แนวทางการดูแลรักษา **โรคมะเร็งเต้านม** แพร่กระจายสู่สมอง

Brain Metastases in Breast Cancer

พญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล,
Pimkhuan Kamnerdsupaphon, MD.,
พญ.อิ่มใจ ชิตาพนารักษ์,
MD., Imjai Chitapanarux, MD.,
พญ.วิมล สุขถมยา
Vimol Sukthomya, MD.
นพ.วิชาญ หล่อวิทยา,
Vicharn Lorvidhaya,
นพ.เอกสิทธิ์ ธราวิจิตรกุล,
Ekkasit Tharavichitkul, MD.,

หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Division of Therapeutic Radiology and Oncology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Thailand

Abstract

Breast cancer is the second most common cancer associated with brain metastases based on the data of the United States. The incidence of brain metastases appears to be rising due to a tendency of longer survival in the advanced breast cancer patients. In particular subsets of patients, disease progression in the central nervous system has become the major life-limiting problem. In general, patients with controlled extracranial or stable disease and patients with human epidermal growth factor receptor 2- positive or estrogen receptor-positive disease tend to have a prolonged survival, and more aggressive treatments should be undertaken in these groups of patients. Symptom management of brain metastases includes control of increased intracranial pressure and peritumoral edema with corticosteroids, treatment and prevention of seizures as well as treatment and prevention of venous thromboembolic disease. For patients with a single central nervous system lesion that is surgically accessible, surgical resection should be recommended. Stereotactic radiosurgery is an option for patients with lesions in surgically inaccessible locations and those who are not surgical candidates. For patients with more than one metastasis, but a limited number (generally less than 4 lesions), treatment is individualized, based upon such factors as tumor size and location, tumor biology, and treatment toxicity. For patients with brain metastases and a poor prognosis (poor performance status or rapidly progressive systemic disease), palliative whole brain irradiation is generally recommended.

บทนำ

ในประเทศสหรัฐอเมริกา โรคมะเร็งเต้านมจัดว่าเป็นโรคมะเร็งชนิดที่แพร่กระจายสู่สมองได้มากเป็นอันดับสอง (1) รองจากโรคมะเร็งปอด จากเหตุผลที่ว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะลุกลามมีแนวโน้มที่จะมีระยะเวลาการรอดชีวิตยาวนานขึ้น จึงส่งผลให้มีอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองเพิ่มมากขึ้นตามไปด้วย สำหรับในผู้ป่วยสตรีโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองนั้นหากว่าโรคยังมีการลุกลามดำเนินต่อไปภายในระบบประสาทส่วนกลาง ก็จะเป็นปัญหาใหญ่สำหรับผู้ป่วยและส่งผลให้ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยลดลงอีกด้วย

ปัจจัยเสี่ยง ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งกลับเป็นซ้ำหรือลุกลามสู่ระบบประสาทส่วนกลาง สำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมนั้นจะแตกต่างกันไปในแต่ละระยะของโรคมะเร็ง ดังเช่นในกรณีของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแรกนั้น ข้อมูลทางสถิติพบว่ามีเพียงไม่เกินร้อยละ 3 ของผู้ป่วยในระยะแรกนี้ที่โรคมะเร็งจะแพร่กระจายสู่สมอง (1) และในทางตรงกันข้าม พบว่าในกรณีของผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีโรคแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆตั้งแต่แรกวินิจฉัยแล้ว จะมีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองได้สูงถึงร้อยละ 10-16 (1,2) อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ของการเกิดโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองอาจสูงกว่าตัวเลขดังกล่าวนี้ได้ในบางสถานการณ์ ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ตรวจพบว่ามี human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive จะมีโอกาสเกิดโรคแพร่กระจายสู่สมองได้สูงถึงร้อยละ 30 หรือในกรณีของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่เรียกว่า triple-negative (คือ estrogen receptor[ER]-negative, progesterone receptor[PR]-negative และ HER2-negative) มีโอกาสเกิดโรคแพร่กระจายสู่สมองได้สูงถึงร้อยละ 25-46 (3-5) เป็นต้น

ปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสการเกิดโรคมะเร็งเต้านมลุกลามแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ :

- การมีอายุน้อย (โดยหมายถึง มีอายุต่ำกว่า 40 ปี) (1,2,6)
- การมีโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่ปอดแล้ว (7)
- การมีเชื้อสาย African-American (1)
- การมีเนื้องอกมะเร็งเต้านมเป็นชนิด ER-negative (5,7,8)
- การมีเนื้องอกมะเร็งเต้านมเป็นชนิด HER2-positive (3,5,8)
- การมีเนื้องอกมะเร็งเต้านมเป็นชนิด triple-negative (ER,PR,HER2-negative/ หรือเป็นชนิดbasal-like) (4,5,9)

การพยากรณ์โรค

ผลจากการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบย้อนหลัง พบว่าในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมาการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองมีแนวโน้มที่ดีขึ้น ซึ่งสามารถอธิบายได้จากการมียาในการรักษาเชิงระบบที่ก้าวหน้าและมีประสิทธิภาพดีขึ้น จึงส่งผลให้การควบคุมโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทส่วนกลางดีขึ้นตามไปด้วย

จากข้อมูลเดิมในยุคแรกพบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณสมองจะต่ำกว่า 6 เดือน (10,11)

แต่ในช่วงระยะเวลาต่อมาคือระหว่าง ค.ศ. 1997 ถึง 2007 มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองจำนวน 112 ราย พบว่าระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยกลุ่มนี้เพิ่มขึ้นเป็น 14.4 เดือน (12) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีเนื้องอกมะเร็งเต้านมเป็นชนิด HER2-positive มีรายงานพบว่ามีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยยาวนานถึง 23.1 เดือน ซึ่งเมื่อวิเคราะห์แล้วพบว่าตัวเลข 23.1 เดือนนี้ได้จากการประเมินผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาในช่วงตั้งแต่ก่อนที่จะมีการใช้ยา trastuzumab ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ระยะแพร่กระจายกันอย่างแพร่หลาย นานประมาณ 3 เดือน ดังนั้นจึงสามารถบ่งบอกได้ว่าผลของการควบคุมโรคเชิงระบบที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น ทำให้อัตราการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเต้านมลดลง (13,14) แต่สำหรับกรณีผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองที่มีเนื้องอกชนิด triple-negative ยังคงมีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยที่ค่อนข้างสั้น (คือไม่เกิน 5 เดือน) (4,19-21) ซึ่งยังคงเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ยังต้องการการศึกษาและพัฒนาการรักษาต่อไป

ปัจจัยอื่นๆ นอกเหนือจากชนิดของมะเร็งเต้านมที่สัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดี ได้แก่ การมีสภาวะสุขภาพที่ดี การมีโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทส่วน

