

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากการรักษาด้วย เคมีบำบัดและรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็ง

จิรวดี สติത്യเรืองศักดิ์*
อรุณี เดชาพันธ์กุล

Neurological Complications of Chemotherapy and Radiotherapy in Cancer Patients.

Chirawadee Sathitruangsak, Arunee Dechaphunkul

Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand.

*E-mail: sjirawadee@gmail.com

Songkla Med J 2014;32(4):259-270

บทคัดย่อ:

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในการดูแลรักษาผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งการรักษาอาจส่งผลกระทบต่อทั้งระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลายได้ ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่ชัด เมื่อผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวอาจส่งผลให้ต้องลดขนาดยาหยุดการรักษาและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง เนื่องจากการรักษาภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทนี้ได้ผลไม่ดี การรีบให้การวินิจฉัยและหยุดปัจจัยที่เป็นสาเหตุเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความเสียหายต่อระบบประสาทอย่างถาวรจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง

คำสำคัญ: ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท, มะเร็ง, ยาเคมีบำบัด, รังสีรักษา

Abstract:

Neurological complications of chemotherapy and radiotherapy are common problems in oncology practice. They can affect the central nervous system and/or the peripheral nervous system. The pathogenesis and pathophysiology of these complications are not fully understood. The consequences of these complications include dose-limiting, permanent discontinuation of treatment, and substantial reduction in patients' quality of life. Due to effective treatments for therapy-induced neurotoxicity are still limited, early awareness of neurological complications is important to prevent permanent damage

Keywords: cancer, chemotherapy, neurological complication, radiotherapy

บทนำ

ผลกระทบทางระบบประสาทจากการรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยและมีความรุนแรงแตกต่างกัน ภาวะบางอย่างสามารถหายได้เอง แต่ในบางภาวะอาจรุนแรงจนกระทั่งเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ยังมีอาการและอาการแสดงที่หลากหลาย ซึ่งอาจจะเกิดในขณะที่ได้รับการรักษามะเร็งหรือหลังเสร็จสิ้นการรักษาเป็นเวลานานหลายปีก็ได้ ซึ่งในปัจจุบันการรักษามะเร็งมีการพัฒนาไปอย่างมากทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น เป็นผลให้พบการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาบ่อยขึ้น^{1,2} นอกจากนี้ในปัจจุบันผู้ป่วยมะเร็งมักจะได้รับ การรักษาแบบสหสาขาพร้อมกัน ซึ่งทำให้มีผลข้างเคียงรุนแรงขึ้นได้^{3,4}

การรักษามะเร็งด้วยยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษา มีผลกระทบโดยตรงต่อระบบประสาทหรือผลข้างเคียงโดยอ้อมต่อระบบสารสื่อประสาท รวมไปถึงหลอดเลือดของระบบประสาท ทำให้ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงได้หลากหลายและอาการอาจจะเหมือนกับผลข้างเคียงจากก้อนมะเร็งเอง เช่น ก้อนมะเร็งกดเบียดหรือลุกลามระบบประสาท มะเร็งกลับเป็นซ้ำ มะเร็งระยะแพร่กระจายหรือ paraneoplastic syndrome เป็นต้น การวินิจฉัยภาวะดังกล่าวจึงมีความสำคัญเนื่องจากมีการรักษาที่แตกต่างกัน การหยุดหรือปรับลดขนาดของยาเคมีบำบัดที่เป็นสาเหตุจะช่วยป้องกันผลข้างเคียงในระยะยาวได้⁴⁻⁸

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัดมีผลกระทบต่อทั้งระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย การป้องกันและการวินิจฉัยตั้งแต่ระยะแรกจะช่วยหลีกเลี่ยงผลกระทบต่อระบบประสาทอย่างถาวรได้

1. ผลกระทบของยาเคมีบำบัดต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system toxicity of chemotherapy)

ยาเคมีบำบัดหลายชนิดมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทั้งการให้ยาแบบทั่วร่างกาย (ให้ทางหลอดเลือดหรือการรับประทาน) หรือการให้ยาเฉพาะที่ (ให้ทางโพรงน้ำไขสันหลัง ทางช่องโพรงสมอง หรือการฉีดเข้าหลอดเลือดแดงโดยตรง)⁹ โดยจะมีอาการทางคลินิกได้หลายแบบ ซึ่งอาจจะมีอาการหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดทันทีหรือเกิดภายหลังก็ได้ การวินิจฉัยจำเป็นต้องแยกจากภาวะอื่น เช่น มะเร็งระยะกระจาย การติดเชื้อแทรกซ้อนหรือภาวะสมดุลเกลือแร่ผิดปกติ เนื่องจากการหยุดยาเคมีบำบัดที่เป็นสาเหตุจะช่วยป้องกันผลข้างเคียงต่อระบบประสาทในระยะยาว

ความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลางขึ้นอยู่กับชนิดของยาเคมีบำบัด ปริมาณ และระยะเวลาที่ได้รับ การรักษาอื่นที่ได้รับร่วม เช่น รังสีรักษา นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีโรคทางระบบประสาทอยู่แล้วจะเพิ่มโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้มากขึ้น⁹

ภาวะสมองอักเสบเฉียบพลัน (acute encephalopathy)

ภาวะสมองอักเสบเฉียบพลันพบได้ภายหลังได้รับยาเคมีบำบัดภายในระยะเวลาไม่กี่ชั่วโมงถึงเป็นวัน ผู้ป่วยมักจะนำมาด้วยอาการนอนไม่หลับ หลังจากนั้นจะมีอาการสับสน ความรู้สึกตัวลดลง หรืออาจรุนแรงจนหมดสติ (coma) นอกจากนี้อาจมีอาการชักหรือการเคลื่อนไหวผิดปกติชนิด myoclonus ร่วมด้วยได้ ต้องวินิจฉัยแยกจากภาวะอื่นๆ ได้แก่ สมองอักเสบจากไวรัส สมดุลเกลือแร่ผิดปกติ paraneoplastic syndrome เช่น สมองอักเสบตำแหน่งลิมบิก (limbic encephalitis)³ ผู้ป่วยที่มีสมองอักเสบเฉียบพลันจากยาเคมีบำบัดนี้ส่วนใหญ่มักจะหายได้เอง แต่บางส่วนอาจมีอาการรุนแรงจนกระทั่งเสียชีวิตได้

