

บทบาทของรังสีรักษาใน (extremity soft tissue sarcoma)

94

ทัศนพงศ์ รายนว
สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนพบได้บ่อยที่สุดบริเวณแขนและขา ซึ่งมีอัตราการควบคุมโรคสูงกว่าตำแหน่งอื่น ๆ โดยอาศัยความร่วมมือจากแพทย์หลาย ๆ สาขา เริ่มตั้งแต่การวินิจฉัยโรคโดยพยาธิแพทย์และรังสีแพทย์ การรักษาโรคโดยศัลยแพทย์กระดูก แพทย์รังสีรักษา และแพทย์อายุรกรรมโรคมะเร็ง การดูแลฟื้นฟูสภาพผู้ป่วยโดยแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู เป้าหมายเพื่อรักษาผู้ป่วยให้หายจากโรคโดยมีผลข้างเคียงจากการรักษาน้อยที่สุด

ในอดีตเชื่อว่าเซลล์มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนคือต่อรังสี แต่ผลงานวิจัยจากห้องทดลองพบว่าเซลล์มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนไวต่อรังสีใกล้เคียงกับเซลล์มะเร็งเต้านม¹ และเทคโนโลยีทางรังสีรักษาพัฒนาสูงขึ้น จึงสามารถฉายรังสีเพื่อให้ก้อนมะเร็งได้รับปริมาณรังสีสูง ในขณะที่เนื้อเยื่อปกติใกล้เคียงได้รับรังสีต่ำกว่า

การฉายรังสีภายหลังการผ่าตัด (Postoperative radiotherapy)

การรักษา มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนในอดีตมีอัตรา Amputation สูง เพื่อการควบคุมโรคเฉพาะที่ แต่ผู้ป่วยต้องสูญเสียอวัยวะและมีคุณภาพชีวิตที่แย่งลง รวมถึงอัตราการรอดชีวิตก็ไม่สูงมากนักเนื่องจากยังมีอัตราการแพร่กระจายโรคสูง ดังนั้นการฉายรังสีเสริมหลังการผ่าตัดสงวนอวัยวะ และเคมีบำบัดเพื่อลดอัตราการแพร่กระจายโรค จึงเข้ามามีบทบาทในการรักษา

Retrospective trial จาก MDACC ปี พ.ศ. 2524 ในผู้ป่วย 300 คน พบว่าการผ่าตัดสงวนอวัยวะตามด้วยการฉายรังสี 60–75 Gy มีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ 20% อย่างไรก็ตาม 16% สามารถรักษาต่อด้วย Amputation ดังนั้นมีผู้ป่วยที่สามารถผ่าตัดสงวนอวัยวะได้ 84% โดยที่อัตราการรอดชีวิตและอัตราการแพร่กระจายโรคใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่นที่รักษาด้วย Amputation²

Randomized controlled trials จาก NCI ปี พ.ศ. 2525 ในผู้ป่วย 43 คน และ พ.ศ. 2541 ในผู้ป่วย 141 คน พบว่าการผ่าตัดสงวนอวัยวะตามด้วยการฉายรังสี 60–70 Gy มีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างจาก Amputation โดยปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิต คือ Positive margin³ และการผ่าตัดสงวนอวัยวะเพียงอย่างเดียว มีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่สูงกว่าการผ่าตัดสงวนอวัยวะตามด้วยการฉายรังสี 63 Gy ทั้งในกรณี High grade และ Low grade⁴ ดังตาราง

Local recurrence	Amputation	Surgery + RT	Surgery
พ.ศ. 2525 - High grade	0%	15% (p = .06)	
พ.ศ. 2541 - High grade - Low grade		0% (p = .0028) 4% (p = .016)	19% 33%

Meta-analysis จาก SEER ปี พ.ศ. 2553 ในผู้ป่วย 6,960 คน พบว่าการฉายรังสีเสริม (Postoperative 86.5%, Preoperative 13.5%) จะเพิ่มอัตราการรอดชีวิตที่ 3 ปี ในมะเร็งชนิด High grade (73% vs 63%, p<.001) โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งชนิด High grade ที่ก้อนขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร⁵

