

## มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน

สุมิตรา จันทร์เพ็ง

หน่วยศัลยกรรม ศูนย์แพทยศาสตร์ชั้นคลินิกโรงพยาบาลชัยภูมิ

Received: October 18, 2022

Revised: November 12, 2022

Accepted: December 15, 2022

### บทคัดย่อ

มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue sarcoma) เป็นมะเร็งที่เจริญมาจากเนื้อเยื่อชั้น mesenchyme พบได้ไม่บ่อย สาเหตุการเกิดโรคมักยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ามีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น สารเคมีบางชนิด ยาฆ่าแมลง สารกำจัดวัชพืช หรือการฉายรังสี เป็นต้น องค์การอนามัยโลกแบ่งมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนเป็นชนิดย่อยตามลักษณะทางพยาธิวิทยาได้มากกว่า 50 ชนิด ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยก้อนที่ไม่มีอาการ ตำแหน่งที่พบบ่อยคือแขน ขา รองลงมาคือ ลำตัว บริเวณหลังเยื่อช่องท้อง (retroperitoneum) ศีรษะและคอ ตามลำดับ การวินิจฉัยทำได้โดยการตัดชิ้นเนื้อไปตรวจทางพยาธิวิทยา โดยวิธีที่แนะนำคือ การทำ core needle biopsy ร่วมกับการเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT) ภาพเอ็มอาร์ (MRI) หรือเพ็ทสแกน (PET scan) เพิ่มเติม เพื่อประเมินขนาดของมะเร็งระยะของโรค รวมถึงสามารถระบุตำแหน่งในการตรวจชิ้นเนื้อได้อย่างแม่นยำ The American Joint Committee on Cancer (AJCC) ได้แบ่งระยะของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนโดยใช้ระดับความรุนแรงทางจุลพยาธิวิทยา (histologic grade) และลักษณะทางคลินิก คือ ขนาดและความลึกของก้อน การแพร่กระจายของมะเร็งไปที่ต่อมน้ำเหลืองหรืออวัยวะอื่น เป้าหมายของการรักษา คือ เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาว ลดโอกาสการแพร่กระจายของมะเร็ง รักษาหน้าที่การทำงานของอวัยวะนั้น รวมถึงมีคุณภาพชีวิตที่ดี ซึ่งการรักษาหลักคือการผ่าตัด โดยตัดก้อนมะเร็งออกให้หมด ตามด้วยการฉายรังสีเพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ หรือฉายรังสีก่อนการผ่าตัดเพื่อให้ก้อนมะเร็งมีขนาดเล็กลง ส่วนยาเคมีบำบัดนั้นมีจุดประสงค์เพื่อควบคุมการกระจายโรคสู่อวัยวะอื่นๆ ทั้งในแง่การให้ยาเคมีบำบัดเพื่อการรักษา การให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัด และการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาแบบประคับประคอง แต่ข้อมูลการศึกษาประโยชน์ของยาเคมีบำบัดต่อการอยู่รอดของผู้ป่วยยังมีความขัดแย้งกัน ดังนั้น การให้ยาเคมีบำบัดจะพิจารณาให้เป็นรายๆ ไป และในปัจจุบันการศึกษาระดับเซลล์ทำให้เกิดการคิดค้นการรักษาแบบมุ่งเป้า แม้การศึกษาส่วนใหญ่ยังอยู่ในขั้นทดลองทางคลินิกในระยะ 1 และ 2 แต่มีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้เป็นมาตรฐานการรักษาในอนาคต

**คำสำคัญ:** มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน มะเร็งเนื้อเยื่อ การรักษา

### ผู้นิพนธ์ประสานงาน:

สุมิตรา จันทร์เพ็ง

หน่วยศัลยกรรม ศูนย์แพทยศาสตร์ชั้นคลินิกโรงพยาบาลชัยภูมิ

12 ถนนบรรณาการ ตำบลในเมือง อำเภอเมืองชัยภูมิ จังหวัดชัยภูมิ 36000

อีเมล: little.sumatit@gmail.com

## Soft tissue sarcomas

Sumitra Chanpeng

Surgery Division, Chaiphum Hospital Medical Education Center

### Abstract

Soft tissue sarcomas (STS) are a group of rare tumors that arise from mesenchymal tissues. Although the etiology is unknown, there are risk factors that increase the risk of STS, such as chemical substances, pesticides, herbicides, and radiation therapies. STS is classified by the WHO into more than 50 histological subtypes and they typically appear as an asymptomatic mass. They can occur anywhere in the body, particularly the arm, leg, trunk, retroperitoneum, head and neck. Diagnosis is made by biopsy for pathological examination. The recommended method is to perform a core needle biopsy along with radiologic imaging, e.g., CT, MRI, or PET scan to assess the size of the tumor, the stage of the disease, and the ability to determine the exact location of the biopsy. The American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for soft tissue sarcomas is based on histologic grade, tumor size and depth, and the presence of nodal or distant metastases. The treatment goals are to achieve long-term survival, local disease control, and to preserve the function of and the quality of life. Wide local resections are still the primary treatment. Adjuvant radiation therapy is for prevention of local recurrence, whereas radiation therapy prior to resection is to reduce the tumor size. The purpose of chemotherapy is systemic control; therapeutic, adjuvant, and palliative. However, there is still controversy over survival, therefore, chemotherapy is considered on a case-by-case basis. Currently, studies of the molecular characteristics of these tumors have led to the invention of targeted therapy. Most studies are still in clinical trial phases I and II, but they are likely to be incorporated into standard treatment strategies in the future.

**Keywords:** soft tissue sarcoma, soft tissue tumor, treatment

### Corresponding Author:

Sumitra Chanpeng

Surgery Division, Chaiphum Hospital Medical Education Center

12 Bannakarn Road, Nai Muang, Muang Chaiphum District, Chaiphum 36000, Thailand.

E-mail: little.sumatit@gmail.com

## บทนำ

มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน เป็นมะเร็งที่เจริญมาจากเนื้อเยื่อชั้น mesenchyme จัดเป็นมะเร็งที่พบได้ยาก โดยมีอุบัติการณ์การเกิดต่อปีประมาณ 30 คนต่อประชากร 1 ล้านคน หรือประมาณร้อยละ 1 ของมะเร็งทั้งหมดที่ถูกวินิจฉัย<sup>1,2</sup>

มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนสามารถพบได้ทุกส่วนของร่างกาย แต่ประมาณร้อยละ 59 พบที่แขนขา ร้อยละ 19 พบที่ลำตัว ร้อยละ 15 พบที่หลังเยื่อหุ้มสมอง และร้อยละ 9 พบได้ที่ศีรษะและคอ<sup>2</sup> พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิงเล็กน้อย อายุเฉลี่ยประมาณ 65 ปี และประมาณ 1 ใน 3 เสียชีวิตจากการแพร่กระจายของมะเร็งไปปอด<sup>3,4</sup> มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนส่วนใหญ่แพร่กระจายไปทางเลือด แต่มีบางส่วนแพร่กระจายไปทางต่อมน้ำเหลือง (น้อยกว่าร้อยละ 5 ของจำนวนผู้ป่วยที่พบการแพร่กระจาย) โดยชนิดที่มีการแพร่กระจายไปทางต่อมน้ำเหลือง คือ epithelioid sarcoma, synovial sarcoma, rhabdomyosarcoma, clear cell sarcoma, angiosarcoma