ยาเคมีบำบัดที่เป็นสาเหตุของสมองอักเสบเฉียบพลันที่พบบ่อย คือ methotrexate (MTX) และ ifosfamide จากการรายงานพบภาวะนี้สูงถึงร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่ได้รับ ifosfamide ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ การได้รับยาขนาดสูง ภาวะไตเสื่อม ระดับอัลบูมินในเลือดต่ำ และการได้รับ cisplatin มาก่อน อาการของผู้ป่วยจะหายได้เอง แต่การให้ methylene blue จะทำให้อาการหายเร็วขึ้นและช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำ⁴ ส่วนยาตัวอื่นที่เป็นสาเหตุของสมองอักเสบเฉียบพลันที่พบได้ ได้แก่ paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracil (5-FU), cytosine arabinoside (Ara-C), procarbazine, nitrosoureas (เมื่อใช้ยาในขนาดสูง), interferon-alfa, L-asparaginase, capecitabine, interleukin-2, tamoxifen (เมื่อใช้ยาในขนาดสูง) etoposide (เมื่อใช้ยาในขนาดสูง) สารสเตียรอยด์ การให้ยาเคมีบำบัดในขนาดสูงร่วมกับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell transplantation)^{4,9}

ภาวะสมองอักเสบกึ่งเฉียบพลัน (subacute encephalopathy)

พบได้น้อย ผู้ป่วยจะมีอาการหลังได้รับยา methotrexate หรือ cisplatin เป็นวันถึงหลายสัปดาห์

อาการได้แก่ สับสน ชัก มีความผิดปกติทางระบบประสาทเฉพาะที่ เช่น แขนขาอ่อนแรง พูดไม่ชัด ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเด็ก และอาการมักจะหายกลับเป็นปกติ แต่ผู้ป่วยส่วนน้อยอาจมีอาการรุนแรงจนเสียชีวิตได้⁹

ภาวะสมองอักเสบเรื้อรัง (chronic encephalopathy)

สาเหตุที่พบได้บ่อยคือ methotrexate นอกจากนี้อาจพบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดหลายตัวร่วมกัน เช่น สูตรยา CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) โดยมักเกิดหลังจากได้รับการรักษานานหลายเดือนถึงหลายปี ส่วนใหญ่ออาการจะเป็นเรื้อรังและอาจจะรุนแรงมากขึ้นได้ ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะสมองอักเสบเรื้อรัง คือ การฉายแสงทั่วบริเวณศีรษะ (whole-brain irradiation) ผู้ป่วยอาจจะมีอาการได้หลายแบบ เช่น สูญเสียความทรงจำ สับสน ขาดความคิดสร้างสรรค์ ขาดความกระตือรือร้น ไปจนถึงโรคจิตเสื่อมได้ ในปัจจุบันยังไม่มีการรักษาที่ได้ผล

ปัญหาด้านความทรงจำ (cognitive dysfunction)

หมายถึงปัญหาด้านความจำหรือความสนใจที่เกิดขึ้นระหว่างหรือหลังจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นหลังจากหยุดยาเคมีบำบัด แต่ผู้ป่วยบางส่วนอาจจะมีปัญหาความจำเสื่อมได้ โดยอาการอาจเป็นไม่มากหรือรุนแรงจนรบกวนชีวิตประจำวันได้ ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ อายุมาก มีความเสี่ยงเรื่องหลอดเลือดอยู่เดิม มีรายงานการพบผู้ป่วยความจำเสื่อมรุนแรงหลังจากการได้รับยาเคมีบำบัดในการรักษา primary CNS non-Hodgkin's lymphoma ร้อยละ 10 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา methotrexate ขนาดสูงร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น³ อย่างไรก็ตามตามข้อมูลการศึกษาปัจจุบันยังไม่เพียงพอและมีปัจจัยรบกวนหลายอย่าง นอกจากนี้ยังไม่มีความชัดเจนเรื่องการรักษาภาวะดังกล่าว^{1,2,4,19}

เยื่อหุ้มสมองอักเสบชนิดไม่ติดเชื้อ (aseptic meningitis)

ยาที่พบเป็นสาเหตุได้บ่อย ได้แก่ methotrexate, cytarabine, liposomal cytarabine ที่บริหารยาเข้าทางน้ำไขสันหลัง^{2,4,10,11,19} พบได้ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการหลังฉีดยาภายใน 2-4 ชั่วโมง และมีอาการนาน 12-72 ชั่วโมง โดยอาการและอาการแสดงจะเหมือนกับเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากสาเหตุอื่นๆ ได้แก่ ปวดศีรษะ คอแข็ง ปวดหลัง คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ หรือมีความรู้สึกตัวลดลงได้ การตรวจน้ำไขสันหลังจะพบว่า มีเซลล์อักเสบและระดับโปรตีนเพิ่มขึ้น ผลเพาะเชื้อเป็นลบ นอกจากนี้ยังมีรายงานการพบเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากยากลุ่มใหม่ ได้แก่ cetuximab อีกด้วย⁴

ภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบสามารถหายเองได้และไม่จำเป็นต้องรักษา การป้องกันทำได้โดยการให้ยาสเตียรอยด์ทางน้ำไขสันหลังหรือรับประทานร่วมไปด้วยในผู้ป่วยที่ได้รับยา methotrexate และในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากการฉีดยา methotrexate เข้าทางน้ำไขสันหลังมาก่อน สามารถบริหารยาเข้าทางน้ำไขสันหลังได้โดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนใด

ความผิดปกติของสมองน้อย (cerebellar dysfunction)

ผู้ป่วยจะมีอาการพูดไม่ชัด ตากระตุก และเดินเซ ส่วนใหญ่เกิดจากการได้รับ cytarabine ในขนาดสะสมที่มากกว่า 36 กรัม/ตารางเมตร¹² โดยปัจจัยเสี่ยงของภาวะนี้ ได้แก่ อายุมาก ภาวะไตเสื่อม หรือมีค่า alkaline phosphatase เพิ่มขึ้น^{4,13,19} ถ้าผู้ป่วยยังได้รับยาต่อเนื่องหลังจากเริ่มมีอาการผิดปกติทางสมองน้อย อาจจะทำให้อาการผิดปกติเป็นถาวรได้¹⁹ นอกจากนี้มีรายงานพบภาวะนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับ 5-fluorouracil ขนาดสูง และ cyclosporin

Extrapyramidal syndromes

เป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก สัมพันธ์กับการได้รับยา 5-fluorouracil, doxorubicin, interferon ผู้ป่วยจะมีความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหว กระสับ-

กระส่าย อยู่ไม่นิ่ง ต้องขยับตลอดเวลา หรืออาจจะมีอาการของ focal dystonia (การเกร็งของกล้ามเนื้อรุนแรงในบริเวณคอ หลอดลม ลิ้น ปาก) หรืออาการของ parkinsonism (การเกร็งของกล้ามเนื้อทั่วไป ทำให้มีการเคลื่อนไหวช้า เดินตัวแข็ง ช้า มีอาการมือ-ขาสั่น พูดไม่คล่อง ลิ้นแข็ง กล้ามเนื้อหน้าเกร็ง เฉยเมย ไม่แสดงอารมณ์) โดยผู้ป่วยอาจจะมีอาการของสมองอักเสบเฉียบพลันร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้⁴

