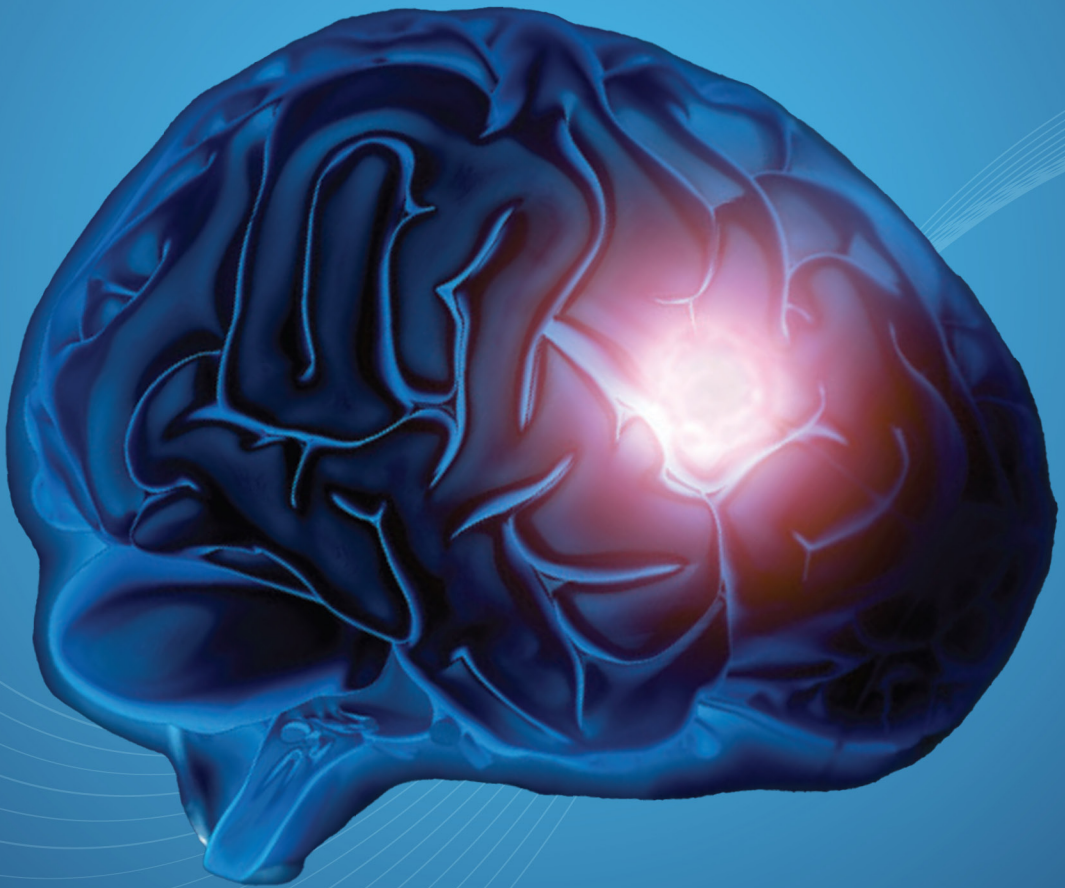


การรักษาเนื้องอกสมอง Glioma Management of Glioma

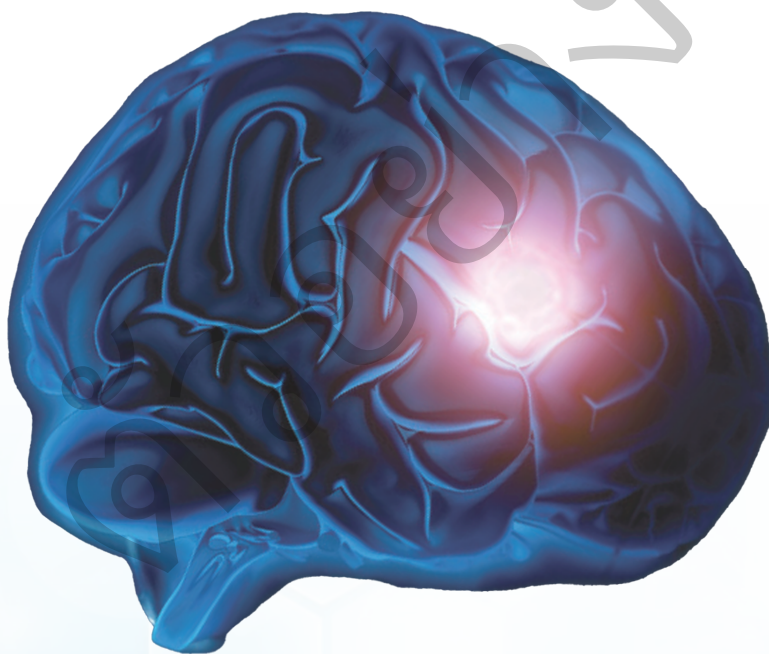


บรรณาธิการ
บงกช เจียมหาทรัพย์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การรักษาเนื้องอกสมอง

Glioma

Management of Glioma



บรรณาธิการ

บงกช เจียมหาทรัพย์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การรักษาเนื้องอกสมอง Glioma

Management of Glioma

บรรณาธิการบริหาร: กรกฎ งานวงศ์พานิชย์

บรรณาธิการ: บงกช เจียมมหาทรัพย์

ISBN (e-book): 978-616-620-039-3

ผู้แต่ง: บงกช เจียมมหาทรัพย์

วิทวัส วุฒิมวงศ์

ธนิกา เกตุเผือก

จิระพงศ์ วงศ์ฟัก

ชานน สีหะกุลลัง

เจ้าของและผู้จัดพิมพ์:

สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

สำนักงานบริหารงานวิจัย มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โทรศัพท์: 0 5394 3603-4

<https://cmupress.cmu.ac.th>,

E-mail: cmupress.th@gmail.com

พิมพ์ครั้งที่ 1:

มิถุนายน 2568

ราคา

298 บาท

หนังสือเล่มนี้ผ่านการประเมินจากผู้ทรงคุณวุฒิในสาขาที่เกี่ยวข้องและต่างสถาบัน เพื่อตรวจสอบและรับรองการเผยแพร่ผลงานทางวิชาการ ประเภทหนังสือหรือตำรา ซึ่งจัดพิมพ์โดยสำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่เรียบร้อยแล้ว © สงวนลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537 ห้ามลอกเลียนแบบ ทำซ้ำ ดัดแปลง ส่วนหนึ่งส่วนใดของตำราเล่มนี้ รวมทั้งการจัดเก็บถ่ายทอด ไม่ว่ารูปแบบหรือวิธีการใด ๆ ด้วยกระบวนการทางอิเล็กทรอนิกส์ การถ่ายภาพ การบันทึกหรือวิธีการอื่นใด โดยไม่ได้รับอนุญาต

