้อยละ 70 เมื่ออัตราการเกิด lymphocyte apoptosis ไม่เกินร้อยละ 16, อุบัติการณ์สะสมของผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาในระดับความรุนแรงตั้งแต่ Grade 2 ขึ้นไปที่ระยะเวลา 2 ปีมีค่าร้อยละ 32 เมื่ออัตราการเกิด lymphocyte apoptosis อยู่ระหว่างร้อยละ 16-24 และอุบัติการณ์สะสมของผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาในระดับความรุนแรงตั้งแต่ Grade 2 ขึ้นไปที่ระยะเวลา 2 ปีมีค่าร้อยละ 12 เมื่ออัตราการเกิด lymphocyte apoptosis มีค่าสูงกว่าร้อยละ 24 ตามลำดับ

ในจำนวนผู้ป่วยสตรีจำนวน 399 รายจากการศึกษาดังกล่าวข้างต้นมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคมะเร็งเต้านมจำนวน 147 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยเทคนิควิธีการผ่าตัดสงวนเต้านม (conservative surgery) แล้วตามด้วยการฉายรังสีรักษาเสริม โดยในกลุ่มผู้ป่วยนี้มีจำนวน 90 รายที่ได้รับฮอร์โมนบำบัดด้วยยา tamoxifen ในขนาด 20 mg ต่อวันต่อเนื่องกันตั้งแต่มีก่อนจะได้เริ่มการฉายรังสี<sup>(1)</sup> พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับฮอร์โมน tamoxifen มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากภาวะ fibrosis ที่ระยะเวลา 2 ปี (2-year fibrosis-free survival) เพียงร้อยละ 51 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา tamoxifen ในช่วงระหว่างที่



รับการฉายรังสีจะมี 2-year fibrosis-free survival สูงถึงร้อยละ 80 ( $p=0.029$ ) ยิ่งไปกว่านั้นยังพบอีกว่า ความแตกต่างดังกล่าวนี้จะยิ่งเด่นชัดขึ้นในผู้ป่วยสตรีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดอาการข้างเคียงระยะยาว จากรังสีรักษา โดยพบว่าในกลุ่มย่อย ของผู้ป่วยสตรี จำนวน 147 รายที่มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากภาวะ fibrosis (fibrosis-free survival rates) จะขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยได้รับยา tamoxifen ร่วมด้วยหรือไม่และใน ส่วนของอัตราการเกิด radiation-induced CD8 lymphocyte apoptosis สามารถแสดงให้เห็นได้ว่าผู้ป่วยที่มีอัตราการเกิด radiation-induced CD8 lymphocyte apoptosis ไม่เกินร้อยละ 16 และได้รับยา tamoxifen ร่วมไปกับการฉายรังสีด้วยแล้วจะมีอัตราการรอดชีวิต โดยปราศจากภาวะ fibrosis เพียงร้อยละ 20 และใน ทางตรงกันข้าม ในผู้ป่วยสตรีที่มีอัตราการเกิด radiation-induced CD8 lymphocyte apoptosis ที่สูง จะพบว่ามี ผลกระทบของการให้ยา tamoxifen ร่วมกับการรังสีรักษาที่น้อยมาก

เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาวิจัยชนิด phase II randomize study ที่ทำการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีรักษาต่อบริเวณผิวหนังในกรณีผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม aromatase inhibitor (Letrozole) ร่วมกับการฉายรังสีทั้งในรูปแบบของ concomitant และ sequential combination ในผู้ป่วยสตรีโรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเฉพาะที่จำนวน 150 รายที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดสงวนเต้านม (conservative surgery) โดยในการศึกษานี้ได้มีการจำแนก ศึกษาไปถึงปัจจัยเสี่ยงต่างๆ หลายชนิดรวมทั้งอัตรา

การเกิด radiation-induced CD8 lymphocyte apoptosis ด้วย ซึ่งแน่นอนว่ายังต้องติดตามผลการศึกษาในระยะยาวต่อไป

