

อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยที่มีภาวะมะเร็งแพร่กระจาย ไปสมองหลังได้รับการฉายรังสีที่สมอง

มาธิสา	จงธนากร	พ.บ., ว.ว. รัชสิทธิ์ศึกษาและมะเร็งวิทยา*
ธนาทิพย์	ตันติวัตนะ	พ.บ., ว.ว. รัชสิทธิ์ศึกษาและมะเร็งวิทยา*
กันยธัตน์	กัตถัญญ	พ.บ., ว.ว. รัชสิทธิ์ศึกษาและมะเร็งวิทยา*
คณิศา	ธองศรีแย้ม	พ.บ., ว.ว. รัชสิทธิ์ศึกษาและมะเร็งวิทยา*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อหาอัตราการรอดชีวิต และปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปสมองที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีที่สมอง

วิธีดำเนินการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่มีภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปสมองที่ได้รับการรักษาโดยการฉายรังสี ที่แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2545 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2554 จำนวน 219 ราย

ผลการวิจัย: ผู้ป่วย 219 ราย เป็นเพศชาย ร้อยละ 38.8 เพศหญิง ร้อยละ 61.2 อายุเฉลี่ย 56.0 ± 28.0 ปี ร้อยละ 71.2 มีคะแนนระดับสุขภาพ Karnofski performance status (KPS) < 70 มีมะเร็งต้นกำเนิดเป็นมะเร็งปอดคิดเป็นร้อยละ 49.3 มะเร็งเต้านม ร้อยละ 22.4 เป็นมะเร็งชนิด adenocarcinoma ร้อยละ 64.8 ผู้ป่วยร้อยละ 45.7 มีมะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่นรวมด้วย ผู้ป่วย ร้อยละ 25.6 ได้รับการผ่าตัดสมองก่อนการฉายรังสีที่สมอง ผู้ป่วยทั้งหมดมีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 17.8 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, ร้อยละ 12.7-22.9) ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 4.3 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 3.6-5.0 เดือน) ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ด้วย multivariable analysis ได้แก่ KPS และการกระจายของมะเร็งไปอวัยวะอื่น โดยผู้ที่มี KPS < 70 มีอัตราการเสียชีวิตคิดเป็น 2.3 เท่าของผู้ที่มี KPS ≥ 70 ผู้ที่มีมะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่นนอกจากสมอง จะมีอัตราการเสียชีวิตคิดเป็น 1.5 เท่าของผู้ที่ไม่มีมะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่น

สรุป: ผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปสมองและได้รับการรักษาโดยการฉายรังสี มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปี ร้อยละ 17.8 ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 4.3 เดือน ปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตได้แก่ ระดับสุขภาพของผู้ป่วย และการกระจายของมะเร็งไปอวัยวะอื่น

* แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล มหาวิทยาลัยกรุงเทพมหานคร

Abstract

Survival Rate of Cancer Patients with Brain Metastases after Whole Brain Radiation Therapy

Marisa Chongthanakorn MD

Tanatip Tantivattana MD

Kanyarat Katanyoo MD

Kanisa Rongsriyam MD

**Radiation Oncology Section, Department of Radiology,
Faculty of Medicine Vajira Hospital, University of Bangkok Metropolis**

Objectives: To evaluate the overall survival and prognostic factors associated with survival of cancer patients who had radiation therapy for their brain metastases.

Methods: This study was a retrospective descriptive study. Medical records of 219 cancer patients with brain metastases who were treated with radiation therapy between January 2002 and April 2011 were reviewed.

Results: Of 219 patients, 38.8% were male and 61.2% were female. Mean age was 56.0 ± 28.0 years. About 71.2% had Karnofski performance status (KPS) < 70 . The most common primary cancers were lung cancer (49.3%) followed by breast cancer (22.4%). The most common histopathology of primary tumor was adenocarcinoma (64.8%). About 45.7% had tumor metastases in other organs. There were 25.6% of the patients who underwent resection of brain metastasis before whole brain radiotherapy (WBRT). Overall 1-year survival rate was 17.8% (95% confidence interval (CI), 12.7–22.9) while the median survival was 4.3 month (95% CI, 3.6–5.0 months). Factors significantly associated with poor survival in multivariable analysis were low KPS score and tumor metastases in other organs. Patients with KPS < 70 had an adjusted hazard ratio of 2.3 compared to those with KPS ≥ 70 . Patients with tumor metastasis in other organs had an adjusted hazard ratio of 1.5 compared to those without tumor metastasis in other organs.