คำนำ

โรคเนื้องอกสมอง Glioma เป็นเนื้องอกสมองปฐมภูมิที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่ การดำเนินของโรคส่งผลกระทบต่อสมรรถภาพการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยเป็นวงกว้าง การรักษาโรคมีความจำเพาะเมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาเนื้องอกของอวัยวะอื่นในร่างกาย ซึ่งปัจจุบันมีรายงานผลการรักษาที่มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ทั้งการผ่าตัด ฉายรังสีรักษา และยาเคมีบำบัด รวมถึงยามุ่งเป้า ผู้เขียนได้รวบรวมข้อมูลผลการรักษาที่มีหลักฐานทางวิชาการเชิงประจักษ์ และเป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบันในการรักษาโรคเนื้องอกสมอง Glioma ซึ่งประกอบด้วยเนื้องอกชนิด Oligodendroglioma, Astrocytoma และ Glioblastoma ความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 1 ถึงระดับ 4 โดยมุ่งเน้นรายละเอียดการรักษาด้วยการฉายรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัด มีการวิเคราะห์ข้อมูลงานวิจัยในการรักษาโรคในแต่ละช่วงการศึกษา ซึ่งมีการกำหนดหลักเกณฑ์วินิจฉัยโรคแตกต่างกัน ให้สอดคล้องกับการวินิจฉัยโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงตามความจำเพาะด้านความผิดปกติทางพันธุกรรมะเร็ง เพื่อให้สามารถนำข้อมูลเหล่านี้มาประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยแต่ละกลุ่มได้อย่างเหมาะสม นอกจากนี้หนังสือเล่มนี้ยังกล่าวถึงการรักษาที่อยู่ในช่วงการศึกษาวินิจฉัยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคให้ดียิ่งขึ้นต่อไป

หนังสือเล่มนี้สามารถใช้ในการประกอบการเรียนการสอนแก่แพทย์ทั่วไป แพทย์เฉพาะทางที่ร่วมดูแลรักษาผู้ป่วยเนื้องอกสมอง ทั้งประสาทศัลยแพทย์ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านอายุรศาสตร์มะเร็งวิทยา และแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงบังกช เจียมมหาทรัพย์
บรรณาธิการ

สารบัญ

คำนิยาม	III
คำนำ	IV
กิตติกรรมประกาศ	V
สารบัญ	VI
สารบัญภาพ	VII
สารบัญตาราง	IX
บทที่ 1 ความรู้พื้นฐานโรคเนื้องอกสมองปฐมภูมิ	1
ผศ.พญ.บงกช เจียมหาทรัพย์	
บทที่ 2 การตรวจและแปลผลภาพถ่ายทางรังสีในโรคเนื้องอกสมอง glioma	15
ผศ.นพ.วิวัฒน์ วุฒิมวงศ์	
บทที่ 3 การผ่าตัดเนื้องอกสมอง glioma	31
ผศ.ดร.นพ.จิระพงศ์ วงศ์ฟัก และ อ.นพ.ชานน สีทะกุล	
บทที่ 4 การรักษาเนื้องอกสมอง glioma ด้วยยา	39
ผศ.พญ.ธนิศา เกตุเผือก	
บทที่ 5 การรักษาเนื้องอกสมอง glioma ความรุนแรงระดับ 1	61
ผศ.พญ.บงกช เจียมหาทรัพย์	
บทที่ 6 การรักษาเนื้องอกสมอง glioma ความรุนแรงระดับ 2	69
ผศ.พญ.บงกช เจียมหาทรัพย์	
บทที่ 7 การรักษาเนื้องอกสมอง glioma ความรุนแรงระดับ 3	85
ผศ.พญ.บงกช เจียมหาทรัพย์	
บทที่ 8 การรักษาเนื้องอกสมอง glioma ความรุนแรงระดับ 4	97
ผศ.พญ.บงกช เจียมหาทรัพย์	
บทที่ 9 การตรวจติดตามประเมินผลการรักษา และการรักษาเมื่อโรคกลับเป็นซ้ำ	125
ผศ.พญ.บงกช เจียมหาทรัพย์	

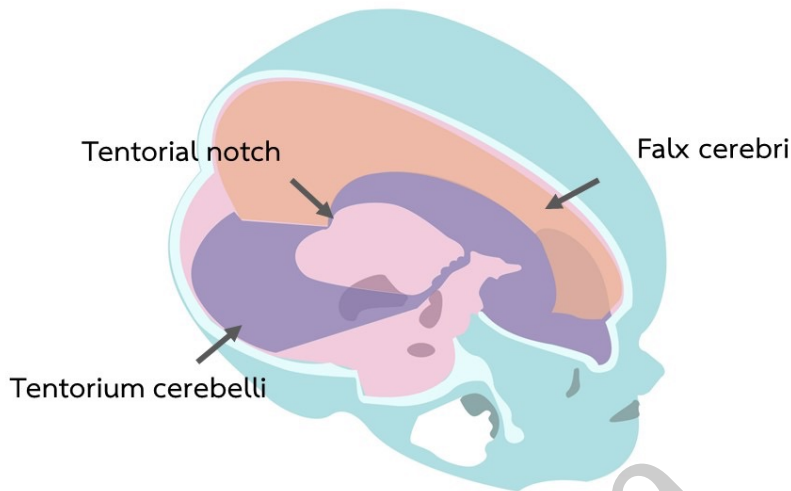
บทที่ 1 | ความรู้พื้นฐาน โรคเนื้องอกสมองปฐมภูมิ

ผศ. พญ. บงกช เจียมหาทรัพย์

อุบัติการณ์โรคเนื้องอกสมอง (brain tumors) ไม่มากเมื่อเปรียบเทียบกับมะเร็งที่เกิดในอวัยวะอื่นของร่างกาย (1) แบ่งเป็น 2 ประเภท ประกอบด้วยเนื้องอกสมองปฐมภูมิ (primary brain tumor) คือเนื้องอกที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์ต่างๆ ในสมอง และเนื้องอกสมองทุติยภูมิ (secondary brain tumor) คือเนื้องอกที่มีต้นกำเนิดจากอวัยวะอื่นในร่างกายแล้วแพร่กระจายมายังสมอง เนื่องจากสมองเป็นศูนย์กลางการควบคุมการทำงานและการรับรู้ของกล้ามเนื้อรวมถึงอวัยวะต่างๆ ในร่างกาย นอกจากนี้สมองยังเป็นศูนย์รวมทักษะในการดำเนินชีวิต การเข้าสังคม การสื่อสาร การเรียนรู้สิ่งต่างๆ ในชีวิตประจำวัน ดังนั้นการเกิดโรคบริเวณสมองจึงส่งผลกระทบต่อคุณภาพและการใช้ชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ในบทนี้จะกล่าวถึงความรู้พื้นฐานโรคเนื้องอกสมองปฐมภูมิประกอบด้วย ลักษณะทางกายวิภาคและการทำงานของสมอง อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของโรคเนื้องอกสมองปฐมภูมิ และการจำแนกชนิดเนื้องอกสมองปฐมภูมิตามลักษณะทางพยาธิวิทยา

