

บทบาทของรังสีรักษาในโรคมะเร็งกระดูกชนิด Ewing sarcoma

พญ. ชนม์นิภา นันทวิทยา

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ฝ่ายรังสีวิทยา รพ.จุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

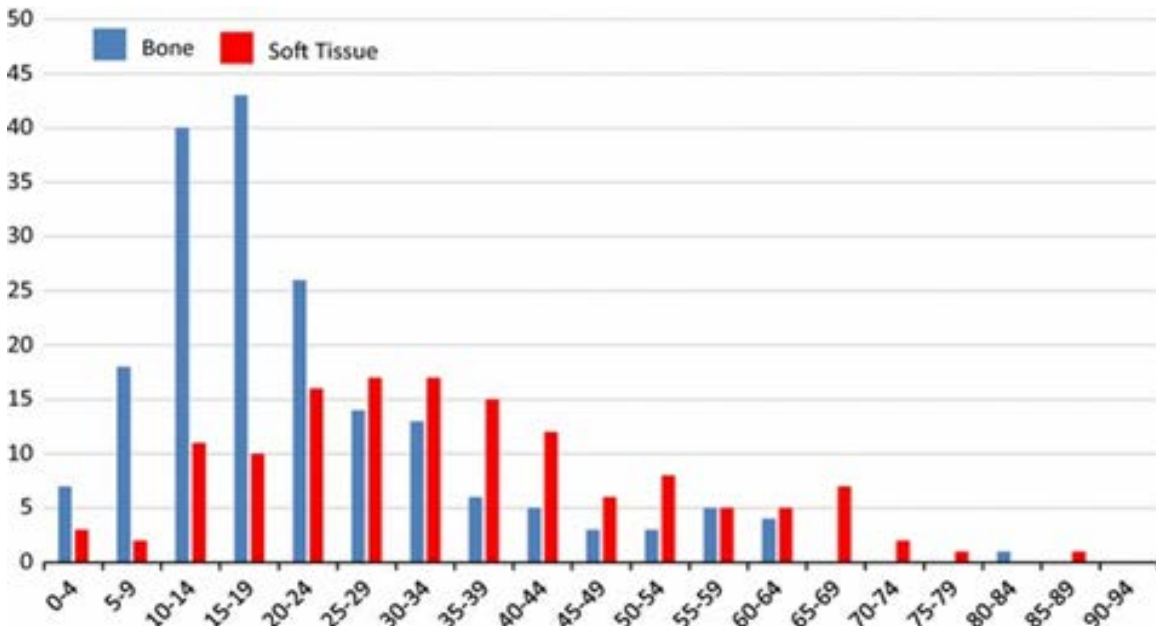
บทนำ

มะเร็งชนิด Ewing sarcoma เป็นมะเร็งในกระดูกและเนื้อเยื่อ ส่วนมากมักพบในผู้ป่วยเด็ก และวัยรุ่น โดยการรักษาที่ทั้งการรักษาเฉพาะที่ได้แก่ การผ่าตัด การฉายรังสี และการรักษาทั้งระบบ ในร่างกาย การฉายรังสีมีบทบาททั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่มีการกระจาย และ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ ซึ่งโดยทั่วไปมะเร็งชนิด Ewing sarcoma สามารถตอบสนองต่อการรักษาได้ดี โดยรายละเอียดของการรักษาโดยเฉพาะการฉายรังสีจะกล่าวต่อไปรวมถึงผลการรักษา ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และบทบาทของการรักษาชนิดใหม่ซึ่งรวมไปถึงการฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน

อุบัติการณ์

เนื้องอกบริเวณกระดูก พบได้ประมาณ 5% ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น โดยมะเร็งกระดูกชนิด Ewing sarcoma เป็นมะเร็งกระดูกที่พบมากเป็นอันดับสองในผู้ป่วยกลุ่มนี้^[1, 2] ซึ่งส่วนมากตำแหน่งปฐมภูมิของก้อน (primary tumor) มักมาจากกระดูกโดยเฉพาะกระดูกบริเวณอู้งเชิงกราน กระดูกซี่โครง และกระดูกต้นขา อย่างไรก็ตาม ประมาณ 25% ของโรค Ewing sarcoma มีต้นกำเนิดมาจากเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue) โดยเฉพาะบริเวณต้นขา ก้น (gluteal muscle) และ

หลัง ส่วนมากพบในผู้ป่วยชาวคอเคเซียน สำหรับการศึกษาในเอเชียมักพบโรค Ewing sarcoma ในผู้ป่วยกลุ่มอายุ 10-24 ปี (ภาพที่ 1) และพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงสัดส่วน 3:2^[3, 4] แต่ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 10 ปี จะพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย^[2] นอกจากนี้ประมาณ 25-34% ของผู้ป่วยพบว่าการกระจายไปยังอวัยวะอื่นร่วมด้วยตั้งแต่การวินิจฉัยเริ่มแรก ปอดเป็นอวัยวะที่พบการกระจายไปมากที่สุดประมาณ 50% รองลงมาคือ กระดูก (25%) และ ไชกระดูก (20%)^[4, 5]



ภาพที่ 1 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรค Ewing sarcoma ที่พบในช่วงปีค.ศ. 2006-2011 ในประเทศไทย โดยแบ่งตำแหน่งปฐมภูมิได้แก่ กระดูก (bone, แท่งกราฟน้ำเงิน) หรือ เนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue, แท่งกราฟสีแดง) ในแต่ละช่วงอายุ^[4] (ที่มาภาพที่ 1: J Orthop Sci. 2015; 20: 250–263)

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยโรค Ewing sarcoma ส่วนมากมักมาพบแพทย์ด้วยก้อนโตผิดปกติ หรืออาการอันเกิดจากก้อนนั้นๆ เช่น ปวด บวมบริเวณก้อน, เส้นเลือดดำบริเวณก้อนขยาย, กระดูกหัก (pathological fracture), อาการแขนขาอ่อนแรงอันเกิดจากก้อนกดทับไขสันหลังในผู้ป่วยที่มีรอยโรคบริเวณกระดูกไขสันหลัง เป็นต้น นอกจากนี้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นร่วมด้วย ยังอาจมีอาการตามอวัยวะที่มีการแพร่กระจายไป เช่น อาการไอ เหนื่อยหอบ อันเนื่องมาจากการกระจายไปยังปอด หรือ น้ำท่วมปอด เป็นต้น

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

การตรวจเอกซเรย์กระดูกทั่วไป (plain film x-ray) อาจช่วยในการวินิจฉัยได้ ในผู้ป่วยที่ตำแหน่งปฐมภูมิของก้อนอยู่บริเวณกระดูก มักพบการถูกทำลายของกระดูก ร่วมกับ periosteal reactions (ภาพที่ 2A, 2B) ในผู้ป่วยที่ตำแหน่งปฐมภูมิของก้อนอยู่บริเวณเนื้อเยื่ออ่อน จะพบเนื้อเยื่ออ่อนบวม มีขนาดโตขึ้น (ภาพที่ 2C) อย่างไรก็ตาม ในบางตำแหน่ง การตรวจด้วยเอกซเรย์ทั่วไปอาจแสดงพยาธิสภาพได้ไม่ดีนัก เช่น บริเวณอุ้งเชิงกราน ซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบโรคนี้ได้บ่อย โดยการตรวจเอกซเรย์ชนิดอื่นๆ สามารถแสดงพยาธิสภาพได้ดีกว่า เช่น การตรวจภาพ

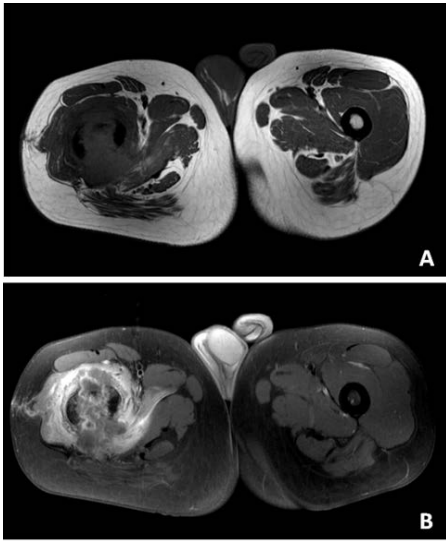
เอ็มอาร์ (Magnetic resonance image, MRI) ซึ่งจะสามารถแสดงพยาธิสภาพของโรค Ewing sarcoma ได้ดีที่สุด โดยจะเห็นลักษณะ low signal intensity ในภาพ T1-weighted images (T1WI) (ภาพที่ 3A, 4A) และ high signal intensity ในภาพ T2-weighted images (T2WI) (ภาพที่ 3B, 4B) รวมถึงอาจเห็นรอยโรคของเนื้อเยื่อโดยรอบที่มีการลุกลามของมะเร็งได้ การตรวจภาพเอ็มอาร์ ควรทำก่อนการเจาะตรวจชิ้นเนื้อ (tissue biopsy) ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะบวม หรือเลือดออก และอาจทำให้การแปลผลภาพเอ็มอาร์ ผิดไป โดยการวินิจฉัยแยกโรคอื่นๆ นอกเหนือจาก Ewing sarcoma จากภาพเอกซเรย์ ได้แก่ การติดเชื้อและอักเสบของกระดูก (osteomyelitis), Langerhans cell histiocytosis, มะเร็งชนิด Neuroblastoma ที่มีการกระจายไปยังกระดูก และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (Lymphoma) ของ

