

Practical points and updates in management of brain metastases

นพ.จักรพงษ์ จักกานาตร์

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาวะโรคมะเร็งแพร่กระจายมายังสมอง (brain metastases) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยพบได้ถึง 10-35% ⁽¹⁾ โดยประมาณของผู้ป่วยโรคมะเร็ง อีกทั้งยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตและความพิการที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย พบมากในผู้ป่วยมะเร็งปอด มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ เป็นต้น ⁽¹⁾ brain metastases มีแนวโน้มพบได้มากขึ้นจากความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตรยาวนานขึ้น และจากความก้าวหน้าทางการตรวจทางรังสีวินิจฉัย ทำให้สามารถตรวจพบรอยโรคขนาดเล็กและวินิจฉัยได้แม่นยำมากขึ้น การรักษาที่ทันท่วงทีและเหมาะสมมีผลช่วยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยและยังมีผลต่อการลดความพิการซึ่งมีความสำคัญต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว

การรักษา brain metastases ใช้การผ่าตัด การฉายรังสีทั้งสมอง (Whole Brain Radiotherapy; WBRT) และรังสีศัลยกรรมร่วมพิภัก (Stereotactic Radiosurgery; SRS) เป็นหลัก เนื่องจาก systemic therapy โดยเฉพาะ chemotherapy ที่ใช้ส่วนใหญ่มีข้อจำกัดในการผ่าน blood brain barrier หรือเมื่อผ่านเข้ามาแล้วไม่สามารถออกฤทธิ์ให้ผลการรักษาใน central nervous system microenvironment จากข้อจำกัดดังกล่าวจึงมีการพัฒนายากลุ่ม targeted therapy และ immunotherapy ที่สามารถผ่าน blood brain barrier ที่สามารถรักษา brain metastasis ทำให้ผู้ป่วยมีทางเลือกในการรักษาเพิ่มมากขึ้น

การพิจารณาเลือกการรักษาในผู้ป่วย brain metastases ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยในแต่ละราย จำเป็นต้องคำนึงถึงปัจจัยด้านต่างๆ อาทิเช่น ปัจจัยด้านผู้ป่วย (อายุ, performance status, การพยากรณ์โรค) ปัจจัยด้านโรคมะเร็ง (จำนวนและขนาด brain metastases, ชนิดของโรคมะเร็ง, การกระจายของโรคในส่วนต่างๆ ของร่างกายนอกสมอง) และปัจจัยด้านเทคนิคในการรักษาของสถาบันว่าสามารถรักษาด้วยการผ่าตัดหรือสามารถรักษาด้วย SRS ได้หรือไม่ ⁽²⁾ โดยพิจารณาแนวทางการรักษามักจะแบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่โรคมะเร็งแพร่กระจายจำกัด (limited brain metastases) โดยมีเพียง 1-3 metastases และกลุ่มที่โรคมะเร็งแพร่กระจายจำนวนมาก (multiple brain metastases) ซึ่งตัวโรคมะเร็งแพร่กระจายตั้งแต่ 4 metastases ขึ้นไป เพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ^(2,5)

การพยากรณ์โรคในผู้ป่วย brain metastases

ในอดีตผู้ป่วยโรคมะเร็งระยะแพร่กระจาย โดยเฉพาะเมื่อมีการแพร่กระจายมายังสมอง (brain metastases) มักมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและมีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยน้อยกว่า 6 เดือน การรักษามะเร็งระยะแพร่กระจายมีจุดมุ่งหมายเพื่อบรรเทาอาการ (palliative care) ในปัจจุบันความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งด้าน systemic therapy ช่วยให้ผู้ผู้ป่วยมีการรอดชีวิตที่ยืนยาวขึ้น ในผู้ป่วย brain metastases ที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีผู้ป่วยอาจมีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยนานถึง 25 เดือน การเลือกการรักษาที่เหมาะสมกับการพยากรณ์