Conclusions: Overall 1-year survival rate of brain metastasis cancer patients was 17.8%, with the median survival of 4.3 month. Factors associated with overall survival were performance status and tumor metastasis in other organs.

Keywords: cancer patients, brain metastasis, survival

บทนำ

ภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปสมองเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งที่อยู่ในระยะสุดท้าย จากการศึกษาของ Patchell¹ พบอุบัติการณ์ของมะเร็งแพร่กระจายไปสมองประมาณร้อยละ 20-40 การที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปที่สมองถือว่ามีผลกระทบต่อชีวิตที่ไม่ดี มีผลกระทบต่ออย่างรุนแรงต่อระยะเวลารอดชีวิตและคุณภาพชีวิต อากาณำของมะเร็งแพร่กระจายไปสมองที่พบมากที่สุด คือ ปวดศีรษะ และอ่อนแรงเฉพาะส่วน (focal weakness)²

การรักษาหลักอันเป็นมาตรฐานตั้งแต่อดีต คือการฉายรังสีบริเวณศีรษะครอบคลุมเนื้อสมองทั้งหมด (whole brain radiation, WBRT) และการให้ยาสเตียรอยด์ อย่างไรก็ตามผลการรักษาที่ยังคงมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำ โดยมีมีมาตรฐานระยะเวลารอดชีวิตเพียง 3-6 เดือน³⁻⁶ การรักษาคด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อมะเร็งที่กระจายไปยังสมองออกทั้งหมดก่อนรับการฉายรังสีมีบทบาทในกรณีที่มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปสมองเพียง 1 ก้อน โดยมีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยจะมีมีมาตรฐานการรอดชีวิตที่เพิ่มขึ้นจาก 4-6 เดือนเป็นประมาณ 10 เดือน⁷⁻¹⁰

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคของภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปสมอง ได้แก่ ระดับสุขภาพพื้นฐานของผู้ป่วย การควบคุมมะเร็งบริเวณต้นกำเนิด และการกระจายของมะเร็งต้นกำเนิดไปยังอวัยวะอื่น อายุของผู้ป่วย ตำแหน่ง และจำนวนของก้อนมะเร็งที่มีการกระจายไปยังสมอง^{8,9,11-14} โดยการศึกษาที่สำคัญ คือ การศึกษาของ Gaspar และคณะ¹¹ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 1,200 คน โดยรวบรวมจากการศึกษาแบบสุ่ม 3 การศึกษาของ Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ตั้งแต่ปี ค.ศ.1979-1993 และได้นำผลการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยมาสร้างเป็น recursive partitioning analysis (RPA) ซึ่งแบ่งผู้ป่วยออกตามปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค 4 ปัจจัยได้แก่ อายุของผู้ป่วย ระดับสุขภาพพื้นฐานของร่างกายตาม Karnofsky performance status (KPS) การควบคุมมะเร็งบริเวณต้นกำเนิด และการกระจายของมะเร็งต้นกำเนิดไปยังอวัยวะอื่น โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้ RPA class 1 คือ ผู้ป่วยที่อายุ < 65 ปี และมี KPS > 70 คะแนน และสามารถควบคุมมะเร็งบริเวณต้นกำเนิดได้ ร่วมกับไม่มีการกระจายของมะเร็งต้นกำเนิดไปยังอวัยวะอื่น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีมีมาตรฐานระยะเวลารอดชีวิต ประมาณ 7 เดือน RPA class 2 คือ ผู้ป่วยที่อายุ > 65 ปี หรือ KPS < 70 คะแนน หรือไม่สามารถควบคุมมะเร็งบริเวณต้นกำเนิดได้ หรือมีการกระจายของมะเร็งต้นกำเนิดไปยังอวัยวะอื่น ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีมีมาตรฐานระยะเวลารอดชีวิตประมาณ 4 เดือน RPA class 3 คือ ผู้ป่วยที่อายุ

> 65 ปี มี KPS < 70 คะแนน และไม่สามารถควบคุมมะเร็งบริเวณต้นกำเนิดได้หรือมีการกระจายของมะเร็งต้นกำเนิดไปยังอวัยวะอื่น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีมีมาตรฐานระยะเวลารอดชีวิต ประมาณ 2 เดือน

การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นศึกษาถึงอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปีของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีการแพร่กระจายของโรคไปสมองหลังได้รับการรักษาโดยการฉายรังสี รวมถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค รวมถึง RPA class ต่าง ๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะมะเร็งกระจายไปสมอง