กระดูก เป็นต้น

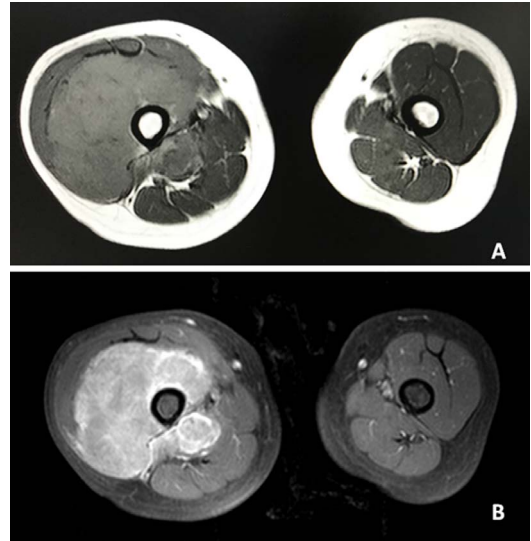
สำหรับการตรวจภาพ CT scan จะสามารถช่วยในการตรวจหาการกระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆ โดยเฉพาะการกระจายไปยังปอดได้ดี รวมถึงอาจพิจารณาการตรวจสแกนกระดูก (bone scan) เพื่อดูว่ามีการกระจายไปยังกระดูกตำแหน่งอื่นๆ ในร่างกายหรือไม่ และการเจาะไขกระดูก (bone marrow biopsy) เพื่อดูตรวจว่ามีการกระจายไปยังไขกระดูกหรือไม่ ซึ่งบริเวณ ปอด กระดูก และไขกระดูก เป็นตำแหน่งที่พบบ่อยในการแพร่กระจายของโรค Ewing sarcoma ดังที่ได้กล่าวไปข้างต้น นอกจากนี้ยังอาจใช้การสแกน Fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron emission tomography (PET) ในการตรวจการกระจายของโรคไปยังตำแหน่งอื่นๆ ทั่วร่างกาย



ภาพที่ 2 แสดงการตรวจทางเอกซเรย์ทั่วไป (plain film x-ray) ในผู้ป่วย Ewing sarcoma, ภาพ 2A-B; แสดงการถูกทำลายของกระดูกต้นขา (femur) และกระดูกนิ้วเท้า (metatarsal bone) โดยพบ periosteal reaction บริเวณรอบๆ กระดูก, ภาพ 2C; แสดงภาพของผู้ป่วยที่มีตำแหน่งปฐมภูมิบริเวณเนื้อเยื่ออ่อนรอบๆ กระดูกต้นขาขวา โดยพบว่าเนื้อเยื่ออ่อนบวมและมีขนาดใหญ่มากขึ้น แต่ไม่พบการถูกทำลายของกระดูก



ภาพที่ 3 แสดงภาพเอ็มอาร์ของผู้ป่วยที่ตำแหน่งปฐมภูมิอยู่ตำแหน่งกระดูกต้นขา (femur), ภาพ 3A; แสดงภาพ T1WI ซึ่งพยาธิสภาพมีลักษณะสัญญาณความเข้มต่ำ (low signal intensity), ภาพ 3B; แสดงภาพ T2WI ซึ่งพยาธิสภาพมีลักษณะสัญญาณความเข้มสูง (high signal intensity)



ภาพที่ 4 แสดงภาพเอ็มอาร์ของผู้ป่วยที่ตำแหน่งปฐมภูมิอยู่ตำแหน่งเนื้อเยื่ออ่อนรอบๆ กระดูกต้นขา (femur), ภาพ 4A; แสดงภาพ T1WI ซึ่งพยาธิสภาพมีลักษณะสัญญาณความเข้มต่ำ (low signal intensity), ภาพ 4B; แสดงภาพ T2WI ซึ่งพยาธิสภาพมีลักษณะสัญญาณความเข้มสูง (high signal intensity)

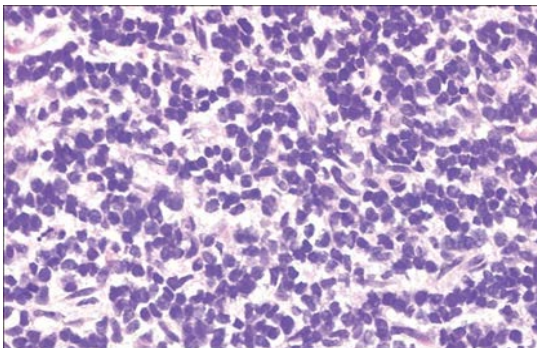
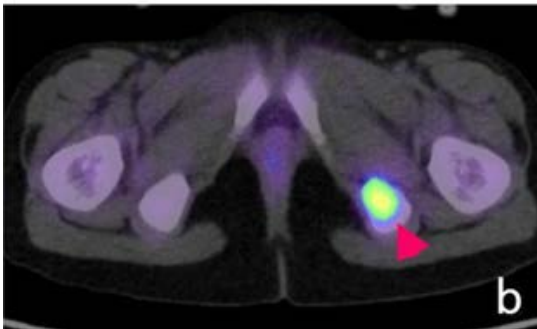
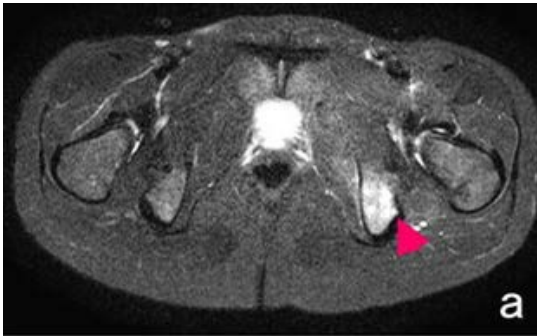
(ภาพที่ 5A, 5B)

สำหรับการวินิจฉัยที่ถูกต้องแม่นยำที่สุดจำเป็นต้องอาศัยการเจาะตรวจชิ้นเนื้อ โดยควรทำเครื่องหมายบริเวณตำแหน่งที่ทำการเจาะตรวจชิ้นเนื้อ เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการรักษาหากจำเป็นต้องรับการฉายรังสี โดยผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (histology) ของชิ้นเนื้อ Ewing sarcoma จะพบลักษณะของมะเร็งชนิด neuroectodermal ซึ่งจะเห็นลักษณะเซลล์กลมสีน้ำเงินขนาดเล็ก ซึ่งไม่มีการแบ่งแยกชนิดชัดเจน (undifferentiated small round blue cell)^[6] (ภาพที่ 6) และตรวจไม่พบ marker ของ มะเร็งต่อมน้ำเหลือง, มะเร็ง

Neuroblastoma และ มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนชนิด Rhabdomyosarcoma^[2] และในการศึกษาระดับโมเลกุล พบว่าประมาณ 95% ของผู้ป่วย Ewing sarcoma จะตรวจพบการเคลื่อนย้ายตำแหน่ง (translocation) ของโครโมโซมที่ 11 และ 22, t(11;22)(q24;12)^[2] และจะตรวจพบ EWS-FLI1 gene fusion ร่วมด้วย^[7, 8] การศึกษาย้อนหลังพบว่าในผู้ป่วยที่มี EWS-FLI1 gene fusion จะบ่งบอกถึงการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า^[2]

การพยากรณ์โรค

ปัจจัยในการพยากรณ์โรค Ewing



ภาพที่ 5 แสดงการตรวจมะเร็งกระดูกกระจายไปยังตำแหน่งอื่นๆ, ภาพ 5A; แสดงภาพภาพเอ็มอาร์พบลักษณะความเข้มสัญญาณสูงในภาพ T2WI บริเวณกระดูก ischium, ภาพ 5B; ในผู้ป่วยรายเดียวกัน ภาพ PET-CT แสกน พบมีการจับสารเภสัชรังสีที่ตำแหน่งเดียวกันกับภาพภาพเอ็มอาร์ บ่งบอกถึงมีการกระจายของโรคมายังกระดูก ischium^[4]

(ที่มาภาพที่ 5: J Orthop Sci. 2015; 20: 250–263)

ภาพที่ 6 แสดงการตรวจทางพยาธิวิทยาของชิ้นเนื้อ Ewing sarcoma ด้วยกล้องจุลทรรศน์โดยจะพบลักษณะเซลล์กลมติดสีน้ำเงิน (small round cell)^[6]

(ที่มาภาพที่ 6: Indian J Orthop. 2010 Oct-Dec; 44: 363–368)

sarcoma ที่สำคัญที่สุดคือการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ซึ่งผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เพียงประมาณ 30%^[9] อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังปอดเพียงอย่างเดียวพบว่าจะมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคและปราศจากเหตุการณ์อันอาจเกิดจากโรค (event free survival, EFS) อยู่ที่ประมาณ 29-52% ต่ำกว่าการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ^[10-14]

การศึกษา Children's Oncology Group (COG) ในทวีปอเมริกาเหนือเน้นทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นสามกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ไม่มีการกระจายของโรค ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์ของโรคที่ดีที่สุด, กลุ่มที่มีการกระจายของโรคไปยังบริเวณปอดตำแหน่งเดียว และกลุ่มที่มีการกระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆ นอกเหนือจากปอด ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีการพยากรณ์

ของโรคตีรอลงมาตามลำดับ สำหรับการศึกษาในทวีปยุโรป EuroWING-99 (EE99-R3) ได้นำปัจจัย ได้แก่ อายุของผู้ป่วย, ขนาดของก้อนมะเร็งปฐมภูมิ (primary tumor), จำนวนกระดูกที่มีการกระจายไปของโรค, การกระจายไปยังปอด และการกระจายไปยังไขกระดูก มาร่วมในการพยากรณ์โรคในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่นด้วย โดย

แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 คะแนนรวม ≤ 3 , กลุ่มที่ 2 คะแนนรวมอยู่ที่ 4 คะแนน และกลุ่มที่ 3 คะแนนรวม ≥ 5 (ตารางที่ 1) โดยพบว่ามีค่า EFS ของแต่ละกลุ่มอยู่ที่ 50%, 25% และ 10% ตามลำดับ^[13] สำหรับการศึกษา CESS 86 ได้มีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงมาตรฐาน (standard risk) และผู้ป่วยความเสี่ยงสูง (high

ตารางที่ 1 แสดงรายละเอียดปัจจัยและคะแนนสำหรับการคำนวณการแบ่งกลุ่มการพยากรณ์โรคในผู้ป่วย Ewing sarcoma ที่มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ในการศึกษา EuroWING-99