โรคของผู้ป่วยจึงมีความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง โดยผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดีระยะเวลาการรอดชีวิตสั้น การรักษาเพื่อบรรเทาอาการหรือ การรักษาตามอาการ (best supportive care) ก็อาจเป็นการรักษาที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี การรักษา brain metastases นอกจากเพื่อควบคุมโรคและอาการทางระบบประสาทแล้ว ยังต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงที่อาจมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เช่น ผลด้าน neurocognitive function จึงมีความพยายามในการศึกษาและพัฒนาเครื่องมือเพื่อพยากรณ์โรคและอัตราการรอดชีวิตเพื่อพิจารณาการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วย

การพยากรณ์โรคโดยใช้ Recursive Partitioning Analysis (RPA) score จากการศึกษาผู้ป่วย brain metastases จำนวนมากถึง 1,200 รายโดยพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคได้แก่ 1. Karnofsky Performance Status (KPS)

2. อายุ และ 3. การแพร่กระจายของโรคนอกสมอง (extracranial disease) จากปัจจัยดังกล่าวสามารถจัดผู้ป่วยเป็นกลุ่มได้ 3 กลุ่มได้แก่ class I, II, III ซึ่งมีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ย 7.1 เดือน, 4.2 เดือน และ 2.3 เดือน ตามลำดับ⁽³⁾ เมื่อมีความก้าวหน้าในการรักษาทางด้าน systemic therapy และมีข้อมูลในการรักษาผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจึงมีการพัฒนา Disease Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) score (ตารางที่ 1) เพื่อสามารถพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตที่มีความจำเพาะกับโรคมมากขึ้น เช่น โรคมะเร็งปอดมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้แก่ อายุ, KPS, การแพร่กระจายของโรคนอกสมองและจำนวน brain metastases จากปัจจัยดังกล่าวเมื่อมีการให้คะแนนสามารถแบ่งผู้ป่วยได้ 4 กลุ่มที่มีอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยตั้งแต่ 3 เดือน จนถึง 14.8 เดือน⁽⁴⁾ ช่วยให้สามารถวางแผนการรักษาได้เหมาะสมกับผู้ป่วยมากขึ้น

ตารางที่ 1 Disease Specific Graded Prognostic Assessment (DS-GPA) score to estimate survival in newly diagnosed brain metastases

DS-GPA	Prognostic factors	GPA Scoring Criteria				
NSCLC/SCLC		0	0.5	1		
	Age	>60	50-60	<50		
	KPS	<70	70-80	90-100		
	ECM	Present	-	Absent		
	#BM	>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		
	#BM	>3	2-3	1		
Median survival (months) GPA 0-1.0= 3.4; 1.5-2.0=4.7 ;2.5- 3.0 =8.8 ; 3.5-4.0 = 13.2 (Melanoma) Median survival (months) GPA 0-1.0= 3.3; 1.5-2.0=7.3 ;2.5- 3.0 =11.3 ; 3.5-4.0 = 14.8 (RCC)						
Breast cancer		0	0.5	1	1.5	2.0
	KPS	<50	60	70-80	90-100	Luminal B
	Subtype	Triple	N/A	Luminal A	HER-2 +	
	Age	negative	<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						
GI		0	1	2	3	4
	KPS	<70	70	80	90	100
Median survival (months) GPA 0-1.0= 3.1; 2.0=4.4 ; 3.0 =6.9 ; 4.0 = 1.35						

