

Update of Glioma Treatment

อ.นพ.ไวยวุฒิ ไทยพิสุทธิกุล

ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์โรคมะเร็งครบวงจร

หน่วยประสาทวิทยา ฝ่ายอายุรศาสตร์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เนื้องอกในสมองชนิด glioma เป็นกลุ่มโรคของเนื้องอกที่เกิดและโตขึ้นอยู่ภายในสมอง มักไม่แพร่กระจายออกไปยังส่วนอื่นของร่างกาย กลุ่มเนื้องอกสมอง glioma ประกอบด้วยเนื้องอกหลายชนิด แต่เดิมการแยกชนิดขึ้นอยู่กับลักษณะทางพยาธิของเซลล์เป็นหลัก อย่างไรก็ตามในช่วงระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา มีการค้นพบใหม่ๆเกิดขึ้นหลายอย่างทำให้เกิดความเข้าใจที่ลึกซึ้งมากขึ้นเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค ลักษณะทางพันธุกรรมของเซลล์ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) การพยากรณ์โรค และการรักษา โดยพบว่า การดำเนินโรคนั้น นอกจากจะมีความสัมพันธ์กับอายุ และลักษณะทางพยาธิของเซลล์ที่เห็นได้จากกล้องจุลทรรศน์แล้ว ยังขึ้นอยู่กับลักษณะทางพันธุกรรมของเซลล์อีกด้วย ใน The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System จึงได้ผสมผสานความรู้เกี่ยวกับลักษณะทางพันธุกรรมของเซลล์ นอกเหนือไปจากลักษณะทางพยาธิ เพื่อช่วยให้การจำแนกชนิดทำได้ถูกต้อง และมีประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยทางคลินิกมากขึ้น¹ โดยการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญที่แตกต่างจาก classification ฉบับเดิมคือการแยกเอากลุ่ม astrocytic tumor ที่มีขอบเขตชัดเจน ส่วนมากเป็นเนื้องอก WHO grade I และมักมีการพยากรณ์โรคที่ดีออกจาก infiltrative astrocytoma เนื่องจากมีพยาธิกำเนิดและการดำเนินโรคที่ต่างกัน สิ่งสำคัญอีกประการ คือการรวมเอาเนื้องอกชนิด oligoden-

droglioma เข้ากับ infiltrative astrocytoma เป็นกลุ่มใหญ่ที่เรียกว่า diffuse glioma เนื่องจากมีพยาธิกำเนิดส่วนหนึ่งเกี่ยวข้องกับ การกลายพันธุ์ของยีน Isocitrate dehydrogenase (IDH) ร่วมกันและมีการดำเนินโรคคล้ายกันมากกว่า¹ ในบทความนี้จะกล่าวถึงลักษณะทางพันธุกรรมของเซลล์ และการรักษาโรคในกลุ่ม diffuse glioma เท่านั้น

การวินิจฉัยด้วยลักษณะทางพยาธิร่วมกับ Molecular biomarker

แม้ว่าจะมีการผสมผสานความรู้เกี่ยวกับลักษณะทางพันธุกรรมของเซลล์เข้าเป็นส่วนสำคัญใน 2016 WHO Classification แต่ในปัจจุบันยังมีความจำเป็นจะต้องใช้ลักษณะทางพยาธิเป็นหลักในการวินิจฉัยอยู่ การจำแนกความรุนแรงเป็น WHO grade ยังต้องใช้ลักษณะ ความหนาแน่นของเซลล์เนื้องอก การตรวจพบ endothelial proliferation และ necrosis ภายในเนื้องอก ส่วนการตรวจ molecular biomarker นั้น มีประโยชน์มากในการแยกกลุ่มเนื้องอกที่มีจุดกำเนิดมาจาก IDH mutation และการยืนยันว่ามี 1p19q codeletion ซึ่งเป็น molecular marker ที่สำคัญของ oligodendroglioma

เทคนิคในการตรวจ molecular biomarkers นั้นมีหลายแบบ โดยทั่วไป การตรวจด้วย immunohistochemical staining ว่ามีการแสดง (expression) หรือการขาดหายไป

