

มะเร็งกระดูก Ewing's Sarcoma ในโพรงอากาศกระดูกโหนกแก้ม :
รายงานผู้ป่วย 1 ราย และการทบทวนวรรณกรรม

ภัทรพงศ์ พรโสภณ, พ.บ.

กลุ่มงานเคมีบำบัด สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Ewing's Sarcoma of the Maxillary Sinus: A Case Report and Literature Review.

by Pattarapong Ponsopone, M.D.

Department of Medical Oncology, National Cancer Institute

Rama VI Road, Thung Phaya Thai Sub-district, Ratchathewi District

Bangkok 10400, Thailand

Corresponding Author: Pattarapong Ponsopone (E-mail: aldenbernard888@gmail.com)

Abstract

Ewing's Sarcoma is an aggressive tumor with skeletal and extraskeletal forms. The extraskeletal form is rarely encountered in the head and neck region and is extremely rare in the sinonasal tract. This is the case report of an Ewing's Sarcoma of the maxillary sinus in a 25 year-old male patient who presented with swelling and pain on the right side of the maxillary, treated by systemic chemotherapy. Involvement of facial bones is characterized by clinical that distinct from more commonly observe in other sites. Due to its rarity, the diagnosis and management of Ewing's Sarcoma in the maxillary sinus are challenging.

Key words: Ewing's Sarcoma, Maxillary sinus, Review

บทคัดย่อ

มะเร็งอีวิงซาโคมา (Ewing's Sarcoma) เป็นมะเร็งที่รุนแรง พบทั้งในกระดูก และนอกกระดูก ชนิดนอกกระดูกพบได้มากในบริเวณศีรษะ และคอ และพบได้ยากมากในโพรงจมูกและโพรงอากาศ

การรายงานผู้ป่วยชาย อายุ 25 ปี Ewing's Sarcoma ที่โพรงอากาศกระดูกโหนกแก้ม มีอาการปวดและบวมที่โหนกแก้มขวา ได้รับยาเคมีบำบัด ตำแหน่งบนกระดูกหน้าแตกต่างจากอาการในตำแหน่งอื่น ๆ ที่พบบ่อย เนื่องจากพบน้อย การวินิจฉัยและการรักษา Ewing's Sarcoma ของโพรงอากาศโหนกแก้มจึงท้าทาย

คำสำคัญ : Ewing's Sarcoma, โพรงอากาศกระดูกโหนกแก้ม, ทบทวน

บทนำ

เนื้องอกตระกูล Ewing (Ewing sarcoma family of tumors) (ESFT) เช่น กลุ่มของมะเร็งชนิดร้ายแรง สัณฐานวิทยาคล้ายกัน (Morphologically similar) ส่วนใหญ่มีลักษณะ เช่น เซลล์กลมขนาดเล็กย้อมติดสีน้ำเงิน (Small round-blue-cell tumors)

ESFT ประกอบด้วย มะเร็งกระดูก Ewing's Sarcoma (Classical Ewing's Sarcoma of the bone), มะเร็งนอกกระดูก และในเนื้อเยื่อ Ewing's Sarcoma (Extraosseous and soft tissue Ewing's Sarcoma) และ เนื้องอกของระบบประสาทส่วนนอกดั้งเดิม (Primitive neuroectodermal tumors) (PNETs)

Ewing's Sarcoma เป็นเนื้องอกกระดูกปฐมภูมิที่พบได้ในเด็กและผู้ใหญ่ ถูกอธิบายไว้โดย Ewing ในปี ค.ศ. 1921 PNETs ยากที่จะวินิจฉัยแยกโรคจาก Ewing's Sarcoma ESFT อื่น ๆ มีชีววิทยาโมเลกุล (Molecular biology) ที่มีความสัมพันธ์กัน PNETs มีความคล้ายกับ Rhabdomyosarcoma, neuroblastoma และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง การวินิจฉัยแยก PNETs จาก Ewing's Sarcoma ได้พัฒนาในหลังปี ค.ศ. 1980 อาจทำให้รายงานของ PNETs สูงกว่าที่ควรจะเป็นในอดีต

Ewing's Sarcoma ต่างจาก PNETs ที่เทคนิคการใช้ Antibody เพื่อตรวจหา Antibody ในเนื้อเยื่อ (Immunohistochemical staining) จะให้ผลลบกับ neuron-specific enolase และ S-100, endothelial lysosome, alpha-1-antitrypsin, alpha1-antichymotrypsin ทั้ง Ewing's Sarcoma และ PNETs ให้ผลบวกกับ glycoprotein MIC 2 (OD99) แม้ไม่จำเพาะเจาะจง แต่สามารถช่วยวินิจฉัยแยกโรคจาก Small round-cell tumors อื่น ๆ

การศึกษาเซลล์พันธุศาสตร์ (Cytogenetic study) พบ การย้ายตำแหน่งโครโมโซมระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 11 และ 22 โดยตำแหน่งที่เกิดการเคลื่อนย้าย คือ บริเวณ q24 และ q12 (tc11;22) (q24;q12) ใน Ewing's Sarcoma, PNET, Askin's tumor และ neuroepithelioma^{1,2} ความผิดปกติทางพันธุกรรม (Genetic aberration) ช่วยแยกจาก Small round-cell tumors อื่น ๆ