บทบาทของ Whole Brain Radiotherapy

Whole Brain Radiotherapy (WBRT) เป็นการรักษาหลักที่ใช้รักษา brain metastases มานานโดยสามารถใช้เป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียว หรือใช้เป็นการรักษาร่วมกับการผ่าตัด โดยข้อดีของ WBRT คือ สามารถรักษาและบรรเทาอาการในผู้ป่วยได้ดี สามารถรักษาได้โดยทั่วไปในทุกสถาบันทางรังสีรักษา สามารถเริ่มการรักษาได้รวดเร็วด้วยเทคนิคในการรักษาที่ไม่ซับซ้อน ใช้ในการรักษาผู้ป่วย brain metastases ที่ต้องการการรักษาอย่างเร่งด่วน อย่างไรก็ตาม WBRT ก็มีข้อไม่ติ อาทิเช่น ใช้ระยะเวลาการรักษายาวนาน มักจะต้องเว้นช่วงการให้ systemic therapy ในระหว่างที่ให้การรักษาด้วย WBRT ซึ่งอาจเพิ่มโอกาสการแพร่กระจายของโรคได้ และยังมีผลข้างเคียงเช่น อาการอ่อนเพลีย หรือ ผลกระทบต่อ neurocognitive function เช่น ความจำ⁽¹⁾ การศึกษาการฉายรังสีเฉพาะบริเวณก้อน brain metastases ด้วยเทคนิค Stereotactic Radiosurgery (SRS) โดยในช่วงแรกศึกษาเพื่อใช้ร่วมกับ WBRT โดยทดแทนการผ่าตัด จากนั้นจึงมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง SRS เพียงอย่างเดียวกับ SRS ร่วมกับ WBRT เพื่อลดผลข้างเคียงโดยเฉพาะด้าน neurocognitive function ทำให้เกิดประเด็นถกเถียงถึงความจำเป็นของ WBRT โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปยังสมองจำกัด 1-3 brain metastases (limited brain metastases)

บทบาทของ Whole Brain Radiotherapy (WBRT) แบ่งออกได้เป็น⁽⁶⁾

- WBRT ใน multiple brain metastases
- WBRT, WBRT+SRS, SRS alone ในผู้ป่วย 1-3 limited brain metastases
- WBRT หรือ SRS หลังการผ่าตัด
- WBRT ในผู้ป่วย poor performance status

WBRT ในผู้ป่วย multiple brain metastases

การรักษาผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายมากกว่า 4 metastases (multiple brain metastases) ด้วย upfront WBRT เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีการศึกษาการใช้ SRS ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยเพิ่มจำนวน brain metastases จากที่มีข้อมูลเดิมที่ใช้ในการรักษา 1-3 brain metastases เพิ่มเป็น 10-15 brain metastases ในผู้ป่วย

เฉพาะกลุ่มที่ขนาดรวมของโรคไม่ใหญ่และ performance status ดี เพื่อลดการรักษาด้วย WBRT เช่นการศึกษา Japanese Leksell Gamma Knife (JLKG) 0901 ซึ่งเป็นการศึกษา multi-institutional prospective observational study ในผู้ป่วย 1,194 ราย ได้รับการรักษา 1-10 brain metastases ด้วย SRS เพียงอย่างเดียว โดยขนาดรวมของรอยโรคต้องไม่เกิน 15 ml จากการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตเฉลี่ยของกลุ่ม 2-4 metastases กับ 5-10 metastases อยู่ที่ 10.8 เดือน และ 10.8 เดือน ตามลำดับ (P=0.78) ผู้ป่วยส่วนใหญ่เสียชีวิตจากการลุกลามของ systemic disease⁽¹⁸⁾ จากการศึกษา NCCN guideline แนะนำว่าอาจพิจารณาใช้ SRS ในผู้ป่วย multiple brain metastases (>3 metastases) ที่มี good performance status และมีขนาดโดยรวมของรอยโรคเล็ก⁽⁵⁾

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่เป็น prospective randomized study เปรียบเทียบระหว่าง radiosurgery alone กับ radiosurgery ร่วมกับ WBRT ดังนั้น WBRT จึงยังคงเป็นการรักษาหลักของการรักษา multiple brain metastases โดย SRS จะใช้ในกรณีดังต่อไปนี้

- ใช้เป็น salvage treatment ในโรคเกิดซ้ำหรือโตขึ้นหลัง WBRT โดยไม่สามารถผ่าตัดได้
- ใช้เป็น consolidative boost ใน brain metastases ขนาดใหญ่ หรือ radioresistant cancer เช่น melanoma, renal cell carcinoma⁽⁶⁾

โดยมีทางเลือกในการรักษาเพื่อลดผลข้างเคียงของ WBRT เช่น การใช้เทคนิคทางการฉายรังสี hippocampal avoidance WBRT หรือ การใช้ยาเพื่อลดผลข้างเคียงของ WBRT