(loss) ของ biomarker ที่ต้องการศึกษานั้น มีความสะดวกและประหยัด เมื่อเทียบกับวิธีการอื่น เช่น DNA sequencing, array comparative genomic hybridisation (aCGH) หรือ fluorescent in situ hybridisation (FISH) เป็นต้น อย่างไรก็ตามการตรวจด้วย immunohistochemical staining นั้นมีข้อจำกัดหลายประการ รวมทั้ง biomarker บางอย่างนั้นไม่สามารถตรวจยืนยันด้วยวิธี immunohistochemical staining ได้ เช่น การตรวจหา 1p19q codeletion เป็นต้น

การตรวจ molecular biomarkers ที่ช่วยในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษาโรค diffuse glioma นั้น มีอยู่ 4 กลุ่มใหญ่² คือ

1. การตรวจเพื่อยืนยัน IDH mutation

การตรวจเบื้องต้นมักตรวจโดยการย้อม immunohistochemical staining ซึ่งจะสามารถที่จะตรวจคัดกรองเนื้องอกที่มี mutant protein IDH1 R132H ซึ่งเป็น mutation ที่พบได้บ่อยที่สุด หากผลตรวจเป็นบวก สามารถให้การวินิจฉัยได้ว่าเป็น IDH mutant tumor หากผลตรวจ immunohistochemical staining เป็นลบในผู้ป่วย glioblastoma และมีอายุมากกว่า 55 ปี ซึ่งมีโอกาสที่จะเป็น IDH mutant น้อย อาจไม่ต้องทำการตรวจเพิ่มเติม แต่หากผลตรวจเป็นลบในผู้ป่วย diffuse astrocytoma หรือผู้ป่วย glioblastoma ที่มีอายุน้อย ซึ่งยังมีโอกาสที่จะเป็น IDH mutant จาก IDH1 mutation อื่นที่ตำแหน่งเดียวกันหรือ IDH2 mutation ที่ตำแหน่ง codon 172 ได้บ่อย จึงจำเป็นที่จะต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยวิธี DNA sequencing สำหรับตรวจหา IDH1 codon 132 และ IDH2 codon 172 gene mutation เพื่อยืนยันต่อไป

2. การตรวจเพื่อแยกว่าเป็น astrocytoma หรือ oligodendroglioma (1p19q codeletion เป็น marker หลัก)

หากพบว่าเนื้องอกเป็น IDH mutant การตรวจถัดไปคือการพยายามแยกว่าเป็น astrocytoma หรือ oligodendroglioma โดย 1p19q codeletion เป็นการตรวจที่สำคัญที่สุด เนื้องอกที่มี 1p19q codeletion จะถูกวินิจฉัยเป็น oligodendroglioma และเนื้องอกที่เป็น 1p19q in-

