

เนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง

เกียรติกุล ใจกล้า, พ.บ.
ปรัชญา ปัญญารัตน์, พ.บ.

หน่วยประสาทศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

บทคัดย่อ

เนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง (Brain Metastases) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม โดยพบมากถึงร้อยละ 20–40 ของเนื้องอกในสมองทั้งหมด สาเหตุหลักมักมาจากมะเร็งปอด เต้านม และเมลาโนมา กลไกการแพร่กระจายเกี่ยวข้องกับทฤษฎี “Seed and Soil,” เซลล์ต้นกำเนิดมะเร็ง (Cancer Stem Cell) และกระบวนการ Epithelial-Mesenchymal Transition การวินิจฉัยทำได้โดยอาศัยการถ่ายภาพรังสี (CT/MRI) และการตรวจหาเซลล์ต้นกำเนิด การรักษาขึ้นอยู่กับชนิดและระยะของมะเร็งต้นกำเนิด ประกอบด้วย การผ่าตัด การฉายรังสี การใช้ยาเคมีบำบัด รวมถึงการรักษาแบบเฉพาะทางตามพันธุกรรมของมะเร็ง ปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อพยากรณ์โรค ได้แก่ อายุ สถานภาพของผู้ป่วย จำนวนรอยโรค และการแพร่กระจายของโรคนอกสมอง

คำสำคัญ: เนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง, มะเร็งปอด, การฉายรังสี, ยาเคมีบำบัด, พยากรณ์โรค

Abstract

Brain Metastases

Brain metastasis is the most common intracranial tumor in adults, accounting for 20–40% of all brain tumors. The primary sources include lung cancer, breast cancer, and melanoma. The mechanisms of metastasis involve the “Seed and Soil” hypothesis, cancer stem cells, and epithelial-mesenchymal transition. Diagnosis is primarily based on neuroimaging (CT/MRI) and identifying the primary malignancy. Treatment is determined by the tumor’s origin and staging and includes surgery, radiation therapy, systemic chemotherapy, and targeted therapy based on genetic mutations. Prognostic factors include age, performance status, number of lesions, and the presence of extracranial disease.

Key words: Brain metastasis, Lung cancer, Radiation therapy, Chemotherapy, Prognosis

บทนำ

คำว่า metastasis มีรากศัพท์มาจากภาษาโรมัน Methistemi ซึ่งหมายถึง การโยกย้ายหรือการปรับเปลี่ยนทางการแพทย์นั้นใช้กับตัวโรคมะเร็งว่า “การโยกย้ายหรือการปรับเปลี่ยนที่อยู่ของตัวโรคจากอวัยวะต้นกำเนิดสู่อวัยวะอื่น”

โดยเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง (brain metastases) เป็นเนื้องอกในสมองที่พบบ่อยที่สุดใหญ่ (ประมาณ 20-40% ในเนื้องอกสมองทั้งหมด)¹ ในสหรัฐอเมริกา มีอุบัติการณ์ 7-14 คนใน 100,000 คน และสามารถพบได้ 50,000 คน/ปี² แต่พบเพียง 1.4-1.3% ของผู้ป่วยเนื้องอกในสมองกลุ่มเด็ก³ นอกจากนี้ยังเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มโรคมะเร็งระยะลุกลามอย่างมีนัยสำคัญ

ปัจจุบันมีอัตราการเกิดเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองที่สูง โดยมีหลายปัจจัย เช่น การเพิ่มขึ้นของอายุขัยเฉลี่ยของผู้ป่วยจากการพัฒนาเคมีบำบัด (systemic chemotherapy) ที่ช่วยควบคุมตัวโรคต้นกำเนิด แต่ยาดังกล่าวไม่สามารถผ่าน แหวกั้นเส้นเลือดในสมอง (blood brain barrier) ซึ่งไม่สามารถควบคุมตัวโรคที่แพร่กระจายสู่สมอง ร่วมกับยาเคมีบำบัดบางตัวนั้นทำให้แหวกั้นเส้นเลือดในสมองอ่อนแอลง ทำให้เกิดการแพร่กระจายได้ง่ายขึ้นและการพัฒนาคุณภาพของการส่งตรวจทางรังสีวินิจฉัย (CT or MRI) ที่ช่วยในการคัดกรองและวินิจฉัยโรคได้ดีขึ้น⁴

กลไกการเกิดโรค

ในปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคของภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง โดยมีทฤษฎีซึ่งเกี่ยวข้องกัน 3 ทฤษฎี คือ

1. Seed and soil
2. Cancer stem cell
3. Epithelial-Mesenchymal transition

Seed and soil theory

Stephen Paget เมื่อปี ค.ศ. 1889 ได้เสนอแนวคิดกลไกภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง เปรียบเทียบคล้าย “การปลูกต้นไม้” โดยเซลล์มะเร็งเหมือนเมล็ดพืชและอวัยวะที่ถูกแพร่กระจายไปเป็นดิน โดยธรรมชาติแล้ว ไม่ใช่ว่าทุกเมล็ดจะโตเป็นต้นไม้บนดินที่พวกมันตกไป เช่นเดียวกับเซลล์มะเร็งที่ต้องปรับตัวและปรับสภาพแวดล้อมให้ตนเองเติบโตได้⁵

Cancer stem cell

พบทฤษฎีที่ศึกษาเกี่ยวกับการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง มีการศึกษาอยู่ 2 แนวคิดคือ

1. Clone-evolution theory อธิบายว่าเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell) นั้นถูกสร้างมาด้วยความเสี่ยงที่จะเกิดมะเร็งโดยการกระตุ้นทั้งจากภายในเซลล์และสิ่งแวดล้อมภายนอกทำให้เกิดเซลล์มะเร็งขึ้น⁶

2. Cancer stem cell theory พบว่าในก้อนเนื้อของมะเร็ง (solid tumor) มีการคงสภาพของขนาดก้อนไว้ได้จากการสร้างเซลล์มะเร็งใหม่ (self-renewing) การแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่นได้เพราะแม้ว่าเซลล์มะเร็งต้นกำเนิดมีปริมาณน้อยแต่สามารถพัฒนาและกระจายไปสู่อวัยวะอื่นโดยทฤษฎี epithelial-Mesenchymal transition⁷

Epithelial-Mesenchymal transition

เป็นกระบวนการเปลี่ยน epithelial cell ที่ปกติจะเกาะกับ basement membrane of tissue เป็น mesenchymal cell ที่มีความสามารถในการเคลื่อนย้ายได้มากกว่า, ลุกกล้าได้มากกว่า และเกิดการตายของเซลล์ (apoptosis) ได้ยากกว่า^{8,9}