มีการผสม (fusion) ของ EWS gene (EWSR1) บน Chromosome 22q12 กับ ETS gene family เช่น FLI1, ERG, ETV1, ETV4, FEV³ EWSRI – FLI1 เป็นการผสมของ EWS gene บน 22q12 กับ FLI1 gene บน 11q24 t(11;22) (q24;q12) พบได้ 85% คือเป็นลักษณะเฉพาะของ Ewing's Sarcoma 5-10% ของผู้ป่วย EWSRI ผสมกับสมาชิกอื่นใน ETS gene family

แม้พบน้อยในผู้ใหญ่ แต่ Classical osseous Ewing's Sarcoma พบได้บ่อยเป็นอันดับ 2 ของเนื้องอกกระดูกปฐมภูมิในเด็ก รองลงมาจาก osteosarcoma ในสหราชอาณาจักร มีอัตราการเกิดโรคใหม่ใน 1 ปี (Annual incidence) 0.6/ล้านของประชากรทั้งหมด และ 13/ล้าน ในประชากร 0 – 24 ปี ในสหรัฐอเมริกา มีอุบัติการณ์ผู้ป่วย 2.93/ล้าน

การวินิจฉัย Ewing's Sarcoma พบบ่อยในช่วงอายุ 10–19 ปี อัตราส่วนชายต่อหญิง คือ 1.3 ต่อ 1 คนผิวขาวพบได้บ่อยกว่าชาวเอเชีย, แอฟริกัน, แอฟริกัน-อเมริกัน Ewing's Sarcoma มักพบในกระดูกเชิงกราน และกระดูกยาว 20% ของผู้ป่วยพบใน extraosseous tissue ESFTs ในบริเวณศีรษะและคอ พบได้น้อยมาก เพื่อให้ผู้รักษาได้ตระหนักถึงโรคที่พบน้อย และการรักษาที่เหมาะสม

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชาย อายุ 25 ปี มีอาการมีก้อนที่โหนกแก้มขวา 2 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล ก้อนโตขึ้นและปวดบริเวณโหนกแก้ม และโตขึ้นมาปิดตาขวา ตรวจร่างกาย จมูกมีการโป่งนูนที่ right lateral nasal wall และมีน้ำมูกปนเลือดในช่องปาก มีก้อนที่เพดานปากบนขวา

CT paranasal sinuses and neck : Large heterogeneous enhancing mass with skin thickening at right sided of face, encasement of anterior wall of right maxillary sinus with periosteal reaction at medial wall, total opacity of right maxillary sinus and obliterate of right osteometal unit, extremely to right nasal cavity and maxillary bone, crossing midline and involving left nasal cavity and soft tissue at left paranasal region, together tightening soft tissue of anteroinferior at right orbit and obliterate of right nasolacrimal duct. Lucent shadows surrounding with extraction of right lateral incisor. Deviation of anterior nasal septum to the right. Multiple nodes at bilateral I_b, II_a, II_b and bilateral IV_b (measured up to 0.9 cm in short axis)

CT Chest and Upper abdomen: No pulmonary metastases, no liver metastasis

Right upper alveolar ridge mass biopsy : Fibrous and bone tissue infiltrated by malignant round cells forming sheets with nests and also alveolar pattern. Mitoses are seen as tumor necrosis as not detected.

Tissue Immunohistochemistry ให้ผลบวกกับ CD99 และ NKK2.2 ให้ผลลบกับ AE1/A3, EMA, P40, P63, NUT, S-100, INSM1, Desmin, Myogenin, MyoP

การรักษา

ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัดเป็นสูตร VDC-IE หลังได้รับยาเคมีบำบัด ไม่มีคลื่นไส้ ไม่อาเจียน มีอ่อนเพลีย ไม่มีเม็ดเลือดขาวต่ำร่วมกับไข้ (Febrile neutropenia) ผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด 3 Cycles ก่อนที่โหนดแก้มยุบลง บวมที่ได้ตาขาวลดลงจนเปิดตาขาวได้ ปวดลดน้อยลง ผู้ป่วยไม่สะดวกรักษาต่อที่ประเทศไทย

วิจารณ์ และการทบทวนวรรณกรรม

Differential Diagnosis กับ Small Round cell tumor รวมถึง Lymphoma, Malignant Melanoma Rhabdomyosarcoma, Osteosarcoma neuroblastoma, Undifferentiated carcinoma, Ewing's Sarcoma/, PNET โดย Melanoma, Lymphoma, Rhabdomyosarcoma มี Immunohistochemistry ให้ผลบวกกับ S100, CD45, Desmin ตามลำดับ โดย