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)

วินิจฉัยจากอาการทางคลินิก ร่วมกับ ความผิดปกติทางภาพรังสีสมอง อาการทางคลินิก ได้แก่ ปวดศีรษะ การมองเห็นผิดปกติ (เช่น visual field defect, cortical blindness) สับสน ชัก หรือระดับความรู้สึกตัวลดลง ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจาก vasogenic edema² ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computer tomography; CT) หรือการตรวจเอกซเรย์ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) จะพบลักษณะการบวมของ white matter ทั่วๆ กันทั้งสองข้างและเด่นบริเวณสมองส่วน parietal ด้านหลังและสมองส่วน occipital¹⁴ มักพบภาวะนี้ร่วมกับความดันโลหิตสูงรุนแรง ภาวะแทรกซ้อนจากการตั้งครรภ์ ยาเคมีบำบัดที่มีรายงาน ได้แก่ cyclosporine, tacrolimus, cyclophosphamide, Ara-C, cisplatin, ifosfamide, vincristine, gemcitabine นอกจากนี้ยาใหม่ในกลุ่ม kinase inhibitors ได้แก่ sorafenib, sunitinib, bortezomib, erlotinib, vandetanib รวมไปถึงยากลุ่มแอนติบอดีต้านการสร้างหลอดเลือด (anti-vascular endothelial growth factor; anti-VEGF) เช่น bevacizumab มีรายงานการเกิดภาวะนี้เช่นกัน^{4,19} ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดที่แน่ชัด แต่เชื่อว่าสัมพันธ์กับการที่ยาส่งผลให้ความดันโลหิตสูงหรือผลจากการต้านหลอดเลือดโดยตรง¹⁹ การรักษาคือหยุดยาที่เป็นสาเหตุ ควบคุมความดันโลหิต คุมอาการชักและแก้ไขความผิดปกติของเกลือแร่ อาการและภาพทางรังสีวิทยาจะกลับมาเป็นปกติภายใน 2 สัปดาห์หลังการรักษา^{1,2,4,9}

สมองขาดเลือด (cerebral ischemia)

มีรายงานการพบผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากยาเคมีบำบัด ได้แก่ methotrexate, platinum-derivatives, cyclosporine โดยผู้ป่วยส่วนมากเป็นเด็กที่ได้รับยา methotrexate ในการรักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว¹⁵ ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงจะเกิด microangiopathy และ calcification ของผนังหลอดเลือด มีรายงานการศึกษาขนาดเล็กพบความสัมพันธ์ของการเกิดสมองขาดเลือดกับ cyclophosphamide, docetaxel, paclitaxel, 5-FU, bleomycin⁴ นอกจากนี้ยังมีรายงานการพบ thrombotic microangiopathy ในผู้ป่วยที่ได้รับ mitomycin C2, gemcitabine, cyclosporine⁷ นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดยังพบว่ายาด้านฮอร์โมนในกลุ่ม selective estrogen receptor modulators ได้แก่ tamoxifen, raloxifen เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดสมองขาดเลือด รวมถึงภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงด้านหลอดเลือด⁴ ส่วนยา bevacizumab ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม anti-VEGF มีรายงานการเกิดสมองขาดเลือดและเลือดออกในสมองได้²

ภาวะหลอดเลือดดำในสมองอุดตัน (venous sinus thrombosis)

มีรายงานการพบภาวะนี้จากยา cisplatin, methotrexate, thalidomide, tamoxifen, interleukin-2, bevacizumab ส่วนยา L-Asparaginase จะลดปัจจัยด้านการแข็งตัวของเลือดส่งผลให้เกิดสมองขาดเลือด หลอดเลือดดำในสมองอุดตัน รวมไปถึงเลือดออกในสมองได้ การให้ส่วนประกอบของเลือด ได้แก่ fresh frozen plasma หรือ antithrombin concentrate จะช่วยป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าวได้⁴

เลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage)

จากการศึกษาพบว่ายา bevacizumab เพิ่มความเสี่ยงด้านหลอดเลือดทั้งลิ่มเลือดอุดตันและเลือดออก

ผิดปกติ รวมไปถึงเพิ่มความเสี่ยงของเลือดออกในสมองด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษาในระยะหลังพบว่าปัจจัยเสี่ยงเรื่องเลือดออกในสมองไม่ได้สูงมากนัก อุบัติการณ์เลือดออกในสมองขึ้นอยู่กับปัจจัยเสี่ยงด้านเนื้องอกเดิมของผู้ป่วย ในผู้ป่วยเนื้องอกสมองชนิด glioblastoma ที่ได้รับยา bevacizumab มีอุบัติการณ์ของเลือดออกในสมองร้อยละ 2-3 ซึ่งเพิ่มจากเดิมเพียงเล็กน้อย ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาลดลิ่มเลือดร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้น แต่อุบัติการณ์เลือดออกในสมองรุนแรงพบเพียงร้อยละ 3 ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถใช้ยา bevacizumab คู่กับยาลดลิ่มเลือดได้อย่างปลอดภัย แต่มีรายงานผู้ป่วยเนื้องอกสมองชนิด high grade oligodendrogliomas พบเลือดออกในสมองรุนแรงได้สูงถึงร้อยละ 24 ซึ่งสัมพันธ์กับความเสี่ยงของเลือดออกที่พบมากในเนื้องอกชนิดนี้⁴

ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มมะเร็งกระจายไปสมอง ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่าการใช้ยา bevacizumab ในผู้ป่วยมะเร็งกระจายไปสมองไม่ได้เพิ่มความเสี่ยงเลือดออกในสมอง อย่างไรก็ตามข้อมูลยังมีน้อย จึงควรระมัดระวังการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยมะเร็งที่มีความเสี่ยงเลือดออกสูงอยู่เดิม เช่น มะเร็งไตชนิด renal cell carcinoma⁴

นอกจากยา bevacizumab แล้วยังพบรายงานการเกิดเลือดออกในสมองได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยา nilotinib และ imatinib แต่พบได้น้อยมาก ส่วนยา sorafenib และ sunitinib ข้อมูลยังไม่แน่ชัด