กลางที่สามารถควบคุมได้หรือถูกบำบัดไปจนหมดสิ้น รวมถึงการมีจำนวนรอยโรคที่แพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางที่จำกัด (คือไม่เกิน 3 ตำแหน่ง)

สำหรับกรณีของผู้ป่วยที่โรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่มาจากโรคมะเร็งปอด มะเร็งเต้านมและมะเร็งชนิดอื่นๆ กลุ่ม The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ได้ใช้หลักการวิเคราะห์ที่เรียกว่า Recursive Partitioning Analysis (RPA) ในการระบุถึงปัจจัยพยากรณ์โรคที่มีความสำคัญและจัดแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มได้ โดยอาศัยปัจจัยดังต่อไปนี้

(1) สภาวะสุขภาพ Karnofsky Performance Status
(2) อายุ
(3) สภาวะของโรคมะเร็งที่ตำแหน่งปฐมภูมิ
(4) ความมากน้อยของการกระจายหรือลุกลามของโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทส่วนกลาง

โดยหลักการวิเคราะห์ RPA นี้สามารถแบบผู้ป่วยออกได้เป็น 3 กลุ่มดังนี้

RPA Class I : คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี ซึ่งมีลักษณะดังนี้คือ การมีอายุน้อยกว่า 65 ปี การมีคะแนนสภาวะสุขภาพ Karnofsky Performance Score ตั้งแต่ 70 ขึ้นไป การมีตำแหน่งปฐมภูมิของโรคมะเร็งที่ควบคุมได้และไม่พบมีโรคกระจายสู่ตำแหน่งอื่นๆ ภายนอกระบบประสาทส่วนกลาง

RPA Class II : คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคในระดับปานกลาง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีมีคะแนนสภาวะสุขภาพ Karnofsky Performance Score ไม่ต่ำกว่า 70 แต่มีปัจจัยอื่นๆ ที่บ่งบอกว่าเป็นลักษณะที่ไม่ดี ซึ่งการจะเรียกว่ามีแนวโน้มการพยากรณ์โรคที่ดีหรือไม่ดีสำหรับกลุ่มผู้ป่วยใน RPA Class IIนี้ก็จะขึ้นอยู่กับแนวโน้วของความเป็นไปได้ในการควบคุมโรคมะเร็งเชิงระบบเป็นหลัก

RPA Class III : คือกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีมีคะแนนสภาวะสุขภาพ Karnofsky Performance Score ต่ำกว่า70

เมื่อการวิเคราะห์ด้วย RTOG RPA System ได้ถูกนำมาศึกษาเพื่อตรวจสอบความน่าเชื่อถือในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมอง จำนวน 117 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณสมอง กลับพบว่า ระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่ถูกจัดอยู่ใน RPA Class เดียวกันยังคงมีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการจัดให้อยู่ใน RPA Class II (22) อีกทั้งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่จัดอยู่ใน RPA Class I เพียง 2 ราย โดยจำนวนผู้ป่วยที่เหลือ จัดอยู่ใน RPA Class II และ III กลุ่มละ 50% ผลการวิเคราะห์พบว่า ผู้ป่วยในกลุ่ม RPA Class II มีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ย 8 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม RPA Class III มีระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยเพียง 3 เดือน แต่ขณะเดียวกันก็พบว่าผู้ป่วยบางรายที่แม้ว่าจะอยู่ในกลุ่ม RPA Class II แต่มีระยะเวลาการรอดชีวิตที่ยาวนานกว่าค่าเฉลี่ยมาก

เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลพื้นฐานของ RTOG ที่ได้รวบรวมผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดอื่นที่ไม่ใช่โรคมะเร็งเต้านม พบว่า ระยะเวลาการรอดชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยในกลุ่ม RPA Class I, II และ III คิดเป็น 7 เดือน, 4 เดือน และ 2 เดือน ตามลำดับ (23, 24) จะเห็นได้ว่าผลที่ได้จากการศึกษาในแต่ละโครงการยังมีความแตกต่างกันอยู่ ดังนั้นจึงยังมีความต้องการการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไปอีกเพื่อให้ได้ข้อสรุปในเรื่องของปัจจัยพยากรณ์โรคสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมอง

แนวทางการรักษาตามอาการต่างๆของผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

การรักษาตามอาการต่างๆ ของผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมอง ได้แก่ การรักษาภาวะสมองบวมและการมีความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงด้วยยากลุ่ม Corticosteroids การรักษาและป้องกันการกลับเป็นซ้ำของอาการชักเกร็งกระตุก รวมถึงการรักษาและป้องกันโรคของหลอดเลือดดำที่เรียกว่า venous thromboembolic disease ซึ่งจะได้กล่าวถึงรายละเอียดในแต่ละ

หัวข้อดังต่อไปนี้

I. **ยากลุ่ม** Corticosteroids : ยาในกลุ่ม Corticosteroids อาจมีประโยชน์ในด้านการบรรเทาภาวะสมองบวมจากก้อนเนื้องอกแพร่กระจายได้อย่างรวดเร็ว (25) ยา dexamethasone ถือเป็นยามาตรฐานที่ยอมรับให้ใช้กันในกรณีเพื่อบรรเทาภาวะสมองบวมนี้โดยขนาดของยาที่ นิยมใช้กันคือ เริ่มต้นที่ขนาด 8 ถึง 24 มิลลิกรัมต่อวันโดยแบ่งให้ตามมื้ออาหาร และควรพิจารณาลดขนาดของยาลงอย่างรวดเร็วลงสู่ระดับต่ำที่สุดที่ยังคงประสิทธิภาพในการบรรเทาและควบคุมอาการได้และให้พิจารณาหยุดยาเมื่อสามารถทำได้ และในกรณีที่ผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องได้รับยากลุ่มนี้เป็นระยะเวลานาน ติดต่อกันเกิน 4-5 สัปดาห์ ควรได้รับยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อ Pneumocystis carinii ไว้ด้วย

II. **ยากันชัก** Anticonvulsants : คณะอนุกรรมการ The Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology ได้ตีพิมพ์ผลงานการศึกษาประเภท meta-analysis ที่ได้รวบรวมการศึกษาวิจัยชนิดสุ่มจำนวน4การศึกษาด้วยกันซึ่งได้วิเคราะห์ถึงประโยชน์และคุณค่าของการให้ยากันชักแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่ไม่เคยมีประวัติของการชักมาก่อน (27) พบว่า การศึกษาเหล่านี้ไม่สามารถแสดงให้เห็นได้ว่าการให้ยากันชักในกรณีนี้ ช่วยลดอุบัติการณ์ของการชัก เพิ่มระยะเวลาการปลอดอาการชัก หรือเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตแก่ผู้ป่วยได้เลย ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ไม่แนะนำการให้ยากันชักแก่ผู้ป่วยเพื่อป้องกันตั้งแต่เมื่อยังไม่มีอาการ อย่างไรก็ตาม การศึกษาวิจัยต่างๆ ที่ได้มีการเผยแพร่นั้นไม่ได้ระบุรายละเอียดในประเด็นของการให้ยากันชักแก่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาร่วมในรูปแบบต่างๆ เช่น วิธีการผ่าตัด หรือ วิธีการฉายแสงเทคนิดรังสีพิกัดจุด ซึ่งถือเป็นแนวทางการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่ได้รับความนิยมในหลายสถาบัน