ดังนั้น เมื่อเซลล์มะเร็งเกิดขึ้นจากทฤษฎี cancer stem cell เกิดกระบวนการ Epithelial-Mesenchymal transition เปลี่ยนสภาวะของเซลล์มะเร็งให้มีความสามารถในการเคลื่อนย้ายมากขึ้น ร่วมกับการเกิด

เส้นเลือดใหม่รอบก้อนเนื้องอก (neovascularization) ทำให้เซลล์มะเร็งลอยในกระแสเลือด (hematogenous spreading) ไปอวัยวะต่างๆรวมทั้งสมอง ปกติสมองจะมีแนวกันเส้นเลือด (blood brain barrier) คอยเป็นด่านกันสิ่งแปลกปลอม ทำให้เกิดการลุกลามได้ยาก ดังนั้นหากจะลุกลามได้ต้องผ่านแนวกันเส้นเลือด (blood brain barrier) ที่ทั้งในเนื้อสมอง และแนวกันที่เกิดบริเวณโพรงน้ำในสมอง (CSF and blood CSF barrier)¹⁰

วิทยาการระบาด

เนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองเป็นเนื้องอกในสมองที่พบบ่อยที่สุดในผู้ใหญ่ โดยพบ 10 เท่าของเนื้องอกที่สมองปฐมภูมิ (primary brain tumor) จากการรายงาน The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) จากสหรัฐอเมริกาพบว่าอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับอายุที่มากกว่า 60 ปี โดยพบผู้ป่วย 30 คนจากกลุ่มประชากรปกติ 100,000 คน¹¹ สำหรับต้นกำเนิดของมะเร็งลุกลามสู่สมองได้แก่ ปอด 44 % เต้านม 18-30 % มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา 6-11% มะเร็งเนื้อไต 7% และ มะเร็งลำไส้ตรงอีก 6%¹²

ผู้ป่วยเด็กพบเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองได้ 1.4-13% พบว่าเป็นเนื้องอกชนิดก้อนเนื้อ (solid tumor) ที่พบได้บ่อย ได้แก่ germ cell , neuroblastoma , sarcoma (osteogenic, rhabdomyosarcoma, Ewing's sarcoma), Wilm's tumor¹³

Lung cancer

มะเร็งเนื้อปอด พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่มเนื้องอกลุกลามที่สมอง 40-50% พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย มีลักษณะการดำเนินโรคที่เร็วกว่าเนื้องอกชนิดอื่นโดยใช้เวลาในการวินิจฉัยต้นมะเร็งกำเนิดและภาวะเนื้องอกลุกลามที่สิ้น โดยสามารถแบ่งออกเป็นกลุ่ม non-small-

cell lung cancer (NSCLC) และ small-cell lung cancer (SCLC)¹⁴ โดยกลุ่ม NSCLC พบได้มากกว่า SCLC ทั้ง 2 กลุ่มสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่¹⁵ ปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมในระดับพันธุกรรมและโครโมโซม พบว่าภาวะมะเร็งเนื้อปอดทั้ง 2 กลุ่มมีความสัมพันธ์กับ genetic mutation และ gene translocation

Genetic mutation พบว่าความสัมพันธ์ของยีนกลายพันธุ์ EGFR (EGFR mutation) เพิ่มความเสี่ยงให้เกิดภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง (brain metastasis) จึงมีการศึกษาให้ยากกลุ่ม tyrosine kinase inhibitor ช่วยลดโอกาสการเกิด ภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง (brain metastasis)¹⁶

Gene translocation การเกิด ALK gene translocation สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง (brain metastasis) หากพบ ROS1 translocation จะลดความเสี่ยงต่อการเกิดเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง (brain metastasis)¹⁷

Small-cell lung cancer (SCLC)

เป็นกลุ่มเนื้องอก neuroendocrine tumor หรือ oat cell cancer พบได้ร้อยละ 20 ของกลุ่มภาวะมะเร็งเนื้อปอด สัมพันธ์กับกลุ่มผู้ป่วยอายุที่น้อยในช่วง 27-66 ปี เมื่อวินิจฉัย SCLC โอกาสพบภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองได้ ร้อยละ 80 ใน 2 ปี ร่วมกับลักษณะรอยโรคที่เกิดบริเวณสมองมักจะเป็นหลายก้อน (multiple brain lesion) โดยพบรอยโรคต้นกำเนิดที่ ทางเดินหายใจส่วนต้น (proximal airway) ร้อยละ 95,บริเวณ main stem, lobar bronchi ปกติ SCLC เป็นกลุ่มที่ตอบสนองได้ดีต่อรังสีรักษา (radiosensitive)⁴

การแบ่งระยะของโรคใน SCLC ขึ้นอยู่กับการลุกล้ำระบบอื่นๆของร่างกาย (systemic involvement disease) โดยแบ่งเป็น ระยะจำกัด (limited stage) และระยะแพร่กระจาย (extensive stage) มีวัตถุประสงค์ในการแบ่ง

ระยะเพื่อเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับแต่ละระยะของตัวโรค

ระยะจำกัด (Limited stage): ใจความสำคัญคือ “รอยโรคอยู่ที่ปอดข้างเดียว” (limited in one hemithorax) โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้ regional node metastasis, ipsilateral supraclavicular node, ipsilateral hilar node (+/- contralateral), pleural effusion (negative for cytology, non-bloody, non-exudate)

ระยะแพร่กระจาย (Extensive stage): พิจารณา “รอยโรคลุกลามสู่อวัยวะอื่น” ดังนั้นเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองจาก SCLC คือระยะแพร่กระจาย (extensive stage)¹⁸

Non-small-cell lung cancer (NSCLC)

เป็นกลุ่มมะเร็งเนื้อปอดที่พบมากที่สุด โดยผลขึ้นเหนืออื่นๆ ที่ไม่ใช่ SCLC ไม่ว่าจะเป็น adenocarcinoma (พบได้บ่อยที่สุดในกลุ่ม NSCLC), large cell, squamous cell, broncho alveolar มี การกระจายสู่สมอง 9% ผู้ป่วยมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า SCLC (Better prognosis)