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบศึกษาย้อนหลัง เก็บรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปสมอง และได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีครบตามกำหนด ที่แผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2545 ถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2554 จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก เวชระเบียนของแผนกรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ข้อมูลจากหน่วยพยาธิวิทยา และข้อมูลที่ได้รับการบันทึกไว้ในคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล หลังจากได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาและควบคุมจริยธรรมการทำวิจัยในคนของกรุงเทพมหานคร ได้รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยประกอบด้วย เพศ อายุ ระดับสุขภาพตาม KPS ซึ่งประเมินก่อนเข้ารับการรักษา ชนิดของมะเร็งต้นกำเนิด ภาวะควบคุมได้ของมะเร็งต้นกำเนิด การแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น ผลชิ้นเนื้อ ผลการตรวจทางรังสีต่าง ๆ เพิ่ม ข้อมูลของภาวะมะเร็งกระจายไปสมอง ประกอบด้วยจำนวนของตำแหน่งที่มะเร็งกระจายไปสมอง การรักษาซึ่งประกอบด้วย การผ่าตัด การฉายรังสี ซึ่งรวมถึงปริมาณและจำนวนครั้งของรังสีที่ได้รับ และผลการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติใช้โปรแกรมสถิติ SPSS version 11.5 (Chicago, IL) ข้อมูลเชิงปริมาณจะนำเสนอโดยใช้ค่าเฉลี่ยร่วมกับค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพนำเสนอโดยใช้ค่าจำนวนและร้อยละ อัตราการรอดชีวิตวิเคราะห์โดยใช้ Kaplan Meir โดยระยะเวลาการรอดชีวิตคำนวณจากวันที่ได้รับการรักษาที่สมองจนถึงวันที่ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือวันที่สิ้นสุดการศึกษาในกรณีที่ผู้ป่วยยังมีชีวิตอยู่ การเปรียบเทียบอัตราการรอดชีวิต ใช้ log rank test สำหรับ univariable analysis และ cox regression analysis สำหรับ multivariable analysis

โดยการทดสอบทางสถิติทั้งหมดจะเป็นการทดสอบสองทางและจะถือว่า p -value < 0.05 ว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการวิจัย

ในช่วงเวลาที่ศึกษา มีผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปสมอง และได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีครบทั้งหมด 219 ราย มีอายุเฉลี่ย 56.0 ± 28.0 ปี ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 61.2) เป็นเพศหญิง ผู้ป่วยส่วนมากมีระดับสุขภาพไม่ดีคือ ร้อยละ 71.2 มี KPS < 70 มะเร็งต้นกำเนิดที่กระจายไปสมองบ่อยที่สุดคือ มะเร็งปอด ร้อยละ 49.3 รองลงมาคือมะเร็งเต้านม ร้อยละ 22.4 ชนิดของมะเร็งทางพยาธิวิทยา พบชนิด adenocarcinoma มากที่สุด (ร้อยละ 64.8) ผู้ป่วยร้อยละ 50.7 เป็นผู้ป่วยที่ควบคุมมะเร็งต้นกำเนิดไม่ได้ และร้อยละ 45.7 มีการแพร่กระจายของมะเร็งไปอวัยวะอื่นรวมด้วย ผู้ป่วยร้อยละ 6.8, 81.3 และ 11.9 จัดอยู่ใน RPA class 1, RPA class 2 และ RPA class 3 ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ในด้านการกระจายของมะเร็งไปสมอง ผู้ป่วยร้อยละ 48.9 มีมะเร็งแพร่กระจายไปสมอง ≥ 3 ตำแหน่ง ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณศีรษะครอบคลุมเนื้อสมองทั้งหมดโดย 56 ราย (ร้อยละ 25.6) ได้รับการผ่าตัดสมองก่อนการฉายรังสีในดำเนินวิธีการของการให้รังสีรักษา ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90.0) ได้รับรังสีรักษา รวม 30 เกรย์ โดยแบ่งให้ใน 10 วัน (ตารางที่ 2)