WBRT, WBRT+SRS, SRS alone ในผู้ป่วย 1-3 limited brain metastases

WBRT เป็นการรักษาหลักที่ใช้รักษาผู้ป่วย brain metastases เมื่อมีการพัฒนาเทคนิคการฉายรังสี SRS จึงมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง WBRT กับ WBRT ร่วมกับ SRS เพื่อเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่จากผลของ SRS ในขณะที่ได้ผลด้านควบคุมโรคในสมองส่วนอื่นจาก WBRT จากการศึกษา RTOG 9508 เปรียบเทียบระหว่าง WBRT กับ WBRT+SRS ในผู้ป่วย 1-3 brain metastases พบว่า WBRT+SRS เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มที่มี brain metastasis

เพียงตำแหน่งเดียว โดยมี ค่าเฉลี่ยระยะเวลารอดชีวิตอยู่ที่ 6.5 และ 4.9 เดือนในกลุ่ม WBRT+SRS และ WBRT ตามลำดับ⁽⁷⁾ ผู้ป่วยที่มี GPA score สูง การเพิ่ม WBRT+SRS จะช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตไม่ว่าผู้ป่วยจะมี 1,2 หรือ 3 brain metastases แต่จะไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย ที่มี GPA score ต่ำ⁽⁸⁾

ต่อมาจึงมีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบ SRS+WBRT กับ SRS ศึกษาผลของการลด WBRT ซึ่งมีผลข้างเคียงต่อ neurocognitive function ผู้ป่วย โดยมี 4 การศึกษา randomized control trial เปรียบเทียบกลุ่มดังกล่าว (ตารางที่ 2) จากการศึกษาทั้ง 4 การศึกษาได้ข้อสรุปไปในทิศทางเดียวกันดังนี้⁽⁹⁻¹²⁾

- Adjuvant WBRT ลดการเกิดโรคที่ส่วนอื่นของสมองและช่วยเพิ่มการควบคุมโรคเฉพาะที่
- Adjuvant WBRT ไม่เพิ่มอัตราการรอดชีวิต
- Adjuvant WBRT เพิ่มผลข้างเคียงทางด้าน neurocognitive function และด้านอื่นๆ ซึ่งมีผลทำให้ quality of life แย่ลง

จากผลการศึกษาดังกล่าวทำให้ NCCN⁽⁵⁾ รวมทั้ง ASTRO⁽¹³⁾ แนะนำให้การรักษาด้วย SRS ในผู้ป่วย limited 1-3 brain metastases โดยไม่ต้องตามด้วย adjuvant WBRT อย่างไรก็ตามก็ยังมีข้อโต้แย้งในการลด WBRT โดยรักษาด้วย SRS เพียงอย่างเดียว ซึ่งลดการควบคุมโรคเฉพาะที่และเพิ่มการเกิดโรคที่สมองส่วนอื่น ซึ่งอาจจะมีผู้ป่วยบางส่วนที่ได้

ตารางที่ 2 แสดงการศึกษา WBRT ร่วมกับ SRS

RCT	Patients	Primary endpoint	Local control	Distant control	Overall survival	Functional outcomes
Andrews et al. ⁽⁷⁾ RTOG 9508 WBRT+SRS vs WBRT	1-3 BM < 4 cm	Overall survival	82% vs 71% 1 yrr (P= 0.001)	NR	SingleMet : 6.5 mos vs 4.9 mos (p= 0..4) MultipleMets (NS)	KPS improved with WBRT+SRS 12% vs WBRT alone 4% p=0.003
Aoyama et al. ⁽⁹⁾ JRSOG 99-1 SRS vs SRS+WBRT	1-4 BM < 3cm	Brain tumor recurrence	72.5% vs 88.7% 1yr p=0.002	36.3% vs 58.5% at 1 yr p=0.003	28.4% vs 38.5% at 1 yr p= 0.42	Nodiff in MMSE neurological function preservation
Chang et al. ⁽¹⁰⁾ SRS vs WBRT+SRS	1-3 BM RPA 1 or 2	Neurocognitive	67% vs 100% at 1 yr p=0.012	45% vs 73% at 1 yr p=0.02	63% vs 21% at 1 yr p=0.003	Neurocognitive decline SRS+WBRT 52% SRS alone 24%
Kocher et al. ⁽¹¹⁾ EORTC 22952-26001 SRS vs WBRT +SRS	1-3 BM	Duration of function independence WHO ≥ 2	69% vs 81% at 2 yr p=0.04	52% vs 67% at 2yr p=0.023	10.9 mos vs 10.7 mos p=0.89	
Brown et al. ⁽¹²⁾ NCCTG N0574 SRSvs WBRT +SRS	1-3 BM < 3 cm	Decline cognitive	50% vs 84.9 1 yr local control		Median OS 10.7 mos vs 7.5 mos	