ปัจจัยเสี่ยง	คะแนน
อายุ (ปี)	
≤ 14	0
> 14	1
ขนาดก้อน (ลบ.ซม.)	
< 200	0
≥ 200	1.5
การแพร่กระจายไปกระดูก	
ไม่พบ	0
แพร่กระจายไปกระดูก 1 ตำแหน่ง	1
แพร่กระจายไปกระดูกมากกว่า 1 ตำแหน่ง	1.5
การแพร่กระจายไปไขกระดูก	
ไม่พบ	0
มีการแพร่กระจายไปไขกระดูก	1
การแพร่กระจายไปปอด	
ไม่พบ	0
มีการแพร่กระจายไปปอด	1
คะแนนรวม	6

risk) โดยอาศัยขนาดมะเร็ง Ewing sarcoma > 100 ลบ.ซม. และตำแหน่งมะเร็งปฐมภูมิบริเวณกระดูกกลางลำตัว (axial) เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง^[15] สำหรับการศึกษาศึกษา EICES ได้มีการแบ่งกลุ่มผู้ป่วย เป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงมาตรฐาน และผู้ป่วย ความเสี่ยงสูง โดยดูจากขนาดก้อน > 100 ลบ.ซม. และ มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่น^[11]

สำหรับผู้ป่วย Ewing sarcoma ที่ยังไม่มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ ขนาดของก้อน เป็นปัจจัยในการพยากรณ์โรคที่สำคัญ โดยกลุ่มที่มีความยาวมากกว่า 8 เซนติเมตร หรือมีปริมาตรของตัวก้อนมากกว่า 200 ลบ.ซม. ถือว่ามีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี^[16, 17] สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (induction chemotherapy) การตอบสนองทางพยาธิวิทยา ถือเป็นปัจจัยในการพยากรณ์โรคที่สำคัญที่สุด^[18, 19] และยังใช้ในการพิจารณาการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดภายหลังการผ่าตัดในกลุ่มประเทศในทวีปยุโรปด้วย

การรักษา

ลำดับการรักษาในผู้ป่วยที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น

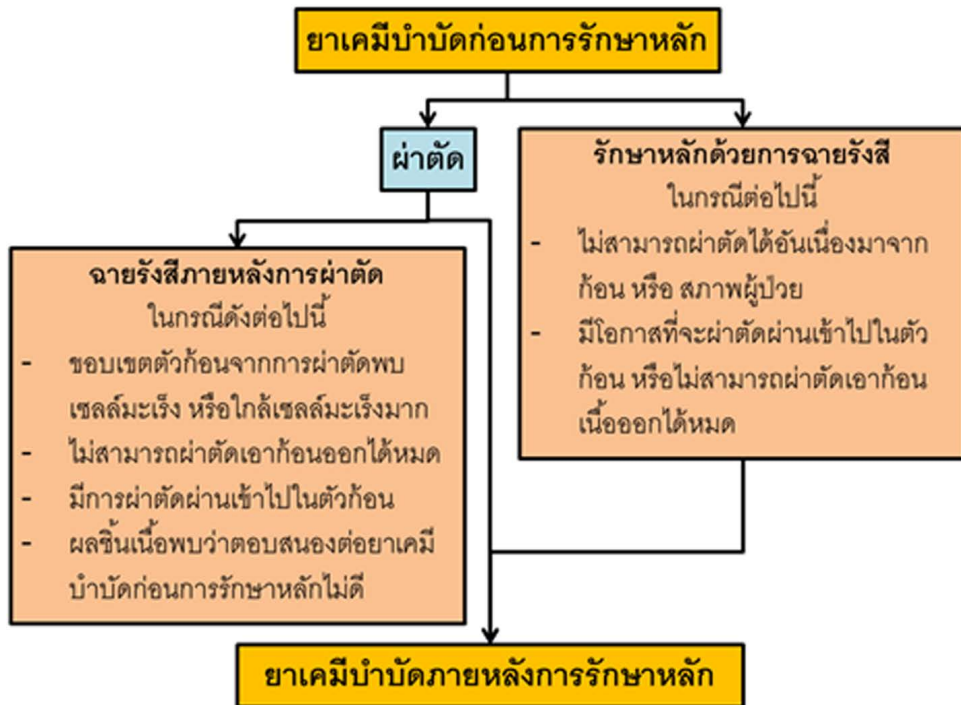
ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นนั้น ให้การรักษาเฉพาะที่ (local treatment) ร่วมกับการรักษาทั้งระบบในร่างกาย (systemic treatment) โดยทั่วไปในปัจจุบันนิยมเริ่มการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด (induction chemotherapy) ก่อนการรักษาเฉพาะที่ ซึ่งอาจเป็นการผ่าตัด หรือการฉายรังสีชนิดเป็นการรักษาหลัก (definitive radiation) ในผู้ป่วย

ที่ทางศัลยแพทย์ประเมินแล้วว่าไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable) โดยการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด มีข้อดีคือจะสามารถประเมินการตอบสนองของโรคต่อยาเคมีบำบัดได้ รวมถึงในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีและก้อนมีขนาดเล็กลง จะช่วยให้สามารถผ่าตัดได้ง่ายขึ้น และจะช่วยลดบริเวณเป้าหมายสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้และต้องได้รับการฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก อีกทั้งการให้ยาเคมีบำบัดสามารถลดโอกาสกระดูกหัก (pathological fracture) ในช่วงการฉายรังสี ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้^[2] สำหรับในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด อาจได้รับการฉายรังสีตามข้อบ่งชี้ที่จะกล่าวต่อไป และไม่มารับการรักษาด้วยวิธีผ่าตัดหรือฉายรังสี ผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดภายหลังการรักษาหลักร่วมด้วย (adjuvant chemotherapy) โดยลำดับและแนวทางการรักษาในผู้ป่วย Ewing sarcoma ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น ได้แสดงไว้ในภาพที่ 7

การรักษาเฉพาะที่ (local treatment)

การผ่าตัด และ การฉายรังสี

การรักษาเฉพาะที่ทั้งการผ่าตัด และการฉายรังสี มีบทบาทสำคัญในการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) โดย Ewing sarcoma เป็นเนื้องอกชนิดที่ตอบสนองต่อการฉายรังสีดี (radiosensitive)^[20] อย่างไรก็ดีตาม การรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวพบว่ามีโรคกำเริบเฉพาะที่ค่อนข้างสูงได้ถึง 35%^[21] โดยเฉพาะรายที่มีก้อนขนาดใหญ่ รวมถึงอาจมีผลข้างเคียงระยะยาว เช่น การเจริญที่น้อยลงของกระดูก และเนื้องอกปฐมภูมิชนิดอื่นๆ (second primary tumor) ในอนาคต^[22]



ภาพที่ 7 แผนภาพแสดงลำดับ และแนวทางการรักษาผู้ป่วย Ewing sarcoma ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ

โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อย ดังนั้นจึงได้นำการผ่าตัดมาใช้ในการรักษาเฉพาะที่เพิ่มมากขึ้น รวมถึงมีเทคนิคการใช้การผ่าตัดโดยใช้กระดูกทดแทน หรือเนื้อเยื่อทดแทนร่วมด้วย ในปัจจุบันจึงนิยมเลือกการผ่าตัดเป็นการรักษาหลักมากกว่าการฉายรังสีในผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินแล้วว่าสามารถผ่าตัดได้ โดยมีการศึกษาพบว่าการผ่าตัดมีแนวโน้มที่จะมีการควบคุมโรคเฉพาะที่ได้ดีกว่าการฉายรังสี ไม่ว่าจะในกลุ่มที่มีขอบเขต (margin) ของก้อนมะเร็งกับชิ้นเนื้อที่ผ่าตัดออกกว้าง (wide margin) หรือ แคบ (close margin) โดยมีอัตราการล้มเหลวเฉพาะที่ (local

failure) ของการผ่าตัดอยู่ที่ประมาณ 5-7% ต่างกับการรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวที่มีอัตราการล้มเหลวเฉพาะที่ ประมาณ 26-35% สูงกว่าการผ่าตัดอย่างมีนัยสำคัญ^[21,23] ยกเว้นเฉพาะในรายที่การผ่าตัดจำเป็นต้องมีการผ่าตัดผ่านเข้าไปในตัวก้อน (intralesional resection) หรือเป็นการผ่าตัดเพียงแค่ลดขนาดก้อน (debulking) แต่ไม่สามารถนำก้อนออกได้ทั้งหมด (subtotal resection) ซึ่งในกรณีเหล่านี้ควรพิจารณาเลือกการฉายรังสีเป็นการรักษาหลักเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด และยังมีการศึกษาพบ

ว่าแม้ทำการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่ผลการรักษาไม่ได้ดีไปกว่าการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว^[23] ซึ่งผู้ป่วยจะมีโอกาสได้รับผลข้างเคียงทั้งจากการฉายรังสีและการผ่าตัด สำหรับผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการผ่าตัดที่ควรระวังได้แก่ การติดเชื้อของแผลผ่าตัด, โอกาสการเกิดกระดูกหักในอนาคต เป็นต้น^[22] อีกทั้งผลของการผ่าตัดยังขึ้นกับประสบการณ์ของศัลยแพทย์อีกด้วย

บทบาทของการฉายรังสีสำหรับการรักษาหลัก (Definitive Radiotherapy) และก่อน/หลังการผ่าตัด (Pre/Post-Operative Radiotherapy)