เมื่อติดตามผู้ป่วยไปจนถึงเดือนเมษายน พ.ศ. 2554 พบผู้ป่วยเสียชีวิตแล้วจากโรคมะเร็ง 208 ราย และยังคงมีผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่จำนวน 11 ราย โดยมีระยะเวลาการรอดชีวิตถึงสิ้นสุดของการศึกษานี้ตั้งแต่ 21.2 - 94.2 เดือน เป็นผู้ป่วยชาย 4 ราย หญิง 7 ราย มีอายุระหว่าง 39 - 59 ปี โดยต้นกำเนิดของมะเร็งในผู้ป่วยชาย มาจากมะเร็งปอด 3 ราย และหามะเร็งต้นกำเนิดไม่พบ (unknown primary) 1 ราย ต้นกำเนิดของมะเร็งในผู้ป่วยหญิง มาจากมะเร็งเต้านม 4 ราย มาจากมะเร็งปอด 2 ราย และหามะเร็งต้นกำเนิดไม่พบ 1 ราย ผู้ป่วย 11 รายนี้ 6 ราย (ร้อยละ 54.5) ได้รับการผ่าตัดนำเนื้ออกที่สมองออกรวมกับการฉายรังสี

ผู้ป่วยที่มีภาวะมะเร็งกระจายไปที่สมอง 219 รายนี้ มีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 17.8 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, ร้อยละ 12.7-22.9) ค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 4.3 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 3.6-5.0 เดือน)

เมื่อนำปัจจัยพื้นฐานต่าง ๆ มาวิเคราะห์แบบ univariable analysis พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ ระดับสุขภาพตาม KPS การแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น จำนวนตำแหน่งที่มะเร็งแพร่กระจายไปสมอง และการได้รับการผ่าตัดเอาเนื้อมะเร็งจากสมองออก โดยผู้ที่มี KPS > 70 มีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 34.9 มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 8.5 เดือน ผู้ที่มี KPS < 70 มีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 10.9 มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 3.3 เดือน ผู้ป่วยที่ควบคุมมะเร็งต้นกำเนิดได้มีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 28.4 มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 6.0 เดือน ส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมมะเร็งต้นกำเนิดไม่ได้มีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 10.8 มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 4.0 เดือน ผู้ที่มีจำนวนมะเร็งการกระจายไปสมอง 1, 2 และ ≥ 3 ตำแหน่งจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 30.4, 5.9 และ 11.2 ตามลำดับ มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 7.1, 6.9 และ 3.7 เดือน ตามลำดับ ผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเอาเนื้อมะเร็งที่สมองออกจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 33.9 มีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 8.9 เดือน ส่วนผู้ที่ได้รับการฉายรังสีอย่างเดียวโดยไม่ผ่าตัดเอาเนื้อมะเร็งที่สมองออก จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 12.3 และมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 3.7 เดือน ส่วนปัจจัยอื่น ๆ เช่น เพศ อายุ มะเร็งต้นกำเนิด ชนิดของชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา การควบคุมได้ของมะเร็งต้นกำเนิด และวิธีการให้รังสีรักษา ไม่สัมพันธ์กับการอยู่รอด (ตารางที่ 1 และ 2)

เมื่อนำปัจจัยที่สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการอยู่รอดด้วย univariable analysis มาวิเคราะห์ด้วย multivariable analysis พบว่ามีเพียงระดับสุขภาพ และการกระจายของมะเร็งไปอวัยวะอื่น ที่สัมพันธ์กับการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้มีคะแนน KPS < 70 มีอัตราการเสียชีวิตคิดเป็น 2.3 เท่าของผู้มีคะแนน KPS ≥ 70 ผู้ที่มีมะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่นนอกจากสมอง จะมีอัตราการเสียชีวิตคิดเป็น 1.5 เท่าของผู้ที่ไม่มีมะเร็งกระจายไปอวัยวะอื่นนอกจากสมอง (ตารางที่ 3)

เมื่อจัดกลุ่มผู้ป่วยตาม RPA พบว่าผู้ป่วยที่จัดอยู่ใน RPA class 1, RPA class 2 และ RPA class 3 มีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ร้อยละ 40.0, ร้อยละ 17.9 และ ร้อยละ 3.8 ตามลำดับ มีมัธยฐานของการรอดชีวิต 11.4 เดือน, 4.0 เดือน และ 2.8 เดือน ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและมะเร็งต้นกำเนิด และการรอดชีวิตแยกตามปัจจัยต่าง ๆ (n=219)