## สาเหตุการเกิดโรค

สาเหตุของการเกิดมะเร็งชนิดนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่บางการศึกษาพบที่มีความสัมพันธ์กับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เช่น การทำงานเกี่ยวกับสารเคมีจำพวกกรด phenoxyacetic สาร chlorophenols สาร dioxin ซึ่งพบได้ในของเสียจากโรงงานอุตสาหกรรม การระเบิดของภูเขาไฟ ยาฆ่าแมลง และสารกำจัดวัชพืช การติดเชื้อ เช่น Epstein-Barr virus, AIDS เป็นต้น ปัจจุบันดังกล่าวเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน<sup>5</sup> ส่วนการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมจะเพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนได้ 50 เท่า<sup>6</sup> รวมถึงการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูก มะเร็งรังไข่ มะเร็งอัณฑะ เป็นต้น การบวมของต่อมน้ำเหลืองเรื้อรัง เช่น จากการเลาะต่อมน้ำเหลืองบริเวณรักแร้ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านม จากการเป็นโรคเท้าช้าง สามารถเพิ่มโอกาสการเกิดมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนได้เช่นกัน<sup>4</sup>

ปัจจัยทางด้านพันธุกรรมพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งชนิดนี้ โดย Rb gene และ p53 tumor suppressor gene ซึ่งมีหน้าที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง หากเกิด mutation หรือ deletion ต่อ Rb gene จะทำให้เกิดมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน และ retinoblastoma ได้ ส่วน p53 tumor suppressor gene จะเพิ่มโอกาสของการเกิดโรคมะเร็งที่มี germline mutation ซึ่งสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมโดยยีนเด่น (autosomal dominant) เช่น Li-Fraumeni syndrome ซึ่งเป็นโรคที่พบน้อย โดยจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ เช่น มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน มะเร็งเม็ดเลือด มะเร็งเต้านม เป็นต้น<sup>7</sup>

## อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยก้อนไม่มีอาการ แต่บางส่วนอาจมีอาการเจ็บที่ก้อนได้ ขนาดของก้อนที่ถูกวินิจฉัยครั้งแรกแตกต่างกันไปตามอวัยวะที่เกิด เช่น ก้อนที่ศีรษะ คอ และแขนขาส่วนปลาย ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยก้อนขนาดเล็ก เนื่องจากเป็นบริเวณที่สังเกตเห็นได้ง่าย ต่างจากก้อนบริเวณหลังเยื่อหุ้มสมองหรือต้นขา มักไม่แสดงอาการในช่วงแรก เมื่อก้อนโตขึ้นมีการกดเบียดหรือลุกลามอวัยวะข้างเคียงจึงจะแสดงอาการ ผู้ป่วยอาจมาด้วย obstructive gastrointestinal symptoms, bladder symptoms หรือ neurologic symptoms ซึ่งเกิดจากการกดเบียดของมะเร็งต่อ lumbar หรือ pelvic nerve<sup>8</sup>

ถึงแม้ว่าอาการแสดงของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนจะแตกต่างกันตามตำแหน่งของอวัยวะที่เกิด แต่หากผู้ป่วยมีก้อนขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 5 เซนติเมตร ขนาดใหญ่ขึ้นเรื่อยๆ ตัวก้อนลึกถึง deep fascia หรือมีอาการปวด โอกาสการเป็นมะเร็งจะสูงถึงร้อยละ 80<sup>9</sup>

## การวินิจฉัยทางรังสีวิทยา

1. **Radiography** เป็น diagnostic evaluation แรกที่เลือกใช้ในผู้ป่วยที่มาด้วยก้อนหรือตำแหน่งที่สงสัย ใช้ตรวจหา skeletal deformities, soft tissue mineralization, osseous involvement เช่น periosteal reaction, remodelling เป็นต้น

2. **Ultrasonography** มีความสามารถในการแยก cystic กับ solid tumor ประเมิน vascular architecture ประเมิน vascular compromise จากก้อน ตลอดจนใช้ในการ guided biopsy ได้ แต่ปัจจุบันมีที่ใช้น้อย

3. **Magnetic resonance imaging (MRI)** ปัจจุบันถือเป็น investigation of choice สำหรับมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน เนื่องจากสามารถแยกมะเร็งจากเนื้อเยื่อข้างเคียงได้ดี โดยอาจจะฉีดสารทึบรังสี คือ Gadolinium เพื่อดูตำแหน่ง non-necrotic ของก้อน MRI ยังแสดงกายวิภาคของหลอดเลือด เส้นประสาทและกล้ามเนื้อโดยรอบ ซึ่งจะมีผลต่อการวางแผนการรักษาหรือประโยชน์ต่อการ guided biopsy รวมทั้งการติดตามการกลับเป็นซ้ำ (local recurrence) และมะเร็งที่หลงเหลืออยู่ (residual tumor) ภายหลังการรักษาด้วย อีกทั้งผู้ป่วยยังไม่ต้องได้รับรังสี ส่วนข้อเสียของ MRI คือ ใช้เวลานาน อาจจะต้องฉีดยากล่อมประสาทผู้ป่วยก่อนทำ ความถูกต้องในการแยกรอยโรคระหว่าง benign กับ malignant ยังต่ำคือประมาณร้อยละ 25-40 เท่านั้น<sup>10</sup> และยังมีข้อห้ามในผู้ป่วยที่ใส่ cardiac pacemaker, implanted cardiac defibrillator, aneurysm clip, vascular clamp, otologic หรือ ear implants อีกด้วย ปัจจุบันมีการพัฒนาเทคนิคใหม่ คือ MR spectroscopy โดยใช้หลักการกระจายของอิเล็กตรอนรอบอะตอมทำให้เกิดความแตกต่างทางโมเลกุลเมื่ออยู่ในสนามแม่เหล็กไฟฟ้า จากนั้นใช้คอมพิวเตอร์สร้างรายละเอียดของภาพเพื่อตรวจหาความผิดปกติของ metabolites ซึ่งจะเพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็ง เช่น Choline เป็นต้น

4. **Computed tomography (CT)** มีความสามารถในการประเมิน osseous architecture และ cortical bone destruction ได้ดีกว่า MRI รวมทั้งพบ motion artifacts และ air/tissue interfere น้อยกว่า ทำให้มักเลือกใช้ในระยะหลังเย็บช่องท้อง<sup>11</sup> นอกจากนี้ CT ยังมีราคาถูกกว่า MRI ทำได้รวดเร็วกว่า สามารถเลือกใช้ได้ในผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยระยะวิกฤติ (critically ill) และผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการทำ MRI ส่วนข้อเสีย คือ ผู้ป่วยจะได้รับรังสี และหากฉีดสารทึบรังสีเข้าทางหลอดเลือดดำ อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการแพ้สารทึบรังสีหรือเกิดภาวะไตวายได้ในผู้ป่วยที่ก่อนมะเร็งมีเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 5 เซนติเมตร หรือเป็นชนิด high grade ควรพิจารณาทำเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก (CT chest) ตั้งแต่ครั้งแรกที่ได้รับบริการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน เพื่อตรวจหาการแพร่กระจาย เพราะมักมีการแพร่กระจายไปยังปอด<sup>12</sup> และใช้ในการแบ่งระยะของมะเร็ง (staging) อีกด้วย

5. **Positron emission tomography (PET)** ถือเป็นวิธีตรวจมาตรฐาน (gold standard) ของ metabolic imaging มีความสามารถในการประเมิน biologic activities และ tumor necrosis หลังจากรับการฉายรังสีหรือยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ทั้งสามารถแยก high grade lesion จาก low grade และ benign lesion เนื่องจาก high grade tumor มีแนวโน้มของอัตรา glycolysis และการ uptake สาร fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) มากกว่า low grade และ benign tumor นอกจากนี้ยังให้ข้อมูลการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (distant metastasis) เพื่อช่วยแบ่งระยะของมะเร็ง เพราะ PET จะแสดงภาพรวมของร่างกายทั้งหมด ซึ่งแตกต่างจาก CT และ MRI ที่มีขอบเขตจำกัด สามารถทำและแปลผลได้อย่างรวดเร็วอีกด้วย