การแบ่งระยะของโรคนั้น NSCLC ขึ้นอยู่กับ typical TNM system มีวัตถุประสงค์ในการแบ่งระยะเพื่อเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับแต่ละระยะของตัวโรค (ตารางที่ 1) Typical TNM system: พิจารณาการแบ่งระยะของตัวโรคตามลักษณะของตัวมะเร็ง (T), การลุกลามต่อมน้ำเหลือง (N), การลุกลามหรือแพร่กระจายของตัวโรค (M) เมื่อพิจารณาลักษณะของ TNM แล้วจึงแบ่งระยะของโรคต่อไป ในกรณีเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองจัดอยู่ในระยะที่ 4 (Stage IV) (ตารางที่ 2)¹⁹

ตารางที่ 1 รายละเอียดแบ่งระยะของโรค¹⁹

TMN – Primary tumor characteristics	
T1	≤ 3 cm surround by lung/visceral pleura, not involve main bronchus
T2	> 3 cm แต่น้อยกว่า 5 cm
T3	> 5 cm แต่น้อยกว่า 7 cm
T4	> 7 cm
N	Peri bronchial and or Hilar node
M	Distant metastasis

ตารางที่ 2 การแบ่งระยะของโรค¹⁹

Stage	T	M	N
Occult carcinoma	Tx	NO	MO
Stage 0	Tis	NO	MO
Stage IA	T1a,b	NO	MO
Stage IB	T2a	N1	MO
Stage IIA	T1a,b	N1	MO
	T2a	N1	MO
	T2b	NO	MO
Stage IIB	T2b	N1	MO
	T3	NO	MO
Stage IIIA	T1,2	N2	MO
	T3	N1,2	MO
	T4	NO,1	MO
Stage IIIB	T4	N2	MO
	T1-4	N3	MO
Stage IV	Any T	Any N	M1

Breast cancer

เนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองจากมะเร็งเต้านมพบได้ 18-30% เป็นอันดับสองรองจากมะเร็งเนื้อปอด เมื่อถูกวินิจฉัยมะเร็งเต้านมมีโอกาสเกิดการแพร่กระจายสู่สมองได้ 5% ซึ่งน้อยกว่ามะเร็งเนื้อปอดและใช้ระยะเวลาในการแพร่กระจายสู่สมองนานกว่าหลังจากได้รับการวินิจฉัยมะเร็งเต้านม (long latency)²⁰

ปัจจุบันอุบัติการณ์ของเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองจากมะเร็งเต้านมสูงขึ้นจากอดีต เนื่องจากมีการพัฒนาการรักษาตัวโรคและการวินิจฉัยที่ก้าวหน้ามากขึ้น มีการศึกษาระดับโครโมโซมถึงความเกี่ยวข้อง การกลายพันธุ์ของยีน (gene mutation) ของมะเร็งเต้านมพบว่า เมื่อ HER 2 gene mutation และ hormone-positive (Estrogen /Progesterone receptor) subtypes เพิ่มอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองและมีความเสี่ยงที่ตัวโรคจะพัฒนาและอาการแย่ลง²¹

Melanoma

มะเร็งผิวหนังเมลานوما พบอุบัติการณ์ของภาวะแพร่กระจายสู่สมองเป็นอันดับที่สาม รองจากทั้งมะเร็งเนื้อปอดและมะเร็งเต้านม ผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังเมลานوماมากถึงร้อยละ 70% พบภาวะแพร่กระจายสู่สมอง ดังนั้นเมื่อได้รับการวินิจฉัยมะเร็งผิวหนังเมลานوماแล้วมีโอกาสแพร่กระจายสู่สมองได้มากกว่าเนื้องอกต้นกำเนิดชนิดอื่น โดยเนื้องอกต้นกำเนิดของภาวะมะเร็งผิวหนังเมลานومانั้นพัฒนามาจากผิวหนัง, จอประสาทตา และฐานเล็บ²²

เนื้องอกต้นกำเนิดชนิดอื่นๆ ได้แก่ มะเร็งลำไส้ (colorectal cancer), มะเร็งเนื้อไต (renal cell carcinoma), มะเร็งเนื้อรก (Choriocarcinoma) ตามลำดับ

อาการแสดง

เนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองมีอาการแสดง 60-75%²³ ได้แก่

- ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น (increase intracranial pressure) ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้/อาเจียน
- ความบกพร่องทางระบบประสาท (neurological deficit) จากตัวก้อนเนื้อหรือเลือดออกภายในก้อนเนื้อแล้วกดเบียดเนื้อสมองปกติ (brain parenchyma) หรือเส้นประสาทสมอง (cranial nerve)
- กลุ่มมะเร็งต้นกำเนิดที่ทำให้เลือดออกในภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง (hemorrhage) เช่น มะเร็งผิวหนังเมลานوما (Melanoma) มะเร็งเนื้อไต (Renal cell carcinoma) มะเร็งเนื้อรก (Choriocarcinoma)
- ชัก (15%)
- ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง (alteration of consciousness)
- ภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient Ischemic Attack; TIA) มักเกิดจากตัวก้อนเนื้อกดเบียดเส้นเลือดในสมองหรือมีเลือดออกในก้อนเนื้อ

การส่งตรวจเพิ่มเติม

รอยโรคในสมอง

เมื่อผู้ป่วยมีอาการแสดงที่สงสัยรอยโรคในสมอง อาจส่งตรวจรังสีเพิ่มเติมโดยการส่งตรวจทางเลือกที่แนะนำคือ CT Brain with contrast หรือ MRI brain with contrast ภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองในภาพถ่ายรังสี มักจะมีลักษณะดังต่อไปนี้²⁴

- ก้อนที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน มีลักษณะกลมและขอบเขตชัดเจน (round, well circumscribed)
- เนื้อสมองสีขาวของสมอง (white matter) บวมมาก มีลักษณะคล้ายนิ้วมือ (finger of edema) เป็นผลจากก้อนเนื้องอกกลุกลามที่สมองที่ก่อให้เกิดการสร้างเส้นเลือดใหม่ที่ผนวกกันเส้นเลือดไม่แข็งแรง ทำให้เกิดการรั่วของสารในเส้นเลือดเกิดอาการบวมแบบ vasogenic edema
- เมื่อฉีดสารทึบรังสี (contrast) พบขอบเขตของก้อนที่เด่นชัดขึ้น (rim enhancing lesion) มีลักษณะ

เป็นถุงหุ้มเนื้อเยื่อปกคลุม (pseudocapsule) จากกลไกที่ Glial cell สร้างผนังล้อมรอบ

ตำแหน่ง²⁵

- Supra tentorial lesion มักจะเกิดตามแนวการกระจายของเส้นเลือด middle cerebral artery ที่เนื้อสมองส่วน cerebral hemisphere รอยต่อของเนื้อสมองสีเทาและเนื้อสมองสีขาว (grey-white matter) หลังต่อ Sylvian fissure ในส่วน parieto-temporo-occipital area ร้อยละ 80