1.1 ลักษณะทางกายวิภาคและการทำงานของสมอง

กายวิภาคของสมอง (2) แบ่งเป็นสองส่วนใหญ่ คือ สมองส่วนเหนือเทนต์orium (supratentorial) และสมองส่วนใต้เทนต์orium (infratentorial) ซึ่งเป็นที่อยู่ของสมองส่วนซีรีเบลลัม (cerebellum) โดยมีเยื่อหุ้มสมองเทนต์orium เป็นตัวกั้น (tentorium cerebelli) บริเวณของสมองที่อยู่ในส่วนเหนือกระโหลกสมองน้อยนั้นเรียกว่าซีรีบริรัม (cerebrum) โดยมีเยื่อหุ้มสมองชื่อ falx cerebri ทำหน้าที่แบ่งซีรีบริรัมเป็นซีกซ้ายและขวา ซึ่งสมองทั้งสองด้านจะเชื่อมต่อกันบริเวณ tentorial notch (ภาพที่ 1-1) โดยทั่วไปซีรีบริรัมซีกซ้ายจะควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อรวมถึงประสาทสัมผัสในร่างกายซีกขวา ในทางตรงกันข้ามซีรีบริรัมซีกขวาคือควบคุมร่างกายซีกซ้าย ซีรีบริรัมทั้งสองด้านยังแบ่งเป็นบริเวณย่อยที่ทำหน้าที่แตกต่างกัน คือ สมองส่วนหน้า (frontal lobe) สมองส่วนด้านข้าง (parietal lobe) สมองส่วนท้ายทอย (occipital lobe) สมองส่วนขมับ (temporal lobe) สมองใหญ่ส่วนใน (insular lobe) สมองส่วนปมประสาทฐาน (basal ganglia) และสมองส่วนไดเอนเซฟาโลน (diencephalon) (ภาพที่ 1-2) รอยโรคที่เกิดขึ้นจึงนำไปสู่อาการของผู้ป่วยที่ต่างกันตามตำแหน่งสมองที่ได้รับผลกระทบ (ตารางที่ 1-1) นอกจากนี้ส่วนของสมองที่สำคัญอีกบริเวณหนึ่งคือ ก้านสมอง (brainstem) ซึ่งเป็นศูนย์รวมของวิถีประสาทสั่งการ (motor pathway) วิถีประสาทรับความรู้สึก (sensory pathway) และระบบสั่งการอัตโนมัติ (autonomic pathway) ส่งผ่านคำสั่งจากสมองไปยังไขสันหลัง (spinal cord) เพื่อควบคุมการทำงานของร่างกาย

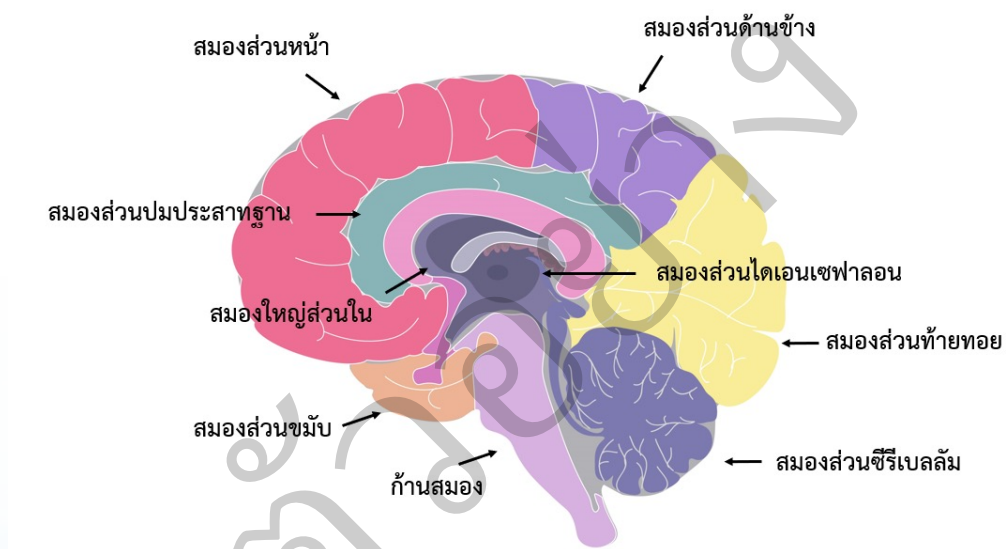


ภาพที่ 1-1 กายวิภาคของเยื่อหุ้มสมอง เยื่อหุ้มสมอง falx cerebri แบ่งสมองส่วนซีรีบรัมเป็นซีกซ้ายและขวา ซึ่งจะเชื่อมต่อกันบริเวณ tentorial notch และเยื่อหุ้มสมอง tentorium cerebelli แบ่งสมองเป็นส่วนเหนือเทนต์อเรียม (supratentorial) และส่วนใต้เทนต์อเรียม (infratentorial) (ภาพวาดโดย: บงกชและคณะ)

ตารางที่ 1-1 ตำแหน่งและหน้าที่การทำงานของสมองแต่ละส่วน

ตำแหน่งสมอง	หน้าที่การทำงาน
สมองส่วนหน้า	ศูนย์ควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อ กระบวนการคิด การตัดสินใจอย่างสมเหตุสมผล ความจำ การสื่อสาร และพฤติกรรมโดยเฉพาะด้านอารมณ์
สมองส่วนด้านข้าง	มีหน้าที่เกี่ยวกับประสาทสัมผัส ทั้งการรับและประมวลผล การรับรู้และจำแนกทิศทาง การอ่านเขียน
สมองส่วนท้ายทอย	เป็นศูนย์การมองเห็น โดยรับและประมวลผลจากเส้นประสาทตาทั้งสองข้าง
สมองส่วนขมับ	ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับความเข้าใจ ความจำ ภาษา พฤติกรรม และเป็นศูนย์ประมวลผลด้านการได้ยิน
สมองใหญ่ส่วนใน	ควบคุมการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ
สมองส่วนปมประสาทฐาน	ควบคุมการเคลื่อนไหวของร่างกาย
สมองส่วนไดเอนเซฟาลอน	เป็นศูนย์กลางหลักในการรับ-ส่ง รวมถึงประมวลผลด้านความรู้สึก และรับ-ส่งข้อมูลต่างๆ ระหว่างสมองและไขสันหลัง

ตำแหน่งสมอง	หน้าที่การทำงาน
ก้านสมอง	ศูนย์ควบคุมระบบประสาทอัตโนมัติ ความดันของร่างกาย การทำงานของหัวใจ ความรู้สึกตัว การนอนหลับ/การตื่น ควบคุมการหายใจ อุณหภูมิของร่างกาย ระบบทางเดินอาหาร และการกลืน
สมองส่วนซีรีเบลลัม	ควบคุมการทรงตัว การประสานงานของกล้ามเนื้อในร่างกายทั้งกล้ามเนื้อมัดใหญ่และมัดเล็ก