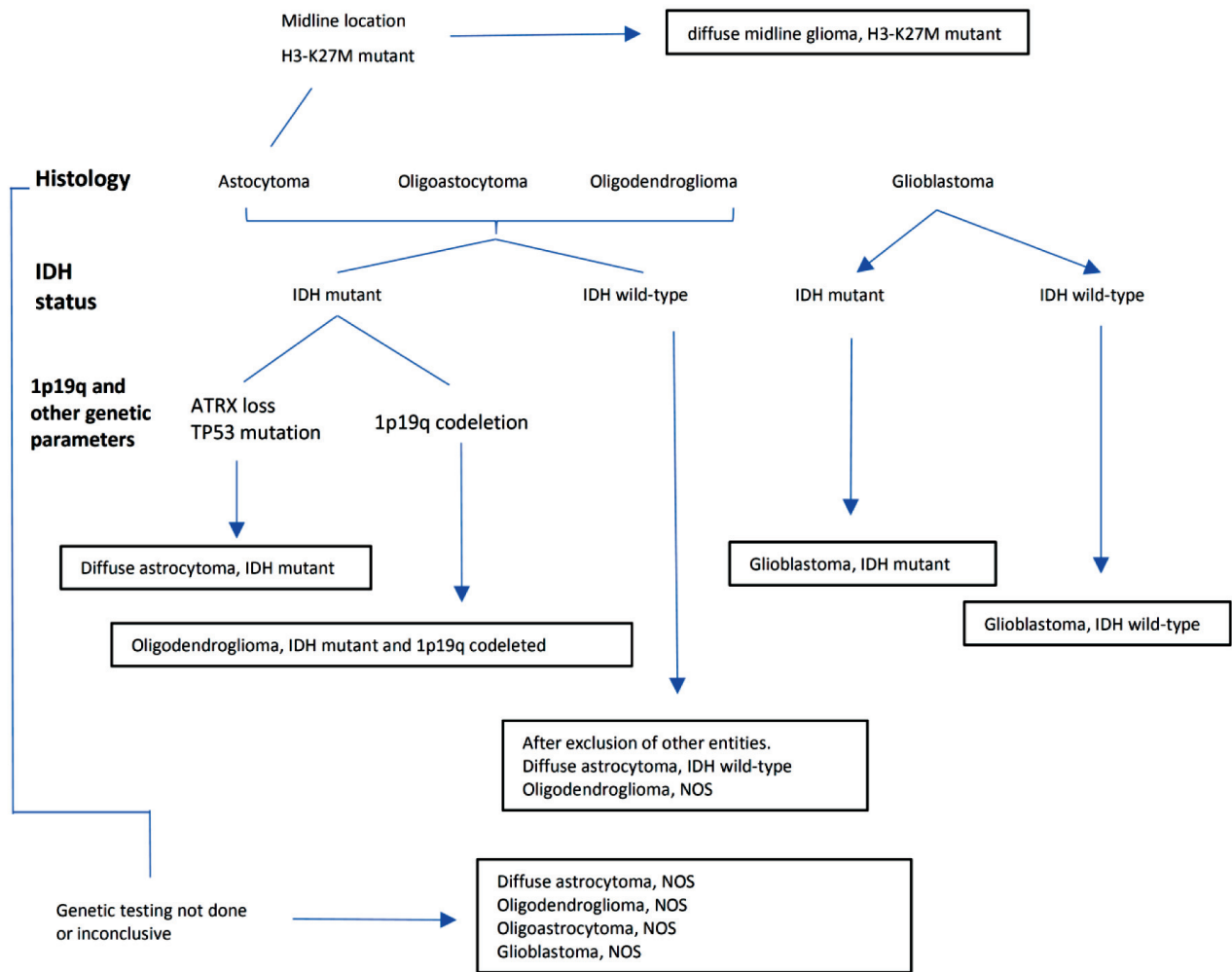
tact (non codeletion) จะถูกวินิจฉัยเป็น astrocytoma แต่เนื่องจากการตรวจนั้นมีความยุ่งยากและมีราคาแพง การตรวจ biomarker อื่นๆด้วยวิธี immunohistochemical staining อาจช่วยแยกโรคในเบื้องต้นได้ หากการย้อม immunohistochemical staining ไม่พบ ATRX expression ในเนื้องอก บ่งว่าเนื้องอกนี้มี ATRX mutation ซึ่งพบใน astrocytoma เท่านั้น และมักพบร่วมกับ TP53 mutation สามารถให้การวินิจฉัยเป็น astrocytoma ได้โดยไม่ต้องทำการตรวจหา 1p19q codeletion ต่อ แต่หากการตรวจเบื้องต้นโดยการย้อม immunohistochemical staining ยังมี ATRX expression อยู่ มีความจำเป็นจำเป็นต้องตรวจ 1p19q codeletion ต่อเพื่อยืนยัน³ หากพบว่า 1p19q intact จึงสามารถให้การวินิจฉัยเป็น astrocytoma ได้ ส่วนเนื้องอกที่มี 1p19q codeletion จะพบร่วมกับ TERT mutation ได้บ่อย การตรวจ immunohistochemical staining สำหรับ TERT mutation จึงมีประโยชน์ และอาจช่วยแยกโรคในเบื้องต้นได้⁴

3. การตรวจ histone H3-K27M mutation เพื่อแยกว่าเป็น diffuse midline glioma, H3-K27M mutant

โรคในกลุ่ม diffuse midline glioma นี้ มักพบในบริเวณ midline ของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น thalamus, brainstem, spinal cord เป็นต้น มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยไม่ขึ้นกับลักษณะทั่วไปทางพยาธิ โรคในกลุ่มนี้ทั้งหมดจัดว่าอยู่ใน WHO grade IV ตัวอย่างหนึ่งของโรคในกลุ่มนี้คือ diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) ที่มักพบในเด็ก