สรุป การฉายรังสี 60–75 Gy ภายหลังการผ่าตัดสงวนอวัยวะ มีบทบาทในกรณี Positive margin หรือ High grade ส่วน Amputation มีบทบาทในรายที่กลับเป็นซ้ำ หรือกรณีที่รอยโรคขนาดใหญ่ลุกลามอวัยวะข้างเคียงจนไม่สามารถผ่าตัดสงวนอวัยวะได้

การฉายรังสีก่อนการผ่าตัด (Preoperative radiotherapy)

Retrospective trials จาก MDACC ในผู้ป่วย 114 คน⁶, Florida ในผู้ป่วย 58 คน⁷, MGH ในผู้ป่วย 48 คน⁸ พบว่าการฉายรังสี 44–50.4 Gy ก่อนการผ่าตัด มีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ 8–9.6% ซึ่งใกล้เคียงกับงานวิจัยอื่นที่รักษาด้วยการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัด

Prospective trial (RTOG 95–14) ในผู้ป่วย 64 คน ที่เป็น High grade (Extremity 88%, Torso 12%) และขนาดใหญ่กว่า 8 เซนติเมตร (8.2–55 เซนติเมตร) พบว่าการฉายรังสี 44 Gy ร่วมกับเคมีบำบัดสูตร MAID ก่อนการผ่าตัด มีอัตรา Complete resection 91% Limb-preservation 92.2% และ Pathological complete response 27% ดังตาราง⁹

		Pathological response rate
No viable tumor		27 %
Viable tumor	0–25 %	37 %
Viable tumor	25–50 %	25 %
Viable tumor	50–75 %	5 %
Viable tumor	75–100 %	6 %

สรุป การฉายรังสี 44–50.4 Gy ก่อนการผ่าตัด มีบทบาทในการเพิ่มอัตรา Complete resection และ Pathological complete response โดยใช้ปริมาณรังสีน้อยกว่าการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัด แต่มีอัตราการกลับเป็นซ้ำเฉพาะที่ใกล้เคียงกัน

ลำดับการรักษาด้วยรังสี (Preoperative radiotherapy VS Postoperative radiotherapy)

Randomized controlled trials จาก NCI Canada¹⁰⁻¹² ในผู้ป่วย 190 คน ซึ่งควบคุมตัวแปรด้าน T stage (Tumor size, Compartment status, Tumor depth) และ Tumor grade ให้ใกล้เคียงกัน พบว่าการฉายรังสีก่อนการผ่าตัดเกิดผลแทรกซ้อนบริเวณแผลผ่าตัดมากกว่า และอาจจะเพิ่มอัตราการรอดชีวิต (แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) ส่วนการฉายรังสีหลังผ่าตัดเกิดผลแทรกซ้อนภายหลังมากกว่า (แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) อาจเกิดจากปริมาณรังสีสูงกว่าและขอบเขตการฉายแสงใหญ่กว่า ดังตาราง

Meta-analysis จาก Ontario ปี พ.ศ. 2553 ในผู้ป่วย 1,098 คน (จาก 4 Retrospective trials และ 1 Randomized controlled trial) พบว่าการฉายรังสีก่อนการผ่าตัดแม้ว่าทำให้การผ่าตัดล่าช้า แต่ไม่ทำให้เกิดการแพร่กระจายของโรคและการเสียชีวิตสูงขึ้นดังที่แพทย์หลายท่านเข้าใจ นอกจากนี้อาจจะเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตเมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด (แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ)¹³ เนื่องจาก Retrospective trials อาจจะมีผลลำเอียงในการเลือกผู้ป่วย และตัวแปรกวน เช่น การให้เคมีบำบัด ดังเช่นในงานวิจัยของ Zagars พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีก่อนการผ่าตัดมีปัจจัยต่างๆดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด ทำให้อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด¹⁴

สรุป การฉายรังสีก่อนการผ่าตัดเกิดผลแทรกซ้อนบริเวณแผลผ่าตัดมากกว่า ขณะที่การฉายรังสีหลังผ่าตัดเกิดผลแทรกซ้อนภายหลังมากกว่า เนื่องจากปริมาณรังสีสูงกว่าและขอบเขตการฉายแสงใหญ่กว่าเพื่อคลุม Tumor bed + Drains + Scar ส่วนอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่และอัตราการรอดชีวิตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าจะสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีก่อนการผ่าตัด (เนื่องจาก Oxygenated cells จะตอบสนองดีกับรังสี) ก็อมนะเร็งขนาดเล็กลงและมีเยื่อพังผืดมาหุ้มทำให้