ภาพที่ 1-2 สมองส่วนต่างๆ ในภาพตัดตามระนาบในแนวตั้ง (sagittal plane)
(ภาพวาดโดย: บงกชและคณะ)

1.2 อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของโรคเนื้องอกสมองปฐมภูมิ

เนื้องอกของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system; CNS tumors) คือเนื้องอกของสมองและไขสันหลัง อุบัติการณ์เนื้องอกสมองในประเทศไทยเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 12.8 ในปี พ.ศ. 2548 เป็นร้อยละ 25.0 ในปี พ.ศ. 2557 (3) จากรายงานข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติพบอุบัติการณ์เนื้องอกสมองปฐมภูมิมากที่สุด (ร้อยละ 56.0) รองลงมาคือเนื้องอกสมองทุติยภูมิ (ร้อยละ 19.9) และเนื้องอกเยื่อหุ้มสมอง (meningioma) (ร้อยละ 15.6) ตามลำดับ (3) สำหรับอุบัติการณ์เนื้องอกของระบบประสาทส่วนกลางทั่วโลกพบเป็นอันดับ 8 ในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตามเนื้องอกชนิดนี้เป็นสาเหตุการเสียชีวิตสูงเป็นอันดับ 6 (4) และเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะทุพพลภาพกระทบต่อความสามารถ

ในการดำเนินชีวิตของผู้ป่วยได้สูง อุบัติการณ์โรคนี้นับได้บ่อยในผู้ป่วยแถบเอเชียตะวันออกและยุโรป ตะวันตก และพบในผู้ชายและผู้หญิงเท่าเทียมกัน (5) เมื่อพิจารณาเฉพาะเนื้องอกสมองปฐมภูมิ อุบัติการณ์ของเนื้องอกเยื่อหุ้มสมองพบได้มากที่สุดถึงร้อยละ 40.8 โดยส่วนใหญ่เนื้องอกเยื่อหุ้มสมองจะเป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง (benign tumor) ในส่วนของเนื้องอกชนิดมะเร็ง (malignant tumor) พบมะเร็งสมองชนิด glioma ได้บ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 26.3 ของเนื้องอกสมองปฐมภูมิทั้งหมด (6) ทั้งนี้มะเร็งสมองชนิด glioma สามารถแบ่งย่อยออกเป็น 4 กลุ่มหลักตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ในปี พ.ศ. 2564 (7) คือโรค Oligodendroglioma, Astrocytoma, Glioblastoma และ Pediatric-type diffuse glioma (ประกอบด้วยโรค diffuse midline glioma และโรค diffuse hemispheric glioma) โดยอาศัยลักษณะที่ตรวจพบทางพยาธิวิทยา (histopathologic features) ร่วมกับตรวจลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่มีความจำเพาะต่อเนื้องอกแต่ละชนิด (specific genetic alterations) เพิ่มเติมในการประกอบการวินิจฉัยแยกโรค ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดในหัวข้อ “การจำแนกชนิดมะเร็งสมองปฐมภูมิตามลักษณะทางพยาธิวิทยา” ต่อไป มะเร็งสมองที่พบได้บ่อยที่สุดคือมะเร็งชนิด Glioblastoma โดยพบอุบัติการณ์ร้อยละ 50.9 ของมะเร็งสมองทั้งหมด และพบร้อยละ 60.2 ของเนื้องอกสมอง glioma (6) ซึ่งเป็นโรคมะเร็งที่ร้ายแรง ตอบสนองต่อการรักษาน้อย มีโอกาสกลับเป็นซ้ำสูง อัตราการรอดชีวิตร้อยละ 6.9 ที่ 5 ปี (8)

ด้านสาเหตุและปัจจัยแวดล้อมที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งสมอง ผลการศึกษาจากหลากหลายงานวิจัยทั่วโลกยังไม่พบปัจจัยเสี่ยงที่แน่ชัด มีเพียงความเสี่ยงจากการสัมผัสรังสีพลังงานสูง (high-dose ionizing radiation) เท่านั้นที่มีรายงานถึงความเกี่ยวข้องกับอุบัติการณ์เนื้องอกสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9) โดยมีรายงานอุบัติการณ์การเกิด glioma ภายหลังการฉายรังสีเพื่อรักษาเนื้องอกสมองทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ (radiation-induced gliomas, RIGs) เมื่อเปรียบเทียบกับปัจจัยในด้านช่วงอายุที่เริ่มได้รับการฉายรังสีพบว่า โอกาสการเกิด glioma ภายหลังการฉายรังสีในผู้ป่วยเด็กสูงกว่าผู้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญ (9) การรักษาเนื้องอกสมองด้วยรังสีในเด็กจึงควรคำนึงถึงประโยชน์และความจำเป็นในการรับรังสี ร่วมกับการพิจารณาความเสี่ยงและโอกาสการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยรังสีดังกล่าว โดยทั่วไปรังสีแพทย์จะพิจารณาฉายรังสีในกรณีที่ผลชิ้นเนื้อเป็นมะเร็งเท่านั้น เนื่องจากการใช้รังสีร่วมกับการผ่าตัดหรือยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งสมองนั้นสามารถเพิ่มอัตราการควบคุมโรครวมถึงเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ การฉายรังสีจึงเป็นการรักษามาตรฐานในการรักษามะเร็งสมองในเด็ก สำหรับการฉายรังสีในเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงนั้น แพทย์อาจพิจารณาฉายรังสีในกรณีที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรค ซึ่งไม่สามารถผ่าตัดหรือให้การรักษาด้วยวิธีอื่นได้ โดยมุ่งหวังผลจากการฉายรังสีเพื่อควบคุมการเติบโตของโรคเพียงเท่านั้น โดยแพทย์และครอบครัวผู้ป่วยจะพิจารณาถึงประโยชน์ประกอบกับโอกาสการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาด้วยรังสีร่วมกัน

ปัจจัยแวดล้อมด้านสัญญาณโทรศัพท์โดยเฉพาะโทรศัพท์เคลื่อนที่ (mobile phone) นั้น เป็นปัจจัยที่ได้รับความสนใจในปัจจุบัน มีรายงานการศึกษาวิจัยระดับนานาชาติพบว่าสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในช่วงคลื่นความถี่วิทยุ (radiofrequency electromagnetic fields) ที่ปล่อยออกมาจากสัญญาณโทรศัพท์ไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของเนื้องอกสมอง (10) การศึกษาในประเทศอังกฤษวิเคราะห์ความเสี่ยงจากการใช้โทรศัพท์เคลื่อนที่ในชีวิตประจำวันมากกว่า 10 ปีขึ้นไป ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้โทรศัพท์เคลื่อนที่และการเกิดโรคเนื้องอกสมอง glioma โดยเฉพาะตำแหน่งสมองส่วนด้านข้างและส่วนขมับซึ่งเป็นบริเวณที่สัมผัสกับสนามแม่เหล็กไฟฟ้าในช่วงคลื่นความถี่วิทยุโดยตรง (11) ในทางตรงกันข้ามงานวิจัยจากประเทศจีนพบว่าการใช้โทรศัพท์เคลื่อนที่เป็นระยะเวลานานตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไปสัมพันธ์กับโอกาสการเกิดโรคเนื้องอกสมอง glioma ความรุนแรงระดับ 1 และ 2 สูงขึ้น 2.22 เท่า แต่ไม่สัมพันธ์กับเนื้องอกสมอง glioma ความรุนแรงระดับ 3 และ 4 (12) นอกจากนี้มีรายงานความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสการเกิดเนื้องอกสมองกับคลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้าที่ปล่อยจากอุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์หลากหลายชนิดในชีวิตประจำวัน โดยการแผ่คลื่นสนามแม่เหล็กไฟฟ้านี้ยังส่งผลต่อการเกิดเนื้องอกในอวัยวะต่างๆ ของร่างกาย โดยพบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (13) อย่างไรก็ตามต้องรอผลการศึกษาวิจัยระดับนานาชาติที่มาจากหลายหน่วยงานที่มากกว่า 1 การศึกษาเพื่อยืนยันผลในทิศทางเดียวกัน