- Infratentorial lesion พบรอยโรคที่บริเวณสมองน้อย (cerebellum) 15-20% โดยเป็นส่วน vermis 18% และ hemisphere 81% ของรอยโรคที่สมองน้อย

การส่งตรวจหามะเร็งต้นกำเนิด (Primary cancer)

โดยมีการส่งตรวจที่แนะนำคือ ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest x ray), การตรวจรังสีคอมพิวเตอร์ ทั้งทรวงอก, ช่องท้อง, ส่วนเชิงกราน (CT chest, abdomen, pelvis) ส่งตรวจภาพรังสีเต้านม (mammogram) ในผู้หญิง, prostate specific antigen (PSA) ในผู้ชาย, positron emission tomography (PET) scan เพื่อตรวจหามะเร็งต้นกำเนิดขนาดเล็ก radionuclide bone scan ส่งตรวจเมื่อสงสัยมะเร็งต้นกำเนิดที่อาจลุกลามไปที่กระดูก อย่างไรก็ตาม การส่งตรวจดังกล่าวที่พยายามตรวจหามะเร็งต้นกำเนิดในภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองอาจไม่พบภาวะดังกล่าวหลังส่งตรวจอย่างครอบคลุมถึง 88 %²³

การวินิจฉัยแยกโรค

ความผิดปกติทางรังสีทั้งจาก CT หรือ MRI Brain ของรอยโรคในสมองที่มีลักษณะคล้ายกับเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองมีโอกาสเป็นจากสาเหตุอื่นได้ถึง 11% ดังอักษรย่อ DR MAGICAL²⁶

- D: Demyelinating disease
- R: Radiation necrosis

- M: Metastasis lesion
- A: Abscess
- G: Glioma
- I: Infarction (subacute infarction), inflammatory (neurocysticercosis)
- C: Contusion
- A: AID associated disease (ex. Toxoplasmosis, Cryptococcus)
- L: Lymphoma

แนวทางการรักษา

ในการรักษาภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง สิ่งที่ต้องทำก่อนพิจารณาการรักษา คือ การวินิจฉัยรอยโรคในสมองที่พบว่าเป็นภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองจริงหรือไม่ เพราะรอยโรคที่มีลักษณะดังกล่าวอาจมีผลการวินิจฉัยที่แตกต่างไปได้ จึงต้องยืนยันการวินิจฉัยก่อนพิจารณาการรักษาโดยทางเลือกการรักษาประกอบด้วย การผ่าตัด, การรักษาด้วยยา, การฉายรังสี และการติดตามอาการ

โดยพิจารณา 3 ปัจจัยหลัก คือ 1. ชนิดเนื้องอกต้นกำเนิด 2. ลักษณะทางภาพถ่ายรังสีของรอยโรคในสมอง (ขนาด ตำแหน่ง จำนวนรอยโรคในสมอง) และ 3. การพยากรณ์โรค

การพยากรณ์โรค

ก่อนเริ่มการรักษาควรพิจารณาสถานภาพของผู้ป่วย (clinical status) เป็นการศึกษาพยากรณ์โรคของผู้ป่วย เพื่อให้ความรู้กับผู้ป่วยและญาติร่วมกับเป็นข้อมูลประกอบในการตัดสินใจหาทางเลือกการรักษา ในภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองมีการพยากรณ์โรคที่ศึกษาและเป็นที่ยอมรับ ดังต่อไปนี้

- Recursive Partitioning Analysis (RPA) score (ตารางที่ 3) จากการศึกษาผู้ป่วย ภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง จำนวนมากถึง 1,200 คน พบปัจจัย

ที่มีผล คือ 1) Karnofsky Performance Status (KPS) 2) อายุ และ 3) การแพร่กระจายของโรคนอกสมอง (extracranial disease) เมื่อพิจารณาปัจจัยดังกล่าว สามารถแบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 7.1 เดือนในกลุ่มที่ 1, 4.2 เดือนในกลุ่มที่ 2 และ 2.3 เดือนในกลุ่มที่ 3²⁷

- Disease Specific Graded Prognostic As-

essment (DS-GPA) score ปัจจุบันมีความก้าวหน้าด้านการรักษาและการวินิจฉัยมากขึ้น จึงศึกษาการพยากรณ์โรคจากปัจจัย ได้แก่ อายุ, KPS, จำนวนรอยโรคในสมอง, การแพร่กระจายของโรคนอกสมอง ร่วมกับชนิดของเนื้องอกต้นกำเนิด ซึ่งมีความจำเพาะต่อแต่ละมะเร็งต้นกำเนิดและช่วยให้สามารถวางแผนการรักษาได้เหมาะสมกับผู้ป่วยมากขึ้น ดังตารางต่อไปนี้ (ตารางที่ 4)²⁸

ตารางที่ 3 Recursive Partitioning Analysis (RPA) score²⁷

กลุ่มที่	1	2	3
KPS score	≥ 70	≥ 70	< 70
Systemic disease status	Controlled	Uncontrolled	Uncontrolled
Age (yr)	< 65	≥ 65	≥ 65
Extracranial metastasis	No	Yes	Yes
Median survival (months)	7.1	4.2	2.3

ตารางที่ 4 Disease Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) score²⁸

DS - GPA	Prognosis factors	GPA scoring criteria				
NSCLC/SCLC		0	0.5	1		
	Age	> 60	50-60	< 50		
	KPS	< 70	70-80	90-100		
	Extracranial metastasis	Present	-	Absent		
	Number of brain metastasis	> 3	1	1		
Median survival (months)	GPA 0 - 1.0 = 3.0, 1.5 - 2.0 = 5.5, 2.5 - 3.0 = 9.4, 3.5 - 4.0 = 14.8					
Melanoma/RCC		0	1	2		
	KPS	< 70	70-80	90-100		
	Number of brain metastasis	> 3	2-3	1		
	Median survival (months)	Melanoma : GPA 0-1.0 = 3.4 , 1.5 - 2.0 = 4.7 , 2.5-3.0 = 8.8 , 3.5-4.0 = 13.2 RCC : GPA 0-1.0 = 3.3 , 1.5-2.0 = 7.3 , 2.5-3.0 = 11.3 , 3.5-4.0 = 14.8				
Breast cancer		0	0.5	1	1.5	2.0
	KPS	< 50	60	70-80	90-100	
	Subtype	Triple negative	N/A	Luminal A*	HER 2 +	Luminal B **
	Age	≥ 60	< 60			
	Median survival (months)	GPA 0-1.0 = 3.4, 1.5-2.0 = 7.7, 2.5-3.0 = 15.1, 3.5-4.0 = 25.3				
*Luminal A คือ Estrogen Receptor +, Progesterone +/-, HER 2 -, ** Luminal B คือ Estrogen Receptor +, Progesterone +/-, HER 2 +/-						
GI		0	1	2	3	4
	KPS	<70	70	60	90	100
	Median survival (months)	GPA 0-1.0 = 3.1, 2.0 = 4.4, 3.0 = 6.9, 4.0 = 13.5				