Multifocal leukoencephalopathy

เกิดจากมีการทำลายไมอีลิน (myelin) ในระบบประสาทส่วนกลางอย่างรุนแรง ผู้ป่วยจะมีความรู้สึกตัวผิดปกติ อ่อนแรง การทรงตัวผิดปกติ ความผิดปกติของการมองเห็น โดยภาพทางรังสีวิทยาจะพบลักษณะของ demyelination บริเวณ white matter หลายตำแหน่ง ไม่มีลักษณะของก้อนที่กดเบียดและไม่มี contrast enhancement มีรายงานผู้ป่วยเกิดภาวะ multifocal leukoencephalopathy จากยา capecitabine ซึ่งอาการ

และภาพทางรังสีวิทยาดีขึ้นเกือบปกติหลังจากหยุดยา capecitabine¹⁶ นอกจากนี้อาจพบภาวะนี้ได้ในการรักษามะเร็งด้วยการใช้แอนติบอดี เช่น rituximab ซึ่งจะกีดการทำงานของลิ้มโฟไซท์ชนิดบีที่เป็นภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้มีการกระตุ้นเชื้อไวรัสเจซี (John Cunningham virus; JCV) แทรกซ้อน⁹ การพยากรณ์โรคไม่ดีและไม่มีการรักษาจำเพาะ ควรวินิจฉัยแยกโรคจากการติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ²

ไขสันหลังอักเสบเฉียบพลัน (acute myelopathy)

ภาวะไขสันหลังอักเสบพบได้น้อยมาก แต่เป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของยา methotrexate และ Ara-C ที่บริหารยาเข้าทางน้ำไขสันหลัง ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ อายุ (เด็กหรือผู้สูงอายุ) ขนาดของยา ความถี่ของการบริหารยา ได้รับรังสีรักษาพร้อมด้วยหรือมีโรคที่เยื่อหุ้มสมองเป็นบริเวณกว้าง ผู้ป่วยจะมีอาการปวดขาตามด้วยอาการชา ขาอ่อนแรงเป็นอัมพาตแบบกล้ามเนื้อลีบ (flaccid paraparesis) และระบบขับถ่ายผิดปกติ อาการมักจะเกิดหลังได้รับยาประมาณ 30 นาที ถึง 48 ชั่วโมง ผลทางพยาธิวิทยาจะพบเป็น necrotic myelopathy โดยไม่มีการอักเสบหรือหลอดเลือดผิดปกติที่ชัดเจน^{3,4,9,19} ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีอาการผิดปกติทางระบบประสาทอย่างถาวร แต่พบว่าการให้ยากอร์ติโคสเตียรอยด์อาจจะทำให้อาการดีขึ้นได้บ้าง⁴

2. ผลกระทบของยาเคมีบำบัดต่อระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system toxicity of chemotherapy)

ผลกระทบต่อระบบประสาทส่วนปลายมักจะสัมพันธ์กับปริมาณของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ และมีปัจจัยอื่นเกี่ยวข้องหลายปัจจัย ได้แก่ เบาหวาน โรคไตเรื้อรัง พิษสุราเรื้อรัง ภาวะขาดสารอาหาร (เช่น วิตามินบี 1 วิตามินบี 6 หรือวิตามินบี 12) ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม (เช่น ภาวะพร่องไทรอยด์) โลหะหนักเป็นพิษ การติดเชื้อจากไวรัสบางชนิด การบาดเจ็บ

ต่อเส้นประสาทหรือหลอดเลือด ความผิดปกติทางระบบประสาทอื่นๆ ดังนั้นการวินิจฉัยภาวะนี้จึงจำเป็นต้องวินิจฉัยแยกโรคดังกล่าวด้วย^{1,17}

กลไกการเกิดภาวะนี้ยังไม่แน่ชัด แต่จากการศึกษาพบว่าการขนส่งผ่านซัยโทพลาสซึมโดยไมโครทิวบูลผิดปกติ การเสื่อมของแอกซอนส่วนปลาย และผลกระทบโดยตรงต่อเซลล์ประสาทรับความรู้สึกใน dorsal root ganglia^{17,18} นอกจากนี้ส่วนน้อยยังอาจพบ demyelination จากยาเคมีบำบัดได้

ในปัจจุบันมีรายงานยาเคมีบำบัดหลายชนิดที่มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนปลาย ยาเคมีบำบัดที่พบได้บ่อย ได้แก่ ยากลุ่ม vinca alkaloids (vincristine, vinblastine, vinorelbine) ยากลุ่มแพลตินัม (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin), thalidomide, taxanes, bortezomib¹⁷⁻¹⁹ อุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะนี้ขึ้นอยู่กับขนาดยา ความถี่และระยะเวลาการได้รับยาเคมีบำบัดรวมไปกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ของผู้ป่วย นอกจากนี้การใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกัน เช่น สูตรยาที่มี taxane และแพลตินัม จะเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะนี้^{17,19,20}

ยาเคมีบำบัดมีผลต่อระบบประสาทส่วนปลายได้หลายรูปแบบ ดังนี้

1. Distal sensorimotor axonopathy เป็นชนิดที่พบได้บ่อยที่สุด มักจะเริ่มมีอาการชาบริเวณปลายมือปลายเท้า ในผู้ป่วยบางรายอาจจะรู้สึกเหมือนเข็มตำ แสบร้อนหรือปวดได้ ผู้ป่วยมักจะมีอาการเริ่มจากปลายเท้าก่อน หลังจากนั้นจะมีความผิดปกติที่ปลายมือ ตรวจร่างกายจะพบการสูญเสียความรู้สึกทุกด้าน รีเฟล็กซ์ (deep tendon reflex) ลดลง หลังจากนั้นจะมีการอ่อนแรงบริเวณปลายมือปลายเท้าทั้งสองข้าง ลักษณะสำคัญในการวินิจฉัยภาวะนี้คือความผิดปกติของเส้นประสาทรับความรู้สึกรุนแรงกว่าเส้นประสาทสั่งการ ทำให้ผู้ป่วยมีความผิดปกติของการรับความรู้สึกมากกว่าอาการอ่อนแรง¹⁷ ในช่วงแรกอาการอาจจะเป็นๆ หายๆ ได้ ระหว่างช่วงการให้ยาเคมีบำบัด อาการจะดีขึ้นหลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุ แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับยาซ้ำๆ อาการ

มักจะรุนแรงขึ้นเรื่อยๆ ตามจำนวนรอบของการรักษา และอาจจะเป็นเรื้อรังได้แม้จะหยุดยาไปแล้ว^{1,17} ยาเคมีบำบัดที่เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อย คือ ยากลุ่ม vinca alkaloid แพลตินัม taxane และ bortezomib^{19,21}