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและมะเร็งต้นกำเนิด	จำนวน	ร้อยละ	อัตราการรอดชีวิต ที่ 1 ปี (ร้อยละ) (ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95)	กัมมันตภาพของ การรอดชีวิต (เดือน) (ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95)	p-value
เพศ					
ชาย	85	38.8	16.5 (8.6-24.3)	4.0 (3.1-4.8)	0.972
หญิง	134	61.2	18.7 (12.1-25.3)	4.4 (3.1-5.6)	
อายุ (ปี)					
≤ 65	167	76.3	20.4 (14.3-26.5)	4.3 (3.5-5.1)	0.635
> 65	52	23.7	9.6 (1.6-17.6)	4.8 (1.3-8.3)	
ระดับสุขภาพ ตาม KPS* (คะแนน)					
0-69	156	71.2	10.9 (6.0-15.8)	3.3 (2.5-4.1)	< 0.001
70-100	63	28.8	34.9 (23.1-46.7)	8.5 (4.3-12.7)	
มะเร็งต้นกำเนิด					
มะเร็งปอด	108	49.3	14.8 (8.1-21.5)	4.6 (3.5-5.8)	0.592
มะเร็งเต้านม	49	22.4	24.5 (12.5-36.5)	5.1 (3.2-6.9)	
มะเร็งไม่ทราบต้นกำเนิด	27	12.3	14.8 (1.4-28.2)	3.7 (2.9-4.4)	
มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก	10	4.6	20.0 (0-44.8)	3.3 (0-8.8)	
มะเร็งปากมดลูก	8	3.6	12.5 (0-35.4)	2.3 (1.2-3.5)	
มะเร็งอื่น ๆ**	17	7.8	23.5 (3.3-43.7)	2.2 (1.5-2.9)	
ชนิดของชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยา (histopathology)					
Adenocarcinoma	142	64.8	19.7 (13.2-26.2)	4.3 (3.3-5.4)	0.567
Squamous cell carcinoma	13	5.9	23.1 (0.2-46.0)	4.6 (0.6-8.7)	
Neuroendocrine	12	5.5	16.7 (0-37.8)	6.1 (6.0-6.2)	
อื่น ๆ***	40	18.3	16.7 (0-37.8)	2.1 (1.5-2.7)	
ไม่ทราบชนิด	12	5.5	10.0 (0.7-19.3)	4.0 (3.4-4.6)	
การควบคุมได้ของมะเร็งต้นกำเนิด					
ควบคุมได้	67	30.6	28.4 (17.6-39.2)	6.0 (3.2-8.7)	0.125
ควบคุมไม่ได้	111	50.7	10.8 (5.0-16.6)	4.0 (3.2-4.7)	
ไม่ทราบว่าควบคุมได้หรือไม่****	41	18.7	19.5 (7.4-31.6)	3.7 (2.2-5.1)	
การแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น					
มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น	100	45.7	17.0 (9.6-24.4)	3.2 (2.3-4.0)	< 0.001
ไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น	60	27.4	28.3 (16.9-39.7)	8.2 (6.2-10.2)	
ไม่ทราบว่ามีผลการแพร่กระจาย ของโรคที่อื่นหรือไม่	59	26.9	8.5 (1.4-15.6)	3.9 (2.9-4.9)	
RPA grouping					
RPA class 1	15	6.8	40.0 (15.2-64.8)	11.4 (6.1, 16.8)	0.007
RPA class 2	178	81.3	17.9 (17.4-18.5)	4.0 (3.4, 4.7)	
RPA class 3	26	11.9	3.8 (0-11.2)	2.8 (1.9, 3.8)	

* KPS = Karnofsky Performance Status

** มะเร็งที่อื่น ๆ หมายถึง มะเร็งไตและระบบทางเดินปัสสาวะ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง malignant melanoma, choriocarcinoma, sarcoma, มะเร็งต่อมทอนซิล มะเร็งต่อมน้ำลาย มะเร็งตับอ่อน และมะเร็งรังไข่

*** อื่น ๆ หมายถึง undifferentiated carcinoma, mixed small and large cell carcinoma, carcinoid tumor, bronchoalveolar carcinoma, mixed adenosquamous, malignant melanoma, choriocarcinoma, sarcoma

**** ไม่ทราบว่าควบคุมได้หรือไม่ หมายถึง มะเร็งไม่ทราบต้นกำเนิด และมะเร็งที่ทราบต้นกำเนิดแต่ไม่มีข้อมูลว่าควบคุมต้นกำเนิดได้หรือไม่

ตารางที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับการกระจายของมะเร็งไปสมอง การรักษา และการรอดชีวิต (n=219)