มีการศึกษาวิจัยต่างๆที่กำลังอยู่ในระหว่างดำเนินการเพื่อยืนยันผลการรักษาที่ได้ก่อนหน้านี้ โดยความร่วมมือระหว่างยุโรปกับศาสตราจารย์ B.Rosenstein<sup>(18)</sup> แห่งโรงพยาบาล Mount Sinai ในรัฐนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกา

สำหรับการวิเคราะห์ผลการรักษาโดยอาศัยข้อมูลพื้นฐานโครงสร้าง genome โดยภาพรวมมากกว่าการเลือกใช้พื้นฐานข้อมูลที่จำกัดอยู่เพียงยีนใดยีนหนึ่งเท่านั้น ก็กำลังอยู่ในระหว่างดำเนินการเช่นกัน

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีโครงการศึกษาวิจัยในรูปแบบสหสถาบัน ที่มีขนาดใหญ่เกี่ยวกับเรื่องนี้ ซึ่ง คาดว่าในอนาคตอันใกล้ น่าจะเกิดขึ้นได้ และจะช่วย ตอบคำถามต่างๆ ดังต่อไปนี้ได้ชัดเจน

- มีความเป็นไปได้หรือไม่ที่จะมีวิธีการตรวจทางชีวโมเลกุลใดที่สามารถทำการตรวจเพียงหนึ่งครั้งแล้ว ให้ผลการตรวจได้ครอบคลุมทุกแ่งมุม
- มีความเป็นไปได้หรือไม่ที่มีความแม่นยำของวิธีการตรวจที่สามารถประยุกต์ใช้ได้กับหลายโรค
- มีความเป็นไปได้หรือไม่ที่จะประยุกต์ใช้เครื่องมือในการประเมินระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงจากการรักษาเดียวกัน ดังเช่น CTC v3.0 สำหรับส่วนของร่างกายหรืออวัยวะที่ต่างกัน

เชื่อว่าหากมีการพัฒนาและติดตามผลการวิจัยอย่างต่อเนื่องแล้ว ประเด็นต่างๆ น่าจะได้ข้อสรุปโดย ไม่นานนัก

### เอกสารอ้างอิง

1. Azria D, Gourgou S, Sozzi WJ, Zouhair A, Mirimanoff RO, Kramer A, et al. Concomitant use of tamoxifen with radiotherapy enhances subcutaneous breast fibrosis in hypersensitive patients. *Br J Cancer* 2004;91:1251-60.
2. Azria D, Ozsahin M, Gligorov J, Zaman K, Llacer Moscardo C, Lemanski C, et al. How to combine hormonotherapy and radiation treatment in adjuvant breast cancer? *Cancer Radiother* 2008;12:37-41.
3. Azria D, Ozsahin M, Kramar A, Peters S, Atencio DP, Crompton NE, et al. Single nucleotide polymorphisms, apoptosis and the development of severe late adverse effects following radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2008; in press.
4. Azria D, Rosenstein BS, Ozsahin M. Radiation-induced side-effects with or without systemic therapies: Primetime for prediction of individual radiosensitivity! *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 2008; in press.
5. Buchholz TA. Finding our sensitive patients. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:547-8.
6. Cesaretti JA, Stock RG, Lehrer S, Atencio DA, Bernstein JL, Stone NN, et al. ATM sequence variants are predictive of adverse radiotherapy response among patients treated for prostate cancer. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:196-202.
7. Crompton NE, Ozsahin M. A versatile and rapid assay of radiosensitivity of peripheral blood leukocytes based on DNA and surface-marker assessment of cytotoxicity. *Radiat Res* 1997;147:55-60.
8. Crompton NE, Shi YQ, Emery GC, Wissner L, Blattmann H, Maier A, et al. Sources of variation in patient response to radiation treatment. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:547-54.
9. Delanian S, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. *J. Clin Oncol* 1999;17:3283-90.
10. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J. Clin Oncol* 2003;21:2545-50.
11. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:93-8.
12. Dewey WC, Ling CC, Meyn RE. Radiation-induced apoptosis: relevance to radiotherapy. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:781-96.