ประโยชน์จากการใช้ SRS ร่วมกับ WBRT จากการศึกษา JROSG 99-1 ของ Aoyama และคณะเปรียบเทียบ SRS+WBRT กับ SRS ในผู้ป่วย limited brain metastases เมื่อมีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี (GPA 2.5-4) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี (GPA 0.5-2) พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยในกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีที่ SRS+WBRT อยู่ที่ 16.7 เดือนเทียบกับ SRS เพียงอย่างเดียว 10.6 เดือน (P=0.3) ซึ่งไม่พบความแตกต่างนี้ในผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดีที่มี GPA score ต่ำ⁽¹⁴⁾ โดยอธิบายได้ว่าในผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี การเพิ่มการควบคุมโรคจะได้ ประโยชน์โดยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี

โดยสรุปผู้ป่วยกลุ่ม 1-3 limited brain metastases มีทางเลือกในการรักษาทั้งการฉายรังสี WBRT, SRS หรือ SRS ร่วมกับ WBRT การเลือกการรักษาด้วยวิธีต่างๆ จะมีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน จึงควรเลือกให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำนึงถึงปัจจัยประกอบอื่นๆ เช่น performance status และ prognosis ร่วมด้วย

WBRT หรือ SRS หลังการผ่าตัด

การผ่าตัดใช้รักษาผู้ป่วยที่มี brain metastases ขนาดใหญ่ มีความผิดปกติของระบบประสาทที่ต้องการลดขนาดของก้อนก้อน และยังมีประโยชน์ในการตรวจชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็ง การฉายรังสี WBRT หลังการผ่าตัด ช่วยลดโอกาสเกิดซ้ำบริเวณที่ผ่าตัดลดการเกิด brain metastases บริเวณอื่นของสมอง นอกจากนี้ยังช่วยลดการเสียชีวิตจากสาเหตุทางสมอง⁽¹⁵⁾ อย่างไรก็ตาม WBRT ไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวม จากข้อกังวลด้านผลข้างเคียงของ WBRT จึงมีการศึกษาการฉายรังสี SRS หลังการผ่าตัดที่บริเวณที่ทำการผ่าตัด (surgical bed) ซึ่งมีการศึกษาพบว่าสามารถเพิ่มการควบคุมโรคที่บริเวณผ่าตัดได้ จึงมีการศึกษา multi-institutional Phase III ของ Alliance/Canadian cancer Trials Group N107C/CEC3 แบ่งผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับ WBRT หรือ SRS หลังการผ่าตัด brain metastasis จากการศึกษาพบว่า SRS มีผลกระทบต่อ neurocognitive function และ quality of life น้อยกว่า WBRT โดยที่อัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกัน จากการศึกษา ยังพบว่าอัตราการควบคุมโรคที่ 12 เดือน ของผู้ป่วยที่ได้ SRS และ WBRT อยู่ที่ 61% และ 81% ตามลำดับ⁽¹⁶⁾ การที่การ