การรักษาด้วยการผ่าตัด

เมื่อพิจารณาการรักษาในผู้ป่วยภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง การผ่าตัดยังเป็นทางเลือกในการรักษาหลักเพื่อลดอาการจากก้อนเนื้อกดเบียดและได้ผลขึ้นเนื้อในการยืนยันการวินิจฉัย โดยแนะนำให้พิจารณาผ่าตัดในกรณีดังต่อไปนี้

- ก้อนนั้นก่อให้เกิดอาการหรือมีผลให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ (symptomatic or life threatening)
- สามารถผ่าตัดก้อนได้โดยไม่ก่อให้เกิดความบกพร่องทางระบบประสาทเพิ่มเติม
- จำนวนก้อนน้อยกว่า 3 ก้อนหรือขนาดก้อนมากกว่า 3 เซนติเมตร
- มะเร็งต้นกำเนิดสามารถรักษาควบคุมได้ไม่แพร่กระจายสู่ระบบอื่นๆ
- มะเร็งต้นกำเนิดต้องการรักษาด้วยการฉายรังสี^{29,30}

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดได้ตามข้อแนะนำดังกล่าว แต่ต้องการผลขึ้นเนื้อ ได้แก่ การผ่าตัดอาจก่อให้เกิดความบกพร่องทางระบบประสาท (neurological deficit) มากขึ้น (deep lesion, multiple small lesions) ผู้ป่วยมีสถานะภาพไม่เหมาะสมกับการผ่าตัด เช่น มีโรคร่วมมาก ร่วมกับระบบประสาทมีความผิดปกติมากหรือมะเร็งต้นกำเนิดที่แพร่กระจายไปสู่ระบบอื่นๆ อาจพิจารณาทำ stereotactic biopsy เพื่อวินิจฉัยและวางแผนการรักษาที่เหมาะสม³¹

การรักษาด้วยยา

ปกติสมองเป็นอวัยวะที่มีการผ่านเข้าออกของสารและสิ่งต่างๆ ได้ยากกว่าอวัยวะอื่นๆ เนื่องจากมี แขนกั้นเส้นเลือดในสมอง (blood brain barrier) ดังนั้นการผ่านเข้าออกของตัวยารักษา ก็เป็นไปได้ยากกว่าอวัยวะอื่นๆ ทำให้ผลการตอบสนองต่อยาไม่ดี โดยสามารถแบ่งการรักษาด้วยยาเป็น 2 แบบ

1. การรักษาเบื้องต้น (initial therapy)

2. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อทุกระบบในร่างกาย (systemic therapy)³²

1. การรักษาเบื้องต้น (initial therapy)

การให้ยาไม่ได้จำเพาะต่อการกำจัดก้อนเนื้องอก แต่เพื่อวัตถุประสงค์ลดอาการบวมที่เกิดจากก้อนเนื้องอก ป้องกันอาการชักและป้องกันแผลในกระเพาะอาหาร โดยยาดังกล่าวมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

• ลดอาการบวมที่เกิดจากก้อนเนื้องอก

ยากลุ่มสเตียรอยด์ (corticosteroid) ลดอาการบวมที่เกิดรอบก้อนเนื้อ (vasogenic edema) โดยจะตอบสนองต่อการรักษา 24-48 ชั่วโมง ใช้ลดอาการแบบชั่วคราว แต่ผลจะไม่ได้อยู่อย่างถาวรเมื่อหยุดยา ร่วมกับเมื่อให้ยานานมากขึ้นอาจได้รับผลข้างเคียงกับการให้ยาไม่แนะนำในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและไม่มีผลของการกดเบียดจากก้อนเนื้อ (asymptomatic without mass effect) ยาที่แนะนำคือ dexamethasone ขนาดของตัวยาให้ตามอาการที่เกิดของผู้ป่วย หากอาการบวมน้อยถึงปานกลาง (mild-moderate) ให้ 4-8 มิลลิกรัมต่อวัน หากอาการบวมมากร่วมกับมีผลของการกดเบียดมาก (severe) ให้ 16 มิลลิกรัมต่อวัน³³

ปัจจุบันมีการศึกษาเพิ่มเติมจากการใช้ยาและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจึงพัฒนา ยา Bevacizumab ที่มีความจำเพาะต่อการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ (neovascularization) โดยกลไกจำเพาะต่อการจับ VEGF ทำให้ลดอาการบวมรอบเนื้องอก (vasogenic edema) โดยสามารถลดอาการบวมที่ก่อให้เกิดการกดเบียด (mass effect) ใช้กับกลุ่มผู้ป่วยที่อาการแยลงอย่างกระทันหัน (acute neurological deterioration) ที่เป็นผลของการตายของเนื้อเยื่อจากการฉายรังสี (radiation necrosis), การบวมรอบก้อนเนื้อที่ไม่สามารถควบคุมได้ (poorly controlled vasogenic edema) จากการศึกษาพบว่าสามารถลดภาวะลดบวมรอบก้อนเนื้องอกได้อย่างมีนัยสำคัญทำให้การทำงานของระบบประสาทดีขึ้นและลดการใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์³⁴

ยากันชัก ไม่มีข้อบ่งชี้ในกลุ่มผู้ป่วยเนื้องอกบริเวณ posterior fossa และพบว่าจากการศึกษา หากผู้ป่วยไม่มีอาการชักแต่ให้ยากันชักเพื่อป้องกัน (prophylactic therapy) ทั้งก่อนและหลังผ่าตัดนั้น ไม่มีข้อบ่งชี้หรือหลักฐานสนับสนุน³⁵

2. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่มีผลต่อทุกระบบในร่างกาย (systemic Therapy)