4. การตรวจ MGMT promoter methylation เพื่อช่วยในการวางแผนการรักษา⁵

การตรวจ MGMT status ด้วยวิธีย้อม immunohistochemical เพื่อดู expression นั้น ไม่เป็นประโยชน์มากนัก เนื่องจากพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรค และการตอบสนองต่อการรักษา เป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบันว่าควรใช้การตรวจทาง molecular genetic เช่น methylation-specific PCR หรือ pyrosequencing เป็นการตรวจมาตรฐาน หากพบว่ามี MGMT promoter



แผนภูมิที่ 1 ตัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง¹

methylation โดยเฉพาะในผู้ป่วย glioblastoma, IDH wild-type จะเป็น predictive marker ของการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด temozolomide

การจำแนกชนิดของเนื้องอกเบื้องต้น ตาม The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System

การรักษา

ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษา diffuse glioma ส่วนใหญ่ยังมาจากการศึกษาในกลุ่มประชากรที่ถูกคัดเลือกด้วยลักษณะทางพยาธิตาม classification ฉบับเดิม ส่วนข้อมูลที่สนับสนุนการรักษาตาม molecular biomarker

มักได้มาจาก molecular subgroup ในกลุ่มประชากรที่ศึกษา อย่างไรก็ตามในปัจจุบันได้มีการศึกษาขนาดใหญ่โดยใช้ molecular biomarker เป็นเกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มประชากรที่ศึกษาแล้ว เช่น การศึกษา CATNON ใน 1p19q non-codeleted anaplastic astrocytoma และการศึกษา CODEL ใน 1p19q codeleted anaplastic oligodendrogloma เป็นต้นการศึกษาทดลองในอนาคตมีแนวโน้มที่การคัดเลือกกลุ่มประชากรจะขึ้นอยู่กับ molecular biomarker มากขึ้น

1. Low grade glioma

การผ่าตัดนั้นมึประโยชน์ทั้งในแง่การวินิจฉัยและการรักษา อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลจากการทดลองแบบ

ลุ่มและมีกลุ่มควบคุมเพื่อยืนยันประโยชน์ของการผ่าตัด maximum resection หากการผ่าตัดนั้นมีความปลอดภัย ในทางปฏิบัตินิยมที่จะทำการผ่าตัด maximum resection ตั้งแต่แรกมากกว่าที่จะเฝ้าระวังเหมือนในสมัยก่อน ในการศึกษาหนึ่งโดย Jakola และคณะ ได้ทำการศึกษาย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาล 2 แห่งที่มีแนวทางปฏิบัติสำหรับการผ่าตัดใน low grade glioma ต่างกัน พบว่าแนวทางปฏิบัติที่ให้การผ่าตัด resection ตั้งแต่ในระยะแรกจะสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าการผ่าตัดเพียง biopsy และเฝ้าระวัง⁶ ในอีกการศึกษาหนึ่งโดย Roelz และคณะ ได้ยืนยันถึงประโยชน์ของการผ่าตัด resection ตั้งแต่ในระยะแรกเช่นเดียวกัน และยังพบว่า การผ่าตัด resection ตั้งแต่ในระยะแรกจะสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าที่ต่อเมื่อมีปริมาตรของเนื้องอกที่เหลือหลังการผ่าตัด (residual tumor volume) เหลืออยู่น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร⁷

ข้อมูลเกี่ยวกับการรักษาหลังการผ่าตัด มาจากการศึกษาขนาดใหญ่คือ RTOG 9802⁸ ซึ่งทำการศึกษาในกลุ่มประชากร high-risk low grade glioma 251 คน (high risk หมายถึงผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 40 ปี หรือมีอายุน้อยกว่า 40 ปีและได้รับการผ่าตัดที่น้อยกว่า gross total resection) โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด procarbazine, CCNU และ vincristine (PCV) ภายใน 8 สัปดาห์หลังการฉายรังสีเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเพียงการฉายรังสีอย่างเดียวนั้น พบว่าค่ามัธยฐานของอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival) เท่ากับ 10.4 ปีและ 4 ปี ตามลำดับ และค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิต (overall survival) เท่ากับ 13.3 ปี และ 7.8 ปี ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่า การให้เคมีบำบัด PCV ร่วมด้วยจะได้ประโยชน์มากที่สุดใน subgroup ที่เป็น oligodendroglioma และกลุ่มที่มี IDH mutation ส่วนประโยชน์ของ PCV สำหรับกลุ่มที่มี IDH wild-type นั้นไม่สามารถสรุปได้เนื่องจากมีจำนวน event ที่เกิดขึ้นน้อยเกินไป