2. Pure sensory neuropathy เกิดจากการทำลายเส้นประสาทใหญ่เป็นหลัก (เช่น cisplatin) จะพบการสูญเสียการรับรู้ตำแหน่งของร่างกาย (position sense) และเดินเซ แต่บางครั้งอาจมีการทำลายทั้งเส้นประสาทเส้นใหญ่และเล็ก (เช่น taxane) จะทำให้ผู้ป่วยสูญเสียความรู้สึก pinprick และการสัมผัส (tactile) การฟื้นของระบบประสาทมักจะช้าและใช้เวลานาน³ จำเป็นต้องแยกภาวะนี้จาก paraneoplastic syndrome จากมะเร็งเองด้วย

3. Polyradiculopathy (Guillain-Barre-like syndrome) เกิดจากพยาธิสภาพที่ spinal root หรือเส้นประสาทส่วนปลายมีการเสื่อมสลายของปลอกไมอีลิน มีรายงานภาวะนี้จากยา suramin ที่ใช้รักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก และ Ara-C อาการจะดีขึ้นหลังจากหยุดยาที่เป็นสาเหตุ

4. Autonomic dysfunction พบได้จากการรักษาด้วย vincristine ผู้ป่วยจะมีอาการท้องผูก ความดันโลหิตต่ำเวลาเปลี่ยนท่า ปัสสาวะคั่ง บางครั้งพบร่วมกับ sensory motor neuropathy แต่การวินิจฉัยภาวะนี้จำเป็นต้องแยกจาก autonomic dysfunction จาก paraneoplastic syndrome ของมะเร็งเองด้วย

จากการรายงานพบว่า ผู้ป่วยที่เกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนปลายจากเคมีบำบัดจะมีความผิดปกติของเส้นประสาทรับความรู้สึกร่วมด้วยเสมอ ดังนั้นในผู้ป่วยมะเร็งที่มีกล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยที่ไม่มี ความผิดปกติของเส้นประสาทรับความรู้สึก ควรหาสาเหตุอื่น ๆ ได้แก่ paraneoplastic syndrome กล้ามเนื้ออ่อนแรงจากสเตียรอยด์หรือยาอื่นๆ ภาวะขาดสารอาหาร เส้นประสาทผิดปกติจากสารพิษ รวมไปถึงโรคทางระบบประสาทอื่นๆ

ในปัจจุบันยังไม่มีมารักษามาตรฐานในการป้องกันและรักษาภาวะนี้ มีการศึกษาว่าที่อาจจะมีส่วน

ป้องกันระบบประสาท (neuroprotectant) เช่น amifostine, glutathione, Org2766 แต่ข้อมูลยังไม่เพียงพอจะนำมาใช้ทางคลินิก อย่างไรก็ตามมีข้อมูลของการใช้แคลเซียมและแมกนีเซียมเข้าทางหลอดเลือดเพื่อลดความรุนแรงของเส้นประสาทส่วนปลายอีกเสบจาก oxaliplatin (oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy) โดยไม่ลดอัตราการตอบสนองของยา นอกจากนี้ยังมีข้อมูลว่าวิตามินอีอาจมีส่วนช่วยลดการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบส่วนปลายจากยาเคมีบำบัดได้แต่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติม ส่วนยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants, gabapentin, lamotrigine ไม่มีประโยชน์ในการป้องกันภาวะนี้^{1,17,19}

เนื่องจากยังไม่มีมารักษาที่ได้ผลดี จึงควรให้ความสำคัญต่อการประเมินความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทของผู้ป่วยก่อนให้ยาเคมีบำบัด ได้แก่ มีโรคเบาหวานร่วม ภาวะขาดสารอาหาร พิษสุราเรื้อรัง โรคประจำตัวทางเส้นประสาทเดิม ประวัติโรคระบบประสาทที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมในครอบครัว รวมไปถึงการได้รับยาเคมีบำบัดที่มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทก่อนหน้านี้ นอกจากนี้ควรพิจารณาอื่นที่ผู้ป่วยรับประทานร่วมด้วย ยาที่ใช้บ่อยและมีรายงานผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนปลาย ได้แก่ metronidazole, misonidazole, colchicine, sulfasalazine, nitrofurantoin, tacrolimus, ยากลุ่ม nucleoside analogs (zalcitabine, didanosine, stavudine, lamivudine), hydralazine, phenytoin, isoniazid, perhexiline, disulfiram¹⁷

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากรังสีรักษา

การฉายรังสีมีบทบาทสำคัญในการรักษา มะเร็ง ปริมาณของรังสีรักษามักจะจำกัดด้วยปริมาณรังสีที่ระบบประสาททนได้ อัตราการเกิดผลข้างเคียงขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย แบ่งเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษา (ปริมาณสะสมของรังสี ปริมาณของรังสีต่อการฉายแต่ละครั้ง ปริมาณของสมองที่ถูกรังสี การได้รับยาเคมี

บำบัดร่วมด้วย หรือเนื้อเยื่อที่ไวต่อรังสีรักษา (เช่น ไฮโปทาลามัส จอประสาทตา เส้นประสาทสมองคู่ที่ 2) และปัจจัยด้านผู้ป่วย (อายุ <7 ปี หรือ >60 ปี มีโรคทางระบบประสาทอยู่เดิม มีความเสี่ยงเรื่องหลอดเลือดผิดปกติ เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน สูบบุหรี่ รวมไปถึงระยะเวลารอดชีวิตหลังจากได้รับรังสีรักษา)^{1,4}

การฉายรังสีมีผลกระทบต่อเนื้อเยื่อระบบประสาททั้งทางตรงและทางอ้อม ผลกระทบทางระบบประสาทจากการฉายรังสีสามารถแบ่งตามระยะเวลาที่เกิดได้ดังนี้^{1,3,5}

ภาวะแทรกซ้อนระยะเฉียบพลัน (acute complications)

Acute encephalopathy พบได้ถึงร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีขนาดสูง² เกิดจากการทำลาย blood-brain barrier และมีภาวะสมองบวม^{1,4} มักจะเกิดภายใน 2 สัปดาห์หลังจากฉายรังสี ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการไม่รุนแรง เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ซึมลง มีไข้ และบางครั้งอาจตรวจพบความผิดปกติทางระบบประสาทได้ แต่อาการของ encephalopathy อาจรุนแรงได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในโพรงกะโหลกศีรษะสูงตั้งแต่เริ่มรักษา เช่น มะเร็งแพร่กระจายไปสมอง ก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ที่ posterior fossa หรือได้รับการฉายรังสีในขนาดสูง ในกลุ่มผู้ป่วยเหล่านี้อาจแสดงอาการของภาวะสมองเลื่อน (brain herniation) ได้^{3,4,22}

การรักษา acute encephalopathy คือ การให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อภาวะสมองเลื่อน ควรให้คอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง 48-72 ชั่วโมงก่อนที่จะเริ่มฉายรังสีและหลีกเลี่ยงการฉายรังสีในขนาดสูง