ควบคุมโรคในกลุ่ม SRS แยกกว่ากลุ่ม WBRT อาจเป็นเพราะขนาด ของ surgical bed ที่มีขนาดค่อนข้างใหญ่ ทำให้ได้รับรังสีจากเทคนิค SRS ได้ไม่เพียงพอ ควรศึกษาถึงเทคนิคการฉายรังสีที่เหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป เช่น การฉายรังสี SRS ก่อนการผ่าตัด, การศึกษาด้าน fractionation และระยะเวลาหลังผ่าตัดที่เหมาะสมในการ SRS⁽⁶⁾

โดยสรุปการรักษาหลังการผ่าตัดมีทางเลือกในการรักษาด้วย SRS หรือ WBRT โดยทั้ง 2 วิธีได้ผลในการรักษาต้านอัตราการรอดชีวิตที่ไม่แตกต่างกัน SRS ได้ประโยชน์ด้านลดผลข้างเคียงด้าน neurocognitive function ส่วน WBRT ได้ประโยชน์ด้านการควบคุมโรคที่ดีกว่า ควรเลือกให้เหมาะสมกับจุดมุ่งหมายในการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำนึงถึงปัจจัยประกอบอื่นร่วมด้วย

WBRT เพื่อบรรเทาอาการในผู้ป่วย poor performance status

WBRT มีบทบาทที่สำคัญในการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative treatment) ในผู้ป่วย brain metastases โดยมากกว่า 60%ของผู้ป่วยได้ complete หรือ partial response โดยมีอาการดีขึ้นหลังการรักษาด้วย WBRT⁽⁶⁾ บทบาทของ WBRT ในผู้ป่วยที่มี performance status และการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้รับการศึกษาโดย the Quality of life after treatment for Brain Metastases (QUARTZ) trial โดยศึกษาผู้ป่วย non-small cell lung cancer (NSCLC) ที่มี brain metastases 538 คน เปรียบเทียบระหว่าง WBRT+best supportive care กับ best supportive care เพียงอย่างเดียวโดยไม่มี WBRT เลือกผู้ป่วยที่ไม่เหมาะสมจะผ่าตัดหรือ SRS โดย มีผู้ป่วยที่ performance status ไม่ดี KPS<70 % ถึง 38% ผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันคือ 9.2 สัปดาห์และ 8.5 สัปดาห์ในกลุ่ม WBRT และ กลุ่ม best supportive ตามลำดับ (P= 0.808)⁽¹⁷⁾ ในกลุ่มผู้ป่วย NSCLC ที่ poor prognosis การรักษาโดย best supportive care จึงเป็นทางเลือกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม WBRT ยังคงมีบทบาทที่สำคัญในการรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative treatment) ในผู้ป่วย brain metastases

Stereotactic radiosurgery advances

จำนวนและขนาดของ metastases

บทบาทของ SRS แต่เดิมจำกัดอยู่เฉพาะในผู้ป่วยกลุ่ม limited brain metastases ซึ่งผู้ป่วยที่ทำการศึกษามักมีรอยโรคไม่เกิน 4 brain metastases โดยเชื่อว่าผู้ป่วยที่มี multiple brain metastases ควรได้รับการรักษาด้วย WBRT และการรักษาด้วย SRS ใน multiple brain metastases จะมีผลข้างเคียงที่มากขึ้นและมีข้อจำกัดทางเทคนิค ASTRO guideline 2012 แนะนำ SRS ในผู้ป่วยไม่เกิน 4 brain metastases และขนาดก้อนน้อยกว่า 4 cm ในปัจจุบันมีการศึกษา เพื่อเพิ่มจำนวนของ limited brain metastases จาก 4 ไปเป็น 10 brain metastases เช่นการศึกษา Japanese Leksell Gamma Knife (JLKG) 0901⁽¹⁸⁾ อย่างไรก็ตามยังคงต้องรอผลการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบ randomized study การรักษาด้วย SRS ใน multiple brain metastases อาจพิจารณาเป็นทางเลือกในผู้ป่วย 1-10 brain metastases โดยขนาดรวมของรอยโรคต้องไม่เกิน 15 ml