ข้อมูลเกี่ยวกับการกระจายของมะเร็งไปสมอง และการรักษา	จำนวน	ร้อยละ	อัตราการรอดชีวิต ที่ 1 ปี (ร้อยละ) (ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95)	ค่ามัธยฐานของ การรอดชีวิต (เดือน) (ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95)	p-value
จำนวนตำแหน่งที่มะเร็งแพร่กระจายไปสมอง					
1 ตำแหน่ง	79	36.1	30.4 (20.2-40.5)	7.1 (3.3-11.0)	0.002
2 ตำแหน่ง	17	7.7	5.9 (0-17.1)	6.9 (1.6-12.2)	
≥ 3 ตำแหน่ง	107	48.9	11.2 (5.2-17.2)	3.7 (2.8-4.5)	
ไม่ทราบจำนวนตำแหน่งที่มะเร็ง แพร่กระจายไปสมอง	16	7.3	12.5 (0-28.7)	2.4 (0-4.8)	
การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งที่สมองออก					
ได้รับการผ่าตัด	56	25.6	33.9 (21.5-46.3)	8.9 (5.0-12.7)	< 0.001
ไม่ได้รับการผ่าตัด	163	74.4	12.3 (7.3-17.3)	3.7 (2.9-4.6)	
รูปแบบของการฉายรังสีที่สมอง					
30 เกรย์ แบ่งให้ใน 10 วัน	197	90.0	17.3 (12.0-22.6)	4.3 (3.4-5.1)	0.451
20 เกรย์ แบ่งให้ใน 5 วัน	8	3.6	12.5 (0-35.4)	1.8 (1.3-2.4)	
อื่น ๆ	14	6.4	28.6 (4.9-52.3)	4.8 (0-12.5)	

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจายไปสมองจากการวิเคราะห์ด้วย multivariable analysis

ปัจจัย	adjusted hazard ratio	ช่วงความเชื่อมั่น ร้อยละ 95	p-value
ระดับสุขภาพตาม KPS (≥ 70 / < 70)	2.3	1.5-3.3	< 0.001
การกระจายของมะเร็งไปอวัยวะอื่น (ไม่มี / มี)	1.5	1.0-2.2	0.049
จำนวนตำแหน่งของมะเร็งที่กระจายไปสมอง (1-2 ตำแหน่ง / ≥ 3 ตำแหน่ง)	1.3	0.9-1.9	0.231
การควบคุมมะเร็งต้นกำเนิด (ควบคุมไม่ได้ / ควบคุมได้)	0.9	0.6-1.4	0.771
การผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งสมองออก (ไม่ได้ผ่าตัด / ผ่าตัด)	0.7	0.4-1.2	0.187

วิจารณ์

ผู้ป่วยมะเร็งกระจายไปที่สมองจากการศึกษานี้ พบว่ามี
ต้นกำเนิดเป็นมะเร็งปอดมากที่สุดคือ ร้อยละ 49.3 รองลงมา คือ
มะเร็งเต้านม ร้อยละ 22.4 และมีชนิดของมะเร็งทางพยาธิวิทยา

(histopathology) เป็น adenocarcinoma มากที่สุด (ร้อยละ
64.8) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น^{15,16} ที่พบมะเร็งปอดเป็นมะเร็ง
ต้นกำเนิดร้อยละ 33-78 และมะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งต้นกำเนิด
ร้อยละ 10-17

การศึกษานี้พบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ระยะเวลา 1 ปี ของ

ผู้ป่วยที่มีภาวะมะเร็งแพร่กระจายไปสมองและได้รับการฉายรังสีเท่ากับร้อยละ 17.8 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, ร้อยละ 12.7-22.9) และมีค่ามัธยฐานของการรอดชีวิตเท่ากับ 4.3 เดือน (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 3.6-5.0 เดือน) การศึกษาของ Broadbent และคณะ¹⁷ ก็พบอัตราการรอดชีวิตที่ 1 ปีของผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายไปสมองและได้รับการรักษาด้วยรังสีเท่ากับร้อยละ 15 และมีมัธยฐานของการรอดชีวิต 4.1 เดือน ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ การศึกษาอื่น ๆ³⁻⁶ ก็พบว่าผู้ป่วยที่มะเร็งกระจายไปสมองมีมัธยฐานของการรอดชีวิตระหว่าง 3-6 เดือน

Gaspar และคณะ¹¹ ได้เสนอว่าการแบ่งผู้ป่วยเป็น RPA 1, RPA 2 และ RPA 3 ซึ่งประเมินจาก 4 ปัจจัย ได้แก่ อายุของผู้ป่วย ระดับสุขภาพตาม KPS การควบคุมมะเร็งบริเวณต้นกำเนิด และการกระจายของมะเร็งต้นกำเนิดไปยังอวัยวะอื่นจะสัมพันธ์กับการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งการศึกษานี้ก็พบว่า RPA สัมพันธ์กับการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.007) โดยผู้ป่วย RPA class 1, RPA class 2 และ RPA class 3 มีมัธยฐานของการรอดชีวิต 11.4 เดือน 4.0 เดือน และ 2.8 เดือน ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Gaspar และคณะ¹¹ พบว่าในผู้ป่วย RPA class 1 ในการศึกษาของ Gaspar และคณะ¹¹ พบว่าในผู้ป่วย RPA class 1 ในการศึกษาของ Gaspar และคณะ¹¹ (7 เดือน) ส่วนผู้ป่วย RPA class 2 และ class 3 มีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตใกล้เคียงกับการศึกษาของ Gaspar และคณะ¹¹ (4 เดือน และ 2 เดือน ตามลำดับ)