	Preoperative RT	Postoperative RT
Disease control		
- Complete resection	83%	85%
- Local failure	7%	8%
- Distant metastasis	33%	31%
- 5-yr overall survival	73% (p = .48)	67%
Wound complication		
- Wound complication	35% (p = .01)	17%
- Non-primary closure	34% (p = .01)	23%
Late complication		
- Fibrosis	31.5%	48.2% (p = .07)
- Edema	15.5%	23.2% (NS)
- Joint stiffness	17.8%	23.2% (NS)
RT parameters		
- Field size	333 cm ²	416 cm ² (p = .01)
- Dose	50 Gy	66-70 Gy

ผ่าตัดออกได้หมด ลดการแพร่กระจายเฉพาะที่ขณะผ่าตัดได้) ดังนั้นการเลือกลำดับการรักษาด้วยรังสีขึ้นกับการตัดสินใจร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้รักษาและผู้ป่วย

รังสีรักษา (Radiotherapy)

Radiation volume

- **Gross tumor volume (GTV)** คือ รอยโรคที่มองเห็นจากการถ่ายภาพทางรังสี ซึ่งภาพเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็กจะเห็นรอยโรคได้ดีที่สุด

- **Clinical target volume (CTV)** คือ บริเวณใกล้เคียงที่อาจมีเซลล์มะเร็งกระจายไป ขึ้นกับชนิดมะเร็ง ขนาดก้อนมะเร็ง การลุกลามอวัยวะข้างเคียง โดยทั่วไปแล้วประมาณ 5 เซนติเมตรรอบ GTV และอยู่ Intra-compartment ถ้ายังไม่มี การลุกลาม Compartment อื่นๆ

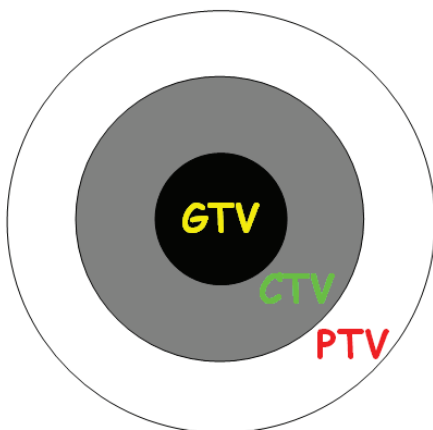
- **Planning target volume (PTV)** คือ บริเวณโดยรอบ CTV ที่จะต้องขยายเพิ่มเพื่อให้การฉายรังสีไม่เกิดความผิดพลาดเนื่องจากความผิดพลาดทางอุปกรณ์ฉายรังสี การจัดทำผู้ป่วยคลาดเคลื่อนเล็กน้อย การเคลื่อนไหวของผู้ป่วยขณะฉายรังสี ดังรูป

ข้อควรระวังในการฉายรังสี

- การฉายรังสีก่อนการผ่าตัด ต้องคลุม Tumor
- การฉายรังสีหลังการผ่าตัด ต้องคลุม Tumor bed + Drains + Scar
- อยู่ Intra-compartment ถ้ายังไม่มี การลุกลาม Compartment อื่นๆ
- ไม่ฉายรังสีคลุม Whole circumferential ของแขนและขา เพราะจะทำให้ทางเดินน้ำเหลืองไม่สะดวก เกิดอาการบวมได้
- ไม่ฉายรังสีคลุม Whole circumferential ของกระดูก เพราะจะทำให้กระดูกหักง่าย โดยเฉพาะอย่างยิ่งกระดูกที่ต้องรับน้ำหนักร่างกาย
- หลีกเลี่ยงการฉายรังสีคลุมข้อ เพราะจะทำให้ข้อยึดติด

ขั้นตอนการรักษาด้วยรังสี

- จัดทำผู้ป่วย และใช้อุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วยที่เหมาะสมกับอวัยวะนั้นๆ เพื่อจะได้จัดทำผู้ป่วยได้ตรงกันทุกวันที่ทำการฉายรังสี



รูป. แสดงการฉายรังสีประเภท gross tumor volume (GTV) clinical target volume (CTV) และ planning target volume (PTV)