การรักษาโดยใช้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวโดยยัง

ไม่ให้การฉายรังสีตั้งแต่ในระยะแรก เป็นความพยายามที่จะลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงในระยะยาวของการฉายรังสี เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่ม low grade glioma มีระยะเวลารอดชีวิตค่อนข้างยาวนาน จึงมีข้อกังวลในแง่ผลข้างเคียงในระยะยาวได้มาก ข้อมูลจากการศึกษาอีกชิ้นหนึ่งคือ EORTC 22033⁹ พบว่าการรักษาหลังการผ่าตัดโดยการให้การฉายรังสีเพียงอย่างเดียวหรือเคมีบำบัด temozolomide เพียงอย่างเดียวให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน โดยพบว่าค่ามัธยฐานของอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival) เท่ากับ 46 เดือนและ 39 เดือนตามลำดับ ส่วนค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตยังต้องติดตามผู้ป่วยในการศึกษานี้ต่อไป ถึงแม้ว่าข้อมูลจะไม่สามารถตอบคำถามได้ชัดเจน เนื่องจากทั้งสองการศึกษานั้น ศึกษาผลของเคมีบำบัดคนละชนิดกัน และยังไม่มียุทธศาสตร์ของอัตราการรอดชีวิตจากการศึกษา EORTC 22033 แต่จากข้อมูลที่มีดูจะไม่สนับสนุนการให้เคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวเนื่องจากความเสี่ยงที่จะทำให้มีระยะเวลารอดชีวิตที่สั้นลง^{10, 11}

ถึงแม้ว่า RTOG 9802 จะไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับประโยชน์ของเคมีบำบัด PCV ในกลุ่มที่มี IDH wild-type แต่ข้อมูลจากการศึกษาอื่น คือ RTOG 9402 ซึ่งทำการศึกษาถึงประโยชน์ของยาเคมีบำบัด PCV ใน anaplastic oligodendroglial tumors พบว่า IDH status เป็น predictive marker สำคัญที่บ่งถึงประโยชน์จากยาเคมีบำบัด PCV โดยกลุ่มที่มี IDH wild-type จะไม่ได้ประโยชน์¹² จึงมีแนวโน้มที่จะให้การรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่มี IDH wild-type ตามแบบ glioblastoma ซึ่งเป็นเนื้องอกที่มี IDH wild-type ได้บ่อย การตรวจ MGMT promoter methylation ก็อาจมีประโยชน์ในการเป็น predictive marker สำหรับการตอบสนองต่อการรักษาด้วยเคมีบำบัดเช่นเดียวกัน³

2. Anaplastic oligodendroglioma

การรักษามาตรฐานในปัจจุบันประกอบด้วย การให้ยาเคมีบำบัด PCV ร่วมกับการฉายรังสี โดยข้อมูลสนับสนุนหลักมาจากการศึกษาขนาดใหญ่ 2 ชิ้น การศึกษาแรกคือ EORTC 26951 ซึ่งเปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัด PCV

ตามหลังการฉายรังสีเมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีเพียงอย่างเดียว โดยพบว่าหลังติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลา (มัธยฐาน) 11.5 ปี กลุ่มที่ได้ PCV มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ยังไม่ถึงค่ามัธยฐาน (OS not reach) เมื่อเทียบกับอัตราการรอดชีวิต 112 เดือนในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว โดยกลุ่มที่มี 1p19q codeletion เป็นกลุ่มที่ได้ประโยชน์มากกว่า¹³ อีกการศึกษาหนึ่งคือ RTOG 9402 ซึ่งเปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัด intensified PCV ก่อนการฉายรังสีเมื่อเปรียบเทียบกับ การฉายรังสีเพียงอย่างเดียว ในเนื้องอกที่มี 1p19q codeletion จะได้รับประโยชน์จากยาเคมีบำบัด PCV มากที่สุด โดยมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิต (overall survival) เท่ากับ 14.7 ปี และ 7.3 ปีตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม 1p19q intact นั้น ไม่ได้ประโยชน์จากการให้ยา¹⁴