Early-delayed complications

เกิดในช่วง 2 สัปดาห์ ถึง 6 เดือนหลังการฉายรังสี ผู้ป่วยอาจมีอาการแสดงได้หลายแบบ ได้แก่

1. Somnolence syndrome พบในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีทั่วศีรษะหรือฉายรังสีขนาดสูง

ส่วนใหญ่พบในเด็กแต่อาจพบได้ในผู้ใหญ่ภายใน 2 เดือน หลังการฉายรังสี อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะนี้แตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 13-58² ขึ้นอยู่กับกลุ่มประชากรที่ศึกษาและการวินิจฉัย ผู้ป่วยจะมีอาการง่วง ซึม หงุดหงิด ปวดศีรษะ ไข้ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ การตรวจทางระบบประสาทจะพบว่า มี transient papilledema สูญเสีย attention และ recent memory functions เชื่อว่าเกิดจากการที่มี demyelination ของ oligodendrocyte ที่ได้รับรังสีรักษา อาการมักจะดีขึ้นเองในระยะเวลาเป็นสัปดาห์ถึงเดือน การให้คอร์ติโคสเตียรอยด์จะช่วยป้องกันการเกิดและลดระยะเวลาของภาวะนี้ได้^{2-4,22-24}

2. Tumor pseudoprogression/recurrent focal symptoms พบได้ประมาณร้อยละ 15-30 มักพบในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยจะมีอาการเหมือนมีก้อนมะเร็งกลับขึ้นใหม่ โดยจะมีอาการช่วง 6 สัปดาห์ ถึง 3 เดือนหลังได้รับรังสีรักษา² เชื่อว่าสาเหตุเกิดจากการตอบสนองต่อการรักษาของมะเร็งร่วมกับภาวะเนื้อเยื่อบวมรอบเนื้องอกหรืออาจมี demyelination²⁵ ผลทางพยาธิวิทยาพบเนื้อเยื่อตาย (necrosis) การตรวจ CT หรือ MRI จะพบลักษณะที่บ่งบอกก้อนกลับขึ้นใหม่ที่มีลักษณะเป็น low-density lesion ขนาดใหญ่ขึ้นและมี contrast enhancement ที่ไม่เคยมีมาก่อนการรักษา เนื่องจากไม่มีภาพรังสีวินิจฉัยที่จำเพาะ จึงอาจจำเป็นต้องผ่าตัดเพื่อให้ได้ผลทางพยาธิวิทยาเพื่อยืนยันการวินิจฉัย การรักษาคือการให้สเตียรอยด์ร่วมกับการรักษาประคับประคอง โดยทั่วไปอาการมักจะดีขึ้นภายในเวลาเป็นสัปดาห์ถึงเดือน²⁻⁴

3. Transient Lhermitte's sign สัมพันธ์กับการฉายรังสีที่ไขสันหลังบริเวณคอร่วมกับการได้รับยาเคมีบำบัดกลุ่มแพลตินัม เช่น cisplatin ผู้ป่วยจะมีความรู้สึกเหมือนไฟฟ้าช็อตร้าวจากกระดูกสันหลังไปที่แขนขาคู่ที่ก้มคอ มักจะเกิดอาการหลังจากฉายรังสีครบประมาณ 2 ถึง 4 เดือน ภาพ MRI ปกติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะหายได้เองภายใน 2-9 เดือน² ไม่มีการรักษาที่จำเพาะ แต่การใส่เปลือกอ่อนที่คอจะช่วยลดการงอของกระดูกสันหลังส่วนคอและลดอาการได้ อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วย

ส่วนน้อยที่อาจมีอาการรุนแรงจนเกิดภาวะ radiation myelopathy ตามมาได้⁶

นอกจากนี้ยังมีรายงานการพบภาวะ brain stem encephalopathy และ severe leukoencephalopathy with cognitive dysfunction and pseudobulbar syndrome หลังจากได้รับรังสีรักษา ซึ่งเป็นภาวะที่รุนแรง แต่พบได้น้อยมาก ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะหายได้เอง แต่ส่วนน้อยอาจรุนแรงจนเสียชีวิตได้

Delayed complications

พบได้หลังจากฉายรังสีตั้งแต่ 6 เดือนไปจนถึงหลายปี เกิดจากรังสีไปกระตุ้นให้เกิดการทำลายของเนื้อเยื่อระบบประสาทซึ่งขึ้นอยู่กับขนาดของการฉายรังสีในแต่ละครั้ง ปริมาณโดยรวมและบริเวณของระบบประสาทที่ได้รับรังสี ปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ อัตราการมีชีวิตรอดหลังฉายรังสี โรคประจำตัว (เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง) การได้รับเคมีบำบัดคู่กับรังสีรักษา^{2,3}

1. Delayed complications of brain irradiation

1.1 Radiation necrosis มักเกิดหลังจากฉายรังสี 1-2 ปี²⁷ อาจเกิดได้จากการฉายรังสีที่สมองโดยตรงหรือมีสมองตายบริเวณ temporal lobe หลังการฉายรังสีรักษา มะเร็งศีรษะและลำคอ²⁸ เชื่อว่าเกิดจากรังสีทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดทำให้มีการขาดเลือดและเนื้อเยื่อตายตามมา การศึกษาทางพยาธิวิทยาพบหลอดเลือดตีบตัน ลิ้มเลือดอุดตัน จุดเลือดออก และการตายของหลอดเลือดแบบ fibrinoid necrosis^{2,22} นอกจากนี้รังสีอาจไปทำลาย glial cells โดยตรง ผู้ป่วยจะมีอาการคล้ายมีก้อนเนื้ออกที่สมอง ได้แก่ ปวดศีรษะ สับสน ชัก หรือมีความผิดปกติทางระบบประสาทเฉพาะที่ ตรวจร่างกายพบความผิดปกติทางระบบประสาทใหม่ การทำ CT หรือ MRI อาจพบ hypodensity lesion ที่ตำแหน่งของ white matter ซึ่งแยกได้ยากจากก้อนเนื้ออกกลับเป็นซ้ำ การทำ perfusion MRI ร่วมกับการฉีดสีเข้าหลอดเลือดช่วยแสดงให้เห็นก้อนที่ขาดเลือดในบริเวณที่เกิด radiation necrosis ได้ นอกจากนี้