## การตรวจชิ้นเนื้อ (Biopsy)

**1. Fine needle biopsy (FNB)** มีความแม่นยำในการวินิจฉัยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนประมาณร้อยละ 60-96 แต่เนื่องจากเนื้อเยื่อที่ได้มีปริมาณน้อย ทำให้ไม่สามารถบอกชนิดและระดับความรุนแรงของจุลพยาธิวิทยา (histologic subtype and grading) ได้ รวมทั้งขึ้นกับความชำนาญและทักษะของพยาธิแพทย์ในการอ่าน ดังนั้น จึงมีประโยชน์ในด้านการวินิจฉัยการกลับเป็นซ้ำ และการแพร่กระจาย (metastasis) เท่านั้น<sup>12</sup>

**2. Core needle biopsy (CNB)** มีความปลอดภัยและความแม่นยำในการวินิจฉัยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนประมาณร้อยละ 93 ราคาไม่แพง ชิ้นเนื้อที่ได้มีปริมาณเพียงพอในการตรวจ electron microscopy, cytogenetic analysis, molecular genetics และ flow cytometry การ guided ด้วย CT หรือ ultrasound จะช่วยเพิ่มความแม่นยำในการระบุตำแหน่งมากขึ้น<sup>13</sup> นอกจากนี้โอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนยังน้อยกว่าร้อยละ 1

**3. Incisional biopsy** มักทำในกรณี FNB หรือ CNB ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้เนื่องจากปริมาณชิ้นเนื้อไม่เพียงพอ การลงมีดบริเวณก้อนที่แขนขา ควรลงในแนวยาวและต้องไม่ผ่านอวัยวะอื่นๆ รวมถึงระวังไม่ให้เกิด hematoma เนื่องจากอาจทำให้มะเร็งเกิดการแพร่กระจายได้และควรทำโดยศัลยแพทย์ผู้ที่จะทำการผ่าตัด เพื่อจะได้ตัดตำแหน่งที่ทำการตรวจชิ้นเนื้อออกไปด้วย

**4. Excisional biopsy** ควรหลีกเลี่ยงการตรวจชิ้นเนื้อด้วยวิธีนี้ เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังได้ ซึ่งอาจทำให้ต้องเลื่อนการผ่าตัดออกไป เว้นแต่รอยโรคมีขนาดเล็ก เส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 2 เซนติเมตร หรือรอยโรคที่อยู่ตื้น (superficial tumor)

## ลักษณะทางจุลพยาธิวิทยา (Histology)

แบ่งตามลักษณะของ mature mesenchymal tissue ที่ tumor นั้นเลียนแบบ โดยอ้างอิงตาม WHO classification ปี 2020<sup>14</sup>

## ตารางที่ 1 ชนิดของจุลพยาธิวิทยาของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน

|   |   |
|---|---|
| <b>Adipocytic tumors</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Well differentiated liposarcoma: lipoma-liked, sclerosing, inflammatory</li><li>Dedifferentiated liposarcoma</li><li>Myxoid liposarcoma</li><li>Pleomorphic liposarcoma</li><li>Myxoid pleomorphic liposarcoma</li></ul> | <b>Chondro-osseous tumors</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Osteosarcoma, extraskeletal</li></ul>   |
| <b>Fibroblastic/myofibroblastic tumors</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Solitary fibrous tumor, malignant</li><li>Fibrosarcoma NOS</li><li>Myxofibrosarcoma</li><li>Low-grade fibromyxoid sarcoma</li><li>Sclerosing epithelioid fibrosarcoma</li></ul>                        | <b>Peripheral nerve sheath tumors</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Malignant peripheral nerve sheath tumor</li><li>Melanotic malignant nerve sheath tumor</li><li>Granular cell tumor, malignant</li><li>Perineurioma, malignant</li></ul> |
| <b>So-called fibrohistiocytic tumors</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Malignant tenosynovial giant cell tumor</li></ul>  | <b>Vascular tumors</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Epithelioid hemangioendothelioma</li><li>Angiosarcoma</li></ul> <b>Pericytic (perivascular) tumors</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Glomus tumor, malignant</li></ul>         |
|   | <b>Gastrointestinal stromal tumors</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Gastrointestinal stromal tumors</li></ul>  |

ตารางที่ 1 (ต่อ)

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Skeletal muscle tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embryonal rhabdomyosarcoma</li> <li>• Alveolar rhabdomyosarcoma</li> <li>• Pleomorphic rhabdomyosarcoma</li> <li>• Spindle cell/Sclerosing rhabdomyosarcoma</li> <li>• Ectomesenchymoma</li> </ul> <p><b>Smooth muscle tumors</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inflammatory leiomyosarcoma</li> <li>• Leiomyosarcoma</li> </ul> <p><b>Undifferentiated small round cell sarcomas of bone and soft tissue</b></p> <p>Ewing sarcoma</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Round cell sarcoma with EWSR1-non-ETS fusions</li> <li>• CIC-rearranged sarcomas</li> <li>• Sarcoma with BCOR genetic alterations</li> </ul> | <p><b>Tumors of uncertain differentiation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phosphaturic mesenchymal tumor, malignant</li> <li>• NTRK-rearranged spindle cell neoplasm (emerging)</li> <li>• Synovial sarcoma</li> <li>• Epithelioid sarcoma: proximal and classic variant</li> <li>• Alveolar soft part sarcoma</li> <li>• Clear cell sarcoma</li> <li>• Extraskelatal myxoid chondrosarcoma</li> <li>• Desmoplastic small round cell tumor</li> <li>• Rhabdoid tumor</li> <li>• Perivascular epithelioid tumor, malignant</li> <li>• Intimal sarcoma</li> <li>• Ossifying fibromyxoid tumor, malignant</li> <li>• Myoepithelial carcinoma</li> <li>• Undifferentiated sarcoma</li> <li>• Spindle cell sarcoma, undifferentiated</li> <li>• Pleomorphic sarcoma, undifferentiated</li> <li>• Round cell sarcoma, undifferentiated</li> </ul> |
|---|--|

นอกจากนี้ WHO classification ยังได้แบ่งกลุ่มมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนออกเป็น 4 กลุ่มตามศักยภาพทางชีววิทยา (biological potential)<sup>4</sup> ดังนี้

**1. Benign** กลุ่มนี้ไม่กลับเป็นซ้ำหลังจากตัดก้อนออกหมด และโอกาสการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นน้อย (< 1/50,000 เคส) พบได้บ้างใน benign cutaneous fibrous histiocytoma

**2. Intermediate (locally aggressive)** กลุ่มนี้มีมักกลับเป็นซ้ำ และลุกลามเนื้อเยื่อข้างเคียง แต่ไม่เกิดการแพร่กระจาย ดังนั้น การรักษาจึงจำเป็นต้องตัดก้อนออกโดยให้ได้ขอบของเนื้อดีมาด้วย (wide excision) และไม่พบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อ (free margin) เพื่อควบคุมการกลับเป็นซ้ำ กลุ่มนี้ เช่น desmoids-type fibromatosis

**3. Intermediate (rarely metastasizing)** กลุ่มนี้มีมักลุกลามเนื้อเยื่อข้างเคียง รวมทั้งมีโอกาสแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้ เช่น ต่อม้ำเหลืองและปอด แต่พบการแพร่กระจายได้น้อยกว่าร้อยละ 2 กลุ่มนี้ เช่น plexiform fibrohistiocytic tumor, giant cell tumor of soft parts NOS

**4. Malignant** มีโอกาสกลับเป็นซ้ำ รวมทั้งลุกลามเนื้อเยื่อข้างเคียง และสามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นร้อยละ 20-100 โดยขึ้นอยู่กับชนิดและระดับความรุนแรงของจุลพยาธิวิทยา