Technical Advanced for multiple targets

ความก้าวหน้าของเทคนิคการฉายรังสีทำให้สามารถฉายรังสีแบบ SRS ได้ในระยะเวลาที่รวดเร็วขึ้น จากเดิมที่ต้องใช้เวลาหลายชั่วโมงในการรักษา ด้วยเทคนิคเช่น helical tomotherapy หรือ Volumetric modulated arc therapy (VMAT) ทำให้สามารถทำการรักษา multiple brain metastasis พร้อมกันใน isocenter เดียวทำให้ระยะเวลาในการรักษาด้วย SRS ลดลงเหลือเพียงไม่กี่นาที โดยไม่ลดความแม่นยำในการรักษา ด้วยความก้าวหน้าที่กล่าวทำให้ข้อจำกัดทางด้านเทคนิคของการรักษา multiple brain metastases ด้วย SRS ลดลงไป แต่อย่างไรก็ตามประโยชน์ของการรักษาด้วยเทคนิคนี้ยังคงต้องได้รับการศึกษาจาก randomized study ต่อไป⁽¹⁾

Hypofractionation Stereotactic Radiosurgery (SRS) or Stereotactic Radiotherapy (SRT) for brain metastases

SRS มักมีข้อจำกัดในการรักษาผู้ป่วย brain metastasis ที่มีขนาดใหญ่กว่า 3 cm หรือใกล้กับอวัยวะสำคัญ เช่น brainstem หรือ optic pathway เนื่องจากมีโอกาที่จะเกิดผลข้างเคียง เช่น radiation necrosis ของสมอง หรือ optic

neuropathy จึงมีการศึกษาการใช้ hypofractionation SRS หรือ Stereotactic Radiotherapy (SRT) เพื่อให้อวัยวะข้างเคียงมีการฟื้นฟูซ่อมแซมตัวเอง ลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดย dose fractionation ที่นิยมใช้ได้แก่ 21 Gy 3 fractions หรือ 25 Gy 5 fractions⁽¹⁾ การศึกษา retrospective study พบว่าการฉายแบบ SRT ได้ผลดีโดยเฉพาะผลข้างเคียงน้อย อย่างไรก็ตามควรต้องมีการศึกษาผลการรักษาต่อไป

แนวทางการรักษาเพื่อลดผลข้างเคียงด้าน neurocognitive function จาก WBRT

WBRT ยังคงมีบทบาทที่สำคัญและเป็นการรักษาหลักของผู้ป่วย brain metastases จากการศึกษาต่างๆ พบว่า WBRT มีผลกระทบต่อ neurocognitive function ซึ่งจะมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแล ผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีมีระยะการรอดชีวิตที่ยาว การดูแลรักษาที่ลดผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตจะมีความสำคัญมากขึ้น โดยแนวทางในการลดผลข้างเคียงด้าน neurocognitive function จาก WBRT ได้แก่

- ใช้การรักษาด้วย SRS งดเว้นการฉาย WBRT ในผู้ป่วยบางรายที่เหมาะสม
- การใช้ยา เช่น Memantine เพื่อลดผลข้างเคียงด้าน neurocognitive function ระหว่าง WBRT⁽¹⁹⁾
- การใช้ Hippocampal avoidance WBRT⁽²⁰⁾
- การใช้ systemic therapy ที่สามารถผ่าน Blood Brain Barrier หรือ immunotherapy

บทบาทของ systemic therapy ในการรักษา brain metastases

ในอดีตบทบาทการรักษา brain metastases ด้วย systemic therapy มีค่อนข้างจำกัดเนื่องจากการมี Blood Brain Barrier และการมี microenvironment และ immune system ที่แตกต่างจากอวัยวะอื่นๆ ทำให้ systemic therapy หลายชนิดไม่สามารถออกฤทธิ์ฆ่าเซลล์มะเร็งในสมองได้ ความก้าวหน้าในการพัฒนา systemic therapy ปัจจุบันมียาใหม่ๆ เช่น tyrosine kinase inhibitors (TKIs) ที่สามารถผ่าน Blood Brain Barrier ได้ดีขึ้น หรือ immunotherapy ที่สามารถออกฤทธิ์รักษา brain metastases