ปัจจัยเสี่ยงด้านพันธุกรรม (genetic factor) กับอุบัติการณ์ของมะเร็งสมองนั้นพบได้น้อย มีรายงานความสัมพันธ์ของกลุ่มโรคทางพันธุกรรม (genetic syndrome) ที่จำเพาะกับโรคมะเร็งสมองเพียงบางชนิด ซึ่งมักพบในผู้ป่วยเด็ก เช่น ความผิดปกติของยีนต้านมะเร็งที่ทำหน้าที่ยับยั้งการเติบโตของเซลล์ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม ส่งผลให้เซลล์ที่ผิดปกตินั้นมีโอกาสพัฒนาเปลี่ยนแปลงเป็นเนื้องอกต่อไปได้ (tumor suppressor gene) โดยเฉพาะยีน *TP53* ที่จัดเป็นต้นแบบของการเกิดมะเร็ง (prototype of cancer predisposition syndrome) กลุ่มโรคที่ผู้ป่วยมีการกลายพันธุ์ของยีน *TP53* นี้เรียกว่า Li-Fraumeni syndrome ซึ่งผู้ป่วยมีโอกาสเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ในร่างกายในช่วงชีวิตได้สูงถึงร้อยละ 85-100 มักตรวจพบโรคมะเร็งก่อนอายุ 60 ปี สำหรับมะเร็งสมองนั้นพบได้ประมาณร้อยละ 14 โดยมีอายุเฉลี่ยที่ตรวจพบคือ 16 ปี สัมพันธ์กับมะเร็งสมองชนิด medulloblastoma และโรคเนื้องอกสมอง glioma ความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ซึ่งมีการพยากรณ์โรคร้ายแรง ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี มีโอกาสการกลับเป็นซ้ำของโรคสูงและอัตราการรอดชีวิตต่ำ (14) ความผิดปกติของยีนอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งนำไปสู่การเกิดมะเร็งได้คือความผิดปกติของยีนที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการซ่อมแซมความผิดปกติของดีเอ็นเอสายใหม่เทียบกับดีเอ็นเอต้นแบบ (mismatch repair deficiency) โดยเฉพาะยีน *MSH* เรียกกลุ่มโรคนี้ว่า Lynch syndrome โดยพบว่าโรคนี้สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งสมองชนิด medulloblastoma และโรคเนื้องอกสมอง glioma ความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ได้เช่นเดียวกับ Li-Fraumeni syndrome สำหรับโรคทางพันธุกรรมที่สัมพันธ์กับเนื้องอกสมองในผู้ใหญ่ที่พบได้บ่อยคือโรค Neurofibromatosis type 2

(NF2) ซึ่งพบความผิดปกติของยีน *NF2* ทำให้เกิดการสูญเสียการทำงานของโปรตีนเมอร์ลิน (Merlin) โดยโปรตีนนี้ทำหน้าที่ยับยั้งการเติบโตของโปรตีนที่มีความผิดปกติที่สามารถพัฒนาเป็นเนื้องอกเยื่อหุ้มเส้นประสาทและเยื่อหุ้มสมอง (tumor suppressor protein) ส่งผลให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรงของบริเวณดังกล่าวเพิ่มขึ้น โดยมักตรวจพบเนื้องอกของเส้นประสาทหูทั้งสองข้าง (bilateral vestibular schwannomas) ได้สูงถึงร้อยละ 90 ของผู้ป่วย ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความบกพร่องของการได้ยินทั้งสองข้าง เนื้องอกที่พบรองลงมาคือเนื้องอกเยื่อหุ้มสมองหลายตำแหน่ง (multiple meningiomas) ทั้งในผู้ป่วยที่มีและไม่มีอาการซึ่งพบประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยกลุ่มโรคนี้ เป็นต้น (15)

1.3 การจำแนกชนิดเนื้องอกสมองปฐมภูมิตามลักษณะทางพยาธิวิทยา

ในปี พ.ศ. 2550 องค์การอนามัยโลกได้มีการจำแนกชนิดเนื้องอกสมองปฐมภูมิ โดยอาศัยลักษณะทางพยาธิวิทยา (histopathologic features) เพียงเครื่องมือเดียว (16) ในการแบ่งกลุ่มใหญ่เป็นเนื้องอกที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์ประสาท (tumors of neuroepithelial tissue) เนื้องอกของเส้นประสาท (tumors of cranial and paraspinal nerves) เนื้องอกเยื่อหุ้มสมอง (tumors of the meninges) เนื้องอกของระบบน้ำเหลืองและโลหิต (lymphoma and hematopoietic neoplasms) เนื้องอกชนิด Germ cell และเนื้องอกบริเวณฐานสมอง (tumors of the sellar region) สำหรับเนื้องอกสมองปฐมภูมิที่พบได้บ่อยคือเนื้องอกที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์ประสาท ซึ่งใน พ.ศ. 2550 (WHO 2007) ได้มีการจำแนกเนื้องอกตามลักษณะพยาธิวิทยา รวมถึงมีการแบ่งระดับความรุนแรงของเนื้องอก (tumor grade) เป็น 4 ระดับ ระบุโดยใช้ตัวเลขโรมัน (I-IV) เพื่อพยากรณ์การตอบสนองต่อการรักษา รวมถึงอัตราการรอดชีวิต เนื้องอกระดับ I และระดับ II จัดเป็นเนื้องอกชนิดไม่ร้ายแรง โดยเนื้องอกระดับ I เป็นเนื้องอกที่การจัดเรียงตัวของเซลล์เป็นระเบียบ (circumscribed) ไม่พบลักษณะเซลล์ผิดปกติ (atypia) เนื้องอกระดับ II เป็นเนื้องอกที่พบการแทรกซึมของกลุ่มเซลล์ผิดปกติ (diffuse infiltrative with cytological atypia alone) สำหรับเนื้องอกระดับ III จะพบรูปร่างลักษณะเซลล์ที่สูญเสียโครงสร้างและหน้าที่ตามปกติ (anaplasia) และมีการแบ่งตัว (mitotic activity) เพิ่มขึ้น ซึ่งเนื้องอกตั้งแต่ระดับ III ขึ้นไปจัดอยู่ในกลุ่มมะเร็งสมอง (high grade glioma) สำหรับเนื้องอกระดับ IV คือการตรวจพบลักษณะ microvascular proliferation หรือพบการตายของเซลล์โดยทั่วไป (necrosis) ต่อมาในปี พ.ศ. 2559 (WHO 2016) (17) ได้มีการบรรจุลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่มีความจำเพาะต่อเนื้องอกแต่ละชนิดเพิ่มเติมในการพิจารณาประกอบการแยกชนิดของเนื้องอกเพื่อให้เกิดการวินิจฉัยโรคที่แม่นยำมากขึ้น (ตารางที่ 1-2) ส่งผลต่อการรักษาโรคแต่ละชนิดที่เฉพาะเจาะจงมากขึ้นรวมถึงสามารถบอกพยากรณ์โรคได้ดีขึ้น โดยมีการตรวจลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่สำคัญได้แก่ การตรวจยีน isocitrate dehydrogenase 1/2 (*IDH1/IDH2*) ซึ่งหากพบการกลายพันธุ์ (mutation) จะเรียกเนื้องอกกลุ่มนี้ว่า IDH-mutant นอกจากนี้ยังมีการตรวจลักษณะ nuclear alpha-thalassemia X-linked intellectual disability syndrome (*ATRX*) loss/retained และ *1p/19q* codeletion เพื่อช่วย