**ระดับความรุนแรงและระยะของมะเร็ง (Grading and Staging)**

Grading บอกถึงระดับความรุนแรงของโรค และโอกาสการแพร่กระจายของมะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ซึ่งเป็นตัวบอก พยากรณ์โรค โดยอิงตามระบบ FNCLCC (Federation Nationale des Center de Lutte Contre le Cancer) พิจารณาจากลักษณะจุลพยาธิวิทยา 3 อย่างคือ tumor differentiation, จำนวน mitotic count และปริมาณ tumor necrosis<sup>15</sup> ดังนี้

**ตารางที่ 2** แสดง score เพื่อแบ่งระดับความรุนแรงของโรคและนิยามของระดับความรุนแรง

| Tumor differentiation  | Mitotic count<br>(n/10 high-power fields) | Tumor necrosis   |
|--|---|------------------|
| Score 1 : sarcoma closely resembling normal adult mesenchymal tissue (well)  | Score 1 : n <10                           | Score 0 : Absent |
| Score 2 : sarcoma for which histological typing is certain (moderate)  | Score 2 : 10-19                           | Score 1 : <50%   |
| Score 3 : embryonal and undifferentiated sarcomas (poor)   | Score 3 : n ≥20                           | Score 2 : ≥50%   |
| Histologic grade; GX: Grade cannot be assessed, G3: Total score of 6, 7 or 8 G1: Total score of 2 or 3, G2: Total score of 4 or 5, |   |                  |

ระยะของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนขึ้นอยู่กับชนิดของจุลพยาธิวิทยา ระดับความรุนแรงของโรค และข้อมูลทางคลินิก คือขนาดก้อน (Primary tumor (T)) การแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง

(Regional lymph node (N)) และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (Distant metastasis (M)) ระบบที่นิยมใช้คือ AJCC<sup>16</sup> (The American Joint Committee on Cancer) ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 8

**ตารางที่ 3** ระยะของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนบริเวณลำตัว (trunk) และรยางค์ (extremity)

| Stage | Primary tumor (T) | Regional lymph node (N) | Distant metastasis (M) | Histologic grade (G) |
|-------|-------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|
| IA    | T1                | N0                      | M0                     | G1, GX               |
| IB    | T2, T3, T4        | N0                      | M0                     | G1, GX               |
| II    | T1                | N0                      | M0                     | G2, G3               |
| IIIA  | T2                | N0                      | M0                     | G2, G3               |
| IIIB  | T3, T4            | N0                      | M0                     | G2, G3               |
| IV    | Any T             | N1                      | M0                     | Any G                |
|       | Any T             | Any N                   | M1                     | Any G                |

**ตารางที่ 4** ระยะของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนบริเวณหลังเย็บข้อต่อ

| Stage | Primary tumor (T) | Regional lymph node (N) | Distant metastasis (M) | Histologic grade (G) |
|-------|-------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|
| IA    | T1                | N0                      | M0                     | G1, GX               |
| IB    | T2, T3, T4        | N0                      | M0                     | G1, GX               |
| II    | T1                | N0                      | M0                     | G2, G3               |
| IIIA  | T2                | N0                      | M0                     | G2, G3               |
| IIIB  | T3, T4            | N0                      | M0                     | G2, G3               |
| IV    | Any T             | N1                      | M0                     | Any G                |
|       | Any T             | Any N                   | M1                     | Any G                |

ตารางที่ 5 นิยามของขนาดก้อนบริเวณลำตัว รยางค์ และหลังเยื่อช่องท้อง (trunk, extremity and retroperitoneum)

| T Category | T Criteria  |
|------------|---|
| TX         | Primary tumor cannot be assessed                            |
| T0         | No evidence of primary tumor                                |
| T1         | Tumor 5 cm or less in greater dimension                     |
| T2         | Tumor more than 5 cm and $\leq$ 10 cm in greater dimension  |
| T3         | Tumor more than 10 cm and $\leq$ 15 cm in greater dimension |
| T4         | Tumor more than 15 cm in greater dimension                  |

ตารางที่ 6 นิยามของขนาดก้อนบริเวณศีรษะและคอ (head and neck)

| T Category | T Criteria  |
|------------|---|
| TX         | Primary tumor cannot be assessed  |
| T1         | Tumor $\leq$ 2 cm   |
| T2         | Tumor $>$ 2 cm to $\leq$ 4 cm   |
| T3         | Tumor $>$ 4 cm  |
| T4         | Tumor with invasion of adjoining structures   |
| T4a        | Tumor with orbital invasion, skull base/dural invasion, invasion of central compartment viscera, involvement of facial skeleton or involvement of pterygoid muscles |
| T4b        | Tumor with brain parenchymal invasion, carotid artery encasement, prevertebral muscle invasion or central nervous system involvement via perineural spread          |

ตารางที่ 7 นิยามของขนาดก้อนของอวัยวะในช่องท้องและช่องอก (Abdomen and thoracic visceral organs)

| T Category | T Criteria                               |
|------------|--|
| TX         | Primary tumor cannot be assessed         |
| T1         | Organ confined                           |
| T2         | Tumor extension into tissue beyond organ |
| T2a        | Invades serosa or visceral peritoneum    |
| T2b        | Extension beyond serosa (mesentery)      |
| T3         | Invades another organ                    |
| T4         | Multifocal involvement                   |
| T4a        | Multifocal (2 sites)                     |
| T4b        | Multifocal (3-5 sites)                   |
| T4c        | Multifocal ( $>$ 5 sites)                |

## ตารางที่ 8 นิยามการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองใกล้เคียง

| N Category | N Criteria   |
|------------|--|
| N0         | No regional lymph node metastasis or unknown lymph node status |
| N1         | Regional lymph node metastasis                                 |

## ตารางที่ 9 นิยามการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น

| M Category | M Criteria            |
|------------|-----------------------|
| M0         | No distant metastasis |
| M1         | Distant metastasis    |

การศึกษาของ Ramanathan และคณะ<sup>17</sup> พบว่าขนาดของก้อนและระดับความรุนแรงทางจุลพยาธิวิทยาเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการพยากรณ์ของโรค โดยอัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี (5 year survival) จะลดลงเมื่อขนาดก้อนโตขึ้น โดยขนาดของก้อนน้อยกว่า 5 เซนติเมตร ระหว่าง 5-10 เซนติเมตร และมากกว่า 15 เซนติเมตร พบอัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี อยู่ที่ร้อยละ 84, 71 และ 54 ตามลำดับ เช่นเดียวกับระดับความรุนแรงทางจุลพยาธิวิทยาชนิด low, intermediate และ high grade พบอัตราการรอดชีวิตใน 5 ปี เท่ากับร้อยละ 84, 71 และ 54 ตามลำดับ ส่วนการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองพบได้น้อยกว่าร้อยละ 5 แต่หากเป็นชนิด rhabdomyosarcoma, epitheloid sarcoma, synovial sarcoma, angiosarcoma, clear cell sarcoma และ malignant fibrous histiocytoma โอกาสการแพร่กระจายจะเพิ่มเป็นร้อยละ 10-20 ซึ่งหากมีการแพร่กระจายไปยังต่อมน้ำเหลืองจะถูกจัดอยู่ในระยะที่ 4

### การรักษา

เป้าหมายในการรักษามะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน คือ เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาว ลดโอกาสการแพร่กระจายของมะเร็ง รักษาหน้าที่การทำงานของอวัยวะนั้น รวมถึงมีคุณภาพชีวิตที่ดี โดยการรักษามีดังต่อไปนี้