ในปัจจุบัน การรักษาหลักด้วยการฉายรังสี (definitive radiotherapy) มักเลือกในผู้ป่วยที่ประเมินแล้วพบว่าไม่สามารถผ่าตัดก้อนออกได้หมด ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้อันเนื่องมาจากโรคประจำตัว หรือ สภาพผู้ป่วย ซึ่งอาจมีความเสี่ยงสูงจากการผ่าตัด สำหรับข้อบ่งชี้ในการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดนั้น มักทำในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดก้อนออกได้หมด หรือ ตรวจพบเซลล์มะเร็งบริเวณขอบเขตชิ้นเนื้อผ่าตัด หรือใกล้ขอบเขตชิ้นเนื้อผ่าตัด^[25] รวมถึงในรายที่มีการผ่าตัดเข้าไปในตัวก้อนตั้งแต่กล่าวไปข้างต้น สำหรับในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเอาก้อนออกได้หมด ไม่พบเซลล์มะเร็งบริเวณขอบเขตชิ้นเนื้อผ่าตัด และมีขอบเขตกว้าง (wide margin) นั้น ปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปแน่ชัดเกี่ยวกับบทบาทของการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด ผลการศึกษาก่อนหน้านี้มีหลากหลายความเห็น และไม่ได้เป็นการศึกษาชนิดแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบ^[23-25] มีการศึกษาที่แนะนำว่าอาจพิจารณา

ฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีก้อนบริเวณผนังหน้าอก (chest wall)^[2, 26] หรือพบว่ามีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดไม่ดี^[26] ในการศึกษาของ Cooperative Ewing's Sarcoma ให้นิยามว่ากลุ่มที่ตอบสนองไม่ดีคือเหลือเซลล์ที่ยังไม่ตายมากกว่า 10% และกลุ่มที่มีการตอบสนองดีคือเหลือเซลล์ที่ยังไม่ตาย น้อยกว่า 10%^[27] นอกจากนี้ ในกลุ่มประเทศทวีปยุโรปก็นิยมให้การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่ดีเช่นเดียวกัน^[17,23] จากการศึกษา EE99 แสดงให้เห็นว่าการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดด้วยค่ามัธยฐานรังสีที่ 45 เกรย์สามารถลดอัตราการกำเริบเฉพาะที่ (local recurrence) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบกับการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวเท่ากับ 1.7% ในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสี และ 12.3% ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสี^[28] อย่างไรก็ตามการพิจารณาการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดอาจประเมินร่วมกับปัจจัยอื่นๆ ด้วย เช่น อายุผู้ป่วย และ ตำแหน่งของก้อน

สำหรับการฉายรังสีก่อนการผ่าตัดนั้น มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ก้อนมีขนาดเล็กลงมากกว่าการให้ยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียว โดยอาจพิจารณาในผู้ป่วยที่คิดว่าอาจมีขอบเขตก้อนมะเร็งและชิ้นเนื้อผ่าตัดไม่กว้างพอหากได้รับเฉพาะยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด หรือในรายที่การผ่าตัดอาจทำให้เสียการทำงานของอวัยวะนั้นๆอันเนื่องจากต้องผ่าตัดก้อนขนาดใหญ่หรือใกล้เนื้อเยื่อที่สำคัญ^[23] อย่างไรก็ตาม การฉายรังสีก่อนการผ่าตัดจะทำให้การแปลผลการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดทางพยาธิวิทยาผิดเพี้ยนไป ซึ่งจะทำให้ไม่สอดคล้องกับการพยากรณ์โรคที่อ้างอิงจากหลายๆ การศึกษาได้

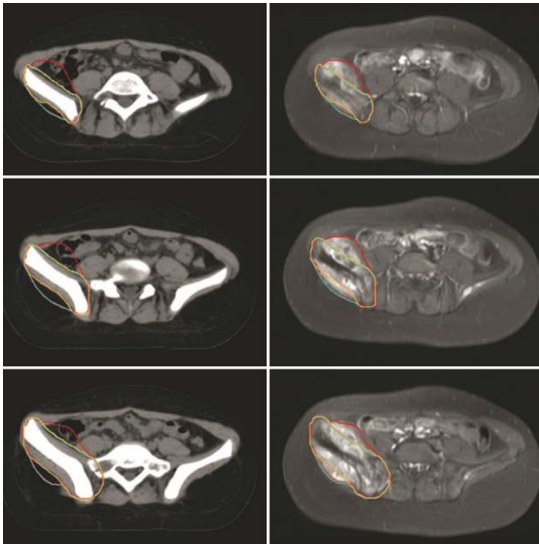
ปริมาณรังสีและเทคนิคการฉายรังสี การฉายรังสีสำหรับการรักษาหลัก

ในผู้ป่วยที่รับการฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก ปริมาณรังสีต่อครั้งนิยมใช้แบบมาตรฐาน (conventional fractionation) และมีการศึกษาพบว่าปริมาณรังสีรวมมีผลต่ออัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับรังสีมากกว่า 40 เกรย์ และน้อยกว่า 40 เกรย์ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนน้อยกว่า 8 เซนติเมตร และพบว่าการกำเริบเฉพาะที่ 19% ในกลุ่มที่ได้รับรังสีน้อยกว่า 40 เกรย์ และ ไม่มีการกำเริบเฉพาะที่เลยในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับรังสี 40 เกรย์^[31] ปริมาณรังสีที่นิยมให้ในปัจจุบัน ปริมาณรังสีรวมอยู่ที่ 55.8 เกรย์ ให้ครั้งละ 1.8 เกรย์ รวมทั้งสิ้น 31 ครั้ง โดยจะแบ่งการฉายรังสีเป็น 2 ช่วง โดยช่วงแรก (phase I) ฉายจนถึงปริมาณรังสีรวม 45 เกรย์ (ครั้งที่ 1-25) และหลังจากนั้นจะลดปริมาณขอบเขตการฉายรังสีลงในช่วงที่สอง (phase II, boost) เพื่อเพิ่มรังสีบริเวณตัวก้อน จนถึง 55.8 เกรย์ โดยพบว่าการควบคุมโรคเฉพาะที่ (local control) ของการฉายรังสีรูปแบบนี้อยู่ที่ 74-85%^[23, 29, 30] ยกเว้นในกรณีที่ตำแหน่งก้อนอยู่บริเวณกระดูกไขสันหลัง ปริมาณรังสีที่ใช้ในช่วงแรกยังคงเป็น 45 เกรย์ แต่ลดปริมาณรังสีในช่วงที่สองเหลือเพียง 5.8 เกรย์ เพื่อป้องกันผลข้างเคียงจากรังสีที่อาจเกิดขึ้นกับไขสันหลัง^[31]

สำหรับขอบเขตการฉายรังสี ในอดีตนิยมฉายกระดูกตำแหน่งปฐมภูมิทั้งสิ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษา POG 8346 ได้แสดงให้เห็นว่าการฉายกระดูกทั้งสิ้น ไม่ได้ทำให้อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคและปราศจากเหตุการณ์อันอาจเกิด

จากโรคที่ 5 ปี (5-year EFS) ดีกว่าการฉายรังสีเฉพาะบริเวณก้อน^[32] แต่อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงมากกว่า ดังนั้นในปัจจุบันขอบเขตการฉายรังสีมาตรฐานจึงเป็นการฉายเฉพาะบริเวณก้อน

โดยในการศึกษา COG การฉายรังสีช่วงแรก (ถึง 45 เกรย์) ก้อนเป้าหมาย (gross tumor volume 1, GTV 1) คือรอยพยาธิสภาพตัวก้อนทั้งหมดที่เห็นจากภาพเอกซเรย์ก่อนการรับยาเคมีบำบัด และขยายขอบเขตประมาณ 1 ซม. เพื่อเป็นก้อนเป้าหมายทางคลินิก (clinical target volume 1, CTV 1) และขยายอย่างน้อย 5 มม. เพื่อเป็นก้อนเป้าหมายในการวางแผนฉายรังสี (planning target volume 1, PTV 1)^[2] นอกจากนี้ PTV1 ยังควรรวมแผลการผ่าตัด และผลจากการเจาะชิ้นเนื้อด้วย สำหรับการฉายรังสีช่วงที่สอง (boost, ปริมาณรังสีถึง 55.8 เกรย์) GTV 2 คือพยาธิสภาพตัวก้อนทั้งหมดที่เห็นจากภาพเอกซเรย์ ณ วันที่ผู้ป่วยมาจำลองการฉายรังสี (ภายหลังการให้ยาเคมีบำบัด) รวมถึงพยาธิสภาพเฉพาะกระดูกที่เห็นจากภาพเอกซเรย์ก่อนรับยาเคมีบำบัด และขยาย 1 ซม. เป็น CTV 2 และขยายอย่างน้อย 5 มม. เพื่อเป็น PTV 2^[2] (ภาพที่ 8) สำหรับกรณีที่รอยโรคอยู่บริเวณรยางค์ (extremities) ควรให้มีเนื้อเยื่ออย่างน้อยประมาณ 1-2 ซม. ในเส้นรอบวงที่ไม่ได้รับรังสี เพื่อลดโอกาสบวมอันเกิดจากการฉายรังสี โดยขอบเขตของพยาธิสภาพบริเวณกระดูก สามารถดูได้จากทั้งภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และภาพเอ็มอาร์ อย่างไรก็ตาม ขอบเขตพยาธิสภาพบริเวณกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อใกล้เคียง ภาพภาพเอ็มอาร์จะสามารถขอบเขตได้ถูกต้องแม่นยำ



ภาพที่ 8 แสดงขอบเขตเป้าหมายการฉายรังสี (GTV) เส้นสีแดงคือขอบเขตของพยาธิสภาพก่อนได้รับยาเคมีบำบัด โดย GTV ในช่วงแรกของการฉายรังสี (เส้นสีเขียว) รวมพยาธิสภาพของกระดูกและเนื้อเยื่อใกล้เคียงก่อนให้ยาเคมีบำบัด และ GTV ช่วงที่ 2 (boost) ของการฉายรังสี (เส้นสีเหลือง) รวมเฉพาะพยาธิสภาพของกระดูกก่อนให้ยาเคมีบำบัด และพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อใกล้เคียงหลังให้ยาเคมีบำบัด โดยภาพด้านซ้ายแสดงภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์จำลองการฉายรังสี (CT simulation) และภาพด้านขวาแสดงภาพภาพเอ็มอาร์ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด^[31]
(ที่มาภาพที่ 8: Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy. 1st ed: Springer; 2015)