III. **โรคของหลอดเลือดดำ**Venous thromboembolic disease : จากสถิติพบว่ามีผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองจำนวนร้อยละ 20 ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคของหลอดเลือดดำVenous thromboembolic (VTE) disease ร่วมด้วย (28) และภาวะเลือดออกในสมองเมื่อมีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองนั้นจะพบได้น้อยสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมซึ่งแตกต่างกับผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma ที่พบภาวะเลือดออกในสมองได้บ่อย ดังนั้นการพิจารณาให้ยาป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองจึงต้องประเมินระหว่างความเสี่ยงกับประโยชน์ที่คาดว่าผู้ป่วยจะได้รับอย่างรอบคอบ แต่อย่างไรก็ตามยังพบมีผู้ป่วยกลุ่มนี้จำนวนมากที่สามารถรับยาป้องกันการแข็งตัวเลือดได้อย่างปลอดภัย (29) จากที่ได้มีรายงานไว้ว่าการเกิดโรค VTE กลับเป็นซ้ำนั้นมีโอกาสพบได้สูงถึงร้อยละ 40 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่ได้รับการรักษาด้วยเทคนิควิธี inferior vena cava filter เพียงอย่างเดียว(29) ดังนั้นประโยชน์ของการให้ยาป้องกันการแข็งตัวเลือดร่วมกับการรักษาด้วยเทคนิควิธี inferior vena cava filter ในผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่พบมีโรค VTE ร่วมด้วยจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปต่อไป

แนวทางการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

1. หลักในการพิจารณาประเมินผู้ป่วยโดยทั่วไป

แนวทางการดูแลรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยใหม่ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองควรพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆดังต่อไปนี้

(1) สภาวะสุขภาพของผู้ป่วยโดยรวม และระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยคะเน

(2) ขนาด จำนวน และตำแหน่งของก้อนเนื้องอกที่แพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางของผู้ป่วย

(3) การมีอาการแสดงทางระบบประสาทร่วมด้วยหรือไม่

(4) สภาวะของโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทส่วนกลางของผู้ป่วย ว่าสามารถควบคุมได้ หรือกำลังลุกลามเช่นกัน

(5) ผลข้างเคียงต่างๆ ที่มีโอกาสหรือคาดว่าจะเกิดขึ้นได้จากการรักษา

โดยอาจอาศัยระบบการแบ่งแยกผู้ป่วยโดยใช้ RTOG-RPA prognostic categories เพื่อคัดแยกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์โรคดี ปานกลาง หรือไม่ดี เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วยต่อไป

2. กลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี

สำหรับผู้ป่วยที่มีสภาวะสุขภาพทั่วไปที่ดี และพบว่ามีจำนวนของการแพร่กระจายของโรคมะเร็งสู่สมองเพียงตำแหน่งเดียวรวมทั้งสามารถควบคุมโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทส่วนกลางได้ หรือไม่มีโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทส่วนกลางเลย จะเรียกได้ว่าจัดอยู่ใน RPA Class I ซึ่งวิธีการรักษาที่ควรแนะนำให้แก่ผู้ป่วยคือ การผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกในสมองออก

ในขณะที่การศึกษาวิจัยแบบสุ่มไม่ได้มีขอบเขตการศึกษาจำกัดอยู่กับเฉพาะผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองเท่านั้น การศึกษาได้รวบรวมเอาผู้ป่วยโรคมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่มีโรคแพร่กระจายสู่สมองเอาไว้ด้วย ซึ่งผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อในสมองออกจะมีอัตราการรอดชีวิตที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายแสงบริเวณศีรษะทั้งหมดเพียงอย่างเดียว (31,32) ในกรณีของผู้ป่วยที่การผ่าตัดไม่สามารถเข้าถึงก้อนเนื้อในสมองได้อย่างปลอดภัย หรือกรณีที่ผู้ป่วยมีสภาวะสุขภาพไม่เหมาะสมที่จะเข้ารับการผ่าตัดสมองแล้วนั้น การรักษาด้วยวิธีการฉายแสงเทคนิครังสีพิกัดจุดถือว่าเป็นทางเลือกที่เหมาะสม (33,34)

ในกรณีของผู้ป่วยที่มีสุขภาพดีและมีตำแหน่งของการแพร่กระจายสู่สมองจำนวนจำกัด (ไม่เกิน 3 จุด) นั้น ประโยชน์ของการเพิ่มการฉายแสงบริเวณสมองทั้งหมดภายหลังจากการรักษาเฉพาะตำแหน่ง เช่นการผ่าตัดหรือการฉายรังสีเทคนิคพิกัดจุดนั้นยังไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน (34-40) เนื่องจากการศึกษาวิจัยแบบสุ่มได้พบว่าการเพิ่มการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดตามหลังการผ่าตัดหรือการฉายรังสีพิกัดจุดในสมองนั้นมีประโยชน์ในด้านการควบคุมโรคที่ดีขึ้นแต่ไม่สามารถแสดงประโยชน์ในด้านการรอดชีวิตโดยรวมได้ (34-40) ในขณะเดียวกันผลกระทบของการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดต่อความสามารถในด้านการเรียนรู้และจดจำของสมองนั้นยังซับซ้อนและไม่ชัดเจนอีกเช่นกัน คือ ขณะที่มีหลายการศึกษาวิจัยได้แสดงให้เห็นว่า ความสามารถในการเรียนรู้และจดจำของสมองในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดนั้นจะเสื่อมลงเนื่องจากโรคมะเร็งที่แพร่ในสมองได้ลุกลามดำเนินต่อไป (35-39) แต่ยังมีบางการศึกษาที่สรุปว่าการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดทำให้ความสามารถในการเรียนรู้และจดจำของสมองในผู้ป่วยลดลง(40) จึงอาจกล่าวได้ว่า การฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะมีความสามารถในการเรียนรู้และจดจำของสมองเสื่อมลง แต่ในขณะเดียวกันก็เห็นได้ชัดว่าโรคมะเร็งที่แพร่ในสมองของผู้ป่วยเอง หากมีการลุกลามไปควบคุมไม่ได้ก็จะทำให้ ความสามารถในการเรียนรู้และจดจำของสมองของผู้ป่วยเสื่อมลงได้เช่นเดียวกัน