การถ่ายภาพรังสีโดยใช้เทคนิคกระบวนการทางเคมี (metabolic imaging technique) เช่น positron emission tomography (PET) หรือ single photon emission computed tomography (SPECT) ซึ่งจะช่วยแยกบริเวณเนื้ออกตายที่มีกระบวนการทางเคมีต่ำออกจากเนื้ออกที่มีกระบวนการทางเคมีสูงได้ ความไวของการตรวจร้อยละ 80-100 ความจำเพาะร้อยละ 50-100 ขึ้นอยู่กับการศึกษาและสารรังสีที่ใช้² การพัฒนาของเทคนิคทางรังสีวินิจฉัยในปัจจุบันช่วยให้วินิจฉัยได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยที่แน่นอนต้องได้จากผลพยาธิวิทยา

การรักษาคือการผ่าตัดเอาเนื้อเยื่อส่วนที่ตายออก การให้คอร์ติโคสเตียรอยด์อาจได้ผลดีชั่วคราว^{2,3} นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการให้ยาละลายลิ้มเลือด hyperbaric oxygen therapy หรือการให้ยาต้านการสร้างหลอดเลือด เช่น bevacizumab แต่ยังต้องการข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติม²⁹

1.2 Cognitive dysfunction/ leukoencephalopathy พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มีชีวิตรอดหลังการรักษาเป็นเวลานาน ปัจจัยเสี่ยงของภาวะนี้ ได้แก่ อายุมาก เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษา ได้รับรังสีรักษาในขนาดสูงหรือทั่วบริเวณศีรษะ^{2,4,22} ผู้ป่วยอาจมีความผิดปกติทางประสาทจิตวิทยาเพียงเล็กน้อยหรืออาจรุนแรงจนเป็นโรคสมองเสื่อมได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีอาการคงที่ มีเพียงส่วนน้อยที่อาการรุนแรงมากขึ้นอย่างช้าๆ จนเกิดสมองเสื่อมรุนแรงได้ มีข้อมูลรายงานผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมรุนแรงจากภาวะนี้ร้อยละ 12³⁰ การทำ MRI จะพบลักษณะของ leukoencephalopathy, progressive brain atrophy, radiation necrosis แต่ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงไม่มาก อาจจะมีผลการตรวจเอกซเรย์สมองที่ปกติได้^{30,31} เชื่อว่ากลไกเกิดจากการอักเสบ ความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม รวมไปถึงการทำลายของเซลล์ระบบประสาท³¹ นอกจากนี้ยังพบว่าการฉายรังสีมีผลยับยั้งการสร้างเซลล์ประสาทในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสซึ่งเป็นส่วนที่ควบคุมการเรียนรู้

และความจำ^{2,30} ปัจจุบันไม่มีการรักษาที่จำเพาะกับภาวะนี้ แต่มีข้อมูลการศึกษา ยา methylphenidate ช่วยทำให้สมาธิดีขึ้น และยา donepezil ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม anti-cholinesterase สามารถช่วยเพิ่มสมาธิ ความทรงจำรวมไปถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้^{2,4,31}

1.3 Radiation-induced tumors จากข้อมูลพบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการฉายรังสีที่ศีรษะจะมีความเสี่ยงของการเกิดเนื้องอกสมองมากกว่าประชากรทั่วไป 7 เท่า โดยเนื้องอกที่เกี่ยวข้องกับการได้รับรังสีรักษา ได้แก่ meningioma ประมาณร้อยละ 70 glioma ร้อยละ 20 และ sarcoma พบได้น้อยกว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วย²⁻⁴ โดยเนื้องอกมักจะเกิดหลังจากได้รับรังสีเป็นเวลาหลายปี อุบัติการณ์โดยรวมของการเกิดเนื้องอกสมองประมาณร้อยละ 5 ที่เวลา 30 ปี⁴ การรักษา ได้แก่ การผ่าตัด รังสีรักษาหรือเคมีบำบัด ขึ้นอยู่กับชนิดของเนื้องอก

1.4 Vascular abnormalities เป็นความผิดปกติของหลอดเลือดทั้งในและนอกกะโหลกศีรษะ โดยจะเกิดตามหลังจากการฉายรังสีเป็นเวลาหลายปี ผู้ป่วยจะมีอาการของภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวหรือสมองขาดเลือด การฉีดสีเข้าหลอดเลือดจะพบรอยตีบหรือการอุดตันของหลอดเลือดแดงบริเวณที่เคยได้รับการฉายรังสี บางครั้งอาจพบลักษณะของ moyamoya disease ได้^{2-4,22} ลักษณะทางพยาธิวิทยาเหมือนกับภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว (atherosclerosis) รุนแรง

2. Delayed complications of spinal cord irradiation

2.1 Chronic progressive radiation myelopathy มีรายงานพบภาวะนี้ในผู้ป่วยมะเร็งบริเวณศีรษะและลำคอที่ได้รับรังสีรักษาในอดีต ลักษณะทางพยาธิวิทยาพบการตายของไขสันหลังบางส่วน ผู้ป่วยจะมีอาการชาร่วมกับอ่อนแรง โดยตำแหน่งที่มีความผิดปกติสัมพันธ์กับตำแหน่งที่ไขสันหลังได้รับการตรวจ MRI จะพบลักษณะไขสันหลังบวม มี hyper-signal และ contrast enhancement ยังไม่มีการรักษาที่ได้ผลแต่การให้คอร์ติโคสเตียรอยด์สามารถชะลอ

การดำเนินโรคได้ ในปัจจุบันพบภาวะนี้น้อยมาก เนื่องจากการพัฒนาของเทคนิคทางรังสีรักษาทำให้จำกัดปริมาณและตำแหน่งของรังสีได้อย่างแม่นยำ

2.2 Post-irradiation lower motor neuron syndrome เป็นภาวะที่พบได้น้อยมาก มีรายงานพบภาวะนี้ในผู้ป่วยหลังจากได้รับรังสีรักษาบริเวณเชิงกรานเป็นเวลาหลายปี ทำให้ไขสันหลังส่วนปลายและ cauda equina ได้รับรังสี ปัจจุบันยังไม่ทราบตำแหน่งความผิดปกติที่แน่ชัดว่าเกิดจากความผิดปกติของ anterior horn cells ในไขสันหลังหรือจากเส้นประสาทใน cauda equina ผู้ป่วยจะมีอาการชาอ่อนแรงเป็นอัมพาตแบบกล้ามเนื้อลีบ (flaccid paraparesis) ที่กล้ามเนื้อส่วนต้นและส่วนปลาย ตรวจมีลักษณะของกล้ามเนื้อลีบ กล้ามเนื้อกระตุกชนิด fasciculation และไม่มีรีเฟล็กซ์ โดยระบบประสาทรับความรู้สึกและการทำงานของกล้ามเนื้อหูรูดยังปกติ ตรวจ myelogram และ MRI จะปกติ ส่วนการตรวจคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อ (electromyography) จะพบลักษณะของ denervation แต่การนำกระแสประสาทของเส้นประสาทรับความรู้สึกและเส้นประสาทสั่งการปกติ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะมีอาการคงที่