- Melanoma markers (HMB45, Melan-A) ช่วยวินิจฉัย Melanoma
- Specific skeletal muscle markers (Myogenin, MyoD1) ช่วยวินิจฉัย Rhabdomyosarcoma
- Carcinoma มัก Diffusely positive กับ Multiple Keratins
- ESFT's ย้อมติด Focally กับ One Keratin markers บางครั้งให้ผลบวกกับ Synaptophysin และ neuroendocrine marker อื่น ๆ โดยเฉพาะ PNETs แต่มักติดแค่ focally
- เกือบ 100% ของ ESFT's ย้อมสีให้ผลบวกกับ CD99 แต่ให้ผลบวกกับ Lymphoblastic lymphoma และ leukemia ขณะที่ Olfactory neuroblastomas ย้อมไม่ติดสี⁴
- EWS-FLT1 fusion transient เป็น pathognomonic ของ ESFTs ไม่เกิดขึ้นใน Neuroblastoma⁵

PNETs มักเกิดในระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) และ Soft tissue ในเด็ก และผู้ใหญ่ตอนต้นแทบจะไม่เกิดนอกระบบประสาทส่วนกลาง ถ้าเกิดนอกระบบประสาทส่วนกลาง จะเป็น peripheral primitive neuroectodermal tumor (pPNET) ซึ่ง pPNET ที่เกิดในกระดูกโหนดแก้มเจียวมาก

2 ใน 3 ของผู้ป่วย มีอาการแสดงเฉพาะที่ (Localized disease) ปัจจุบันการใช้ multi-modality treatment สามารถหายได้ 70% ของผู้ป่วย ถ้ามีอาการแสดงแบบกระจาย (Primary metastatic disease) พบได้ 10% ในปอด 10% ในกระดูก/ในกระดูก 5% ที่พบทำในปอดและกระดูก หรือตำแหน่งอื่น อาการแสดงแบบกระจาย มีอัตราการอยู่รอดสั้น เป็น Adverse prognostic factors ที่สำคัญ ควรทำ Complete staging ทำภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (CT Chest), ทำภาพคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ร่วมกับทำ CT ที่ Primary site ควรทำ PET Scan และ/หรือ Bone Scan การ staging ของ ESFTs การทำทั้ง PET หรือ PET/CT ร่วมกับ Conventional imaging จะให้ความไวและความจำเพาะมากกว่า 90%

พยากรณ์โรคที่ไม่ดี (Adverse prognostic factors) คือ ก้อนขนาดใหญ่ โดยเฉพาะถ้าปริมาณก้อน >200 ml⁶ การตอบสนองน้อย หรือไม่ตอบสนองกับการให้เคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด การที่ >10% ของมะเร็ง

ที่หลงเหลือหลังการรักษา (>10% viability of residual tumor) LDH เพิ่ม ตำแหน่งแกนกลาง (Axial localization), Spine และ Sacrum พยากรณ์โรคแย่กว่าตำแหน่งอื่น สถานะทางเศรษฐกิจ และสังคมที่ต่ำ (Low socioeconomic status) อายุมาก (>15 ปี) การกระจายในที่พบไม่บ่อย เช่น สมอง, ตับ, ม้าม เป็นพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

ในการศึกษาย้อนหลังของ De Alava และคณะ พบว่า EWS-TEFS fusion type มีพยากรณ์โรคที่แตกต่างจากชนิดอื่น⁷ ใน EURO-EWING99 study และ Children's Oncology Group Study พบว่า Ewing's Sarcoma ไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละ fusion subtype ในการศึกษาแบบไปข้างหน้า พบว่า EWS-FLI1 fusion architecture ไม่เป็นตัวพยากรณ์โรค⁸

พยากรณ์โรคที่ดี (Favorable prognostic factors) คือ ตำแหน่งของ Primary disease อยู่ distal/Peripheral ไม่เป็น Metastatic disease ตั้งแต่พบปริมาณก้อน <100 ml LDH ปกติ การตอบสนองต่อ Systemic treatment โดยมีภาวะเนื้อตาย (Necrosis) มากกว่า 90%

อาการและอาการแสดง

Ewing's Sarcoma ในบริเวณโพรงจมูกและโพรงไซนัสรอบจมูก (Sinonasal) อาจพบในโพรงอากาศ Frontal, ethmoidal, maxillary มีอาการก้อนโต คัดจมูก น้ำมูกไหล เลือดกำเดาไหล ตาโปน เห็นภาพซ้อน ไม่ได้กลิ่น เส้นประสาทสมองมีการทำงานผิดปกติ อาการปวด บวม เป็นอาการซ้ำ ๆ ของ Ewing's Sarcoma แตกต่างจาก Bone Sarcoma อื่น ๆ ที่มักพบมาด้วย ไข้ น้ำหนักลด อ่อนเพลีย Ewing's Sarcoma อาจพบ LDH สูง และภาวะเม็ดเลือดขาวสูง (Leukocytosis)

การตรวจเพิ่มเติมเพื่อการวินิจฉัย

- CT Chest
- MRI หรือ CT ที่ Primary site
- Whole body FDG-PET/CT
- Bone Scan
- อาจพิจารณา Bone marrow biopsy
- Cytogenetic เพื่อตรวจหา t(11;22) หรือ Translocation อื่น ๆ
- Comprehensive Genomic Profiling เพื่อตรวจหา Atypical translocation ในกรณีที่ PCR, PISH หรือ Cytogenetic ไม่พบความผิดปกติ