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบประโยชน์ของยาเคมีบำบัด PCV และ Temozolomide โดยตรง ผลจากการศึกษา CODEL (NCT00887146) ซึ่งทำการเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีร่วมกับ concurrent temozolomide ตามด้วย adjuvant temozolomide และการฉายรังสีตามด้วย PCV ในผู้ป่วย anaplastic glioma ที่มี 1p19q codeletion จะตอบคำถามนี้ได้ในอนาคต

3. Anaplastic astrocytoma

ข้อมูลจากการศึกษาหนึ่งโดย Wick และคณะ ซึ่งทำการศึกษาใน anaplastic glioma พบว่าการฉายรังสีเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัด PCV หรือ Temozolomide เพียงอย่างเดียวตั้งแต่ในระยะแรกนั้น ให้ผลการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน ในการศึกษาที่พบว่ามีสัดส่วนของกลุ่มที่มี 1p19q intact มากกว่ากลุ่มที่มี codeletion อีกการศึกษาหนึ่งโดย Chang และคณะ พบว่าการให้ยาเคมีบำบัด temozolomide หรือ nitrosourea (BCNU หรือ CCNU) ตามหลังการฉายรังสีใน anaplastic astrocytoma ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน

ในปัจจุบันการรักษามาตรฐานของ anaplastic astrocytoma มีแนวโน้มที่จะประกอบด้วย การฉายรังสี

ตามด้วยการให้ยาเคมีบำบัด adjuvant temozolomide โดยข้อมูลสนับสนุนได้มาจากผลลัพธ์ระหว่างการวิจัย (interim analysis) ของการศึกษา CATNON (NCT00626990) ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย anaplastic glioma ที่ไม่มี 1p19q codeletion โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสี กับการให้การฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด temozolomide ในแบบต่างๆ พบว่าในกลุ่มที่มีการให้ยาเคมีบำบัด adjuvant temozolomide ตามหลังการฉายรังสีนั้นมีโอกาสในอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้ยาเคมีบำบัด adjuvant temozolomide โดยหลังทำการติดตามไปได้เป็นระยะเวลา (มัธยฐาน) 27 เดือน กลุ่มที่ได้ adjuvant temozolomide มีอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ยังไม่ถึงค่ามัธยฐาน (OS not reach) เมื่อเทียบกับอัตราการรอดชีวิต 41.1 เดือนในกลุ่มที่ไม่ได้รับ adjuvant temozolomide และอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 55.9 และร้อยละ 44.1 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามยังต้องรอดูผลการศึกษาถึงประโยชน์ของการให้ยาเคมีบำบัด temozolomide ในระยะ concurrent ร่วมไปกับการฉายรังสีต่อไป ทั้งนี้แนวทางเวชปฏิบัติ (guideline) ที่จัดทำโดยองค์กร European Association for Neuro-Oncology (EANO) ได้ให้คำแนะนำให้การให้ยาเคมีบำบัด adjuvant temozolomide เป็นระยะเวลา 12 เดือนเป็นการรักษามาตรฐาน

4. Glioblastoma

Glioblastoma ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 70 ปี

การรักษามาตรฐานคือการฉายรังสีร่วมกับ concurrent temozolomide ตามด้วย adjuvant temozolomide เป็นระยะเวลา 6 เดือน ข้อมูลสนับสนุนมาจากการศึกษาโดย Stupp และคณะ ซึ่งได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวในระยะแรกในผู้ป่วย glioblastoma ที่มีอายุ 18 - 70 ปี ผลการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิต (overall survival) เท่ากับ 14.6 เดือน และ 12.1 เดือนตามลำดับ ในขณะที่อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี เท่ากับร้อยละ 27.2 และร้อยละ 10.9 ตามลำดับ และอัตรา