ในการแยกโรค astrocytic tumors ออกจากกลุ่มโรค oligodendroglial tumors ได้ดียิ่งขึ้น การตรวจลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเพิ่มเติมดังกล่าวส่งผลให้มีการตัดการวินิจฉัยโรค Oligoastrocytoma ออก โดยอาศัยลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่พบเพื่อคัดแยกเนื้องอกกลุ่มนี้ให้อยู่ในกลุ่ม astrocytic tumors (IDH-mutation, ATRX-loss, และ 1p/19q-intact) หรือกลุ่ม oligodendroglial tumors (IDH-mutation, ATRX- retained, และ 1p/19q-codeleted) นอกจากนี้ข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2559 ยังได้ระบุการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน *H3K27M* เพิ่มเติม ซึ่งเป็นการตรวจลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมในการวินิจฉัยโรคกลุ่ม pediatric-type diffuse gliomas ที่เกิดขึ้นในตำแหน่งแนวกลาง (midline central nervous system structure) ซึ่งได้แก่ สมองส่วนทาลามัส (thalamus) ก้านสมอง และไขสันหลัง นำไปสู่การรักษาที่มีความจำเพาะมากขึ้น ตัวอย่างเช่นการค้นพบยาที่สามารถมุ่งเป้าไปยังตำแหน่งโรคเนื้องอกที่มีลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่จำเพาะ เพื่อให้เกิดผลการรักษาที่ดีขึ้นและลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดในอนาคตต่อไป

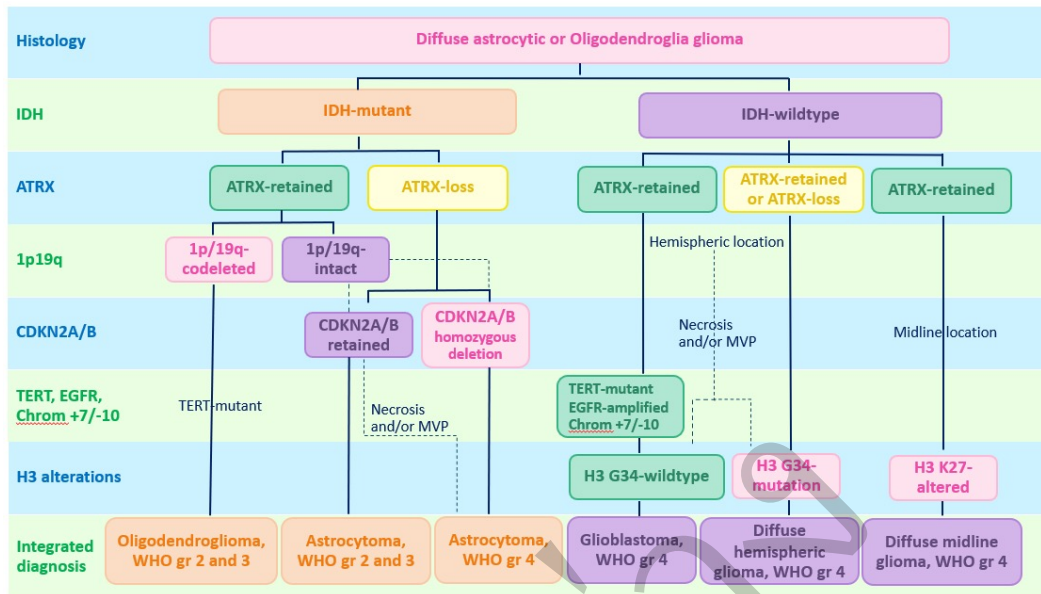
ข้อบ่งชี้รวมถึงมาตรฐานการรักษาเนื้องอกสมองปฐมภูมิอ้างอิงตามหลักฐานข้อมูลผลการศึกษาวิจัยในผู้ป่วย ซึ่งงานวิจัยส่วนใหญ่จำแนกการรักษาตามการวินิจฉัยชนิดเนื้องอกโดยอาศัยหลักเกณฑ์ตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลกดังกล่าว นั่นคือตามเกณฑ์การวินิจฉัยในปี พ.ศ. 2550 และ พ.ศ. 2559 (WHO 2007 และ WHO 2016) อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ. 2564 (WHO 2021) (7) ได้มีการปรับปรุงข้อมูลการวินิจฉัยเนื้องอกสมองตามข้อมูลด้านลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมเพิ่มเติมจากองค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2559 (ตารางที่ 1-2) และปรับเปลี่ยนการระบุระดับความรุนแรงของโรคแทนการวินิจฉัยโรค Anaplastic gliomas โดยการเขียนระดับความรุนแรงจะใช้เป็นตัวเลขอารบิกแทนเลขโรมันเพื่อลดความสับสน เช่น องค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2559 เขียนว่า “วินิจฉัยโรค Anaplastic astrocytoma, WHO grade III” จะเปลี่ยนเป็น “วินิจฉัยโรค Astrocytoma, WHO grade 3” ตามแนวทางขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2564 การปรับปรุงการวินิจฉัยแยกโรคดังกล่าวมุ่งเน้นให้เกิดความเฉพาะเจาะจงทั้งในด้านการวินิจฉัย การรักษาและการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยแต่ละราย ข้อมูลขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2564 นี้นำมาใช้ในการศึกษาวิจัยในปัจจุบันเพื่อค้นหาการรักษาที่เหมาะสมและจำเพาะต่อผู้ป่วย มุ่งหวังให้เกิดผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้น ในขณะที่เดียวกันสามารถลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษาได้ รายละเอียดของการรักษาเนื้องอกสมอง glioma จำแนกตามระดับความรุนแรงต่างๆ จะขออธิบายในบทต่อไป