การวินิจฉัยด้านภาพ

Ewing's Sarcoma มักพบในกระดูกยาว มีลักษณะทางรังสีวิทยา เช่น "Onion Skinning" Periosteal reaction แม้ว่ารูปแบบนี้จะพบใน neuroectodermal tumor แต่พบได้น้อยกว่าในกระดูกหน้า, Osteolytic lesion ไม่ได้เป็นลักษณะเฉพาะเจาะจงของ ESFTs ในโรคอื่น เช่น Osteosarcoma,

Neuroblastoma, Lymphosarcoma, Osteomyelitis Metastatic carcinoma ก็สามารถแสดงภาพถ่ายรังสีแบบนี้ได้⁹ ในกระดูกกะโหลก พบมีลักษณะการทำลายกระดูกที่เห็นเป็นรูเล็ก ๆ จำนวนมาก (Permeative destruction lesion) ภาพถ่ายรังสี พบมีลักษณะการทำลายกระดูกแบบ Moth-eaten มีปฏิกิริยาเยื่อหุ้มกระดูกอย่างมากมาย เช่น Onionskin, Sunburst, Spiculated, Hair on End มีการกร่อนของเปลือกกระดูก (Cortical erosion)

ภาพรังสีเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) ของ Ewing's Sarcoma พบในโพรงอากาศรอบจมูก (Paranasal sinus) มีลักษณะก้อนที่เกิดในเนื้อเยื่ออ่อนที่มีเพิ่มการดูดกลืนสารรังสีอย่างทั่วถึง (Diffuse enhancing soft tissue mass) และการทำลายกระดูก (Bone destruction) มักไม่พบแคลเซียมสะสมตัวในเนื้อเยื่อ (Calcification) อาจเห็นแบบเดียวกันกับโรคอื่น เช่น Squamous cell carcinoma, Esthesioneuroblastoma มะเร็งต่อมน้ำเหลือง

MRI พบ ในกะโหลกมีปฏิกิริยาเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกที่ผิดปกติ (Unusual pattern of Reactive Sclerosis)¹⁰ MRI พบ สัญญาณความเข้มต่ำ (Hypointense) ถึงความเข้มของสัญญาณเท่ากับบริเวณรอบข้าง (Isodense) บนเทคนิคการสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า ทำให้ข้อมูลโครงสร้างทางกายวิภาค (T₁W₁) และ Hypointense ถึงความเข้มของสัญญาณสูงกว่าปกติ (Hyperintense) บนเทคนิคการสร้างภาพด้วยสนามแม่เหล็กไฟฟ้า ทำให้ความสำคัญกับสัญญาณจากไขมัน และน้ำเป็นหลัก (T₂W₁)

การรักษา Local Therapy

ไม่มีการศึกษาแบบสุ่ม (Randomized studies) เปรียบเทียบการผ่าตัด และรังสีรักษา ข้อมูลจากการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) พบว่า การรักษาที่บริเวณที่มีพยาธิสภาพโดยตรง (Local Control) ใน ESFTs ระยะเริ่มต้นด้วยการผ่าตัด ร่วมกับ หรือไม่ร่วมกับรังสีรักษาหลังผ่าตัด ให้ผลดีกว่ารังสีรักษาอย่างเดียว¹¹ ในแง่ปฏิบัติ ถ้าสามารถผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกทั้งหมด (Complete Surgical Excision) เป็นแนวทางสำคัญใน Local control ถ้าไม่สามารถผ่าตัดได้ พิจารณารังสีรักษาอย่างเดียวโดยให้ขนาด 45 – 60 Gy อย่างไรก็ตามควรรวมกับการรักษาโดยใช้ยาเพื่อควบคุมมะเร็ง

การผ่าตัดลดขนาดก้อนเนื้อออกให้มากที่สุดที่จะทำได้ (Surgical debulking) โดยมีวัตถุประสงค์ลดขนาดก้อนเนื้อลง โดยไม่ผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกทั้งหมด ไม่เพิ่ม Local control เมื่อเทียบกับ Definitive radiotherapy จึงไม่ควรทำ Surgical debulking ซึ่งเพิ่มภาวะเจ็บป่วย (Morbidity) ข้อมูลจากงานวิจัย CESS และ EICISS พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบตัดส่วนที่เป็นรอยโรค (Intralesional resection) ตามด้วยรังสีรักษา ไม่ต่างจากรังสีรักษาอย่างเดียว ในแง่อัตราของ Local control จึงไม่ควรทำ Intralesional resection