ด้วยเหตุผลที่ว่าระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองบางรายจะยาวนานกว่าระยะเวลาการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆ เช่น มะเร็งปอด ที่มีโรคแพร่กระจายสู่สมอง ซึ่งถือว่าเป็นผู้ป่วยส่วนมากที่อยู่ในการศึกษาทางคลินิกต่างๆ ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องของโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมอง จึงทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองมีความเสี่ยงที่จะได้รับผลเสียของการเกิดโรคในสมองลุกลามหรือกลับเป็นซ้ำ และด้วยเหตุผลนี้เองที่ช่วยบ่งบอกว่าผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองจะได้รับประโยชน์จากการควบคุมโรคไม่ให้ลุกลามต่อไปอย่างมาก แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคมะเร็ง

เต้านมแพร่กระจายสู่สมองนี้ยังคงมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวต่อระบบการเรียนรู้และจดจำของสมองจากการรักษาดังได้กล่าวไปข้างต้น

เมื่อพิจารณาถึงประเด็นที่ว่า หากปราศจากการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดแล้ว จะส่งผลให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำภายในสมองสูงขึ้นแล้วนั้น ในทางปฏิบัติของบางสถาบันจึงพิจารณาเลือกที่จะให้การฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดนี้แก่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองในจำนวนที่น้อยกว่า 4 ตำแหน่ง และปราศจากรอยโรคแพร่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมอง ด้วยวิธีการฉายรังสีเทคนิครังสีพิกัดจุดร่วมกับการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด แม้จะตระหนักดีว่าวิธีการนี้อาจจะยังไม่ใช่วิธีมาตรฐานที่ยอมรับกันโดยทั่วไป เนื่องจากว่ายังขาดข้อมูลในส่วนของประโยชน์ทางด้านการรอดชีวิต ของการเพิ่มการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด ซึ่งจากการศึกษาพบว่าไม่ได้เพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมให้แก่ผู้ป่วย ประกอบกับความกังวลในเรื่องของผลข้างเคียงต่อระบบการเรียนรู้และจดจำของสมอง วิธีการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ด้วยการฉายรังสีพิกัดจุดเพียงอย่างเดียวจึงเป็นอีกแนวทางหนึ่งที่สามารถพิจารณาเลือกให้แก่ผู้ป่วยได้ในบางราย ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่ได้รับทราบข้อมูลโดยละเอียดทั้งหมดอย่างเข้าใจดีและสามารถกลับมารับการตรวจเพื่อติดตามและเฝ้าระวังได้ครบทั้งทางคลินิกและทางภาพถ่ายทางรังสี

ในกรณีที่วิธีการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อในสมองออกเป็นทางเลือกหนึ่งที่สามารถทำได้ การพิจารณาให้รังสีรักษาเทคนิคพิกัดจุด แล้วตามด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อในสมองออก โดยไม่ให้การฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด ก็เป็นวิธีการรักษาที่แสดงให้เห็นผลที่ดี แต่ยังคงต้องการข้อมูลที่น่าเชื่อถือเพิ่มเติมเพื่อยืนยันจากการศึกษาวิจัยทางคลินิกต่อไป

3. กลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี

สำหรับผู้ป่วยที่มีสภาวะสุขภาพทั่วไปไม่ดี หรือมีการดำเนินของโรคเชิงระบบที่ลุกลามอย่างรวดเร็ว (จัดอยู่ใน RPA Class III หรือ Class II ในบางกรณี) ที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองแล้ว จะไม่แนะนำให้ผู้ป่วยรักษาด้วยการผ่าตัด และ/หรือการฉายรังสีเทคนิครังสีพิกัดจุด แม้ว่าผู้ป่วยจะมีจำนวนของการแพร่กระจายของโรคมะเร็งในสมองที่จำกัดไม่เกิน 3 ตำแหน่งก็ตาม โดยในกรณีดังกล่าวนี้วิธีการรักษาที่ผู้ป่วยส่วยใหญ่ควรได้รับ คือ การฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด

อย่างไรก็ตาม วิธีการรักษาด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกที่แพร่กระจายสู่สมองออกอาจจะพิจารณาได้ในบางสถานการณ์จำเพาะ ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีที่ก้อนเนื้องอกในสมองมีขนาดใหญ่ หรือทำให้ผู้ป่วยแสดงอาการผิดปกติต่างๆ อันเป็นผลจากก้อนเนื้องอกกดเบียดสมอง ยิ่งไปกว่านั้นยังมีบางสถานการณ์ที่อาจจำเป็นต้องเริ่มต้นด้วยการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด เพื่อหลีกเลี่ยงการรักษาเชิงระบบที่ล่าช้าได้ ทั้งนี้โดยทั่วไปแล้วจะหลีกเลี่ยงการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดพร้อมกัน เนื่องจากมีโอกาสทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สูงขึ้นแก่ผู้ป่วยได้ ยกตัวอย่างกรณีการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด เช่น กรณีที่ผู้ป่วยมีการดำเนินของโรคภายนอกสมองลุกลามอย่างรวดเร็ว ขณะเดียวกันก้อนเนื้องอกที่แพร่กระจายสู่สมองก็มีขนาดเล็กและผู้ป่วยไม่ได้แสดงอาการผิดปกติทางสมองและระบบประสาทใดๆ ดังนั้นการเริ่มต้นด้วยการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดจึงเหมาะสมกับสถานการ์นี้ อย่างไรก็ตามการรักษาเชิงประคับประคองควบคู่ไปกับวิธีการรักษาต่างๆ ถือเป็นแนวทางที่เหมาะสมและควรเป็นหนึ่งในประเด็นที่ได้มีการให้ข้อมูลและหารือกับผู้ป่วยด้วย

วิธีการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางที่มีโรคกลับเป็นซ้ำหรือลุกลามดำเนินต่อไป

1. **รังสีรักษา** สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองมีการกลับเป็นซ้ำภายหลังจากได้รับการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดแล้ว หนึ่งในทางเลือกสำหรับการรักษาคือ การใช้รังสีรักษาเทคนิครังสีพิกัดจุดโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ผู้ป่วยมีก้อนเนื้องอกที่แพร่กระจายในสมองในปริมาตรที่จำกัด มีขนาดไม่ใหญ่จนเกินไป (41) ส่วนในกรณีผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองกลับเป็นซ้ำ ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีเทคนิครังสีพิกัดจุดเพียงอย่างเดียวนั้น ทางเลือกสำหรับวิธีการรักษามีได้ทั้งการพิจารณาให้การฉายรังสีพิกัดจุดเพียงอย่างเดียวอีกครั้ง หรือการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดก็ได้ ซึ่งจะขึ้นอยู่กับลักษณะของก้อนเนื้องอกในสมอง รวมทั้งจำนวนและขนาดของก้อนเนื้องอกด้วย

สำหรับผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองกลับเป็นซ้ำภายหลังจากได้รับการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดแล้วนั้น การพิจารณาให้ผู้ป่วยรับการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดอีกเป็นครั้งที่สอง อาจเป็นทางเลือกหนึ่งได้แม้ว่าจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทของผู้ป่วยจากการฉายรังสีซ้ำเป็นครั้งที่สองได้ แนวทางการรักษานี้เหมาะกับบางสถานการณ์ยกตัวอย่างเช่น กรณีของผู้ป่วยที่มีจำนวนของก้อนเนื้องอกในสมองมากมายกระจายทั่วไปจนแทบนับไม่ถ้วน ประกอบกับมีช่วงระยะเวลาของการปลอดโรคกลับเป็นซ้ำหลังการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดครั้งแรกที่ค่อนข้างยาวนาน (42)

2. **วิธีการรักษาโดยการให้ยาเพื่อรักษาเชิงระบบ** การรักษาโดยการให้ยาเพื่อรักษาเชิงระบบอาจเป็นแนวทางที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยบางรายที่แม้จะมีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองแต่ไม่แสดงอาการทางสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีโรคมะเร็งภายนอกสมองลุกลามดำเนินต่อไปร่วมด้วย รวมทั้งกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคมะเร็งที่แพร่กระจายสู่สมองลุกลามดำเนินต่อไปแม้จะได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีเทคนิคต่างๆ อย่างครบถ้วนเหมาะสมแล้วก็ตาม ในการเลือกวิธีการรักษาด้วยยาชนิดต่างๆเพื่อรักษาเชิงระบบนั้นต้องพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆ ดังต่อไปนี้ การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับมาก่อนหน้า ชนิดของเนื้องอกมะเร็งของผู้ป่วยและสภาวะของโรคมะเร็งภายนอกสมอง โดยทั่วไปแล้วการตอบสนองของก้อนเนื้องอกมะเร็งต่อยาเคมีบำบัดจะถือว่าเป็นเครื่องวัดการตอบสนองต่อการรักษาที่สำคัญกว่าความสามารถของตัวยาในการแทรกซึมผ่านเยื่อหุ้มสมอง

ในปัจจุบันข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองด้วยยาเพื่อรักษาเชิงระบบนั้นยังมีจำนวนจำกัด อีกทั้งปัจจุบันยังไม่มียาชนิดใดที่ได้รับการอนุมัติรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยใหม่โรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองหรือที่มีโรคกลับเป็นซ้ำ

2.1 **ฮอร์โมนบำบัด** มีรายงานชนิด case report ที่ได้รับการตีพิมพ์เกี่ยวกับฮอร์โมนบำบัดหลายชนิดว่าใช้ได้ผลในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองได้ทั้งชนิดที่กระจายสู่เนื้อเยื่อสมองและชนิดที่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมองได้แก่ ยาtamoxifen, ยาmegestrol acetate และยากลุ่ม aromatase inhibitors ชนิดต่างๆ (43-45)

2.2 **ยาเคมีบำบัด** แม้ว่าจะมียาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมจำนวนไม่มากนักที่สามารถแทรกซึมผ่านเยื่อหุ้มสมองเข้าสู่เนื้อเยื่อสมองได้ อันได้แก่ ยาcyclophosphamide, fluorouracil, methotrexate, vincristine และ adriamycin ซึ่งมีการศึกษาพบว่ายาเหล่านี้สามารถรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองได้ผล ซึ่งอธิบายได้ว่าเป็นผลมาจากความสามารถในการแทรกซึมผ่านผนังหลอดเลือดที่หล่อเลี้ยงก้อนเนื้องอกที่เพิ่มขึ้นนั่นเอง (46,47) จากรายงานการศึกษาหนึ่งในยุคแรกที่ได้รวบรวมผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม

จำนวน 100 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลากหลายสูตรแตกต่างกัน พบว่ามีอัตราการตอบสนองจากการรักษาสูงถึงร้อยละ 50 และมีระยะเวลาเฉลี่ยของการควบคุมโรคนาน 7 เดือน (48) แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนหน้า ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในยุคปัจจุบันนั้นจะเห็นว่าผู้ป่วยส่วนมากมักได้รับการรักษาต่างๆ มาก่อนหน้ามากมาย โดยพบว่าในการศึกษานี้นั้น มีผู้ป่วยไม่ถึงร้อยละ 10 ที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดเสริมมาก่อน และประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดสำหรับการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายมาก่อนเลย

ยาเคมีบำบัดชนิดอื่นๆ ที่ได้มีการศึกษาวิจัยในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมอง ได้แก่ ยา capecitabine, temozolomide, etoposide และยาในกลุ่ม platinums (49-54) และมียาเคมีบำบัดอีกหลายชนิดที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยทางคลินิก ได้แก่ ยา patupilone, sagopilone, irinotecan และ liposomal doxorubicin

2.3 **ยาในกลุ่ม** Targeted agents ยาในกลุ่มนี้ที่มีรายงานการศึกษาว่าสามารถใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองได้ผลดี ได้แก่ ยาlapatinib, bevacizumab รวมทั้งยาชนิดอื่นๆ ที่จัดอยู่ในกลุ่มเดียวกัน มีสองรายงานการศึกษาทางคลินิกชนิด prospective, single-arm ที่ได้ทำการศึกษาวิจัยการใช้ยา lapatinib ซึ่งเป็นยาชนิดรับประทานที่มีขนาดโมเลกุลเล็กและออกฤทธิ์ในการยับยั้งทั้ง epidermal growth factor receptor (EGFR) และ HER2 ในผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองกลับเป็นซ้ำ (55,56) พบว่า แม้จะมีผู้ป่วยบางรายที่สามารถควบคุมโรคได้เป็นระยะเวลายาวนานก็ตาม แต่อัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาlapatinibเพียงอย่างเดียวก็ไม่ได้สูงนัก และหนึ่งในสองของรายงานการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 50 ราย ที่ได้รับยา lapatinib ร่วมกับยาเคมีบำบัด capecitabine หลังจากพบว่ามีโรคลุกลามดำเนินต่อไปหลังจากการให้ยา lapatinib เพียงอย่างเดียว (56) และในผู้ป่วยจำนวน 50 รายนี้เอง พบว่ามีผู้ป่วย 10 ราย (คิดเป็นร้อยละ 20) ที่ยังมีการตอบสนองต่อการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่ลุกลามดำเนินต่อไปได้อีก รวมทั้งสามารถควบคุมโรคภายนอกสมองในบริเวณต่างๆได้อีกด้วย แม้ว่าผลการศึกษาจะน่าสนใจ แต่แน่นอนว่ายังคงต้องการการศึกษาวิจัยทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลการศึกษาต่อไป