กว่า สำหรับฉายรังสีเทคนิคใหม่ๆ เช่น การฉายรังสีปรับความเข้ม (intensity modulated radiotherapy, IMRT), การฉายรังสีร่วมพิกิต (stereotactic body radiotherapy, SBRT) และการฉายรังสีโปรตอน อาจสามารถช่วยลดผลข้างเคียงอันเกิดจากรังสีกระทบต่ออวัยวะข้างเคียงได้ โดยเฉพาะที่ที่มีอวัยวะข้างเคียงที่สำคัญ และตำแหน่งอื่นๆนอกเหนือบริเวณรอยโรค เช่น บริเวณกระดูกอุ้งเชิงกราน ฐานกะโหลกศีรษะ เป็นต้น โดยจะกล่าวถึงการฉายรังสีโปรตอนในการรักษาโรค Ewing sarcoma ต่อไป

การฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด

สำหรับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด นิยมให้ปริมาณรังสีต่อครั้งแบบมาตรฐานเช่นกัน โดยในการศึกษาของ Children Oncology Group นิยมให้ปริมาณรังสีทั้งหมด 50.4 เกรย์

ครั้งละ 1.8 เกรย์ ทั้งหมด 28 ครั้ง และสำหรับการศึกษาอื่นๆ ในรายที่ไม่หลงเหลือก้อนทางคลินิกปริมาณรังสีที่ให้คือ 40-44.8 เกรย์, ครั้งละ 1.8 เกรย์^[26, 27] ยกเว้นในผู้ป่วยที่รับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดที่ไม่สามารถนำก้อนออกได้หมด หรือมีการผ่านเข้าไปในตัวก้อน ควรได้รับปริมาณเช่นเดียวกันกับการรักษาหลักด้วยการฉายรังสีตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น สำหรับระยะเวลาในการเริ่มฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดนั้น การศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยของการศึกษา CESS 86 และ EICISS 92 พบว่า ผู้ที่สามารถเริ่มฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดภายใน 60 วัน จะมีอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดเกิน 60 วัน อยู่ที่ 98% เทียบกับ 92% แต่ไม่มีความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิต^[33]

ขอบเขตของ GTV ของการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดคือ บริเวณที่มีพยาธิสภาพทาง

เอกซเรย์ก่อนให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับแผลผ่าตัดในกรณีที่ผลชิ้นเนื้อจากการผ่าตัดพบ เซลล์มะเร็งตายน้อยกว่า 90% ซึ่งถือว่ามี การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่ดี แต่ในผู้ป่วยที่ตรวจพบว่า มีเซลล์มะเร็งตายมากกว่า 90% ซึ่งถือว่าเป็นผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดี แนะนำให้ขอบเขต GTV เป็นบริเวณที่มีพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อหลังให้ยาเคมีบำบัด ร่วมกับพยาธิสภาพของกระดูกก่อนได้รับยาเคมีบำบัด^[2, 31]

การฉายรังสีก่อนการผ่าตัด

สำหรับการฉายรังสีก่อนการผ่าตัด ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนมากมักตอบสนองดีต่อยาเคมีบำบัดก่อนการรักษาหลัก แต่อาจพิจารณาให้ในผู้ป่วยหลังประเมินร่วมกันกับทีมแพทย์สหสาขาแล้วว่ามีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่ดี โดยในการศึกษาของ CEES มีผู้ป่วยเพียง 19 ราย จาก 224 ราย ที่ได้รับการผ่าตัด (0.08%) ได้รับการฉายรังสีก่อนการผ่าตัด โดยเลือกผู้ป่วยกลุ่มนี้จากการตรวจร่างกายภายหลังให้ยาเคมีบำบัดไป 2 รอบ (cycles) และพบว่าขนาดก้อนที่วัดได้ลดลงน้อยกว่า 50% ของขนาดก้อนก่อนให้ยาเคมีบำบัด ปริมาณรังสีที่ให้มีตั้งแต่ 36-63 เกรย์ ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่พบการล้มเหลวเฉพาะที่ (local failure)^[27] ดังนั้น ปริมาณรังสีที่นิยมใช้สำหรับก่อนการผ่าตัดคือ 36 เกรย์ ฉายวันละ 1.8 เกรย์ และขอบเขตของการฉายคือบริเวณพยาธิสภาพทั้งหมดจากภาพเอกซเรย์ก่อนการให้ยาเคมีบำบัด^[2]

Altered fractionation

นอกจากการฉายรังสีด้วยปริมาณรังสีต่อครั้งแบบมาตรฐานแล้ว ยังมีการศึกษาในสหรัฐอเมริกาที่ใช้การฉายรังสีชนิดเร่งและเพิ่มจำนวนครั้ง (accelerated hyperfractionation) โดยปริมาณรังสีรวมอยู่ที่ 50.4-60 เกรย์, ปริมาณรังสีครั้งละ 1.2 เกรย์ ฉายวันละสองครั้ง (bid) ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่า อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่ 5 ปี อยู่ที่ 80-92% และผลข้างเคียงจากการฉายรังสีวิธีนี้น้อยมาก^[34] รวมถึงการศึกษา SE 91-CNR ซึ่งใช้วิธีการฉายรังสีชนิดเร่งและเพิ่มจำนวนครั้งพบว่าผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ อัตราการมีชีวิตรอดที่ 3 ปี อยู่ที่ 83.6% มากกว่าการรักษาก่อนหน้านี้ของ IOR/EW2 ซึ่งมีเป็นใช้ปริมาณรังสีต่อครั้งแบบมาตรฐาน และมีการให้ยาเคมีบำบัดสูตรที่แตกต่างกัน^[35] อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษา CESS-86 ไม่สอดคล้องกับการศึกษาข้างต้น โดยเปรียบเทียบการฉายรังสีปริมาณรังสีต่อครั้งแบบมาตรฐาน กับการฉายรังสีชนิดเร่งและเพิ่มจำนวนครั้ง โดยการฉายรังสีชนิดเร่งและเพิ่มจำนวนครั้งในการศึกษานี้ให้ปริมาณรังสีชุดละ 22.4 เกรย์ ฉายรังสี 1.6 เกรย์ ต่อครั้ง ฉายวันละสองครั้ง สลับกับยาเคมีบำบัด โดยฉายรังสีทั้งหมด 2 ชุด (ปริมาณรังสีรวม 44.8 เกรย์) สำหรับการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัด และฉายรังสีทั้งหมด 2 ชุดร่วมกับ boost อีก 16 เกรย์ (ปริมาณรังสีรวม 60.8 เกรย์) สำหรับการฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก ซึ่งพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน สำหรับกลุ่มปริมาณรังสีต่อ

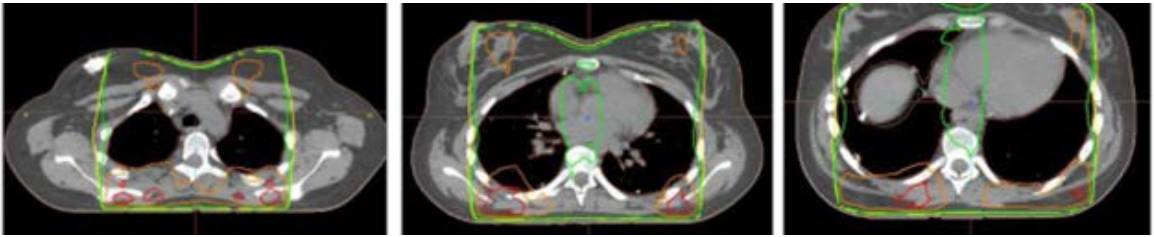
ครึ่งแบบมาตรฐาน การฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก และการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดมีอัตราการรอดชีวิตอยู่ที่ 63% และ 69% ตามลำดับ สำหรับกลุ่มฉายรังสีแบบเร่งและเพิ่มจำนวนครั้ง อัตราการรอดชีวิตของการฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก และการฉายรังสีตามหลังการผ่าตัดอยู่ที่ 65% และ 71% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ และผลข้างเคียงจากการฉายรังสีของทั้งสองกลุ่มไม่ได้มีความแตกต่างกัน^[36]

บทบาทของการฉายรังสีในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ

ในผู้ป่วย Ewing sarcoma ที่มีตำแหน่งก้อนปฐมภูมิบริเวณ ซี่โครง หรือผนังหน้าอก (Askin's tumor) และพบว่ามีกระดูกลามไปยังเยื่อหุ้มปอด, ตรวจพบน้ำในปอด หรืออาจมีการปนเปื้อนของเซลล์มะเร็งไปยังช่องเยื่อหุ้มปอดจากการผ่าตัด หรือการเจาะชิ้นเนื้อ การรักษาคือการรักษาหลักของบริเวณตำแหน่งปฐมภูมิ ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัด หรือ การฉายรังสี ร่วมกับการฉายรังสีทรวงอกด้านเดียวกับโรค (hemithorax irradiation) โดยปริมาณรังสีที่นิยมให้ คือ 15 เกรย์ ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 14 ปี และ 20 เกรย์ ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 14 ปี ปริมาณรังสี 1.5 เกรย์ ต่อครั้ง ฉายวันละครั้ง^[2] โดยการศึกษา EICESS 92 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีทรวงอกด้านเดียวกับโรค มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคและปราศจากเหตุการณ์อันอาจเกิดจากโรคที่ 7 ปี 63% มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ฉายรังสีอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติอยู่ที่ 46% การฉายรังสีวิธีนี้มักทำภายหลังการผ่าตัด แต่ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถ

ผ่าตัดได้ แนะนำให้ฉายรังสีทรวงอกด้านเดียวกับโรคก่อนและตามด้วยฉายรังสีเฉพาะบริเวณปฐมภูมิถึง 55.8 เกรย์ ปริมาณ 1.8 เกรย์ ต่อครั้ง ฉายวันละครั้ง เช่นเดียวกับการรักษาหลักด้วยการฉายรังสี^[37]

สำหรับผู้ที่มีการกระจายไปเฉพาะปอด มีการศึกษา Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีทั้งปอด (whole lung irradiation, WLI) ด้วยปริมาณรังสีรวม 15-18 เกรย์ ปริมาณรังสี 1.5 เกรย์ ต่อครั้ง ฉายวันละครั้ง มีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคและปราศจากเหตุการณ์อันอาจเกิดจากโรค มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสีทั้งปอด อย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงเป็นปัจจัยในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังปอดด้วย ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีทั้งปอด จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า^[38] นอกจากนี้ในการศึกษา EICESS ก็ให้ผลสอดคล้องกันว่าการฉายรังสีทั้งปอด จะสามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้^[39, 40] อย่างไรก็ตามประมาณ 50% ของผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีทั้งปอด อาจเกิดภาวะผลข้างเคียงต่อปอดตามมาได้ จากการศึกษา EICESS-92 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีทั้งปอดจำนวน 29%, 21% และ 7% เกิดผลข้างเคียงระดับ เล็กน้อย (mild), ปานกลาง (moderate) และ รุนแรง (severe) ตามลำดับ^[40] เทคนิคการฉายรังสีทั้งปอดสามารถทำได้ทั้งรูปแบบการฉาย 3 มิติ โดยรังสีเข้าด้านหน้า และด้านหลัง (AP/PA) (ภาพที่ 9) หรือเทคนิคการฉายรังสีปรับความเข้ม (intensity modulated radiotherapy, IMRT) เพื่อลดปริมาณรังสีไปยังอวัยวะใกล้เคียง การศึกษาทาง



ภาพที่ 9 แสดงเทคนิคการฉายรังสีแบบ 3 มิติ ในการฉายรังสีทั้งปอด^[42]
(ที่มาภาพที่ 9: J Bone Oncol. 2013 Dec; 2: 174–179)

รังสีคณิต (dosimetric study) พบว่าการฉายรังสีทั้งปอด IMRT และเทคนิคการฉายรังสีปรับความเข้มหมุนรอบตัว (volumetric arc radiotherapy, VMAT) สามารถลดปริมาณรังสีไปยัง หลอดอาหาร, กระเพาะ, หัวใจ, ไชสันหลัง, ม้าม และลำตัว^[41] อย่างไรก็ตาม การเลือกเทคนิคการฉายปอดทั้งหมดจะต้องพิจารณาในผู้ป่วยแต่ละรายไป

สำหรับผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ นอกเหนือจากปอด มีการศึกษาพบว่าผลการรักษาจะดีขึ้นหากมีการรักษาทั้งบริเวณปอดและ บริเวณที่มีการแพร่กระจายไป โดยจากการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นแล้วของ EURO-EWING 99 พบว่า อัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคและปราศจากเหตุการณ์อันอาจเกิดจากโรคที่ 3 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัด และ/หรือ การฉายรังสี ที่บริเวณปอดและบริเวณที่มีการแพร่กระจาย อยู่ที่ 23-47% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาบริเวณปอดอยู่ที่ 13% เท่านั้น นอกจากนี้ยังพบอีกว่า ในผู้ป่วยที่มีการกระจายไปยังกระดูกอื่นๆ หากได้รับการรักษาบริเวณตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายร่วมด้วยไม่ว่าจะด้วยวิธีการผ่าตัด หรือ การฉายรังสี ผู้ป่วย

กลุ่มนี้จะมีอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคและปราศจากเหตุการณ์อันอาจเกิดจากโรคที่ 3 ปีอยู่ที่ 35% มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาบริเวณกระดูกที่มีการแพร่กระจายไปซึ่งอยู่ที่ 16%^[43] รวมถึงมีการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) ในสหรัฐอเมริกาที่สอดคล้องกันว่าในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ แล้วและมีอัตราการรอดชีวิตสูงนั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะได้รับการรักษาเฉพาะทั้งตำแหน่งปอดและตำแหน่งปอด หรือ กระดูกที่มีการแพร่กระจายไปร่วมด้วย^[44]

โดยผู้เขียนได้รวบรวมปริมาณและขอบเขตในการฉายรังสีสำหรับโรค Ewing sarcoma ที่มีใช้ทั้งในหลายๆ สถาบันและจากประสบการณ์ของผู้เขียนเองไว้ในตารางที่ 2^[2, 10, 31, 45, 46]

การรักษาทั้งระบบในร่างกาย (systemic treatment)

โดยทั่วไปการรักษาทั้งระบบในร่างกายของผู้ป่วย Ewing sarcoma คือการให้ยาเคมีบำบัด ในอดีตผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับการรักษา

ตารางที่ 2: สรุปปริมาณรังสีในการรักษาโรค Ewing sarcoma ในแต่ละบริบท^[2, 31, 44-46]

บทบาทการฉายรังสี	ปริมาณรังสี
Definitive Radiotherapy (บริเวณที่ไม่ใช่ไขสันหลัง)	55.8 เกรย์, 1.8เกรย์/ครั้ง - phase I 45 เกรย์ กลุ่มบริเวณที่มีพยาธิสภาพทั้งหมดก่อนให้ยาเคมีบำบัด - phase II 10.8 เกรย์ กลุ่มพยาธิสภาพของกระดูกก่อนให้ยาเคมีบำบัด และพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อใกล้เคียงหลังให้ยาเคมีบำบัด
Definitive Radiotherapy บริเวณไขสันหลัง	50.4 เกรย์, 1.8เกรย์/ครั้ง - phase I 45 เกรย์ กลุ่มบริเวณที่มีพยาธิสภาพทั้งหมดก่อนให้ยาเคมีบำบัด - phase II 5.4 เกรย์ กลุ่มพยาธิสภาพของกระดูกก่อนให้ยาเคมีบำบัด และพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อใกล้เคียงหลังให้ยาเคมีบำบัด
การฉายรังสีภายหลังการผ่าตัด	
- ขอบเขตตัวก่อนจากการผ่าตัดใกล้เซลล์มะเร็งมาก (close margin) หรือ พบเซลล์มะเร็ง (positive margin)	50.4 เกรย์, 1.8 เกรย์/ครั้ง - ผู้ป่วยที่ผลชิ้นเนื้อพบว่าตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดี กลุ่มพยาธิสภาพของกระดูกก่อนให้ยาเคมีบำบัด และพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อใกล้เคียงหลังให้ยาเคมีบำบัด - ผู้ป่วยที่ผลชิ้นเนื้อพบว่าตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่ดี กลุ่มบริเวณพยาธิสภาพทั้งหมดก่อนให้ยาเคมีบำบัด
- Intralesional surgery หรือ หลงเหลือก้อนเนื้อที่สามารถเห็นได้ด้วยตาเปล่าหรือจากเอกซเรย์ (subtotal tumor removal)	55.8 เกรย์, 1.8 เกรย์/ครั้ง - phase I 45 เกรย์ กลุ่มบริเวณที่มีพยาธิสภาพทั้งหมดก่อนให้ยาเคมีบำบัด - phase II 10.8 เกรย์ กลุ่มพยาธิสภาพของกระดูกก่อนให้ยาเคมีบำบัด และพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อใกล้เคียงหลังให้ยาเคมีบำบัด

ตารางที่ 2 (ต่อ) : สรุปปริมาณรังสีในการรักษาโรค Ewing sarcoma ในแต่ละบริบท^[2, 31, 44-46]

บทบาทการฉายรังสี	ปริมาณรังสี
- ขอบเขตตัวก่อนจากการผ่าตัดมีระยะห่างจากเซลล์มะเร็ง แต่ผลขึ้นเนื้อพบว่าตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่ดี	- ควรประเมินร่วมกับทีมแพทย์สหสาขา อาจพิจารณาฉายรังสี 50.4 เกรย์, 1.8 เกรย์/ครั้ง กลุ่มบริเวณพยาธิสภาพทั้งหมดก่อนให้ยาเคมีบำบัด
การฉายรังสีก่อนการผ่าตัด	
- ในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดก่อนการรักษาหลักไม่ดี	- ควรประเมินร่วมกับทีมแพทย์สหสาขา อาจพิจารณาฉายรังสี 36 เกรย์, 1.8 เกรย์/ครั้ง กลุ่มบริเวณที่มีพยาธิสภาพทั้งหมดก่อนการให้ยาเคมีบำบัด
Hemithorax irradiation	
- อายุน้อยกว่า 14 ปี	15 เกรย์, 1.5 เกรย์/ครั้ง
- อายุ > 14 ปี	20 เกรย์, 1.5 เกรย์/ครั้ง
Whole lung irradiation	12-18 เกรย์, 1.5 เกรย์/ครั้ง
การแพร่กระจายไปกระดูก	45-55.8 เกรย์, 1.8 เกรย์/ครั้ง หรือ 21-30 เกรย์, 3 เกรย์/ครั้ง

เฉพาะที่เพียงอย่างเดียวไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดหรือการฉายรังสี มักจะเสียชีวิตด้วยการกระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่นๆ มีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ยาเคมีบำบัดในกลุ่มผู้ป่วย Ewing sarcoma ที่ยังไม่มีการแพร่กระจายของโรคและพบว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี จากประมาณ 10% เป็น มากกว่า 40%^[47] นอกจากนี้ การศึกษา Intergroup Ewing's Sarcoma Study I (IESS I) ในปี ค.ศ.1970 พบว่าการให้ยาเคมีบำบัดสูตร Vincristine, Dactinomycin, Cyclophosphamide (VAC) และ Doxorubicin ร่วมกับการฉายรังสี สามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดการกำเริบของโรคที่ 5 ปี (5 years relapse free survival, RFS) ของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว อยู่ที่ 60% และ 24% ตามลำดับ^[48] หลังจากนั้นจึงได้มีการศึกษาเกี่ยวกับสูตรของยาเคมีบำบัดเรื่อยมา ซึ่งสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย^[10, 49-52] และจากฐานข้อมูลของสหรัฐอเมริกา (Surveillance, Epidemiology