เมื่อใช้ Local treatment ทั้งการผ่าตัด และรังสีรักษา โดยไม่ใช้เคมีบำบัด เปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่รอดชีวิตหลังจากการวินิจฉัยโรคไปแล้ว 5 ปี (5-years survival) น้อยกว่า 10 เปอร์เซ็นต์ การให้เคมีบำบัดเพิ่มอัตราการอยู่รอดมากกว่า 70% ในโรคที่ยังไม่ลุกลาม (Localized disease) และ 20 – 30% ในโรคที่มีการแพร่กระจาย (Metastatic disease) ขึ้นกับตำแหน่งที่แพร่กระจาย และผลกระทบของโรค (Burden)¹² มีการศึกษาใน Ewing's Sarcoma ใน Maxillary ว่าไม่มีความแตกต่าง ทั้งระยะและตั้งแต่เริ่มการรักษาครั้งแรก

จึงมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น (Event free survival) และระยะที่ผู้ป่วยมีชีวิตตั้งแต่เริ่มวินิจฉัยจนถึงเสียชีวิต (Overall Survival) เมื่อเปรียบเทียบการรักษาโดย Local treatment ทั้งการผ่าตัด รังสีรักษา หรือทั้งผ่าตัด ตามรังสีรักษาเสริม (Adjuvant Radiotherapy) มีการศึกษา Ewing's Sarcoma ใน Maxillary และ Maxillary sinus พบมีการใช้ทั้งรังสีรักษา เคมีบำบัด และรังสีรักษา การผ่าตัด

การผ่าตัดกระดูกขากรรไกรบน (Maxillectomy) และการผ่าตัดเพื่อเปิดจมูกด้านข้าง (Lateral Rhinotomy) เป็นวิธีการผ่าตัดที่ใช้บ่อยในการศึกษาต่าง ๆ ผู้ป่วยบางรายได้รับ Adjuvant Radiotherapy หลายการศึกษาพบทั้งการให้ทั้งรังสีรักษา หรือการผ่าตัด และมีทั้งการให้และไม่ให้ Adjuvant Radiotherapy

ไม่สามารถให้คำแนะนำได้ว่า Local treatment ที่เหมาะสม แบบกล่าวรวมได้ ต้องพิจารณา Local control ที่เหมาะสมใน Maxillary และ Maxillary Sinus ในแต่ละบุคคลไป

Morbidity ใน Local therapy เป็นปัญหาหลัก โดยเฉพาะ Ewing's Sarcoma ใน Maxilla และ Maxillary sinus มีผลอย่างมหาศาลต่อการเลือกชนิดของ Local treatment การผ่าตัดใบหน้าและกะโหลก ต้องอาศัยทักษะสูง การผ่าตัดเอาเนื้องอก พร้อมเนื้อเยื่อข้างเคียง และต่อมน้ำเหลืองที่อาจมีการกระจาย (Radical tumor excision) ถูกจำกัดโดยโครงสร้างสำคัญที่อยู่ใกล้ ความต้องการรักษา การทำงาน และความสวยงาม นำมาสู่การเสียคุณภาพชีวิต การผ่าตัดในเด็กและผู้ใหญ่ ต้องคำนึงถึงผลเสียที่อาจเกิดกับการหายใจ การกลืน การพูด และการมองเห็น การผ่าตัดผ่านกล้องไปทางโพรงจมูก (Endoscopic transnasal) ลด morbidity เมื่อเทียบกับการผ่าตัดแบบเดิม (Open Surgery) อีกทั้งการผ่าตัดสมัยใหม่ เช่น การผ่าตัดเพื่อย้ายเนื้อเยื่อจากส่วนหนึ่งของร่างกายไปยังอีกส่วนหน้า (Microvascular flaps), การผ่าตัดเสริมทันทีหลังผ่าตัดเนื้องอก โดยใช้วัสดุเสริมทดแทนกระดูก (Immediate reconstruction using PEEK Implants), หรืออุปกรณ์ที่ใช้ปิดช่องว่างของเพดานปาก (Obturator Prosthesis), ทันตกรรมประดิษฐ์ (Dental prosthesis) ส่วนช่วยให้การผ่าตัดมีทั้งเก็บรักษาหน้าที่ของอวัยวะ และความสวยงาม

Ewing's Sarcoma ตอบสนองต่อรังสีรักษา ควรพิจารณาในการรักษา Local tumor แต่ต้องคำนึงถึงผลที่ตามมาทั้งระยะต้น และระยะยาว การรักษาอวัยวะได้ อาจไม่สามารถเก็บหน้าที่ได้ รังสีรักษาในบริเวณนี้ทำให้เกิดผลข้างเคียงตามมากับเยื่อช่องปากอักเสบ สูญเสียการรับรส ไม่อยากอาหาร และปวดรุนแรง รังสีรักษามีผลต่อการทำงานของต่อมน้ำลาย สุขภาพฟัน คัดจมูกจากเยื่อเมือกอักเสบ มีผลทันตา เช่น ระคายเคือง ตาแห้ง เยื่อบุตาอักเสบ ต้อกระจก ตาบอด ผลข้างเคียงระยะยาวของรังสีรักษาที่บริเวณใบหน้า คือ ความผิดปกติของการได้ยิน และระบบการทรงตัวในเด็ก มีผลต่อการเติบโต ปัญหาพฤติกรรม ความบกพร่องทางสติปัญญา การฉายรังสีแบบแปรความเข้ม (Intensity modulated radiation therapy, IMRT) สามารถลด Morbidity ลดอันตรายต่อเนื้อเยื่อที่อยู่รอบ ลดผลข้างเคียงที่จะเกิดกับตา