13. Dubray B. Late complications of radiotherapy. Role of the time factor. *Bull Cancer Radiother* 1995;82:98-100.
14. Dubray B, Delanian S, Lefaix JL. Late effects of mammary radiotherapy on skin and subcutaneous tissues. *Cancer Radiother* 1997;1:744-52.
15. Dubray B, Pavy JJ, Giraud P, Danhier S, Cosset JM. Predictive tests of response to radiotherapy. Assessment and perspectives in 1997. *Cancer Radiother* 1997;1:473-83.
16. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
17. Floyd DN, Cassoni AM. Intrinsic radiosensitivity of adult and cord blood lymphocytes as determined by the micronucleus assay. *Eur J. Cancer* 1994;30:615-20.
18. Ho AY, Atencio DP, Peters S, Stock RG, Formenti SC, Cesaretti JA, et al. Genetic predictors of adverse radiotherapy effects: the Gene-PARE project. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65: 646-55.
19. Hoeller U, Borgmann K, Bonacker M, Kuhlmei A, Bajrovic A, Jung H, et al. Individual radiosensitivity measured with lymphocytes may be used to predict the risk of fibrosis after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2003;69:137-44.
20. Huchet A, Caudry M, Belkacemi Y, Trouette R, Vendrely V, Causse N, et al. Volume-effect and radiotherapy [II]. Part II : volume-effect and normal tissue. *Cancer Radiother* 2003;7:353-62.
21. Iannuzzi CM, Atencio DP, Green S, Stock RG, Rosenstein BS. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:606-13.
22. Johansen J, Bentzen SM, Overgaard M. Relationship between the in vitro radiosensitivity of skin fibroblasts and the expression of subcutaneous fibrosis, telangiectasia, and skin erythema after radiotherapy. *Radiother Oncol* 1996;40:101-9.
23. Kiltie AE, Ryan AJ, Swindell R, Barber JB, West CM, Magee B, et al. A correlation between residual radiation-induced DNA double-strand breaks in cultured fibroblasts and late radiotherapy reactions in breast cancer patients. *Radiother Oncol* 1999;51:55-65.
24. Lartigau E, Dubray B, Mornex F. Biological mechanisms of late effects of ionizing radiations. *Cancer Radiother* 1997;1:669-76.
25. Ozsahin M, Crompton NE, Gourgou S, Kramar A, Li L, Shi Y, et al. CD4 and CD8 T-lymphocyte apoptosis can predict radiation-induced late toxicity : A prospective study in 399 patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:7426-33.

26. Ozsahin M, Ozsahin H, Shi Y, Larsson B, Wurgler FE, Crompton NE. Rapid assay of intrinsic radiosensitivity based on apoptosis in human CD4 and CD8 T-lymphocytes. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:429-40.
27. Radford IR, Murphy TK. Radiation response of mouse lymphoid and myeloid cell lines. Part III. Different signals can lead to apoptosis and may influence sensitivity to killing by DNA double-strand breakage. *Int J. Radiat Biol* 1994;65:229-39.
28. Slonina D, Gasinska A. Intrinsic radiosensitivity of healthy donors and cancer patients as determined by the lymphocyte micronucleus assay. *Int J. Radiat Biol* 1997;72:693-701.
29. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS, McBride WH. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4:529-36.
30. Thames HD, Hendry JH, Moore JV, Ang KK, Travis EL. The high steepness of dose-response curves for late-responding normal tissues. *Radiother Oncol* 1989;15:49-53.
31. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:13-47.
32. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:176-81.
33. Trowell OA. The sensitivity of lymphocytes to ionising radiation. *J Pathol Bacteriol* 1952;64:687-704.
34. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:751-9.