**1. การผ่าตัด** ถือเป็นการรักษาหลักของมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน โดยหลักการสำคัญ คือ พยายามตัดก้อนมะเร็งออกให้หมดโดยยังมีเนื้อเยื่อปกติห่อหุ้มมาด้วย รวมทั้งผ่าตัดเอาบริเวณที่ทำการตรวจชิ้นเนื้อออกด้วยเพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ ปัจจุบันขอบชิ้นเนื้อของการผ่าตัด (resection margin) ซึ่งเป็นตัวบอกลถึงโอกาสของการกลับเป็นซ้ำ ถูกจัดเป็น 3 กลุ่มโดย International Union Against Cancer (UICC) เรียกว่าระบบ R-classification<sup>18</sup> คือ

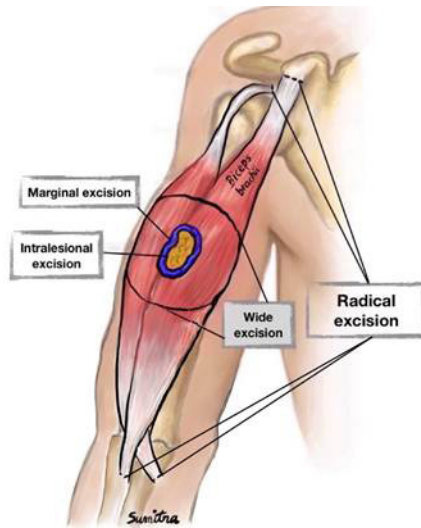
- Rx; presence of residual tumor can't be dissected
- R0; No residual microscopic disease
- R1; Microscopic residual tumor
- R2; Gross residual disease

นอกจากนี้ ยังมีการแบ่งอีกระบบคือ Enneking system<sup>19</sup> แบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

- Intralesional: เป็นการผ่าตัดผ่านกลางก้อน ทำให้ยังมีรอยโรคเหลืออยู่หลังการผ่าตัด โอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 100
- Marginal: เป็นการผ่าตัดผ่าน pseudocapsule ของก้อนมะเร็ง (reactive zone) โอกาสกลับเป็นซ้ำร้อยละ 60-80 เนื่องจากเกิดการกระจายของมะเร็งไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียง

- Wide (en bloc): เป็นการผ่าตัดโดยเอาก้อนออกทั้งหมด และขอบแผลห่างจากรอยโรค เป็นการผ่าตัดใน compartment เดียวกัน โอกาสกลับเป็นซ้ำต่ำ คือประมาณร้อยละ 30 มีบางกรณีที่เกิดการข้ามรอยโรคใน compartment เดียวกันได้

- Radical: เป็นการผ่าตัดโดยก้อนออกได้ทั้งหมดรวมทั้ง compartment อื่นที่อยู่ข้างเคียงตัวก่อนด้วย โอกาสกลับเป็นซ้ำน้อยที่สุด แต่มีโอกาสเกิดความผิดปกติ (morbidity) หรือทำให้รยางค์ใช้การไม่ได้ (useless limb) ภายหลังจากการผ่าตัดได้สูง



รูปที่ 1 การผ่าตัดตาม Enneking system (ภาพประกอบโดยผู้นิพนธ์)

การผ่าตัดที่ยังตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อ (microscopic positive margin) ทำให้เพิ่มอัตราการกลับเป็นซ้ำ และลดระยะเวลาการปลอดจากโรค (disease free survival) จากการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) พบว่าผู้ป่วยที่ยังตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อ มีโอกาสกลับเป็นซ้ำมากกว่า 2 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อ (microscopic negative margin) โดยพบร้อยละ 28 และร้อยละ 15 ตามลำดับ นอกจากนี้ พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมใน 5 ปี (overall 5 years survival) ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อยังสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ยังตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อ คือร้อยละ 83 และ 75<sup>20</sup>

การผ่าตัดแต่เดิมนั้นถือว่าการตัดทิ้งอวัยวะที่มีมะเร็ง (amputation) เป็นมาตรฐานการรักษา (standard treatment) จนกระทั่งปี 1982 National

cancer institute ได้รายงานการศึกษาแบบ prospective randomized trial<sup>21</sup> เปรียบเทียบการผ่าตัดแบบตัดทิ้งอวัยวะที่มีมะเร็ง กับการผ่าตัดแบบสงวนอวัยวะ (limb sparing surgery) ร่วมกับการฉายรังสีหลังการผ่าตัด พบว่าระยะเวลาการปลอดจากโรคใน 5 ปี (5 years disease free survival) ทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกันคือร้อยละ 78 และ 71 ตามลำดับ รวมทั้งโอกาสการกลับเป็นซ้ำของกลุ่มผ่าตัดแบบสงวนอวัยวะร่วมกับการฉายรังสีหลังการผ่าตัดคือ ร้อยละ 15 เท่านั้น<sup>22</sup> ดังนั้น การผ่าตัดแบบสงวนอวัยวะร่วมกับการฉายรังสีหลังการผ่าตัดจึงเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน ทั้งยังช่วยรักษาการทำหน้าที่ของอวัยวะ ลดโอกาสเกิดความผิดปกติของรยางค์ ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังผ่าตัดดีขึ้น ดังนั้น ปัจจุบันการตัดทิ้งอวัยวะที่มีมะเร็งจะทำในกรณีที่รยางค์ใช้การไม่ได้แล้วเท่านั้น โดยทั่วไปขอบชิ้นเนื้อของการผ่าตัดถือว่าตัดก้อนออก

โดยให้ได้ขอบของเนื้อติ่มากกว่าหรือเท่ากับ 2 เซนติเมตรขึ้นไปจึงจะเพียงพอ แต่ในปัจจุบันการผ่าตัดอาจทำได้เพียง close margin เท่านั้น เพื่อช่วยรักษาการทำหน้าที่ของอวัยวะ และลดโอกาสเกิดความผิดปกติของรยางค์ คำจำกัดความของ close margin<sup>23</sup> คือ ขอบของชิ้นเนื้อจากการผ่าตัดที่น้อยกว่า 1 เซนติเมตรจากก้อน หลังจากชิ้นเนื้อผ่านกระบวนการแช่น้ำยาฟอर्मาลินแล้ว ซึ่งแพทย์จะพิจารณาฉายรังสีต่อไป แต่หากในกรณีที่ยังตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อ (R1 resection) แพทย์จะพิจารณาผ่าตัดซ้ำ (re-resection) หากสามารถทำได้ โดยคำนึงถึงผลลัพธ์ของการผ่าตัดร่วมด้วยเสมอ การศึกษา cohort study ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนจำนวน 666 รายที่ยังมีมะเร็งหลงเหลืออยู่หลังการผ่าตัดและได้รับการฉายรังสีทุกราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับการผ่าตัดซ้ำมีอัตราการกลับเป็นซ้ำใน 5 ปีเท่ากับร้อยละ 85 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัดซ้ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือร้อยละ 78 สรุปว่าการผ่าตัดที่ตรวจไม่พบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อจึงเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุด<sup>24</sup>

**2. การฉายรังสี** ปัจจุบันถูกนำมาใช้เป็นการรักษาเสริม (adjuvant modality) ที่สำคัญในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำและเป็นมาตรฐานการรักษามะเร็งเนื้อเยื่ออ่อน ข้อมูลจากการศึกษา randomized control trial โดยเปรียบเทียบการผ่าตัดระหว่างการผ่าตัดแบบสงวนอวัยวะอย่างเดียวและการผ่าตัดร่วมกับการฉายรังสี โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาเคมีบำบัดเหมือนกัน หลังจากติดตามการรักษา พบว่ากลุ่มผ่าตัดที่ร่วมกับการฉายรังสีไม่มีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ แต่ในกลุ่มที่ไม่ได้รับการฉายรังสีมีผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำ 9 ราย คิดเป็นอัตราความล้มเหลวของการรักษา (local failure rate) อยู่ที่ร้อยละ 22<sup>25</sup> NCCN guideline แนะนำให้มีการฉายรังสีในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่มี close margin หรือยังตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ขอบของชิ้นเนื้อ และในกลุ่ม high risk ซึ่งประกอบด้วย ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปีขึ้นไปและผู้ป่วยระยะที่ 3<sup>26</sup>