รังสีที่ทำให้เกิดมะเร็งทุติยภูมิมีความสัมพันธ์กับขนาดที่ใช้ ปัจจัยเสี่ยงจะเพิ่มเมื่อให้มากกว่า 40 Gy¹³ รังสีรักษา เมื่อใช้เป็น Local treatment แบบปฐมภูมิ เช่น การรักษาก่อนการรักษาหลัก (Neoadjuvant) แล้วตามด้วยการผ่าตัด ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อย คือ แผลติดเชื้อ เกิดการเชื่อมต่อที่ผิดปกติระหว่างสองส่วนของอวัยวะ (fistula) การผ่าตัดแก้ไข

การรักษา Ewing's Sarcoma ในบริเวณ Maxilla ควรอภิปรายแบบพหุวิทยาการ (Multidisciplinary) ตั้งแต่เริ่มรักษาควรมีทั้งศัลยแพทย์ใบหน้าและขากรรไกร รังสีรักษาแพทย์ อายุรแพทย์มะเร็งวิทยา พยาบาล เฉพาะทาง ประเมินประโยชน์และความเสี่ยงของการรักษา โอกาสที่จะลดขนาดและจำนวนของเนื้องอก (Down staging) โดยการให้เคมีบำบัดแบบ Neoadjuvant

การให้เคมีบำบัดแบบ Neoadjuvant 3-6 รอบ โดยห่างกัน 2-3 สัปดาห์ เพื่อให้ Downstage และเพิ่มโอกาสที่จะผ่าตัดให้ผลการผ่าตัดที่ขอบเนื้องอกไม่มีเซลล์มะเร็งหลงเหลือ (Microscopically negative resection margins) หลังจากผ่าตัด แล้วให้เคมีบำบัดต่ออีก 6-10 รอบ จะเพิ่มทั้งการรอดชีวิตโดยปราศจากการกลับเป็นซ้ำ (Relapse free survival) และ overall survival¹⁴ ข้อมูลจาก IESS-I และ IESS-II พบ รังสีรักษาร่วมกับการใช้เคมีบำบัดแบบ Adjuvant ด้วย VACD (Vincristine, dactinomycin, Cyclophosphamide และ Doxorubicin) ให้อัตราการอยู่รอดดีกว่าการให้ VAC (Vincristine, dactinomycin, Cyclophosphamide) อัตราการอยู่รอดเป็น 65% ใน VACD เทียบกับ 28% ใน VAC ใน Localized disease Ifosfamide กับ Etoposide เมื่อใช้ร่วมกับเป็นสูตร VACD-IE ในการศึกษาของ Pediatric oncology Group-Children's Cancer Group (POG-CCG) Event Free Survival rate ใน 5 ปี เป็น 69% เมื่อเทียบกับ VACD ที่ 54% และ overall survival rate ใน 5 ปี เป็น 72% เมื่อเทียบกับ VACD ที่ 61% ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

VACD-IE มีอุบัติการณ์สะสม (Cumulative incidence) ของ Local failure ต่ำกว่า VACD โดยไม่คำนึงถึงชนิดของการรักษา Local control คือ 30% ใน VACD เทียบกับ 11% ใน VACD-IE การเพิ่มปริมาณ alkylating agent ในสูตร VDC-IE ไม่เปลี่ยนแปลงผลลัพธ์ใน localized disease การให้ยาเคมีบำบัด โดยลดระยะห่างระหว่างรอบการรักษา ทำให้ผลลัพธ์ดีขึ้นใน Localized disease มีการศึกษาใน Localized disease ให้สูตร VDC-IE ทุก 2 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพกว่าทุก 3 สัปดาห์ Median 5-year EFS ในกลุ่มที่ให้ทุก 2 สัปดาห์ เช่น 73% เมื่อกับ 65% ในกลุ่มที่ให้ทุก 3 สัปดาห์ ใน EE2012 การให้ Induction และ Consolidation Chemotherapy การให้สูตร VDC/IE เหนือกว่าสูตร VIDE ในแง่ของ even free survival และ overall survival ในการศึกษา INT0091 ผู้ป่วย Metastatic disease ไม่ได้ประโยชน์จากการเพิ่ม IE ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญใน 5-year event free survival หรือ Overall survival ระหว่างการรักษาครบสูตร VACD กับ VACD-IE

ในการศึกษาผู้ป่วย Ewing's Sarcoma ใน Maxilla และ Maxillary sinus ส่วนมากได้เคมีบำบัดเป็นสูตรที่มี doxorubicin, Cyclophosphamide, ifosfamide, Vincristine, dactinomycin และ Etoposide ภาวะแทรกซ้อนและผลข้างเคียงขึ้นกับสูตรที่ให้ ส่วนมากจะมีอ่อนเพลีย เยื่อช่องปากอักเสบ Anthracycline ครบ Doxorubicin ทำให้เกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจ (Cardiomyopathy) ที่ขึ้นกับขนาดของยา นำไปสู่หัวใจวายได้ Alkylating agents เช่น Cyclophosphamide และ ifosfamide ทำให้เป็นหมันได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยชาย ควรแช่แข็งอสุจิ (Sperm Cryopreservation) ก่อนให้เคมีบำบัดในวัยหลังเจริญพันธุ์ (Post puberty) และผู้ชายที่ต้องการมีบุตร