ตารางที่ 1-2 การจำแนกระดับความรุนแรงของเนื้องอกสมองตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลก ปี พ.ศ. 2550 (16) ปี พ.ศ. 2559 (17) และปี พ.ศ. 2564 (7)

ระดับความรุนแรง ของเนื้องอกสมอง	ข้อกำหนดในปี พ.ศ. 2550	ข้อกำหนดในปี พ.ศ. 2559	ข้อกำหนดในปี พ.ศ. 2564
ระดับ 1	- Subependymal giant cell astrocytoma - Pilocytic astrocytoma	- Subependymal giant cell astrocytoma - Pilocytic astrocytoma	- Subependymal giant cell astrocytoma - Pilocytic astrocytoma
ระดับ 2	- Pleomorphic xanthoastrocytoma - Oligodendroglioma - Oligoastrocytoma - Diffuse astrocytoma	- Pleomorphic xanthoastrocytoma - Oligodendroglioma, 1p/19q-codeleted - Diffuse astrocytoma, 1p/19q intact	- Pleomorphic xanthoastrocytoma - Oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q-codeleted, WHO grade 2 - Astrocytoma, IDH-mutant, 1p/19q intact, WHO grade 2
ระดับ 3	- Anaplastic oligodendroglioma - Anaplastic oligoastrocytoma - Anaplastic astrocytoma	- Anaplastic oligodendroglioma, 1p/19q-codeleted - Anaplastic astrocytoma, 1p/19q intact	- Oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q-codeleted, WHO grade 3 - Astrocytoma, IDH-mutant, 1p/19q intact, WHO grade 3
ระดับ 4	- Glioblastoma - Gliosarcoma	- Glioblastoma, IDH-mutant - Glioblastoma, IDH-wildtype - Diffuse midline glioma, H3K27M-mutant	- Astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 4 - Glioblastoma, IDH-wildtype, WHO grade 4 - Diffuse midline glioma, WHO grade 4 - Diffuse hemispheric glioma, WHO grade 4

จากตารางดังกล่าว ข้อมูลการวินิจฉัยโรคตามองค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2564 นั้นเริ่มต้นแบ่งการวินิจฉัยเนื้องอกสมองเป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามลักษณะการกลายพันธุ์ของยีน *IDH* คือกลุ่ม IDH-mutant และ IDH-wildtype (ภาพที่ 1-3) เนื้องอกกลุ่ม IDH-mutant จำแนกตามผลการตรวจ nuclear-ATRX และ 1p/19q codeletion หากผลการตรวจเป็น ATRX-retained และ 1p19q-codeleted ร่วมกับ

ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน telomerase reverse transcriptase (TERT) การวินิจฉัยโรคคือ Oligodendroglioma ซึ่งแบ่งการวินิจฉัยตามความรุนแรงเป็นระดับ 2 และ 3 โดยอาศัยลักษณะที่พบตามลักษณะทางพยาธิวิทยาตามที่ได้อธิบายโดยองค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2550 ในกรณีตรวจพบ ATRX-loss และ 1p/19q-intact จะให้การวินิจฉัยเป็นโรค astrocytoma ซึ่งแบ่งความรุนแรงเป็นระดับ 2-4 โดยอาศัยลักษณะทางพยาธิวิทยา ร่วมกับการตรวจพบการขาดหายของ cyclin dependent kinase inhibitor ตำแหน่ง 2A/B (CDKN2A/B homozygous deletion) โดยหากตรวจพบยีนนี้จะจัดเป็นความรุนแรงระดับ 4 ไม่ว่าจะตรวจพบลักษณะ microvascular proliferation หรือการตายของเซลล์โดยทั่วไปร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม ในกลุ่ม IDH-wildtype แบ่งการวินิจฉัยเป็น 2 กลุ่มคือ Glioblastoma และ pediatric-type diffuse gliomas การวินิจฉัยโรค Glioblastoma คือการตรวจพบลักษณะทางพันธุกรรม ATRX-retained ร่วมกับการพบการกลายพันธุ์ของ TERT promoter หรือพบการเพิ่มขึ้นของโครโมโซม 7 และการขาดหายไปของโครโมโซม 10 (gain of chromosome 7 และ loss of chromosome 10; +7/-10) หรือพบ EGFR amplification อย่างใดอย่างหนึ่ง หรือการตรวจลักษณะทางพยาธิวิทยาพบ microvascular proliferation หรือการตายของเซลล์โดยทั่วไป อย่างไรก็ตามหากผลการตรวจลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมพบ H3.3 alteration การวินิจฉัยจะเป็น pediatric-type diffuse gliomas โดยจำแนกตามตำแหน่งเนื้องอกเป็นหลัก หากเนื้องอกอยู่ในตำแหน่งซีรีรัมจะตรวจความผิดปกติของ H3G34V ซึ่งหากพบการกลายพันธุ์ (H3G34 mutation) จะให้การวินิจฉัยโรค Diffuse hemispheric glioma, H3G34-mutant, WHO grade 4 หากเนื้องอกอยู่ในตำแหน่งแนวกลางจะส่งตรวจ H3K27M ดังที่ได้กล่าวรายละเอียดในข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2559 การวินิจฉัยโรคอ้างอิงตามองค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2564 คือโรค Diffuse midline glioma, H3K27-altered นอกจากนี้เมื่อพิจารณาการวินิจฉัยโรค Glioblastoma ตามองค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2559 ซึ่งแบ่งเป็นโรค Glioblastoma IDH-mutant และ IDH-wildtype นั้น จะพบว่าข้อมูลปรับปรุงตามองค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2564 จะเปลี่ยนการวินิจฉัยเป็นโรค Astrocytoma, IDH-mutant, WHO grade 4 และโรค Glioblastoma, IDH-wildtype, WHO grade 4 ตามลำดับ



ภาพที่ 1-3 การจำแนกเนื้องอกสมอง glioma ตามข้อกำหนดขององค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2564
(ภาพวาดโดย: บงกชและคณะ)

1.3.1 การตรวจการกลายพันธุ์ของยีน Isocitrate Dehydrogenase 1 และ 2 (IDH1 and IDH2)