รอดชีวิตที่ 5 ปีเท่ากับร้อยละ 9.8 และร้อยละ 1.9 ตามลำดับ นอกจากนี้ จากข้อมูลในการศึกษานี้ยังพบว่า MGMT promoter methylation เป็น predictive marker ของการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด temozolomide

การรักษาอีกรูปแบบหนึ่งซึ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US FDA) คือ Tumor-treating fields (TTFs) ซึ่งเป็นการใช้ low-intensity, intermediate-frequency, และ alternating electric fields เพื่อยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เนื้องอก โดยผู้ป่วยจะต้องโกนศีรษะ และทำการใส่เครื่องเป็นเวลาอย่างน้อย 18 ชั่วโมงต่อวัน พบว่าค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ในกลุ่มที่ใส่เครื่องเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ได้รับการรักษามาตรฐานแต่เพียงอย่างเดียวเท่ากับ 24.5 เดือน และ 19.8 เดือนตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การรักษานี้ยังไม่เป็นที่นิยมใช้กันมากนักเนื่องจากประโยชน์ที่ได้นั้นมีไม่มาก การศึกษานี้ไม่มีกลุ่มที่ได้ใส่อุปกรณ์หลอก และยังมีปัจจัยเกี่ยวกับคุณภาพชีวิตเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย¹⁵

Glioblastoma ในผู้ป่วยอายุมาก

การรักษาในผู้ป่วยที่มีอายุมากอาจทำได้หลายแบบขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการนอกจากอายุเพียงอย่างเดียว เช่น performance status, prognostic factor, และ predictive factor ที่อาจบ่งถึงโอกาสในการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดเนื่องจากความกังวลเกี่ยวกับผลกระทบจากการรักษาต่อคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยสูงอายุ การศึกษาส่วนใหญ่จึงเป็นการพยายามให้การรักษาลดปริมาณระยะเวลา หรือรูปแบบการรักษาลงจากการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า¹⁵ การให้การฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัด temozolomide แต่เพียงอย่างเดียวในระยะแรกนั้น มีหลักฐานว่าให้ผลไม่แตกต่างกัน^{16,17} แต่การตรวจ MGMT promoter methylation status เพื่อเป็น predictive marker ของการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดอาจช่วยในการเลือกรูปแบบในการรักษาที่เหมาะสมมากกว่าได้ นอกจากนี้ยังพบว่าการฉายรังสีแบบ hypofractionation (short course) นั้นให้ผลเท่ากับหรือดีกว่าการ

ฉายรังสีแบบ standard fractionation อีกด้วย^{16,18}

ในผู้ป่วยที่ยังมี performance status ที่ดี การให้ concurrent temozolomide ร่วมกับการฉายรังสีแบบ short course ตามด้วย adjuvant temozolomide นั้น ให้ผลดีกว่าการฉายรังสีแต่เพียงอย่างเดียว เช่นเดียวกับที่พบในข้อมูลของผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า โดยค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียวเท่ากับ 9.3 เดือน และ 7.6 เดือนตามลำดับ ผู้ป่วยที่มี MGMT promoter methylation จะได้ประโยชน์มากกว่าโดยมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิต (overall survival) ในกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียวเท่ากับ 13.5 เดือน และ 7.7 เดือนตามลำดับ¹⁹

Recurrent glioblastoma

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด nitrosourea base เช่น lomustine, carmustine, fotemustine หรือ PCV เป็นทางเลือกหนึ่ง โดยเฉพาะในประเทศที่ bevacizumab ยังไม่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยา²⁰ ส่วนการใช้ bevacizumab ใน recurrent glioblastoma นั้นมีใช้ในบางประเทศที่มีการรับรอง เช่น สหรัฐอเมริกา ญี่ปุ่น รวมทั้งประเทศไทยด้วย ข้อมูลจากการศึกษาเกือบทั้งหมดบ่งว่า bevacizumab ลด contrast enhancement ของเนื้องอก ลดการบวมรอบๆ ก้อนเนื้องอก ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถลดการใช้ corticosteroids เพิ่มอัตราการอยู่รอดโดยโรคสงบ (progression free survival) แต่ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต (overall survival)²¹ ในทางปฏิบัตินิยมให้ bevacizumab ในกรณีที่ก้อนเนื้องอกมีขนาดใหญ่ มี mass effect มาก ไม่สามารถลดยา corticosteroids ได้ และไม่สามารถผ่าตัดได้¹⁵