ผู้ป่วยที่มี local recurrence ในการคำนวณหนึ่งในผู้ป่วย 20 ราย ให้ Temozolomide และ irinotecan มีผู้ป่วย 5 ราย ได้ complete response และ 7 ราย ได้ partial response

การใช้เคมีบำบัดระดับสูงตามด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (Haematodocha stem cell transplantation) ศึกษาในกลุ่มที่เป็น localized disease ที่มีความเสี่ยงสูง และ Metastatic areas มีความเป็นไปได้ถึงการเพิ่มอัตราการรอดใน non-metastatic disease

เคมีบำบัดทำให้เกิดมะเร็งทุติยภูมิ (Secondary malignancies) มีรายงาน 1-2% ของการเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวทุติยภูมิเพิ่มหลังได้รับเคมีบำบัดในการรักษา Ewing's Sarcoma มักเกิดใน 3 ปีหลังจากวินิจฉัยและรักษา

- First-line therapy ได้แก่ Primary, Neoadjuvant และ Adjuvant therapy ควรใช้สูตร VDC-IE (Vincristine/ Doxorubicin/ Cyclophosphamide/ Mesna-ifosfamide, Etoposide) อาจใช้ VAIA (Vincristine/ Doxorubicin/ Ifosfamide/ Megna/ Dactinomycin) หรือ VIDE (Vincristine/ Ifosfamide/ Mesna/ Doxorubicin/ Etoposide)
- Primary therapy สำหรับ Metastatic disease ควรใช้ VAIA, VDC (Vincristine/ Doxorubicin/ Cyclophosphamide) VDC-IE, VIDE
- Second-line therapy ได้แก่ Relapsed, Refractory หรือ Metastatic disease ควรใช้ Cyclophosphamide/ Topotecan หรือสูตร Irinotecan/ Temozolomide หรือใช้ Irinotecan/ temozolomide/ Vincristine อาจใช้ Cabozantinib, Docetaxel/ Gemcitabine, High-dose Ifosfamide/ Mesna, Regorafenib ในบางสถานการณ์พิจารณาใช้ ICE (Ifosfamide/ Mesna/ Carboplatin/ Etoposide), Lurbinectedin

การติดตามผู้ป่วย

การกลับมาเป็นซ้ำของโรค มักเกิดใน 2 ปีแรก ของการติดตามการรักษา หลังการรักษาด้วย Multimodality ผู้ป่วย Ewing's Sarcoma ใน Maxilla และ Maxillary sinus ควรได้รับการติดตามการรักษาทั้งอาการ อาการแสดง ภาพถ่ายรังสี เป็นระยะ

คำแนะนำในการรักษา

เมื่อพบผู้ป่วยเด็ก หรือผู้ใหญ่ ที่มีอาการใบหน้าบวมไม่ทราบสาเหตุ ทั้งเฉียบพลัน และเรื้อรัง มีก้อนในกราม ที่ปวด หรือไม่ปวด คัดจมูก อาการจมูกอุดตัน เลือดกำเดาไหลไม่ทราบสาเหตุ ควรได้รับการตรวจอย่างน้อย การตรวจกรามและช่องปาก ส่องกล้อง ตัดชิ้นเนื้อ การถ่ายภาพรังสี (X-ray) หรือ CT

ถ้าได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Ewing's Sarcoma ควรส่งต่อ หรือรักษาตั้งแต่ระยะต้น ๆ กับผู้เชี่ยวชาญ

การใช้ MRI ศีรษะและลำคอ, CT, PET/CT, การรักษาโดย เช่น Neoadjuvant การผ่าตัด การวางแผนรังสีรักษา จำเป็นต้องได้รับการประเมินจากทีมสหสาขาวิชาชีพ การตัดสินใจรักษาแบบสหวิทยาการ อีกทั้งทักษะ และความชำนาญของแพทย์

ใน Ewing's Sarcoma ทำเป็น Localized ใน maxilla และ/หรือ maxillary sinus ควรได้บริการก่อนผ่าตัดจากศัลยแพทย์ maxillofacial ถึงการผ่าตัดเพื่อแก้ไขความผิดปกติ (Plastic reconstructive surgery) ของกรามใน และทันตศัลยกรรม (Surgical Dentistry) รังสีรักษาแพทย์ และอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา ควรร่วมกับตัดสินใจวางแผนก่อนผ่าตัดด้วย