เนื่องจากการผ่านเข้าออกของยาผ่านแนวกันเส้นเลือดในสมอง (blood brain barrier) ได้ไม่ดีร่วมกับเนื้องอกหลายชนิดไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ซึ่งพิจารณาการรักษาตามชนิดของมะเร็งต้นกำเนิด สถานภาพของตัวโรคต้นกำเนิดและตัวยาที่ใช้ว่าผ่านเข้าแนวกันเส้นเลือดในสมองได้หรือไม่³²

มะเร็งปอด

ในกลุ่ม NSCLC พิจารณารักษา มะเร็งต้นกำเนิดตาม TMN staging โดยระยะ I, II, IIIA พิจารณาการผ่าตัดที่มะเร็งต้นกำเนิด เมื่อมีการแพร่กระจายสู่สมองแล้วการรักษา คือ การฉายรังสี (radiotherapy) และการให้ยาเคมีบำบัดที่ได้ผลกับทุกระบบในร่างกาย (systemic therapy) โดยพิจารณาให้ในกลุ่มที่ผลขึ้นเนื้อพบความผิดปกติกับการกลายพันธุ์ (mutation) และการเคลื่อนย้ายที่ของยีนดังที่กล่าวข้างต้น

- ยากลุ่ม ALK inhibitor รุ่นแรก คือ Crizotinib ผ่านแนวกันเส้นเลือดสมองได้น้อย และจากการศึกษา หลังให้ยาพบภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองใน 1 ปี³⁶ จึงมีการพัฒนารุ่นที่สอง คือ Ceritinib, Alectinib, Brigatinib, and Lorlatinib เพิ่มความสามารถในการผ่านแนวกันเส้นเลือดสมอง เพิ่มความสามารถในการรักษา³⁷

- ยากลุ่ม EGFR inhibitor เป็นยากลุ่มหลักในการรักษา NSCLC โดยมีการใช้ยากลุ่มนี้รุ่นแรกและรุ่นที่สองพบว่า สามารถผ่านแนวกันเส้นเลือดสมองได้ระดับปานกลางและเนื้องอกตอบสนองต่อยา แต่อย่างไร

ก็ตามมีการพบการกลายพันธุ์ของเนื้องอก EGFR T790M ทำให้เนื้องอกที่มียีนดังกล่าวไม่ตอบสนองต่อการรักษา จึงพัฒนายารุ่นที่สาม คือ Osimertinab ที่จำเพาะต่อการรักษา กลุ่มเนื้องอกมากขึ้น³⁸

ในกลุ่ม SCLC หากมีภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง คือ ระยะแพร่กระจายของโรค ทางเลือกที่แนะนำในการรักษา คือ การฉายแสงและการให้ยาเคมีบำบัดโดยพิจารณา Topotecan

มะเร็งเต้านม

พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่มที่มีการกลายพันธุ์ของ HER2 พิจารณาใช้ Trastuzumab การศึกษาพบว่าเพิ่มโอกาสการรอดชีวิต (overall survival) อย่างมีนัยยะสำคัญ ในปัจจุบัน National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline แนะนำให้กลุ่มยา Tucatinib ร่วมกับ Trastuzumab และ Capecitabine จากการศึกษา ช่วยลดโอกาสที่เนื้องอกพัฒนาในสมอง 68% มากไปกว่านั้นลดโอกาสการตาย 42%³⁹

มะเร็งผิวหนังเมลาโนมา

การพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อพบกลายพันธุ์ BRAF gene โดย NCCN แนะนำ Ipilimumab ร่วมกับ Nivolumab ในการศึกษาพบว่าช่วยควบคุมการแพร่กระจายโรคในสมองได้ 71% และ นอกสมอง 50%⁴⁰

มะเร็งเนื้อไต

เนื่องจากเป็นกลุ่มเนื้องอกต้นกำเนิดที่ตอบสนองต่อการฉายแสงได้น้อย การรักษาหลักคือการผ่าตัดร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด พบว่าหากใช้การผ่าตัดร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดเพิ่มโอกาสมีชีวิตรอดอย่างมีนัยยะสำคัญถึง 9 เดือน (การผ่าตัดเพียงอย่างเดียวให้ผลการรอดชีวิต ในช่วงที่ค่อนข้างกว้างที่ 6 - 21 เดือน) ดังนั้น NCCN แนะนำให้ Cabozantinib ร่วมกับการผ่าตัด

การฉายรังสี

Whole Brain Radiotherapy (WBRT) เป็นการรักษาที่ใช้รักษาภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองมานานโดยสามารถใช้เป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียวหรือใช้เป็นการรักษาร่วมกับการผ่าตัดในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัด⁴¹ การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาลดอาการเป็นการรักษาทางเลือกแบบการประคับประคองเพื่อช่วยบรรเทาอาการก็เป็นอีกหนึ่งทางเลือกจากการศึกษาพบว่าช่วยลดอาการปวดศีรษะได้ 50% ของกลุ่มผู้ป่วยแต่ไม่สามารถคุมตัวโรคได้ อีกทั้งบ่อยครั้งมีอาการกลับมาเป็นซ้ำได้หลังจากไม่ได้รับการฉายรังสี ปัจจุบันใช้ความเข้มข้นที่แนะนำคือ 30 Gy in 10 fractions ในช่วง 2 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม ไม่ใช่ทุกะเร็งต้นกำเนิดสามารถตอบสนองต่อการฉายรังสีได้

โดยกลุ่มที่ตอบสนองต่อการฉายรังสี⁴² ได้แก่ SCLC, germ cell tumor, lymphoma กลุ่มไม่ตอบสนองต่อการฉายรังสี ได้แก่ thyroid cancer, renal cell carcinoma, melanoma, sarcoma และ adenocarcinoma

แต่การฉายรังสีดังกล่าวมีผลกระทบต่อเนื้อสมองปกติอาจทำให้เกิดผลข้างเคียง ไม่ว่าจะอ่อนเพลีย วิงเวียนหรือที่สำคัญ คือ ภาวะสมองเสื่อม (dementia)³² ซึ่งรายงานในการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมองที่ได้รับการรักษา WBRT 11% จะพบภาวะสมองเสื่อมใน 1 ปี และพบ 50% ในช่วง 2 ปี จึงพัฒนาการศึกษาการฉายรังสีเฉพาะบริเวณก้อน brain metastases ด้วยเทคนิค stereotactic radiosurgery (SRS) โดยในช่วงแรกศึกษาเพื่อใช้ร่วมกับ WBRT โดยทดแทนการผ่าตัด จากนั้นจึงมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง SRS เพียงอย่างเดียวกับ SRS ร่วมกับ WBRT เพื่อลดผลข้างเคียงโดยเฉพาะด้าน neurocognitive function ปัจจุบันมีการศึกษาการให้ WBRT ร่วมกับการผ่าตัด (adjuvant therapy) พบว่า^{43,44}