3. Delayed complications of peripheral nerve irradiation

Radiation-induced plexopathy เกิดภายหลังจากการฉายรังสีบริเวณ brachial plexus และ lumbosacral plexus พบหลังจากฉายรังสีในขนาดสูง การได้รับรังสีจากการรักษาแบบ intracavitary radiation หรือได้รับเคมีบำบัดร่วมด้วย กลไกการเกิดเชื่อว่าเกิดจากการขาดเลือดเฉพะที่และเกิด fibrosis ตามมา ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีขนาดสูงอาจจะพบความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของ Schwann cells, endoneurial fibroblasts, vascular cells และ perineurial cells ร่วมด้วย ผู้ป่วยจะมีอาการชา สูญเสียความรู้สึก กล้ามเนื้ออ่อนแรงแบบไม่เท่ากัน (asymmetrical weakness) และรีเฟล็กซ์ผิดปกติ ในกลุ่มผู้ป่วย lumbosacral plexopathy อาจจะมีความผิดปกติของ

ระบบซับซ้อนร่วมด้วย การวินิจฉัยภาวะนี้จำเป็นต้องแยกกับมะเร็งลุกลามเส้นประสาท โดยทั่วไปในภาวะ radiation fibrosis มักจะไม่มีอาการปวดซึ่งแตกต่างจากมะเร็งลุกลามเส้นประสาทที่มักจะมีอาการปวดรุนแรง การทำ CT หรือ MRI จะช่วยแยกภาวะดังกล่าวได้ โดย MRI จะมีความไวในการตรวจพบมะเร็งลุกลามมากกว่า CT นอกจากนี้การตรวจ PET อาจช่วยวินิจฉัยมะเร็งลุกลามได้ แต่ในกรณีที่แยกจากกันไม่ได้อาจพิจารณาผ่าตัดเพื่อตัดชิ้นเนื้อส่งตรวจทางพยาธิวิทยาต่อไป การรักษาเป็นการรักษาตามอาการควบคู่ไปกับการทำกายภาพบำบัด เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตประจำวันได้ใกล้เคียงปกติมากที่สุด

สรุป

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทจากยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาเป็นภาวะที่พบได้บ่อยและส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นแพทย์ผู้รักษาควรตระหนักถึงความสำคัญ วินิจฉัยตั้งแต่ระยะเริ่มแรก และให้การรักษาที่เหมาะสม เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทอย่างถาวร

เอกสารอ้างอิง

1. Quant EC, Wen PY. Neurologic complications of cancer therapies. Alexandria: American Society of Clinical Oncology; 2010.
2. Soussain C, Ricard D, Fike JR, et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009; 374: 1639 - 51.
3. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 1998; 245: 695 - 708.
4. Rinne ML, Lee EQ, Wen PY. Central nervous system complications of cancer therapy. *J Support Oncol* 2012; 10: 133 - 41.
5. Dietrich J, Wen PY. Neurologic complications of chemotherapy. In: Schiff D, Kesari S, Wen PY. *Cancer neurology in clinical practice*. 2nd ed. Totowa: Humana Press; 2008; p.287.

6. Schiff D, Wen PY, van den Bent MJ. Neurological adverse effects caused by cytotoxic and targeted therapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6: 596 - 603.
7. DeAngelis LM, Posner JB. Side effects of chemotherapy. In: DeAngelis LM, Posner JB. *Neurologic complications of cancer*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009; p.447.
8. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 761 - 7.
9. Schlegel U. Central nervous system toxicity of chemotherapy. *Eur Assoc Neuro Oncol Mag* 2011; 1: 25 - 9.
10. Phillips PC. Methotrexate neurotoxicity In: Rottenberg DA. *Neurological complications of cancer treatment*. Boston: Butterworth-Heinemann; 1991; p.115 - 30.
11. Geiser CF, Bishop Y, Jaffe N, et al. Adverse effects of intrathecal methotrexate in children with acute leukemia in remission. *Blood* 1975; 45: 189 - 95.
12. Verstappen CC, Heimans JJ, Hoekman K, et al. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs* 2003; 63: 1549 - 63.
13. Rubin EH, Anderson JW, Berg DT, et al. Risk factors for high-dose cytarabine neurotoxicity: an analysis of a cancer and leukemia group B trial in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1992; 10: 948 - 53.
14. Foreid H, Pires C, Albuquerque L, et al. Posterior reversible encephalopathy manifested by refractory status epilepticus in two patients under chemotherapy. *BMJ Case Rep* 2011; 4181.
15. Reddy AT, Witek K. Neurologic complications of chemotherapy for children with cancer. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003; 3: 137 - 42.
16. Videnovic A, Semenov I, Chua-Adajar R, et al. Capecitabine induced multifocal leukoencephalopathy: a report of five cases. *Neurology* 2005; 65: 1792 - 4.

17. Hausheer FH, Schilshy RL, Bain S, et al. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006; 33: 15 - 49.
18. Andreas AA, Jordi B, Paola M, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 82: 51 - 77.
19. Kannarkat G, Lasher EE, Schiff D. Neurologic complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 719 - 25.
20. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194 - 200.
21. Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood* 2008; 112: 1593 - 9.
22. McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neuro Int* 2013; 4 (Suppl 4): S236 - 44.
23. Mandell LR, Walker RW, Steinherz P, et al. Reduced incidence of the somnolence syndrome in leukemic children with steroid coverage during prophylactic cranial radiation therapy. Results of a pilot study. *Cancer* 1989; 63: 1975 - 8.
24. Uzal D, Ozyar E, Hayran M, et al. Reduced incidence of the somnolence syndrome after prophylactic cranial irradiation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Radiother Oncol* 1998; 48: 29 - 32.
25. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, et al. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1093 - 112.
26. Fein DA, Marcus RB Jr, Parsons JT, et al. Lhermitte's sign: incidence and treatment variables influencing risk after irradiation of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1029 - 33.
27. Delattre JY, Posner JB. Neurological complications of chemotherapy and radiation therapy. In: Aminoff MJ. *Neurology and general medicine*. New York: Churchill Livingstone; 1995; p.421 - 45.
28. Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin* 2003; 21: 249 - 77.
29. Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol* 2009; 94: 63 - 8.
30. Monje M. Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis. *Dev Disabil Res Rev* 2008; 14: 238 - 42.
31. Dietrich J, Monje M, Wefel J, et al. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008; 13: 1285 - 95.
32. Joohee KS, Lisa MD. Neurologic complications of cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33: 324 - 32.