การรักษามะเร็งปอดที่พบ brain metastases ได้บ่อยด้วย first-generation TKIs เช่น erlotinib, gefitinib และ

crizotinib ซึ่งสามารถผ่าน Blood Brain Barrier ได้จำกัด ยาในกลุ่ม next generation TKIs เช่น osimertinib, ceritinib และ alectinib มีความสามารถในการผ่าน Blood Brain Barrier ได้ดีขึ้น การรักษามะเร็งเต้านมชนิด HER-2 positive brain metastases ด้วย lapatinib และ capecitabine ในผู้ป่วยที่ไม่เคย WBRT มีอัตราการตอบสนองสูงถึง 66 % ในผู้ป่วย malignant melanoma ที่มี brain metastases ที่ได้รับ ipilimumab ร่วมกับ nivolumab พบอัตราการตอบสนองสูงถึง 45-55 %⁽⁶⁾

อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่าจะมีความก้าวหน้าของการรักษา brain metastases ด้วย systemic therapy ชนิดใหม่ มีข้อควรระวังคือ การงดเว้นการฉายรังสี อาจทำให้ผู้ป่วยมีระยะเวลารอดชีวิตที่สั้นลง ควรมีการศึกษาเกี่ยวกับระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษา brain metastases โดยใช้การฉายรังสี

ร่วมกับ systemic therapy ในการศึกษาส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีอาการ การศึกษา WBRT หรือ SRS ร่วมกับ systemic therapy ยังต้องศึกษาถึงผลข้างเคียงโดยเฉพาะด้าน neurocognitive function และ คุณภาพชีวิตด้วย⁽⁶⁾

สรุป

การรักษา brain metastases มีความก้าวหน้ามากขึ้นในรอบหลายปีที่ผ่านมา การรักษาด้วยการผ่าตัด การฉายรังสีด้วยเทคนิค WBRT และ/หรือ SRS และการรักษาด้วย systemic therapy มีความก้าวหน้ามากขึ้น การเลือกการรักษาต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ ที่เหมาะสมกับการรักษาผู้ป่วยในแต่ละราย โดยนอกจากผลการรักษาแล้วยังต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Arvold ND, Lee EQ, Mehta MP, Margolin K, et al. Updates in the management of brain metastases. *Neuro Oncol.* 2016; 18:1043-65.
2. Tsao MN, Rades D, Wirth A, Lo SS, et al. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2012; 2:210-25.
3. Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 37:745-51.
4. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012; 30:419-25.
5. Nabors LB, Portnow J, Ammirati M, Baehring J, et al. NCCN Guidelines Insights: Central Nervous System Cancers, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017; 15:1331-1345.
6. Brown PD, Ahluwalia MS, Khan OH, Asher AL, et al. Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Evolution or Revolution? *J Clin Oncol.* 2018; 36:483-491.
7. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet.* 2004; 363:1665-72.
8. Sperduto PW, Shanley R, Luo X, Andrews D, et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 ;90:526-31.

9. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295:2483-91.
10. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:1037-44.
11. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, Villà S, 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 Jan 10;29:134-41.
12. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316:401-9.
13. American Society for Radiation Oncology. 2014 Choosing Wisely List. Available at: <https://www.astro.org/Patient-Care/Patient-Education/2014-Choosing-Wisely-List/> Accessed May 3, 2016.
14. Aoyama H, Tago M, Shirato H., Japanese Radiation Oncology Study Group I. Stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiotherapy for brain metastases: secondary analysis of the JROSG 99-1 randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2015;1:457-464.
15. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990 Feb 22;322:494-500.
16. Brown PD, Ballman KV, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Postoperative stereotactic radiosurgery compared with whole brain radiotherapy for resected metastatic brain disease (NCCTG N107C/CEC-3): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1049-1060.
17. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2016; 388:2004-2014.
18. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, Akabane A, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014; 15:387-95.
19. Brown PD, Pugh S, Laack NN, Wefel JS, Et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013;15:1429-37.
20. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, 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;32:3810-6.