- Adjuvant WBRT ลดการเกิดโรคที่ส่วนของ

สมอง (recurrent) และช่วยเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่ (Local control)

- Adjuvant WBRT ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต
- Adjuvant WBRT เพิ่มผลข้างเคียงทางด้าน neurocognitive function และด้านอื่นๆซึ่งมีผลทำให้คุณภาพชีวิต (quality of life) แย่ลง

จากข้อมูลข้างต้น NCCN จึงแนะนำให้ SRS ร่วมกับการผ่าตัด ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะเนื้องอกกลูกลามสู่สมองแบบจำกัด (Limited Brain metastases) ที่รอยโรคที่จะทำการผ่าตัดทำให้เกิดความบกพร่องเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามยังมีข้อถกเถียงกันในการใช้ SRS และ WBRT เนื่องจาก SRS นั้นไม่สามารถ ควบคุมตัวโรคเฉพาะที่ได้ (local control) ร่วมกับการเกิดการเป็นซ้ำของรอยโรคในสมอง (recurrent) และมีผลต่อรอยโรคที่ใหญ่กว่า 3 เซนติเมตรไม่ได้

ดังนั้นการเลือกใช้การรักษาร่วมทั้ง SRS หรือ WBRT นั้นต้องพิจารณาข้อดีและข้อเสีย ควรเลือกให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายโดยคำนึงถึงปัจจัยประกอบอื่นๆ เช่น performance status และ prognosis

แนวทางการรักษาเพื่อลดผลข้างเคียง ด้าน neurocognitive function จาก WBRT

WBRT ยังคงมีบทบาทที่สำคัญและเป็นการรักษาหลักของผู้ป่วยภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง จากการศึกษาพบว่า WBRT มีผลกระทบต่อ neurocognitive function ซึ่งจะมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแล ในผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีมีระยะการรอดชีวิตที่นานจำเป็นต้องพิจารณาการดูแลรักษาที่ลดผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตโดยแนวทางในการลดผลข้างเคียงด้าน neurocognitive function จาก WBRT ได้แก่

- ใช้การรักษาด้วย SRS งด การฉาย WBRT ในผู้ป่วยที่เหมาะสม

- การใช้ยา เช่น memantine เพื่อลดผลข้างเคียงด้าน neurocognitive function ระหว่าง WBRT⁴¹
- การใช้ hippocampal avoidance WBRT⁴⁵
- การใช้ systemic therapy ที่สามารถผ่าน blood brain barrier หรือ immunotherapy เพื่อลดการฉายรังสี

การติดตามอาการ

แนวทางการรักษาหลักคือ การผ่าตัด (resection) และการฉายรังสีสมอง (radiotherapy) หากผู้ป่วยได้รับการรักษาดังกล่าวแล้วนั้น อาจพบโอกาสเป็นซ้ำ (recurrence) ได้ 21-51% แนะนำให้ติดตามอาการและภาพถ่ายรังสี MRI brain with gadolinium ทุก 2-3 เดือน ในช่วง 1-2 ปี หลังจาก 2 ปีติดตามอาการและภาพถ่ายรังสีทุก 4-6 เดือนเพื่อตรวจรอยโรคที่กลับเป็นซ้ำ

ผลลัพธ์ของการรักษา

ปกติผู้ป่วยภาวะเนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง หากไม่รักษาจะมีช่วงชีวิตเฉลี่ยประมาณ 1 เดือน⁴⁶ ในกรณีรักษาด้วยทุกทางเลือกที่เหมาะสมจะมีช่วงชีวิตเฉลี่ยประมาณ 6 เดือน โดยมีรายละเอียดดังนี้

- การรักษาเบื้องต้นด้วยยา ช่วงชีวิตเฉลี่ยประมาณ 2 เดือน⁴⁷
- การฉายรังสีสมอง ช่วงชีวิตเฉลี่ยประมาณ 3-6 เดือน^{43,44}
- การผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสี ช่วงชีวิตเฉลี่ยประมาณ 8 เดือน โอกาสรอดชีวิตใน 1 ปี คือ 81% ในผู้ป่วยไม่มีภาวะแพร่กระจายสู่อวัยวะอื่น และ 20% ที่มีการลุกลามสู่อวัยวะอื่น (systematic cancer) หากนำก้อนเนื้อออกหมดร่วมกับฉายรังสี ไม่พบรอยโรคเกิดซ้ำในช่วง 6 เดือน (22% เป็นซ้ำใน 1 ปี ผ่าตัดเพียงอย่างเดียว 46%) ความเสี่ยงจากการผ่าตัดแล้วเสียชีวิต 4%⁴⁸

ปัจจัยที่บ่งบอกการพยากรณ์โรคที่ดีหลังจากรักษา ได้แก่

- KPS > 70
- อายุ < 60 ปี
- ก้อนมีจำนวนจำกัด < 3 รอยโรค
- ไม่มีระบบอื่นที่เกี่ยวข้อง (ลุกลามเฉพาะสมอง)
- ไม่พบ (absent) รอยโรคต้นกำเนิด หรือสามารถควบคุมรอยโรคต้นกำเนิดได้ดี

สรุป

เนื้องอกแพร่กระจายสู่สมอง (Brain Metastases) เป็นภาวะที่พบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งระยะลุกลาม โดยมีแหล่งกำเนิดจากมะเร็งปอด เต้านม เมลาโนมา และชนิดอื่นๆ การเกิดโรคมะเร็งมีความซับซ้อน โดยเกี่ยวข้องกับกลไกระดับโมเลกุล เช่น ทฤษฎี “Seed and Soil”, Cancer Stem Cell และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์แบบ Epithelial-Mesenchymal Transition ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถลุกลามเข้าสู่สมองได้ แม้จะมีแนวกันเลือดในสมอง (BBB)

การวินิจฉัยอาศัยภาพถ่ายรังสี (CT/MRI) และการตรวจหาเครื่องหมายต้นกำเนิด ส่วนการรักษาขึ้นอยู่กับชนิดมะเร็ง พยาธิสภาพของก้อนในสมอง จำนวนและตำแหน่งของรอยโรค ตลอดจนสภาพร่างกายของผู้ป่วย การรักษาประกอบด้วย การผ่าตัด การฉายรังสีเฉพาะที่หรือทั้งสมอง การให้ยาเคมีบำบัดหรือยาเฉพาะเป้าหมาย ภายหลังจากนี้ยังมีการประเมินพยากรณ์โรคด้วย RPA และ DS-GPA ซึ่งช่วยในการวางแผนรักษาอย่างเหมาะสม