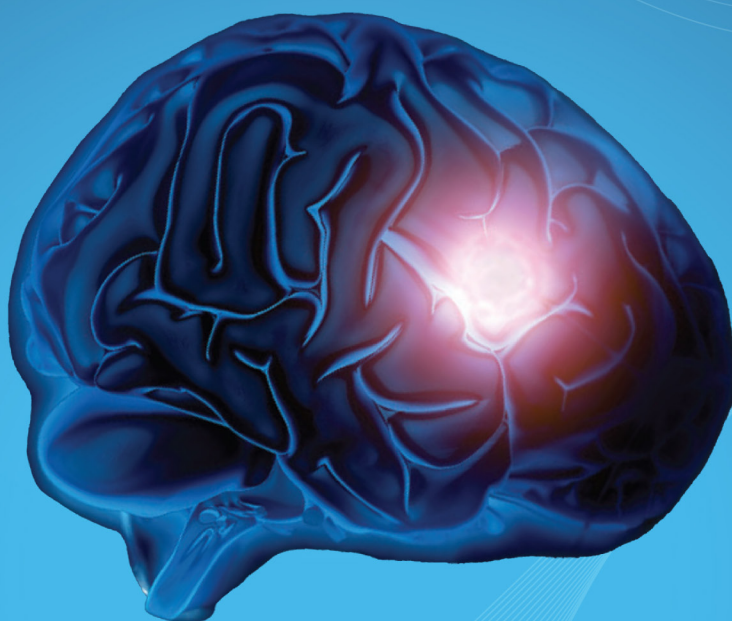
การส่งตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *IDH* ที่ให้ความแม่นยำคือ การส่งตรวจวิเคราะห์หาลำดับพันธุกรรมดีเอ็นเอของยีน *IDH* (DNA sequencing) อย่างไรก็ตามพบว่าส่วนใหญ่แล้วจะพบความผิดปกติของยีน *IDH* ที่ตำแหน่ง R132H ของยีน *IDH1* จึงมีคำแนะนำให้ตรวจคัดกรองเบื้องต้นด้วยการส่งตรวจวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemistry; IHC) ของรหัสพันธุกรรม IDH1R132H ซึ่งหากตรวจอิมมูโนฮิสโตเคมีพบการกลายพันธุ์ของยีนนี้ สามารถให้การวินิจฉัยเป็นการกลายพันธุ์ของยีน *IDH* ได้ แต่หาก IDH1R132H เป็นลักษณะปกติดั้งเดิม (wild type) ควรส่งวิเคราะห์หาลำดับพันธุกรรมดีเอ็นเอ เพื่อยืนยันลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *IDH* อีกครั้ง อย่างไรก็ตามองค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2564 ให้คำแนะนำในการตรวจ IDH1R132H ด้วยวิธีอิมมูโนฮิสโตเคมีเพียงอย่างเดียวในกรณีที่ผู้ป่วยอายุมากกว่า 55 ปี และผลพยาธิวิทยา เข้าได้กับลักษณะ diffuse infiltrative astrocytoma ซึ่งหากส่งตรวจ IDH1R132H ผลเป็นลักษณะปกติดั้งเดิม สามารถให้การวินิจฉัยเป็นโรคลกลุ่ม IDH-wildtype ได้โดยไม่ต้องส่งตรวจการวิเคราะห์หาลำดับพันธุกรรมดีเอ็นเอเพิ่มเติม (7)

นอกจากลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *IDH* จะใช้ในการวินิจฉัยแยกโรกระหว่าง diffuse infiltrative glioma (Oligodendroglioma, WHO grade 2-3 และ Astrocytoma, WHO grade 2-4), Glioblastoma (*IDH*-wildtype) แล้ว ยังช่วยในการวินิจฉัยโรคกลุ่ม non-infiltrative glioma ความรุนแรงระดับ 1 ได้ เช่น โรค Pilocytic astrocytoma, Ganglioglioma ซึ่งโรคดังกล่าวจะตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ของยีน *IDH* ดังนั้นหากลักษณะพยาธิวิทยาเข้าได้กับ glioma ความรุนแรงระดับ 1 แต่ตรวจพบการกลายพันธุ์ของยีน *IDH* จะให้การวินิจฉัยเป็นอย่างน้อย diffuse infiltrative glioma ความรุนแรงระดับ 2 นอกจากประโยชน์ด้านการวินิจฉัยโรคที่มีความจำเพาะแล้ว ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *IDH* ยังช่วยในการบอกพยากรณ์โรคได้ (18) โดยการกลายพันธุ์ของยีน *IDH* มักตรวจพบร่วมกับความผิดปกติของ O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter (19) ซึ่งลักษณะที่พบดังกล่าวส่งผลต่อการพยากรณ์โรคที่ดี (favorable prognostic factor) ตอบสนองต่อการฉายรังสีรวมถึงการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agents ได้ดี ในทางกลับกัน *IDH*-wildtype สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่มีความรุนแรง โอกาสการตอบสนองต่อการรักษาต่ำ และโอกาสกลับเป็นซ้ำสูง

1.3.2 การตรวจ 1p/19q codeletion

1p/19q codeletion จัดเป็นลักษณะพันธุกรรมมะเร็งที่ใช้ในการวินิจฉัยแยกโรค (molecular diagnostic marker) สามารถให้การวินิจฉัยโรคกลุ่ม Oligodendroglioma ได้ การส่งตรวจ 1p/19q ที่เป็นมาตรฐานได้แก่ array-based genomic copy number testing หรือการตรวจแบบเรืองแสงในแหล่งกำเนิด (fluorescence in situ hybridization; FISH) มักแนะนำให้ส่งตรวจ 1p/19q ในกรณี *IDH*-mutant ที่ตรวจพบ nuclear ATRX retained ไม่ว่าลักษณะทางพยาธิวิทยาจะเป็น astrocytic tumor หรือ oligodendroglial tumor ก็ตาม ในทางตรงกันข้ามโรคมะเร็งกลุ่ม *IDH* wild-type จะไม่พบลักษณะของ 1p/19q codeletion ดังนั้นในกรณีที่ตรวจพบ *IDH*-wild type ไม่จำเป็นต้องส่งตรวจ 1p/19q เพิ่มเติม

เช่นเดียวกับ *IDH*-mutant การตรวจพบ 1p/19q codeletion จัดเป็นปัจจัยส่งเสริมการพยากรณ์โรคที่ดี (favorable prognostic factor) (20) นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่มี 1p/19q codeletion ให้การตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัดกลุ่ม alkylating agents ไม่จะทำให้รังสีรักษาพร้อมด้วยหรือไม่ก็ตาม (molecular predictive factor)



หนังสือเล่มนี้รวบรวมเนื้อหาที่เกี่ยวข้องกับเนื้องอกสมองGliomaและวิธีการรักษา
ทั้งการผ่าตัด ฉายรังสีรักษา และการให้ยา โดยรวบรวมองค์ความรู้และงานวิจัย
ด้านการรักษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันเพื่อนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิก นอกจากนี้
ยังมีการนำเสนอในรูปแบบภาพและตารางเพื่อให้ง่ายต่อการเข้าใจสรุปใจความสำคัญ
ในเนื้อหาแต่ละบทและมีการนำเสนอแนวทางการรักษาใหม่ๆที่อยู่ในระหว่างการศึกษา
วิจัยในปัจจุบัน



CHIANG MAI
UNIVERSITY PRESS

ISBN 978-616-620-039-3



9 786166 200393