ส่วนการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีก่อน (preoperative radiotherapy) และหลังผ่าตัด (postoperative radiotherapy) พบว่าข้อได้เปรียบของการฉายรังสีก่อนผ่าตัด<sup>27,28</sup> คือ

1. ปริมาณของรังสีที่ใช้รักษาน้อยกว่า เนื่องจากไม่ต้องครอบคลุมบริเวณผ่าตัด
2. ก้อนมะเร็งหลังการฉายรังสีอาจมีขนาดเล็กลงและเซลล์บริเวณ pseudocapsule ฝ่อ จึงเพิ่มโอกาสความสำเร็จของการผ่าตัด
3. ลดโอกาสเกิด seeding ขณะผ่าตัด

แต่ข้อเสียที่สำคัญคือเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนของแผลสูงชิ้น เช่น แผลหายช้า, แผลแยก, seroma เป็นต้น<sup>28,29</sup> และอาจมีผลต่อพยาธิแพทย์ทำให้แปลผลขอบเขตชิ้นเนื้อของการผ่าตัด (surgical margin) ยากขึ้น ดังนั้น NCCN guideline จึงแนะนำให้ฉายรังสีก่อนการผ่าตัด 3-6 สัปดาห์ เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนของแผล และหากนานเกินไปจะเสี่ยงต่อการเกิด late fibrosis ได้ ส่วนข้อเสียของการฉายรังสีหลังผ่าตัดอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลัง (late complications) ได้ เช่น soft tissue necrosis, bone fracture, osteonecrosis, edema และ fibrosis<sup>30</sup> สาเหตุมาจากปริมาณของรังสีที่ใช้หลังผ่าตัดมากกว่า จึงมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนภายหลังสูงกว่า<sup>31</sup> ขนาดของรังสีที่แนะนำให้ใช้ก่อนผ่าตัด คือ 50 Gy จำนวน 25 fractions ส่วนขนาดของรังสีที่ใช้หลังผ่าตัดขึ้นอยู่กับ tumor grade และขอบเขตชิ้นเนื้อของการผ่าตัด แต่ส่วนใหญ่ใช้ประมาณ 60-70 Gy จำนวน 25 fractions

การฉายรังสีด้วยรังสีระยะใกล้ (brachytherapy) คือการใส่สายสวน (catheter) ในระหว่างผ่าตัดห่างจากรอยโรคเป้าหมายประมาณ 1 เซนติเมตร โดยรอยโรคเป้าหมายคือ ระยะห่าง 2 เซนติเมตร เนื้อ tumor bed และ 1.5-2 เซนติเมตร รอบก้อน จากนั้นเริ่มใส่สาร radioactive เช่น Iridium-192 ในวันที่ 4-7 หลังการผ่าตัดเพื่อให้สาร radioactive สัมผัสถึง tumor bed โดยตรง ใส่ไว้ประมาณ 4-6 วัน ให้ปริมาณรังสี

42-45 Gy มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้และไม่ให้รังสีระยะใกล้เสริม (adjuvant brachytherapy) หลังจากการผ่าตัดอย่างสมบูรณ์ พบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 5 ปี (5-years local control rate) ในกลุ่มที่ได้รับรังสีระยะใกล้สูงกว่า คือร้อยละ 89 และ 66 ตามลำดับ โดยมีผลต่อมะเร็งกลุ่ม high grade เท่านั้น แต่อย่างไรก็ตามในด้านอัตราการรอดตายเฉพาะโรค (disease specific survival rate) และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน<sup>32</sup> การฉายรังสีด้วยรังสีระยะใกล้เป็นวิธีที่มีราคาถูกและใช้เวลาในการรักษาน้อย ผู้ป่วยสามารถกลับไปทำงานหรือใช้ชีวิตประจำวันปกติได้เร็วขึ้น แต่มีข้อเสียคือต้องใช้รังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแพทย์ (radiation oncologist) ที่มีความชำนาญสูง

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาถึงการฉายรังสีระหว่างผ่าตัด เนื่องจากสามารถลดขนาดและอันตรายของ external beam radiotherapy ได้<sup>33</sup> มีการเก็บข้อมูลตั้งแต่ปี 1990-2004 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีระหว่างผ่าตัดตามด้วย external beam radiotherapy โดยขนาดของรังสีที่ใช้ คือ 10-20 Gy และ 45-50 Gy ตามลำดับ ซึ่งมีปริมาณน้อยกว่าการฉายรังสีก่อนหรือหลังผ่าตัดอย่างเดียว พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมใน 5 ปี และอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ 5 ปี เท่ากับร้อยละ 77 และ 78 ตามลำดับ<sup>34</sup>

**3. ยาเคมีบำบัด** มีจุดประสงค์คือควบคุมการกระจายโรคสู่อวัยวะอื่นๆ (systemic control) ทั้งในแง่การให้ยาเคมีบำบัดรักษา การให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดและการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาแบบประคับประคอง จากการศึกษา meta-analysis ในปี 1997<sup>35</sup> และปี 2008<sup>36</sup> ได้รวบรวม 18 randomized control trial พบว่าประโยชน์ของยาเคมีบำบัดต่อการรอดชีวิต (survival) ของผู้ป่วยยังมีความขัดแย้งกัน ล่าสุดในปี 2012 European organization for research and treatment of cancer (EORTC)<sup>37</sup> ได้ศึกษาข้อมูลแบบ multicenter randomized control trial พบว่าไม่มีความแตกต่าง

ทั้งอัตราการรอดชีวิตโดยรวม และการไม่กลับเป็นโรคร้ายซ้ำ ดังนั้น NCCN guideline จึงไม่ได้แนะนำให้ใช้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังการผ่าตัดเป็นมาตรฐานการรักษา แต่ให้พิจารณาเป็นรายๆ ไป<sup>38</sup> โดยพิจารณาให้ในผู้ป่วยที่มีก้อนขนาดมากกว่า 5 เซนติเมตร ก้อนลึกถึง deep fascia เป็นมะเร็งชนิด high grade หรือบางจุลพยาธิวิทยาจะมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดได้ดี เช่น scalp angiosarcoma ตอบสนองได้ดีต่อ Paclitaxel, synovial sarcoma ตอบสนองได้ดีต่อ high dose Ifosfamide เป็นต้น<sup>39</sup>

นอกจากนี้ ยาเคมีบำบัดยังเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable) หรือกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น การศึกษา meta-analysis ในปี 2003<sup>40</sup> รวบรวม 8 randomized control trial ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนจำนวน 2,281 ราย ที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น เปรียบเทียบการให้ Doxorubicin อย่างเดียวกับ Doxorubicin base ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ Doxorubicin base ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่นสามารถเพิ่ม tumor response ได้มากกว่า แต่ผลข้างเคียงก็จะเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน โดยผลข้างเคียงส่วนใหญ่ คือ คลื่นไส้ อาเจียน ผมร่วง cardiac complications, hematologic toxic เช่น leukopenia และ thrombocytopenia แต่อย่างไรก็ตามทั้งสองกลุ่มไม่มีผลต่ออัตราการรอดชีวิตโดยรวม