เป้าหมายของการรักษาคือการยืดอายุและเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย โดยพิจารณาแบบองค์รวมร่วมกับการติดตามอาการและภาพถ่ายรังสีอย่างต่อเนื่อง

References

1. Achrol AS, Rennert RC, Anders C, Soffietti R, Ahluwalia MS, Nayak L, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):5.
2. Horbinski C, Nabors LB, Portnow J, Baehring J, Bhatia A, Bloch O, et al. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023;21(1):12–20.
3. Suki D, Khoury Abdulla R, Ding M, Khatua S, Sawaya R. Brain metastases in patients diagnosed with a solid primary cancer during childhood: experience from a single referral cancer center. *J Neurosurg Pediatr*. 2014;14(4):372–85.
4. Nugent JL, Bunn PA, Jr., Matthews MJ, Ihde DC, Cohen MH, Gazdar A, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer*. 1979;44(5):1885–93.
5. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev*. 1989;8(2):98–101.
6. Ottewill PD, O'Donnell L, Holen I. Molecular alterations that drive breast cancer metastasis to bone. *Bonekey Rep*. 2015;4:643.
7. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(11):834–46.
8. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1420–8.
9. van der Pluijm G. Epithelial plasticity, cancer stem cells and bone metastasis formation. *Bone*. 2011;48(1):37–43.
10. Engelhardt B, Wolburg H. Mini-review: Transendothelial migration of leukocytes: through the front door or around the side of the house? *Eur J Immunol*. 2004;34(11):2955–63.
11. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol*. 2005;75(1):5–14.
12. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(1):48–54.
13. Paulino AC, Nguyen TX, Barker JL, Jr. Brain metastasis in children with sarcoma, neuroblastoma, and Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(1):177–83.
14. Lukas RV, Gondi V, Kamson DO, Kumthekar P, Salgia R. State-of-the-art considerations in small cell lung cancer brain metastases. *Oncotarget*. 2017;8(41):71223–33.
15. Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, Stanta G. Cigarette smoking and histologic type of lung cancer in men. *Chest*. 1997;112(6):1474–9.
16. Shin DY, Lee DH, Kim CH, Koh JS, Lee JC, Baek HJ, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and brain metastasis in patients with nonadenocarcinoma of the lung. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(1):318–22.
17. Gainor JF, Tseng D, Yoda S, Dagogo-Jack I, Friboulet L, Lin JJ, et al. Patterns of Metastatic Spread and Mechanisms of Resistance to Crizotinib in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017.
18. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2012;11(1):253–8.
19. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(8):e32899.
20. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. *Cancer*. 1983;52(12):2349–54.
21. Musolino A, Cicolallo L, Panebianco M, Fontana E, Zannoni D, Bozzetti C, et al. Multifactorial central nervous system recurrence susceptibility in patients with HER2-positive breast cancer: epidemiological and clinical data from a population-based cancer registry study. *Cancer*. 2011;117(9):1837–46.
22. Chukwueke U, Batchelor T, Brastianos P. Management

- of Brain Metastases in Patients With Melanoma. *J Oncol Pract.* 2016;12(6):536-42.
23. Noh T, Walbert T. Brain metastasis: clinical manifestations, symptom management, and palliative care. *Handb Clin Neurol.* 2018;149:75-88.
 24. Purandare NC. Inclusion of brain in FDG PET/CT scanning techniques in cancer patients: Does it obviate the need for dedicated brain imaging? *Indian J Nucl Med.* 2011;26(2):64-6.
 25. Galicich JH, Sundaresan N, Thaler HT. Surgical treatment of single brain metastasis. Evaluation of results by computerized tomography scanning. *J Neurosurg.* 1980;53(1):63-7.
 26. Shetty G, Avabratha KS, Rai BS. Ring-enhancing lesions in the brain: a diagnostic dilemma. *Iran J Child Neurol.* 2014;8(3):61-4.
 27. Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, de Morais Hanriot R, Prisco FE, Cruz JC, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(5):1155-61.
 28. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):510-4.
 29. Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery.* 2005;56(5):1021-34; discussion -34.
 30. Iwadate Y, Namba H, Yamaura A. Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. *Anticancer Res.* 2000;20(1b):573-7.
 31. Chang EL, Hassenbusch SJ, 3rd, Shiu AS, Lang FF, Allen PK, Sawaya R, et al. The role of tumor size in the radiosurgical management of patients with ambiguous brain metastases. *Neurosurgery.* 2003;53(2):272-80; discussion 80-1.
 32. Arvold ND, Lee EQ, Mehta MP, Margolin K, Alexander BM, Lin NU, et al. Updates in the management of brain metastases. *Neuro Oncol.* 2016;18(8):1043-65.
 33. Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, Sherman JH, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults With Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019;84(3):E189-e91.
 34. Shih T, Lindley C. Bevacizumab: an angiogenesis inhibitor for the treatment of solid malignancies. *Clin Ther.* 2006;28(11):1779-802.
 35. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PM, Sutherland G, Stewart D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci.* 2003;30(2):106-12.
 36. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1881-8.
 37. Petrelli F, Lazzari C, Ardito R, Borgonovo K, Bulotta A, Conti B, et al. Efficacy of ALK inhibitors on NSCLC brain metastases: A systematic review and pooled analysis of 21 studies. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201425.
 38. Koba T, Kijima T, Takimoto T, Hirata H, Naito Y, Hamaguchi M, et al. Rapid intracranial response to osimertinib, without radiotherapy, in nonsmall cell lung cancer patients harboring the EGFR T790M mutation: Two Case Reports. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(6):e6087.
 39. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
 40. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018;379(8):722-30.

41. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, Wefel JS, Gondi V. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J Clin Oncol.* 2018;36(5):483-91.
42. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500.
43. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornruth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1037-44.
44. Kocher M, Soffiotti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):134-41.
45. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(34):3810-6.
46. Markesbery WR, Brooks WH, Gupta GD, Young AB. Treatment for patients with cerebral metastases. *Arch Neurol.* 1978;35(11):754-6.
47. Ruderman NB, Hall TC. USE OF GLUCOCORTICOIDS IN THE PALLIATIVE TREATMENT OF METASTATIC BRAIN TUMORS. *Cancer.* 1965;18:298-306.
48. Smalley SR, Schray MF, Laws ER, Jr., O'Fallon JR. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis: association with pattern of failure and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1987;13(11):1611-6.