ถ้ามีการให้เคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ควรติดตามการรักษา และประเมินอย่างใกล้ชิดโดยอายุรแพทย์มะเร็งวิทยา การตรวจขนาดของมะเร็ง ทั้งโดยอาการและใช้ภาพถ่ายรังสี ควรทำใน 8 – 12 สัปดาห์ จุดประสงค์ คือ เพิ่มการตัดออกอย่างสมบูรณ์ (Complete R0 resection) เพื่อไม่ให้เหลือเซลล์มะเร็งที่เห็นในกล้องจุลทรรศน์ ในขอบรอยตัด (Microscopically free margins) ให้ขนาดก้อนมะเร็งลดลง ลดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งที่มองไม่เห็นด้วยตาเปล่า (Occult micrometastasis)

ถ้าการผ่าตัดมีปัจจัยเสี่ยงที่มีโอกาสมี morbidity สูง รวมถึงโอกาสที่จะผ่าตัดเอาเนื้องอกออกหมดมีน้อย ควรใช้ IMRT แทน เพื่อประเมินด้วยรังสีรักษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

สรุป

Ewing's Sarcoma ในโพรงอากาศกระดูกโหนกแก้ม พบได้น้อยมาก การรักษาแบบพหุวิธีจะเพิ่มคุณภาพชีวิต และอัตราการอยู่รอด

References

1. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, Zucker JM, Mazabraud A. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's sarcoma. A cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet.* 1984 May;12(1):21-5.
2. Turc-Carel C Fau - Philip I, Philip I Fau - Berger MP, Berger Mp Fau - Philip T, Philip T Fau - Lenoir GM, Lenoir GM. Chromosome study of Ewing's sarcoma (ES) cell lines. Consistency of a reciprocal translocation t(11;22)(q24;q12). *Cancer Genet Cytogenet.* 1984 May;12(1):1-19.
3. Denny CT. Gene rearrangements in Ewing's sarcoma. *Cancer Invest.* 1996;14(1):83-8.
4. Llombart-Bosch A, Machado I Fau - Navarro S, Navarro S Fau - Bertoni F, Bertoni F Fau - Bacchini P, Bacchini P Fau - Alberghini M, Alberghini M Fau - Karzeladze A, et al. Histological heterogeneity of Ewing's sarcoma/PNET: an immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support. *Virchows Arch.* 2009 Nov;455(5):397-411.

5. Argani P, Perez-Ordoñez B Fau - Xiao H, Xiao H Fau - Caruana SM, Caruana Sm Fau - Huvos AG, Huvos Ag Fau - Ladanyi M, Ladanyi M. Olfactory neuroblastoma is not related to the Ewing family of tumors: absence of EWS/FLI1 gene fusion and MIC2 expression. *Am J Surg Pathol*. 1998 Apr;22(4):391-8.
6. Grevener K, Haveman LM, Ranft A, van den Berg H, Jung S, Ladenstein R, et al. Management and Outcome of Ewing Sarcoma of the Head and Neck. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Apr;63(4):604-10.
7. de Alava E, Kawai A Fau - Healey JH, Healey Jh Fau - Fligman I, Fligman I Fau - Meyers PA, Meyers Pa Fau - Huvos AG, Huvos Ag Fau - Gerald WL, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1248-55.
8. van Doorninck JA, Ji L Fau - Schaub B, Schaub B Fau - Shimada H, Shimada H Fau - Wing MR, Wing Mr Fau - Krailo MD, Krailo Md Fau - Lessnick SL, et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):1989-94.
9. Bacchini P Fau - Marchetti C, Marchetti C Fau - Mancini L, Mancini L Fau - Present D, Present D Fau - Bertoni F, Bertoni F Fau - Stea G, Stea G. Ewing's sarcoma of the mandible and maxilla. A report of three cases from the Istituto Beretta. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986 Mar;61(3):278-83.
10. Freeman MP, Currie Cm Fau - Gray GF, Jr., Gray Gf Jr Fau - Kaye JJ, Kaye JJ. Ewing sarcoma of the skull with an unusual pattern of reactive sclerosis: MR characteristics. *J Comput Assist Tomogr*. 1988 Jan-Feb;12(1):143-6.
11. Schuck A, Ahrens S Fau - Paulussen M, Paulussen M Fau - Kuhlen M, Kuhlen M Fau - Könemann S, Könemann S Fau - Rube C, Rube C Fau - Winkelmann W, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jan 1;55(1):168-77.
12. Ladenstein R, Pötschger U Fau - Le Deley MC, Le Deley Mc Fau - Whelan J, Whelan J Fau - Paulussen M, Paulussen M Fau - Oberlin O, Oberlin O Fau - van den Berg H, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3284-91.
13. Kuttesch JF, Jr., Wexler Lh Fau - Marcus RB, Marcus Rb Fau - Fairclough D, Fairclough D Fau - Weaver-McClure L, Weaver-McClure L Fau - White M, White M Fau - Mao L, et al.

Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol.*1996 Oct;14(10):2818-25.

14. Grier HE, Krailo Md Fau - Tarbell NJ, Tarbell Nj Fau - Link MP, Link Mp Fau - Fryer CJH, Fryer Cj Fau - Pritchard DJ, Pritchard Dj Fau - Gebhardt MC, 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 Feb 20;348(8):694-701.