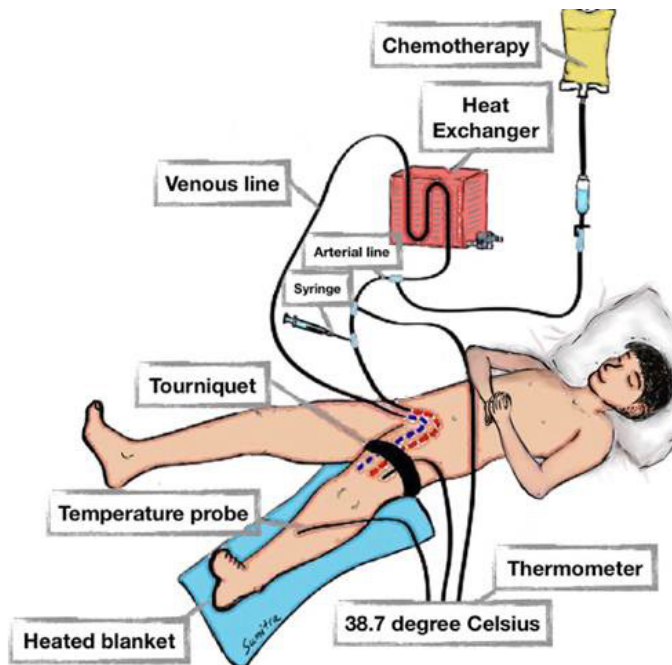
ส่วนการพัฒนาเคมีบำบัดในรูปแบบอื่น คือ isolate limb perfusion<sup>41</sup> ได้ถูกนำมาใช้ครั้งแรกในปี 1958 โดย Creech<sup>42</sup> ในผู้ป่วย malignant melanoma บริเวณยางค์ เพื่อลด systemic toxic effects ของยาเคมีบำบัดในร่างกาย ทำให้สามารถเพิ่มความเข้มข้นของ cytotoxic chemotherapy ต่อบริเวณที่ต้องการได้มากกว่า 20 เท่าเมื่อเทียบกับการให้ยาเคมีบำบัดทั่วไป วิธีคือต่อสายสวนเข้ากับหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำใหญ่ (major artery and vein) ของยางค์ที่ต้องการ รัดสาย pneumatic tourniquet บริเวณเหนือต่อยางค์เพื่อป้องกันการรั่วไหลของ

cytotoxic chemotherapy เข้าสู่ systemic circulation และใช้ Esmarch รัดปลายมือหรือเท้า ส่วนปลายของก้อนมะเร็ง หลังจากนั้นต่อ circuit เข้ากับ cardiopulmonary bypass exchanger และให้ความร้อนต่อ cytotoxic chemotherapy โดยเชื่อว่า hyperthermia จะช่วยให้ cytotoxic chemotherapy agent เพิ่ม tumoricidal effect แต่การรักษาด้วยวิธี isolate limb perfusion ด้วย Doxorubicin และ Melphalan ไม่ได้ผลเท่าที่ควร จึงมีการนำ tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) มาใช้ในเวลาที่ต่อมา ผลของ TNF  $\alpha$  คือ

1. เลือกลำลายหลอดเลือดที่ผิดปกติของก้อนมะเร็ง คงไว้ซึ่งหลอดเลือดปกติ
2. จับกับ endothelial receptor กระตุ้นกระบวนการยับยั้งกระบวนการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant)
3. สร้าง thrombus formation ภายในหลอดเลือดของก้อนมะเร็ง ทำให้เกิด ischemia ภายในตัวก้อน

4. เพิ่ม vascular permeability และลดความดันใน interstitial fluid ทำให้ยาเคมีบำบัดสามารถเข้าสู่เซลล์มะเร็งได้ง่ายขึ้น

วิธี isolate limb perfusion เพิ่มโอกาสการผ่าตัดแบบรักษารยางค์ (limb salvage surgery) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ถึงร้อยละ 86<sup>43</sup> ผลข้างเคียงส่วนใหญ่เกิดจากการรั่วของ cytotoxic chemotherapy เข้าสู่ systemic circulation ทำให้เกิดไข้ เพิ่ม cardiac output และลด systemic vascular resistance ทำให้เกิด distributive shock syndrome ได้ ส่วน local side effect อาจทำให้เกิด myonecrosis จนถึง compartment syndrome อย่างไรก็ตาม ภาวะแทรกซ้อนระยะยาว (long term complication) และอัตราการรอดชีวิตโดยรวมยังคงต้องมีการเก็บรวบรวมข้อมูลต่อไป แม้ผลการรักษาที่ได้ค่อนข้างดี แต่จากเหตุผลข้างต้นร่วมกับกระบวนการที่ค่อนข้างซับซ้อน isolate limb perfusion จึงยังไม่เป็นที่นิยมใช้



รูปที่ 2 Isolated limb perfusion (ภาพประกอบโดยผู้นิพนธ์)

#### 4. การรักษาแบบมุ่งเป้า (Targeted therapy)

เนื่องจากปัจจุบันมีการศึกษาในด้าน molecular pathway<sup>44</sup> มากขึ้น ทำให้เข้าใจถึงกระบวนการเกิดมะเร็งในระดับเซลล์ ดังนั้น จึงมีการคิดค้นการรักษาแบบจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งเพื่อยับยั้งกลไกต่างๆ ที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ โดยกลไกหลักในการสร้าง sarcomagenesis คือ Vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway, Insulin-like growth factor pathway และ mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway ดังนั้น การรักษาแบบมุ่งเป้าจึงคิดค้นมาเพื่อยับยั้งกระบวนการเหล่านี้ รวมถึงการยับยั้ง tyrosine kinase receptors ที่ทำหน้าที่เป็น cell surface receptors สำหรับ growth factors และ cytokines ในการการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง ยารักษามะเร็งแบบมุ่งเป้า มีดังต่อไปนี้

1. Anti-VEGF antibody สาร VEGF เป็นตัวชักนำในการเกิดการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) ซึ่งก่อให้เกิดการสร้างหลอดเลือดต่างๆ และการเติบโต (proliferation) ของก้อนมะเร็ง ยา Bevacizumab คือ human monoclonal anti-VEGF antibody ถูกนำมาใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพื่อให้ยาเคมีบำบัดเข้าสู่เซลล์มะเร็งได้มากขึ้น ขนาดของยาคือ 15 mg/kg ฉีดทางหลอดเลือดดำทุก 21 วัน จนมี disease progression หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อ toxicity ของยาได้ แต่ผลการศึกษาส่วนใหญ่ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ เช่น การศึกษาของ D'Adamo และคณะ<sup>45</sup> ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นจำนวน 17 ราย ติดตามผลการรักษาของ Doxorubicin ที่ให้ร่วมกับ Bevacizumab พบว่ามีเพียงผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ตอบสนองต่อการรักษาแบบ partial response คิดเป็นร้อยละ 12 ของผู้ป่วยทั้งหมด ซึ่งไม่แตกต่างกับการให้ Doxorubicin ตัวเดียว รวมทั้งผลข้างเคียง (side effect) ที่เกิดขึ้นถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วย คือ cardiac toxicity เกิด cardiomyopathy, MI และอาจเกิด pneumothorax, bowel perforation ได้ แต่ก็มี การนำ Bevacizumab มาใช้ในผู้ป่วย angiosarcoma

และ epithelioid hemangioendothelioma ระยะแพร่กระจายหรือก้อนที่ไม่สามารถผ่าตัดได้

2. Insulin-like growth factor pathway ถูกคิดค้นขึ้นเพื่อยับยั้งการกระตุ้น Insulin-like growth factor receptor จาก Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) และ Insulin-like growth factor 2 (IGF-2) ที่ทำให้เกิดกระบวนการเติบโตของก้อนมะเร็ง ยา Figitumumab คือ human IgG2 monoclonal anti-IGF-1R antibody ยาชนิดนี้จะยับยั้งกระบวนการ autophosphorylation ของ receptor จากทั้ง IGF-1 และ IGF-2 ซึ่งจะทำให้เซลล์มะเร็งเกิดการย่อยสลายภายในเซลล์ Figitumumab ยังอยู่ในกระบวนการศึกษาผลต่อ Ewing's sarcoma เพื่อการนำมาใช้ร่วมกับ ยาเคมีบำบัด

3. Mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway ควบคุมการสร้าง Hypoxia-inducible factor (HIF) ซึ่งเป็น mediator ของ angiogenic gene expression ที่เป็นตัวควบคุมการสร้าง VEGF ซึ่งหากยับยั้งกระบวนการนี้ จะส่งผลให้หยุดกระบวนการการสร้างหลอดเลือด และกระบวนการเติบโตของก้อนมะเร็ง จากการศึกษาแบบ prospective study ในผู้ป่วยมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนที่มีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นจำนวน 212 ราย ติดตามการให้ยา Ridaforolimus (oral mTOR inhibitor) พบว่าการตอบสนองทางคลินิกเท่ากับร้อยละ 29<sup>42</sup> (เป็นการศึกษาในขั้นทดลอง phase 2) และมีแนวโน้มทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ซึ่งต้องติดตามผลการศึกษาในระยะยาวต่อไป

4. Tyrosine kinase inhibitors ยาในกลุ่มนี้ FDA approved ให้ใช้ใน GIST เช่น Nilotinib ส่วนในมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนชนิดอื่นนั้นสามารถใช้ยากกลุ่มนี้ได้ดีในบางชนิด เช่น Sorafinib ใช้ใน angiosarcoma, leiomyosarcoma ส่วนยา Pazopanib ใช้ใน leiomyosarcoma และ synovial sarcoma เป็นต้น

## สรุปผล

มะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนเป็นมะเร็งที่พบได้ยากและสามารถพบได้ทุกส่วนของร่างกาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมาพบแพทย์ด้วยก้อนโตเร็ว การวินิจฉัยทำได้โดยตัดชิ้นเนื้อไปตรวจด้วยวิธีที่เหมาะสมคือ core needle biopsy ร่วมกับการตรวจทางรังสีวิทยาโดยการทำให้ทาสแกนซึ่งเป็นวิธีตรวจมาตรฐาน การรักษาคควรเป็น multidisciplinary care เป็นสำคัญ ปัจจุบันการผ่าตัดยังคงเป็นการรักษาหลัก จุดประสงค์คือตัดก้อนมะเร็งออกให้หมด และมะเร็งเนื้อเยื่ออ่อนในรายคให้พิจารณาผ่าตัดแบบสงวนอวัยวะ เพื่อรักษาหน้าที่การทำงานของรยางค์ไว้ การฉายรังสีถูกนำมาใช้เป็นวิธีการรักษาเสริมเพื่อลดโอกาสการกลับเป็นซ้ำ การฉายรังสีก่อนผ่าตัดจะมีข้อได้เปรียบมากกว่าการฉายรังสีหลังผ่าตัด แต่ก็เพิ่มโอกาสของภาวะแทรกซ้อนของแผลหลังการผ่าตัดเช่นกัน ยาเคมีบำบัดยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่เพียงพอ จึงพิจารณาเลือกใช้เป็นรายๆ ไป ปัจจุบันการศึกษาระดับเซลล์ทำให้เกิดการคิดค้นการรักษาแบบมุ่งเป้า แม้การศึกษาส่วนใหญ่ยังอยู่ในขั้นทดลอง แต่ก็มีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้เป็นมาตรฐานการรักษาในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2007 CA Cancer J Clin 2007; 57:43-66.
2. Cormier JN, Pollock RE. Soft Tissue Sarcomas. CA Cancer J Clin 2004;54:94-109.
3. Gustafson P. Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients. Acta Orthop Scand Suppl 1994;259:1-31.

4. Fletcher CDM, Rydholm A, Singer S, et al. Soft tissue tumors: Epidemiology, clinical features, histopathological typing and grading. In: Fletcher CDM, editor. pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. France: IARC Press; 2002:p.8-12.
5. Eriksson M, Hardell L, Adami HO. Exposure to dioxins as a risk factor for soft tissue sarcoma: a population-based case-control study. J Natl Cancer Inst 1990;82:486-90.
6. Karlsson P, Holmberg E, Johansson KA, et al. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer. Radiother Oncol 1996; 38:25-31.
7. Latres E, Drobnjak M, Pollack D, et al. Chromosome 17 abnormalities and TP53 mutations in adult soft tissue sarcomas. Am J Pathol 1994;145:345-55.
8. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med 2005;353:701-11.
9. Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ. Clinical features of soft tissue sarcomas. Ann R Coll Surg Engl 2001;83:203-5.
10. Fadul D, Fayad LM. Advanced modalities for the imaging of sarcoma. Surg Clin North Am 2008;88:521-37.
11. Knapp EL, Kransdorf MJ, Letson GD. Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas. Cancer Control 2005;12:22-6.
12. Somerhausen Aubain S D N, Fletcher CD. Soft-tissue sarcomas: an update. Eur J Surg Oncol 1999;25:215-20.

13. Dupuy DE, Rosenberg AE, Punyaratabandhu T, et al. Accuracy of CT-Guided Needle Biopsy of Musculoskeletal Neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:759-62.
14. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: new and perspectives. *Pathologica* 2021;113:70-84.
15. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1986;58:306-9.
16. Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eight edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49:103-7.
17. Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, et al. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999 Jan-Feb;6:57-69.
18. Wittekind C, Compton C, Quirke P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer* 2009;115:3483-8.
19. Shmookler B, Bickels J, Jelinek J, et al. Bone and Soft-tissue Sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of Surgical Treatment. *Musculoskeletal Cancer Surgery: Treatment of Sarcomas and Allied Diseases*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2001. p. 3-35.
20. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, et al. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002;235:424-34.
21. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, 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.
22. Stojadinovic A, Jaques DP, Leung DH, et al. Amputation for recurrent soft tissue sarcoma of the extremity: indications and outcome. *Ann Surg Oncol* 2001;8:509-18.
23. Kandel R, Coakley N, Werier J, et al. Surgical margins and handling of soft-tissue sarcoma in extremities: a clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2013;20:e247-e54.
24. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. Surgical margins and re-resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 2003;97:2544-53.
25. Yang JC, Chang AE, Baker AR, 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.
26. Cahlon O, Spierer M, Brennan MF, et al. Long-term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy. *Cancer* 2008;112:2774-9.

27. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, et al. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. *Cancer* 1985;55:2659-67.
28. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359: 2235-41.
29. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, et al. Soft tissue sarcomas: Preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1996;61:90-9.
30. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75:48-53.
31. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, et al. 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.
32. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, et al. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:859-68.
33. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 59:116-27.
34. Oertel S, Treiber M, Zahlten-Hinguranage A, et al. Intraoperative electron boost radiation followed by moderate doses of external beam radiotherapy in limb-sparing treatment of patients with extremity soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1416-23.
35. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 1997;350:1647-54.
36. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113:573-81.
37. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1045-54.
38. Mehren VM, Kane JM, Agulnik M, et al. *Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:815-33.
39. Riedel RF. Systemic Therapy for Advanced Soft Tissue Sarcomas. *Cancer* 2012;118: 1474-85.
40. Bramwell VH, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a meta-analysis and clinical practice guideline. *Sarcoma* 2000;4:103-12.

41. Thompson JF, Kam PC, Waugh RC, et al. Isolated limb infusion with cytotoxic agents: a simple alternative to isolated limb perfusion. *Semin Surg Oncol* 1998;14:238-47.
42. Creech O, Krementz ET, Ryan RF, et al. Chemotherapy of Cancer: Regional Perfusion Utilizing an Extracorporeal Circuit. *Ann Surg* 1958;148:616-32.
43. Lejeune FJ, Pujol N, Lienard D, et al. Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNFalpha and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:669-78.
44. Ganjoo KN. New developments in targeted therapy for soft tissue sarcoma. *Curr Oncol Rep* 2010;12:261-5.
45. D'Adamo DR, Anderson SE, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005;23:7135-42.