เป็นที่น่าสนใจจากรายงานการศึกษาวิจัยทางคลินิกชนิด Phase III ซึ่งได้เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาเคมีบำบัด capecitabine เพียงอย่างเดียวกับการใช้ยาเคมีบำบัด capecitabine ร่วมกับยา lapatinib ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมชนิด HER2-positive ที่มีโรคแพร่กระจายสู่สมอง พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา 2 ชนิดร่วมกันมีจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคในสมองลุกลามดำเนินต่อไปน้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัด capecitabine เพียงอย่างเดียว (จำนวนผู้ป่วย 4 ราย ต่อ 13 รายตามลำดับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาจากรายงานนี้บ่งชี้ว่า ยา lapatinib น่าจะมีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองได้ (57,58) นอกจากนั้นแล้ว ข้อมูลที่ได้จากโครงการ Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) ซึ่งมีผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองที่มีโรคในสมองลุกลามดำเนินต่อไปเข้าร่วมโครงการ 138 ราย ซึ่งในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัด capecitabine มาก่อนหน้ารวมอยู่ด้วย พบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาคิดเป็นร้อยละ 18 (59) ปัจจุบันยังมีอีกหลายโครงการที่กำลังทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา lapatinib ในการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งยังคงต้องติดตามผลการศึกษากันต่อไป

ก่อนหน้านี้ผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองจะถูกคัดออกจากการศึกษาวิจัยในเรื่องของประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม antiangiogenic agents ในการรักษาโรคมะเร็งด้วยเหตุผลในเรื่องของความเป็นไปได้ในการเกิด

ภาวะเลือดออกในสมอง แต่ภายหลังจากที่ยา bevacizumab ซึ่งเป็นหนึ่งในยากลุ่ม antiangiogenic agents ชนิด monoclonal antibody ที่ออกฤทธิ์จับกับ vascular endothelial growth (VEGF) ได้รับการอนุมัติและยอมรับให้ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งสมองชนิด glioblastoma ได้แล้ว จึงทำให้มีผู้ให้ความสนใจที่จะศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม antiangiogenic agents ในการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองด้วย

ข้อมูลจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer รายงานว่าการเกิดเลือดออกจากการให้ยาในกลุ่ม antiangiogenic agents พบได้น้อย และยังถือเป็นข้อมูลที่ช่วยสนับสนุนให้มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม (60) บนพื้นฐานของการเฝ้าระวังถึงความปลอดภัยร่วมไปด้วย

ปัจจุบันนี้การศึกษาวิจัยชนิด Phase II ของการใช้ยา bevacizumab ร่วมกับยาเคมีบำบัด carboplatin สำหรับกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองที่มีโรคลุกลาม (61) ซึ่งยังคงต้องติดตามผลการศึกษากันต่อไป นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา bevacizumab ในการรักษาภาวะ radiation necrosis ของสมอง (62,63) ที่กำลังดำเนินอยู่และน่าติดตามผลกันต่อไปเช่นกัน สำหรับยาอื่นๆที่อยู่ในกลุ่ม targeted agents ที่มีแนวโน้มว่าจะมีบทบาทในการรักษาโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองต่อไปในอนาคต ได้แก่ ยากลุ่ม poly (ADP-Ribose) polymerase (PARP) inhibitors, ยากลุ่ม histone deacetylase (HDAC) inhibitors และยากลุ่ม small molecule inhibitors of HER2 and/or VEGFR

ภาวะโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง

แม้ว่าปัจจุบันการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมที่มีโรคแพร่กระจายสู่เนื้อเยื่อสมองจะมีแนวโน้มที่ดีขึ้นกว่าในยุคก่อน แต่ข้อมูลย้อนหลังในช่วง 10 ปี ที่ผ่านมาการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายลุกลามสู่เยื่อหุ้มสมองยังไม่มีแนวโน้มที่ดีขึ้น แต่ข้อมูลที่มีอยู่สามารถช่วยแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมองออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม poor-risk และกลุ่ม good-risk เพื่อใช้ประกอบการพิจารณาเลือกแนวทางในการรักษาที่เหมาะสมให้แก่ผู้ป่วย (64) โดยลักษณะของกลุ่ม poor-risk ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสภาวะสุขภาพไม่ดี ตรวจพบมีความบกพร่องในการทำงานของระบบประสาท รอยโรคมะเร็งที่แพร่กระจายในสมองมีขนาดใหญ่ ตรวจพบมีภาวะ encephalopathy และมีสภาวะโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทที่ลุกลามดำเนินอยู่ ส่วนลักษณะของกลุ่ม good-risk ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีสภาวะสุขภาพดี มีการทำงานของระบบประสาทที่ปกติ และมีสภาวะโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทที่ควบคุมได้และไม่ลุกลาม

การรักษาที่แนะนำสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม poor-risk คือ การฉายรังสีในบริเวณที่มีรอยโรคขนาดใหญ่ เพื่อประคับประคองและบรรเทาอาการ ส่วนการรักษาที่พิจารณาสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่จัดอยู่ในกลุ่ม good-risk คือ การให้ยาเคมีบำบัดเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มไขสันหลังหรือเข้าสู่ช่องภายในสมอง และสูตรยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ในกรณีนี้ คือยา cytarabine ในรูปแบบของการให้ยาแบบ sustained release โดยขนาดยาที่ใช้คือ 50 mg (fixed dose) เดือนละ 2 ครั้ง ตามด้วยการลดจำนวนการให้ยาลงเหลือเดือนละ 1 ครั้ง (65,66) นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาของยาอื่นๆ ในรูปแบบของ case reports รวมทั้งการศึกษาขนาดเล็กต่างๆ ที่พบว่าสามารถใช้ได้ผลสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่เยื่อหุ้มสมอง ได้แก่ ยา methotrexate ขนาดสูง, ยา capecitabine, ยาirinotecan, ยา กลุ่มaromatase inhibitors และยา tamoxifen (67,68) สำหรับกรณีผู้ป่วยแสดงอาการ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย และอยู่ในภาวะสับสน ควรคำนึงและเฝ้าระวังว่าผู้ป่วยอาจมีความดันภายในกะโหลกศีรษะสูง ดังนั้นในกรณีนี้การพิจารณาทำหัตถการ ventriculoperitoneal shunt เพื่อ

ลดความดันภายในกะโหลกศีรษะและบรรเทาอาการให้แก่ผู้ป่วยอาจได้ประโยชน์(69)

บทสรุปและข้อแนะนำ

ปัจจุบันแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมแพร่กระจายสู่สมองยังคงมีหลายประเด็นที่ต้องการการศึกษาเพิ่มเติม

- โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยที่มีภาวะของโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทที่สามารถควบคุมได้ไม่ลุกลาม รวมทั้งตรวจพบมี human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive หรือมี estrogen receptor positive มีแนวโน้มที่จะมีระยะเวลาการรอดชีวิตที่ยาวนาน ดังนั้นจึงมีความพยายามอย่างมากที่จะให้การรักษาต่างๆ แก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้
- แนวทางในการรักษาเพื่อบรรเทาอาการต่างๆ ของผู้ป่วยที่มีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมอง ได้แก่ การควบคุมภาวะสมองบวมบริเวณรอบก้อนเนื้องอกและภาวะความดันภายในกะโหลกศีรษะสูงด้วยยากลุ่ม corticosteroids การรักษาและป้องกันอาการชักเกร็งกระตุก รวมถึงการรักษาและป้องกัน venous thromboembolic disease ด้วย

การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยโดยอาศัยการพิจารณาด้วยระบบของ The Radiation Therapy Oncology Group Recursive Partitioning Analysis (RTOG-RPA) ออกเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีและไม่ดีนั้น แม้ว่าจะถือได้ว่าเป็นแนวทางที่เหมาะสมที่สุดในการพิจารณา เลือกวิธีการรักษาให้แก่ผู้ป่วย แต่ RPA scores ก็ยังมีข้อจำกัด โดยเฉพาะสำหรับผู้ป่วยที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม RPA Class II

I. **กลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ดี** :

- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคมะเร็งที่แพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางเพียง 1 ตำแหน่งและอยู่ในบริเวณที่สามารถผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอกออกได้อย่างปลอดภัยนั้น การรักษาที่แนะนำคือ การผ่าตัดเอาก้อนเนื้องงอกออก (Grade 1B) ส่วนการให้รังสีรักษาเทคนิครังสีพิกัดจุดจะเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ตำแหน่งของก้อนเนื้องอกไม่สามารถผ่าตัดออกได้อย่างปลอดภัยหรือสำหรับผู้ป่วยที่มีปัญหาทางสุขภาพอื่นๆ ที่ไมาสามารถเข้ารับการผ่าตัดได้
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคที่แพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางมากกว่า 1 ตำแหน่ง แต่มีจำนวนจำกัด (โดยทั่วไปคือ 2-3 ตำแหน่ง) การรักษาจะพิจารณาเป็นรายบุคคลโดยอาศัยปัจจัยต่างๆ ประกอบการพิจารณา ได้แก่ ขนาดและตำแหน่งของก้อนเนื้องอก ลักษณะทางชีววิทยาของก้อนเนื้องอก รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากการรักษา โดยทั่วไปแล้วแนวทางการรักษาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ การให้รังสีรักษาบริเวณสมองทั้งหมด ตามด้วยการให้รังสีพิกัดจุดในบริเวณตำแหน่งของก้อนเนื้องอก เนื่องจากหากพิจารณาไม่ให้รังสีรักษาบริเวณสมองทั้งหมดแล้ว ผู้ป่วยจะมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคกลับเป็นซ้ำในบริเวณสมองตามมาได้อีก ทางเลือกอื่นในการรักษาสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้แก่ การผ่าตัดหากสสามารถทำได้อย่างปลอดภัย ซึ่งส่วนใหญ่มักพิจารณาให้รังสีรักษาบริเวณสมองทั้งหมด หรือ การให้รังสีพิกัดจุดตามหลังการผ่าตัด หรือแม้แต่การพิจารณาให้รังสีพิกัดจุดเพียงอย่างเดียว ก็อาจทำได้เช่นกัน และเนื่องจากว่าข้อมูลของกรณีสำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้นั้น การให้รังสีรักษาบริเวณสมองทั้งหมดไม่ได้แสดงให้เห็นประโยชน์ในด้านการเพิ่มการรอดชีวิตโดยรวม ดังนั้นหากจะเลือกให้ รังสีรักษาบริเวณสมองทั้งหมดเพียงอย่างเดียวแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการหารือและพิจารณาทบทวนถึงสมดุลระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับอย่างเหมาะสมเสียก่อน
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่ระบบประสาทส่วนกลางหลายตำแหน่งและมีจำนวนมากกว่า 4 ตำแหน่งแล้ว จะแนะนำให้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด (Grade 1B) ส่วนการ

พิจารณาให้รังสีพิกัดจุดตามหลังการให้การฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมดแก่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจพิจารณาทำได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีแนวโน้มของการพยากรณ์โรคที่ดีและมีรอยโรคที่เหลืออยู่ในจำนวนที่จำกัด

II. **กลุ่มผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี**:

ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคมะเร็งแพร่กระจายสู่สมองที่มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ได้แก่ การมีสภาวะสุขภาพที่ไม่ดี หรือการมีโรคมะเร็งภายนอกระบบประสาทส่วนกลางที่ลุกลามและดำเนินไปอย่างรวดเร็ว โดยทั่วไปจะแนะนำให้รับการรักษาเพื่อบรรเทาอาการทางระบบประสาทด้วยการฉายรังสีบริเวณสมองทั้งหมด (Grade 1B) ร่วมกับพิจารณาให้การรักษาเชิงประคับประคอง

REFERENCES

1. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol 2004; 22:2865.
2. Tsukada Y, Fouad A, Pickren JW, Lane WW. Central nervous system metastasis from breast carcinoma. Autopsy study. Cancer 1983; 52:2349.
3. Lin NU, Winer EP. Brain metastases: The HER2 paradigm. Clin Cancer Res 2007; 13:1648.
4. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. Cancer 2008; 113:2638.
5. Yerushalmi R, Woods R, Kennecke H, et al. Patterns of relapse in breast cancer: changes over time. Breast Cancer Res Treat 2010; 120:753.
6. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004; 16:345.
7. Slimane K, Andre F, Delaloge S, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol 2004; 15:1640.
8. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Price KN, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Ann Oncol 2006; 17:935.
9. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. Breast Cancer Res 2007; 9:R4.
10. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN, Blumenschein GR. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. Cancer 1979; 44:1913.

11. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Lee SY, et al. Results of whole brain radiotherapy in patients with brain metastases from breast cancer: a retrospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:810.
12. Melisko ME, Moore DH, Sneed PK, et al. Brain metastases in breast cancer: clinical and pathologic characteristics associated with improvements in survival. J Neurooncol 2008; 88:359.
13. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. Ann Oncol 2008; 19:1242.
14. Park YH, Park MJ, Ji SH, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer patients. Br J Cancer 2009; 100:894.
15. Tham YL, Sexton K, Kramer R, et al. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. Cancer 2006; 107:696.
16. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. Cancer 2003; 97:2972.
17. Gori S, Rimondini S, De Angelis V, et al. Central Nervous System Metastases in HER-2 Positive Metastatic Breast Cancer Patients Treated with Trastuzumab: Incidence, Survival, and Risk Factors. Oncologist 2007; 12:766.
18. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, et al. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. Breast 2006; 15:219.
19. Eichler AF, Kuter I, Ryan P, et al. Survival in patients with brain metastases from breast cancer: the importance of HER-2 status. Cancer 2008; 112:2359.
20. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. Ann Oncol 2009; 20:621.
21. Nam BH, Kim SY, Han HS, et al. Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. Breast Cancer Res 2008; 10:R20.
22. Le Scodan R, Massard C, Mouret-Fourme E, et al. Brain metastases from breast carcinoma : validation of the radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis classification and proposition of a new prognostic score. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69:839.
23. Gaspar LE, Scott C, Murray K, Curran W. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:1001.
24. Videtic GM, Adelstein DJ, Mekhail TM, et al. Validation of the RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for small-cell lung cancer-only brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:240.

25. Ruderman NB and Hall TC. Use of Glucocorticoids in the Palliative Treatment of Metastatic Brain Tumors. Cancer 1965; 18:298.
26. Schiff D. Pneumocystis pneumonia in brain tumor patients: risk factors and clinical features. J Neurooncol 1996; 27:235.
27. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000; 54:1886.
28. Sawaya R, Zuccarello M, Elkalliny M, Nishiyama H. Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. J Neurooncol 1992; 14:119.
29. Schiff D and DeAngelis LM. Therapy of venous thromboembolism in patients with brain metastases. Cancer 1994; 73:493.
30. Lin NU and Ramakrishna NR. Brain Metastases. In: Disease of the Breast, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M and Osborne, CK (Eds), 2009, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. p.979.
31. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322:494.
32. Noordijk EM, Vech, CJ, Haaxma-Reiche H, 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.
33. O'Neil, BP, Iturria NJ, Link MJ, et al. A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 55:1169.
34. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, 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 randomised trial. Lancet 2004; 363:1665.
35. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. JAMA 1998; 280:1485.
36. Mueller RP, Soffietti R, Abacioglu MU, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of 1-3 cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study (abstract #2008). J Clin Oncol 2009; 27:2008. (Available online at http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view &confID=65&abstractID=34351, accessed December 3, 2009).

37. Aoyama H, Shirato H, Tago M, 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.
38. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68:1388.
39. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. J Clin Oncol 2007; 25:1260.
40. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, 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.
41. Bhatnagar AK, Flickinger JC, Kondziolka D and Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for four or more intracranial metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64:898.
42. Cooper JS, Steinfeld AD and Lerch IA. Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. Radiology 1990; 174:883.
43. Stewart DJ, Dahrouge S. Response of brain metastases from breast cancer to megestrol acetate: a case report. J Neurooncol 1995; 24:299.
44. Salvati M, Cervoni L, Innocenzi G and Bardella L. Prolonged stabilization of multiple and single brain metastases from breast cancer with tamoxifen. Report of three cases. Tumori 1993; 79:359.
45. Madhup R, Kirti S, Bhatt ML, et al. Letrozole for brain and scalp metastases from breast cancer--a case report. Breast 2006; 15:440.
46. Lin NU, Bellon JR, Winer EP, et al. CNS metastases in breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22:3608.
47. Boogerd W, Dalesio O, Bais EM and van der Sande JJ. Response of brain metastases from breast cancer to systemic chemotherapy. Cancer 1992; 69:972.
48. Rosner D, Nemoto T and Lane WW. Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. Cancer 1986; 58:832.
49. Friedman HS, Evans B and Reardon DA. Phase II trial of temozolomide for patients with progressive brain metastases (abstract #408). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:102.
50. Siena S, Landonio G and Beaietta E. Multicenter phase II study of temozolomide therapy for brain metastasis in patients with malignant melanoma, breast cancer, and non-small cell lung cancer (abstract #407). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:407.

51. Trudeau ME, Crump M, Charpentier D, et al. Temozolomide in metastatic breast cancer (MBC): a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada - Clinical Trials Group (NCIC-CTG). Ann Oncol 2006; 17:952.
52. Rivera E, Meyers C, Groves M, et al. Phase I study of capecitabine in combination with temozolomide in the treatment of patients with brain metastases from breast carcinoma. Cancer 2006; 107:1348.
53. Franciosi V, Cocconi G, Michiara M, et al. Front-line chemotherapy with cisplatin and etoposide for patients with brain metastases from breast carcinoma, nonsmall cell lung carcinoma, or malignant melanoma: a prospective study. Cancer 1999; 85:1599.
54. Christodoulou C, Bafaloukos D, Linardou H, et al. Temozolomide (TMZ) combined with cisplatin (CDDP) in patients with brain metastases from solid tumors: a Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Phase II study. J Neurooncol 2005; 71:61.
55. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26:1993.
56. Lin NU, Dieras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. Clin Cancer Res 2009; 15:1452.
57. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006; 355:2733.
58. Geyer CE, Martin A, Newstat B, et al. Lapatinib (L) plus capecitabine (C) in HER2+ advanced breast cancer (ABC): updated efficacy and biomarker analysis (abstract #1035). J Clin Oncol 2007; 25:40s. (Available online at http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/1035, accessed December 3, 2009).
59. Boccardo F, Kaufman B, Baselga ,J, et al. Evaluation of lapatinib (Lap) plus capecitabine (Cap) in patients with brain metastses (BM) from HER2+ breast cancer (BC) enrolled in the Lapatinib Expanded Access Program (LEAP) and French Authorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (abstract #1094). J Clin Oncol 2008; 26:1094.
60. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of Bevacizumab in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. J Clin Oncol 2009; 27:5255.
61. Carboplatin and Bevacizumab for Progressive Breast Cancer Brain Metastases. Available online at http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01004172, accessed December 3, 2009.
62. Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67:323.
63. Wong ET, Huberman M, Lu XQ and Mahadevan A. Bevacizumab reverses cerebral radiation necrosis. J Clin Oncol 2008; 26:5649.

64. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines are available online at www.nccn.org.
65. Jaeckle KA, Phuphanich S, Bent MJ, et al. Intrathecal treatment of neoplastic meningitis due to breast cancer with a slow-release formulation of cytarabine. Br J Cancer 2001; 84:157.
66. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. Clin Cancer Res 1999; 5:3394.
67. Lassman AB, Abrey LE, Shah GD, et al. Systemic high-dose intravenous methotrexate for central nervous system metastases. J Neurooncol 2006; 78:255.
68. Fisher R and DeAngelis LM. Leptomeningeal Metastasis. In: Diseases of the Breast, Harris, JR, Lippman, ME, Morrow, M and Osborne, CK (Eds), 2009, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. p.1001.
69. Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH and DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. Neurology 2005; 64:1625.