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด temozolomide แต่เป็น alternative schedule ในแบบต่างๆทั้ง metronomic และ dose-dense นั้น มีข้อมูลจากการศึกษาทั้งที่สนับสนุนและไม่สนับสนุน²²⁻²⁶

สรุป

แม้ว่าความรู้ ความเข้าใจเกี่ยวกับการกลไกการเกิดโรค ลักษณะทางพันธุกรรมของเซลล์ และ prognostic / predictive marker ต่างๆจะมีมากขึ้นในปัจจุบัน ทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย glioma ยังมีไม่มากนัก การรักษาใหม่ๆที่กำลังเป็นที่สนใจ ประกอบด้วย immuno-therapy (เช่น checkpoint inhibitor และ vaccine) การยับยั้งประสิทธิภาพในการรักษาของ Tumor-treating fields (TTFs) และ IDH inhibitor เป็นต้น การรักษารูปแบบอื่นๆที่ยังอยู่ในขั้นการทดลองบางส่วนอาจกลายเป็นการรักษามาตรฐานในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-20.
2. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol* 2017;18:e315-e29.
3. Buckner J, Giannini C, Eckel-Passow J, Lachance D, Parney I, Laack N, et al. Management of diffuse low-grade gliomas in adults - use of molecular diagnostics. *Nat Rev Neurol* 2017;13:340-51.
4. Brandner S, Jaunmuktane Z. Neurological update: gliomas and other primary brain tumours in adults. *J Neurol* 2017.
5. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol* 2013;14:e370-9.
6. Jakola AS, Skjulsvik AJ, Myrnes KS, Sjavik K, Unsgard G, Torp SH, et al. Surgical resection versus watchful waiting in low-grade gliomas. *Ann Oncol* 2017;28:1942-8.
7. Roelz R, Strohmaier D, Jabbarli R, Kraeutle R, Egger K, Coenen VA, et al. Residual Tumor Volume as Best Outcome Predictor in Low Grade Glioma - A Nine-Years Near-Randomized Survey of Surgery vs. Biopsy. *Sci Rep* 2016;6:32286.
8. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, Chakravarti A, Gilbert MR, Barger GR, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 2016;374:1344-55.
9. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): a randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016;17:1521-32.
10. Van Den Bent MJ, Bromberg JE, Buckner J. Low-grade and anaplastic oligodendroglioma. *Handb Clin Neurol* 2016;134:361-80.
11. van den Bent MJ, Smits M, Kros JM, Chang SM. Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma. *J Clin Oncol* 2017;35:2394-401.
12. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J Clin Oncol* 2014;32:783-90.
13. van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, Kros JM, Kouwenhoven MC, Delattre JY, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31:344-50.
14. Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013;31:337-43.
15. Alexander BM, Cloughesy TF. Adult Glioblastoma. *J Clin Oncol* 2017;35:2402-9.
16. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, Stupp R,

- Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:916-26.
17. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:707-15.
 18. Roa W, Brasher PM, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1583-8.
 19. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376:1027-37.
 20. Franceschi E, Minichillo S, Brandes AA. Pharmacotherapy of Glioblastoma: Established Treatments and Emerging Concepts. *CNS drugs*. 2017;31:675-84.
 21. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;377: 1954-63.
 22. Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschi E, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006;95:1155-60.
 23. Norden AD, Lesser GJ, Drappatz J, Ligon KL, Hammond SN, Lee EQ, et al. Phase 2 study of dose-intense temozolomide in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol* 2013;15:930-5.
 24. Omuro A, Chan TA, Abrey LE, Khasraw M, Reiner AS, Kaley TJ, et al. Phase II trial of continuous low-dose temozolomide for patients with recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol* 2013;15:242-50.
 25. Perry JR, Belanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol* 2010;28:2051-7.
 26. Taal W, Segers-van Rijn JM, Kros JM, van Heuvel I, van der Rijt CC, Bromberg JE, et al. Dose dense 1 week on/1 week off temozolomide in recurrent glioma: a retrospective study. *J Neurooncol* 2012;108:195-200.