- ทำการถ่ายภาพทางรังสีเพื่อการวางแผนการฉายรังสี โดยใช้ภาพเอ็กซเรย์ ภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ หรือภาพเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็ก
- วางแผนการฉายรังสีเสมือนจริงในคอมพิวเตอร์ ใช้ตะกั่วช่วยกำบังรังสีในบริเวณที่ไม่จำเป็นต้องได้รับการฉายรังสี
- ชีตเส้นบนตัวผู้ป่วยหรืออุปกรณ์ยึดตรึงผู้ป่วย เพื่อนักรังสีเทคนิคจะได้ฉายแสงตามที่แพทย์ได้วางแผนไว้

วิวัฒนาการทางรังสีรักษา

- **การฉายรังสีสามมิติ** พัฒนามาจากการฉายรังสีสองมิติ โดยอาศัยการถ่ายภาพเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์หรือภาพเอ็กซเรย์คลื่นแม่เหล็ก เพื่อวางแผนการฉายรังสีได้ถูกต้องยิ่งขึ้น และลดบริเวณเนื้อเยื่อปกติที่ไม่จำเป็นต้องได้รับรังสีให้น้อยลงได้
- **การฉายรังสีปรับความเข้ม** พัฒนามาจากการฉายรังสีสามมิติ โดยอาศัยซีตะกั่วกำบังรังสีขนาดเล็กจำนวนมากซึ่งเคลื่อนไหวอย่างอิสระต่อกัน เป็นอุปกรณ์ปรับความเข้มรังสี เพื่อลดบริเวณเนื้อเยื่อสำคัญที่อยู่ใกล้กับก้อนมะเร็งให้ได้รับรังสีน้อยลง เช่น กระจกที่ต้องรับน้ำหนักร่างกาย ข้อต่างๆ
- **การฉายรังสีระหว่างการผ่าตัด** อาศัยรังสีเอ็กซเรย์พลังงานต่ำ หรือรังสีอิเลคตรอน ซึ่งจะให้ปริมาณรังสีสูงบริเวณใกล้ผิวสัมผัส โดยรังสีจะทะลุทะลวงไปยังอวัยวะอื่นเพียงเล็กน้อย เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณที่คาดว่าจะผ่าตัดก้อนมะเร็งออกได้ไม่หมด มักจะใช้กับมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนบริเวณช่องท้องและหลังช่องท้อง ซึ่งไม่สามารถฉายรังสีภายหลังผ่าตัดได้สูงถึง 66-70 Gy
- **การใส่แร่** แร่กัมมันตภาพรังสีอิริเดียม-192 จะปล่อยรังสีแกมมา ซึ่งมีปริมาณสูงบริเวณใกล้ผิวสัมผัส โดยรังสีจะทะลุทะลวงไปยังอวัยวะอื่นเพียงเล็กน้อย เพื่อเพิ่มปริมาณรังสีบริเวณ Tumor bed อีก 16- 20 Gy ภายหลังการฉายรังสี 50 Gy

เอกสารอ้างอิง

1. Ruka W, Taghian A, Gioioso D, Fletcher JA, Preffer F, Suit HD. Comparison between the in vitro intrinsic radiation sensitivity of human soft tissue sarcoma and breast cancer cell lines. *J Surg Oncol* 1996;61:290-4.
2. Lindberg RD, Martin RG, Romsdahl MM, Barkley HT Jr. Conservative surgery and postoperative radiotherapy in 300 adults with soft-tissue sarcomas. *Cancer* 1981;47:2391-7.
3. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196:305-15.
4. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16:197-203.
5. Koshy M, Rich SE, Mohiuddin MM. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:203-9.
6. Barkley HT Jr, Martin RG, Romsdahl MM, Lindberg R, Zagars GK. Treatment of soft tissue sarcomas by preoperative irradiation and conservative surgical resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:693-9.
7. Brant TA, Parsons JT, Marcus RB Jr, Spanier SS, Heare TC, van der Griend RA, et al. Preoperative irradiation for soft tissue sarcomas of the trunk and extremities in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:899-906.
8. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1117-27.
9. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24:619-25.
10. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2235-41.
11. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Wunder J, Catton C, et al. Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*, ASCO Annual Meeting Proceedings 2004;22:9007.
12. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75:48-53.
13. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, Whelan K, Corbett T, Patel M, et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1367-74.
14. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: a retrospective comparative evaluation of disease outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:482-8.