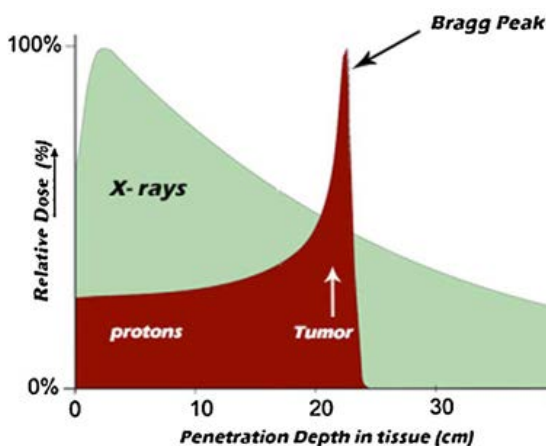
and Mortality) และ Doxorubicin ร่วมกับการฉายรังสี สามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยปลอดการกำเริบของโรคที่ 5 ปี (5 years relapse free survival, RFS) ของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว อยู่ที่ 60% และ 24% ตามลำดับ^[48] หลังจากนั้นจึงได้มีการศึกษาเกี่ยวกับสูตรของยาเคมีบำบัดเรื่อยมา ซึ่งสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย^[10, 49-52] และจากฐานข้อมูลของสหรัฐอเมริกา (Surveillance, Epidemiology

and End Results, SEER) พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย Ewing sarcoma เพิ่มขึ้นตามลำดับ โดยในช่วงปี 1973-1982, 1983-1992 และ 1993-1997 มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อยู่ที่ 36.4%, 52.7% และ 60.2% ตามลำดับ^[1] ปัจจุบันสูตรยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ในหลายๆ สถาบันของประเทศไทย ได้แก่ สูตร Vincristine, Doxorubicin และ cyclophosphamide (VDC) และ สูตร Ifosfamide, และ Etoposide (IE) โดยจะให้ก่อนการรักษาหลักไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดหรือการฉายรังสี และจะทำการผ่าตัดที่สัปดาห์ที่ 12 และฉายรังสีที่สัปดาห์ที่ 14 และจะให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการรักษาหลักจนถึงสัปดาห์ที่ 28 นับตั้งแต่การเริ่มรักษา โดยในผู้ป่วยที่รับการฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก ผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Vincristine

และ Cyclophosphamide (VC) และ สูตร IE พร้อมๆ กับการฉายรังสีด้วย (concomitant chemoradiation)^[45]

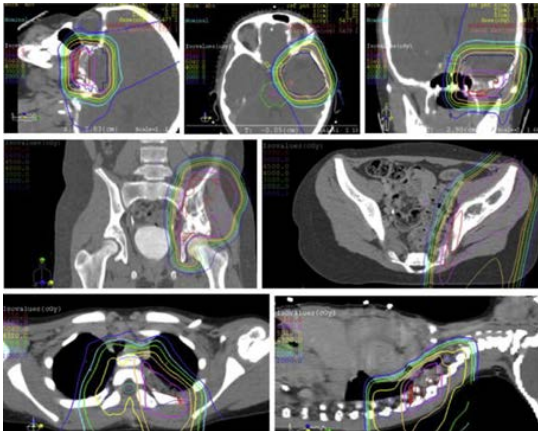
แนวทางการรักษา Ewing sarcoma ในอนาคต การรักษาเฉพาะที่ด้วยรังสีโปรตอน

ประมาณ 1-4% ของผู้ป่วย Ewing sarcoma มีที่ตำแหน่งปฐมภูมิอยู่บริเวณกะโหลกศีรษะ (skull), ฐานกะโหลกศีรษะ (base of skull) หรือโพรงจมูก (sinus)^[53, 54] ซึ่งบริเวณเหล่านี้ การผ่าตัดอาจทำได้ยาก การฉายรังสีจึงเป็นการรักษาเฉพาะที่ที่เหมาะสม อย่างไรก็ตาม การฉายรังสีโฟตอนบริเวณตำแหน่งดังกล่าว อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะและเนื้อเยื่อข้างเคียงที่สำคัญได้ เช่น เส้นประสาทตา ก้านสมอง ต่อมใต้สมอง



(ที่มาภาพที่ 10: Biochim Biophys Acta. 2009 Dec;1796:216-29)

ภาพที่ 10 แสดงกราฟปริมาณรังสีของรังสีโฟตอน (สีเขียว) และรังสีอนุภาพโปรตอน (สีแดง) ในความลึกต่างๆ กันในตัวผู้ป่วย โดยจะพบว่าหลังจากจุดที่รังสีโปรตอนมีปริมาณรังสีสูงสุด ปริมาณรังสีบริเวณตำแหน่งหลังจากนั้นจะลดลงอย่างรวดเร็ว โดยจุดที่ปริมาณรังสีขึ้นสูงสุดเรียกว่า Bragg peak ซึ่งจากคุณสมบัตินี้ จะทำให้เนื้อเยื่อและอวัยวะใกล้เคียงซึ่งอยู่ถัดจากตัวก้อนที่เราต้องการฉายรังสีได้รับปริมาณรังสีเข้าไปใกล้ศูนย์ ซึ่งแตกต่างกับรังสีโฟตอนที่ไม่มีคุณสมบัตินี้^[57]



ภาพที่ 11 การรักษา Ewing sarcoma ด้วยการฉายรังสีชนิดโปรตอน บริเวณฐานกะโหลกศีรษะ กระดูกเชิงกราน และกระดูกสันหลัง^[58]
(ที่มาภาพที่ 11: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Mar 1;82:1142-8)

และเนื้อเยื่อสมองบางส่วน เป็นต้น ในขณะที่การฉายรังสีชนิดโปรตอนมีคุณสมบัติ Bragg peak (ภาพที่ 10) ทำให้สามารถลดปริมาณรังสีสู่อวัยวะข้างเคียงได้ดีกว่ารังสีโฟตอน^[55] (ภาพที่ 11) มีรายงานการรักษาผู้ป่วย (case report) Ewing sarcoma บริเวณโพรงจมูกและฐานกะโหลกศีรษะในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาหลักด้วยรังสีโปรตอนปริมาณรังสี 55.8 Gray Equivalence (GyE) ร่วมกับยาเคมีบำบัดในปีคศ. 2006-2007 ภายหลังจากการรักษาได้มีการเจาะตรวจชิ้นเนื้อและเอกซเรย์เพื่อดูผลการรักษา พบว่าก้อนมะเร็งยุบหมด (complete response) และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงจากการฉายรังสีโปรตอน^[53] รวมถึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาด้วยรังสีโปรตอนชนิด pencil beam ในผู้ป่วยที่มีตำแหน่งปฐมภูมิจากกระดูกกลางลำตัว และ

กระดูกเชิงกราน ซึ่งผลลัพธ์ของการศึกษานี้ก็เป็นที่น่าพึงพอใจเช่นกัน โดยอัตราการควบคุมโรค และอัตราการอยู่รอดที่ 5 ปี ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ อยู่ที่ 81.5% และ 83.0% ตามลำดับ และอัตราผู้ป่วยที่รอดชีวิตที่ไม่มีผลข้างเคียงจากการฉายรังสีชนิดรุนแรง (\geq grade 3 toxicities) ในระยะเวลา 5 ปี อยู่ที่ 90.9% ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการอยู่รอดและปราศจากการกระจายไปยังอวัยวะอื่นๆ (distant metastasis free survival) ของการศึกษานี้ คือ ก้อนขนาดน้อยกว่า 200 ลบ.ซม.^[56] “ดังนั้น จากการศึกษาที่ได้กล่าวไปข้างต้น จะเห็นว่าการรักษาโรค Ewing sarcoma ด้วยรังสีโปรตอน ได้ผลลัพธ์ที่ดีทั้งในแง่การตอบสนองต่อการรักษา และในแง่ลดผลข้างเคียง อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ได้กล่าวไปข้างต้นนั้นยังมีจำนวนผู้ป่วยไม่มาก ไม่ได้รวมกลุ่มคนไข้ผู้ใหญ่ รวมถึงระยะเวลาการติดตาม (follow up time) ยังไม่นานมากนัก ดังนั้น จึงต้องติดตามและพิจารณาผลการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

การรักษาทั้งระบบในร่างกาย

ดังที่ได้กล่าวไปข้างต้นว่าผู้ป่วย Ewing sarcoma มักพบว่ามี การแสดงของ EWS-FLI1 ร่วมด้วย ซึ่งในปัจจุบันนี้มีรายงานว่ายา Mithramycin สามารถยับยั้งการแสดง EWS-FLI1 ได้ที่ระดับ RNA และ โปรตีน^[59] นอกเหนือจากนี้ ยังมี การศึกษาพบว่า โมเลกุล YK-4-279 สามารถหยุดการรวมตัวของโปรตีนกับ RNA helicase A ของ EWS-FLI1 ได้ ทำให้เกิดการตายชนิด apoptosis ของ เซลล์ และลดการโตของก้อนมะเร็งได้^[60] อย่างไรก็ตามยังอยู่ในการศึกษาทดลองเพิ่มเติม

สรุป

มะเร็งชนิด Ewing sarcoma เป็นมะเร็งในกระดูกและเนื้อเยื่อที่มักพบในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น เป็นมะเร็งชนิดที่มีการแบ่งตัวรวดเร็ว อย่างไรก็ตาม สามารถตอบสนองต่อการรักษาได้ดี ปัจจุบันการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยที่ยังไม่พบการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น มักเริ่มต้นด้วยการให้ยาเคมีบำบัด ตามด้วยการผ่าตัด หรือการฉายรังสี ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ รวมถึงยังมีบทบาทของการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดเอาก่อนออกได้ทั้งหมด, มีขอบเขตของเซลล์มะเร็งและชิ้นเนื้อผ่าตัดน้อย หรือจาก