ในการวิเคราะห์แบบ multivariable analysis ได้นำปัจจัยพื้นฐานที่มีนัยสำคัญทางสถิติจาก univariable analysis อื่น ๆ มาวิเคราะห์ โดยไม่ได้นำการจัดผู้ป่วยตาม RPA มาวิเคราะห์ ซึ่งพบว่าจากปัจจัยที่ประกอบอยู่ใน RPA อันได้แก่ อายุ ระดับสุขภาพพื้นฐาน การสามารถควบคุมมะเร็งบริเวณต้นกำเนิดได้หรือไม่ และการกระจายของมะเร็งต้นกำเนิดไปยังอวัยวะอื่นมีเพียงระดับสุขภาพ และการกระจายของมะเร็งต้นกำเนิดไปยังอวัยวะอื่น ที่สัมพันธ์กับการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งใน univariable และ multivariable analysis ส่วนอายุและการควบคุมมะเร็งต้นกำเนิดมีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตแต่ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติในการศึกษานี้

ปัจจัยอื่น ๆ ที่พบว่า สัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งกระจายไปสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ จำนวนก้อนมะเร็งแพร่กระจายไปสมอง³⁻⁶ และชนิดของมะเร็งต้นกำเนิด โดยการศึกษาของ Frazier และคณะ¹⁸ พบว่า ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะเป็นกลุ่มที่มีการรอดชีวิตยาวนานกว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดและมะเร็ง

อื่น ๆ สำหรับการศึกษานี้พบว่าจำนวนตำแหน่งที่มะเร็งกระจายไปสมองสัมพันธ์กับการอยู่รอดจากการวิเคราะห์ด้วย univariable analysis แต่ความสัมพันธ์ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariable analysis ส่วนชนิดของมะเร็งต้นกำเนิด การศึกษานี้พบว่าถ้ามีต้นกำเนิดจากมะเร็งเต้านม ผู้ป่วยจะมีมัธยฐานของการรอดชีวิต 5.1 เดือน แต่ถ้ามีต้นกำเนิดจากมะเร็งปอด จะมีมัธยฐานของการรอดชีวิต 4.6 เดือน สำหรับมะเร็งจากลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งที่ไม่ทราบต้นกำเนิดจะมีมัธยฐานการรอดชีวิต 3.3, 2.3 และ 3.7 เดือน ตามลำดับ แต่ความแตกต่างกันนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ในด้านการรักษาผู้ป่วยมะเร็งกระจายไปสมอง การศึกษาของ Hall และคณะ³, Kondziolka และคณะ⁴, Kurtz และคณะ⁵ และ Mintz และคณะ⁶ พบว่าผู้ที่ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งที่กระจายไปที่สมองออกจะมีการรอดชีวิตดีกว่าผู้ที่ไม่ได้รับการผ่าตัด การศึกษานี้ก็พบว่า กลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งที่แพร่กระจายไปที่สมองออกมีมัธยฐานของการรอดชีวิตนานกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์ด้วย univariable analysis (8.9 เดือนเปรียบเทียบกับ 3.7 เดือน) แต่ความแตกต่างนี้ไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์ด้วย multivariable analysis ในด้านปริมาณรังสีและระยะเวลาที่ให้รังสีรักษา ในการศึกษาพบว่า การให้รังสีรักษาในปริมาณและจำนวนครั้งที่แตกต่างกัน มีการรอดชีวิตแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่การศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90.0) ได้รับรังสีรักษาเป็นเวลา 10 วัน รวม 30 เกรย์ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับรังสีด้วยปริมาณ และจำนวนครั้งแบบอื่น ๆ มีจำนวนน้อย จึงอาจจะไม่เพียงพอในการเปรียบเทียบ อย่างไรก็ตามหลายการศึกษาก็ไม่พบความแตกต่างของปริมาณ และจำนวนครั้งของการให้รังสีรักษาต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยมะเร็งที่กระจายไปสมองเช่นกัน^{17,19-21} การศึกษาของ Broadbent และคณะ¹⁷ รายงานว่าการให้รังสีรักษา 30 เกรย์ โดยแบ่งให้ 10 วัน ในผู้ป่วยที่มะเร็งกระจายไปสมอง จะมีอัตราการอยู่รอดไม่ต่างจากการให้ 20 เกรย์ โดยแบ่งให้ 5 วัน การศึกษาของ Borgelt และคณะ^{19,20} ให้รังสีปริมาณ 10 เกรย์ ใน 1 วัน และ 12 เกรย์ ใน 2 วัน เปรียบเทียบกับการให้ 20, 30 และ 40 เกรย์ ใน 1-4 สัปดาห์ พบว่าการให้ปริมาณรังสีสูงในระยะเวลาอันสั้นไม่ได้ช่วยให้ผู้ป่วยอาการดีขึ้นเร็วกว่าการให้รังสีปริมาณและระยะเวลาตามปกติ การศึกษาของ Fleckenstein และคณะ²¹ เปรียบเทียบการให้รังสีแบบต่าง ๆ พบว่าการให้ปริมาณรังสีทั้งหมด > 36 เกรย์ และ 30-36 เกรย์ มีระยะเวลารอดชีวิตเท่ากับ 5.1 และ 1.3 เดือน ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบ univariable analysis แต่ความแตกต่างไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญ

ทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบ multivariable analysis และในการศึกษาเดียวกัน มีการเปรียบเทียบปริมาณรังสีที่ให้แต่ละครั้งโดยเปรียบเทียบการให้วันละ 1.8-2 เกรย์ และ > 2 เกรย์ พบว่ามีระยะเวลารอดชีวิตเท่ากับ 4.6 และ 1.5 เดือน ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อวิเคราะห์แบบ univariable analysis แต่ความแตกต่างไม่ถึงระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อวิเคราะห์แบบ multivariable analysis²¹

โดยสรุปผู้ป่วยที่มีมะเร็งแพร่กระจายไปสมองและได้รับการรักษาโดยการฉายรังสี มีอัตราการรอดชีวิตค่อนข้างต่ำ ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตได้แก่ ระดับสุขภาพของผู้ป่วย และการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น นอกจากนี้การแบ่งผู้ป่วยตาม RPA เป็นกลุ่มต่าง ๆ ก็สัมพันธ์กับการรอดชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนส่งเสริมการวิจัยทางแพทย์ คณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชารังสีวิทยา และคณบดีคณะแพทยศาสตร์วชิรพยาบาล ที่อนุญาตให้เผยแพร่ผลงานวิจัยฉบับนี้ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยทะเบียนราษฎรที่ช่วยค้นหาข้อมูลผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

- Patchell RA. The management of brain metastases. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 533-40.
- Posner JB. Neurologic complication of cancer. Philadelphia: FA Davis; 1995. p.85.
- Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho KH. Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Med Oncol* 2000; 17: 279-86.
- Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 427-34.
- Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, Carella RJ, Cooper JS. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 891-5.
- Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer* 1996; 78: 1470-6.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993; 33: 583-90.
- Coia LR, Aaronson N, Linggood R, Loeffler J, Priestman TJ. A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 223-7.
- Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al. The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 711-7.
- 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: 494-500
- Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, 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.
- Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, et al. A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 27-35.

13. Nieder C, Nestle U, Motaref B, Walter K, Niewald M, Schnabel K. Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 297-302.
14. Shaw EG. Radiotherapeutic management of multiple brain metastases: "3000 in 10" whole brain radiation is no longer a "no brainer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 253-4.
15. Rudà R, Borgognone M, Benech F, Vasario E, Soffietti R. Brain metastases from unknown primary tumor: a prospective study. *J Neurol* 2001; 248: 394-8.
16. Milović M, Popov I, Jelić S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. *Med Sci Monit* 2002; 8: 25-30.
17. Broadbent AM, Hruby G, Tin MM, Jackson M, Firth I. Survival following whole brain radiation treatment for cerebral metastases: an audit of 474 patients. *Radiother Oncol* 2004; 71: 259-65.
18. Frazier JL, Batra S, Kapor S, Vellimana A, Gandhi R, Carson KA, et al. Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases: an institutional retrospective analysis of survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 1486-92.
19. Borgelt G, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
20. Borgelt B, Gelber R, Larson M, Hendrickson F, Griffin T, Roth R. Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 1633-8.
21. Fleckenstein K, Hof H, Lohr F, Wenz F, Wannernmacher M. Prognostic factors for brain metastases after whole brain radiotherapy. Data from a single institution. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 268-73. (abstract)