การตรวจชิ้นเนื้อพบว่ามี การตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดไม่ดี นอกจากนี้การฉายรังสียังมีบทบาทในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่นๆ ทั้งในการฉายรังสีบริเวณปฐมภูมิ และการฉายรังสีตำแหน่งที่มีการกระจายไป ซึ่งปริมาณรังสีรวมถึงเป้าหมายในการฉายรังสีในการรักษาแต่ละรูปแบบและแต่ละอวัยวะมีความแตกต่างกัน โดยผลการรักษาโรค Ewing sarcoma ในปัจจุบันดีขึ้นตามลำดับเมื่อเทียบกับอดีต อันเนื่องมาจากการพัฒนาเทคนิคการรักษาเฉพาะที่ ร่วมกับการพัฒนาสูตรยาเคมีบำบัด

เอกสารอ้างอิง

1. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB, Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30: 425-30.
2. Marcus RB. Ewing Sarcoma. In: Edward C. Halperin LWB, Carlos A. Perez, David E. Wazer, editor. *Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 6ed*: Wolters Kluwe; 2013. p.1688-93.
3. Parkin DM, Stiller CA, Nectoux J. International variations in the incidence of childhood bone tumours. *Int J Cancer* 1993;53:371-6.
4. Ozaki T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article. *J Orthop Sci* 2015;20: 250-63.
5. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:991-1004.
6. Desai SS, Jambhekar NA. Pathology of Ewing's sarcoma/PNET: Current opinion and emerging concepts. *Indian J Orthop* 2010;44:363-8.
7. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmaze C, Melot T, Peter M, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature* 1992;359: 162-5.

8. Riggi N, Stamenkovic I. The Biology of Ewing sarcoma. *Cancer Lett* 2007; 254:1-10.
9. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Deley M-CL, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol* 2015;33:3036-46.
10. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348:694-701.
11. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, et al. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment--cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 2008;26:4385-93.
12. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol* 2006;24:3997-4002.
13. Ladenstein R, Potschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3284-91.
14. Luksch R, Tienghi A, Hall KS, Fagioli F, Picci P, Barbieri E, et al. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Ann Oncol* 2012;23:2970-6.
15. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R, et al. Localized Ewing Tumor of Bone: Final Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001;19:1818-29.
16. Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Davidoff AM, Billups CA, Fuller CE,

- Neel MD, et al. Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewings sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:229-36.
17. Gobel V, Jurgens H, Etspuler G, Kemperdick H, Jungblut RM, Stienen U, et al. Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:187-91.
18. Oberlin O, Deley MC, Bui BN, Gentet JC, Philip T, Terrier P, et al. Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer* 2001;85:1646-54.
19. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P, et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol* 2000;18:4-11.
20. Ewing J. Classics in oncology. Diffuse endothelioma of bone. James Ewing. *Proceedings of the New York Pathological Society*, 1921. *CA Cancer J Clin* 1972;22:95-8.
21. DuBois SG, Krailo MD, Gebhardt MC, Donaldson SS, Marcus KJ, Dormans J, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2015;121:467-75.
22. Zahlten-Hinguranage A, Bernd L, Ewerbeck V, Sabo D. Equal quality of life after limb-sparing or ablative surgery for lower extremity sarcomas. *Br J Cancer* 2004;91:1012-4.
23. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Konemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and ECESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:168-77.
24. Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Donati D, De Paolis M, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and

- neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004;40:73-83.
25. Shankar AG, Pinkerton CR, Atra A, Ashley S, Lewis I, Spooner D, et al. Local therapy and other factors influencing site of relapse in patients with localised Ewing's sarcoma. United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). *Eur J Cancer* 1999;35: 1698-704.
 26. Dunst J, Schuck A. Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:465-70.
 27. Ozaki T, Hillmann A, Hoffmann C, Rube C, Blasius S, Dunst J, et al. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. A report from the Cooperative Ewing's Sarcoma Study. *Cancer* 1996;78:892-900.
 28. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, Dirksen U, Jeys L, Cassoni A, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer* 2016;61:128-36.
 29. Yock TI, Krailo M, Fryer CJ, Donaldson SS, Miser JS, Chen Z, et al. Local Control in Pelvic Ewing Sarcoma: Analysis From INT-0091—A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24: 3838-43.
 30. Evans RG, Nesbit ME, Gehan EA, Garnsey LA, Burgert O, Jr., Vietti TJ, et al. Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: a report from the second intergroup study. *J Clin Oncol* 1991;9:1173-80.
 31. Arthur K, Liu ACP. *Pediatric Sarcoma. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity-Modulated Radiation Therapy*. 1 ed: Springer; 2015.
 32. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, Glicksman A, Gilula L, Laurie F, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. Pediatric Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42: 125-35.
 33. Schuck A, Rube C, Konemann S,

- Rube CE, Ahrens S, Paulussen M, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of Ewing tumors: influence of the interval between surgery and radiotherapy. *Strahlen ther Onkol* 2002;178:25-31.
34. Marcus RB, Jr., Cantor A, Heare TC, Graham-Pole J, Mendenhall NP, Million RR. Local control and function after twice-a-day radiotherapy for Ewing's sarcoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1509-15.
35. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, Abate ME, Pession A, Bedei L, et al. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone: a preliminary report of 6 years of experience. *Cancer* 1999;86:421-8.
36. Dunst J, Jurgens H, Sauer R, Pape H, Paulussen M, Winkelmann W, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:919-30.
37. Schuck A, Ahrens S, Konarzewska A, Paulussen M, Frohlich B, Konemann S, et al. Hemithorax irradiation for Ewing tumors of the chest wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:830-8.
38. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, Dunst J, Frohlich B, Jabar S, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3044-52.
39. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworniczak B, Dunst J, et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. Ann Oncol* 1998;9:275-81.
40. Bolling T, Schuck A, Paulussen M, Dirksen U, Ranft A, Konemann S, et al. Whole lung irradiation in patients with exclusively pulmonary metastases of Ewing tumors. Toxicity analysis and treatment results of the EICESS-92 trial. *Strahlenther Onkol* 2008;184:193-7.
41. Bosarge CL, Ewing MM, DesRosiers CM, Buchsbaum JC. A dosimetric

- comparison of whole-lung treatment techniques in the pediatric population. *Med Dosim* 2016;41:126-30.
42. Lia K, Bruland ØS, Randem HL, Aksnes LH, Poulsen JP, Taksdal I, et al. Two cases with fatal outcome following total lung irradiation for metastatic bone sarcoma. *J Bone Oncol* 2013;2:174-9.
43. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, Gosheger G, Braun-Munzinger G, Vieth V, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer* 2010;116:443-50.
44. Paulino AC, Mai WY, Teh BS. Radiotherapy in metastatic ewing sarcoma. *Am J Clin Oncol* 2013;36:283-6.
45. สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งในเด็ก พ.ศ. 2559 National protocol for the treatment of childhood cancers 2016. กรุงเทพมหานคร: เอ็ม พรินต์ คอร์ปอเรชั่นจำกัด; 2016. p. 280-6.
46. Chuba PJ. Radiation therapy strategies and clinical trials in pediatric Ewing's sarcoma. 2013;2:149-58.
47. Chan RC, Sutow WW, Lindberg RD, Samuels ML, Murray JA, Johnston DA. Management and results of localized Ewing's sarcoma. *Cancer* 1979;43:1001-6.
48. Nesbit ME, Jr., Gehan EA, Burgert EO, Jr., Vietti TJ, Cangir A, Tefft M, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990;8:1664-74.
49. Burgert EO, Jr., Nesbit ME, Garnsey LA, Gehan EA, Herrmann J, Vietti TJ, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. *J Clin Oncol* 1990;8:1514-24.
50. Jurgens H, Exner U, Gadner H, Harms D, Michaelis J, Sauer R, et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 1988; 61:23-32.
51. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R,

- et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001;19:1818-29.
52. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, Brennan B, Ranft A, Whelan J, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2440-8.
53. Gray ST, Chen Y-L, Lin DT. Efficacy of Proton Beam Therapy in the Treatment of Ewing's Sarcoma of the Paranasal Sinuses and Anterior Skull Base. *Skull base* 2009;19:409-16.
54. Siegal GP, Oliver WR, Reinus WR, Gilula LA, Foulkes MA, Kissane JM, et al. Primary Ewing's sarcoma involving the bones of the head and neck. *Cancer* 1987;60:2829-40.
55. Patel S, DeLaney TF. Advanced-technology radiation therapy for bone sarcomas. *Cancer Control* 2008;15:21-37.
56. Weber DC, Murray FR, Correia D, Bolsi A, Frei-Welte M, Pica A, et al. Pencil beam scanned protons for the treatment of patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64.
57. Desouky O, Zhou G. Biophysical and radiobiological aspects of heavy charged particles. *Journal of Taibah University for Science* 2016;10:187-94.
58. Rombi B, DeLaney TF, MacDonald SM, Huang MS, Ebb DH, Liebsch NJ, et al. Proton Radiotherapy for Pediatric Ewing's Sarcoma: Initial Clinical Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1142-8.
59. Grohar PJ, Woldemichael GM, Griffin LB, Mendoza A, Chen QR, Yeung C, et al. Identification of an inhibitor of the EWS-FLI1 oncogenic transcription factor by high-throughput screening. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:962-78.
60. Erkizan HV, Kong Y, Merchant M, Schlottmann S, Barber-Rotenberg JS, Yuan L, et al. A small molecule blocking oncogenic protein EWS-FLI1 interaction with RNA helicase A inhibits growth of Ewing's sarcoma. *Nat Med* 2009;15:750-6.