

บทที่

19

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูก (Bone sarcoma) ในระบบหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2566

โรคมะเร็งกระดูกชนิดปฐมภูมิ (primary bone sarcoma) เป็นโรคมะเร็งที่พบได้ไม่บ่อย มีอาการแสดงที่หลากหลาย และสามารถหายขาดได้ถ้าได้รับการรักษาที่เหมาะสม ในผู้ใหญ่ มะเร็งกระดูกที่พบบ่อย คือ chondrosarcoma 40%, osteosarcoma 28%, chordoma 10%, Ewing sarcoma 8% และ undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) 4% ตามลำดับ

การใช้ยาเคมีบำบัดหลายชนิดร่วมกัน (multiagent chemotherapy regimens) ในการรักษาก่อนผ่าตัด (neoadjuvant treatment) และการรักษาเสริมหลังผ่าตัด (adjuvant treatment) ทำให้การพยากรณ์โรคของ osteosarcoma และ Ewing sarcoma ดีขึ้นอย่างชัดเจน

การรักษาด้วยสหสาขาวิชาชีพ (multimodality treatment) ในปัจจุบันทำให้ 3 ใน 4 ของผู้ป่วย osteosarcoma สามารถรักษาให้หายขาด และ 90-95% ของผู้ป่วย osteosarcoma สามารถผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (limb sparing) แทนตัดอวัยวะออก (amputation), อัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย localized Ewing sarcoma ดีขึ้นถึง 70% ด้วยวิธีการรักษาในปัจจุบัน นอกจากนั้นในผู้ป่วยในระยะแพร่กระจายบางรายก็ยังสามารถรักษาให้หายขาดได้

ความเจริญก้าวหน้าด้านเทคโนโลยีทางการแพทย์ในปัจจุบันทำให้เกิดนวัตกรรมทางการรักษาพยาบาลผู้ป่วยโรคมะเร็งอย่างต่อเนื่อง สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติจึงทบทวนแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma และ เพิ่มแนวทางการรักษาของ Ewing sarcoma เพื่อให้ครอบคลุมมะเร็งกระดูกมากขึ้น ทั้งนี้ได้กำหนด protocol เพื่อประกอบการเบิกจ่ายชดเชยที่ผ่านการพิจารณาด้วยความร่วมมือของผู้เชี่ยวชาญสาขาที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

นักวิชาชีพที่ให้การดูแลและรักษา

มะเร็งกระดูก และมะเร็งกระดูกที่แพร่กระจาย ควรได้รับการประเมินจากนักวิชาชีพสาขาต่าง ๆ และรักษาร่วมกัน (multidisciplinary team) นักวิชาชีพกลุ่มหลักควรประกอบไปด้วย

1. ศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal oncologist)
2. พยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องกระดูก (musculoskeletal pathologist)
3. อายุรแพทย์/กุมารแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็ง (medical/pediatric oncologist)
4. แพทย์รังสีรักษาผู้เชี่ยวชาญเรื่องมะเร็ง (radiation oncologist)
5. รังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal radiologist)

การตรวจในผู้ป่วยที่สงสัยมะเร็งกระดูก

1. ซักประวัติและตรวจร่างกาย
2. การตรวจทางรังสีวิทยา (plain x-ray) ที่ตำแหน่งรอยโรค
3. การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) และ/หรือ เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ตำแหน่งรอยโรค
4. การตรวจทางรังสีวิทยา (plain x-ray) ที่ปอด และเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ปอด
5. การตรวจ bone scan
6. กรณีที่สงสัยมีการแพร่กระจาย (metastasis) ควรพิจารณาตรวจยืนยันด้วยการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan)
7. ระดับ LDH ในซีรัม
8. ระดับ ALP ในซีรัม
9. พิจารณาให้คำปรึกษาเรื่องภาวะเจริญพันธุ์
10. พิจารณาให้คำปรึกษาทางด้านพันธุกรรม (genetic counseling and testing) ในรายที่มีประวัติครอบครัว หรือมีข้อสงสัยอื่น ๆ จากข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยรายนั้น

การตัดชิ้นเนื้อตรวจเพื่อการวินิจฉัย (biopsy) การตัดชิ้นเนื้อตรวจเพื่อการวินิจฉัย (biopsy) มีความสำคัญมาก ซึ่งควรทำในโรงพยาบาลหรือสถาบันที่จะทำการรักษาผู้ป่วย โดยตำแหน่งของการตัดชิ้นเนื้อตรวจควรสัมพันธ์กับแนวที่จะทำการผ่าตัด ควรทำหลังจากที่ได้ผลการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) และ/หรือเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ที่ตำแหน่งรอยโรคเรียบร้อยแล้ว และการปรึกษาร่วมกันระหว่างศัลยแพทย์ (musculoskeletal oncologist), รังสีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านมะเร็งกระดูกและกล้ามเนื้อ (musculoskeletal radiologist) และพยาธิแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเรื่องกระดูก (musculoskeletal pathologist) เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับการให้การวินิจฉัยโรค การตัดชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัยมี 2 วิธี ดังนี้

1. ใช้เข็มขนาดใหญ่ตัดชิ้นเนื้อ (core needle biopsy)
2. ผ่าตัดตัดชิ้นเนื้อ (incisional หรือ open biopsy)

I. แนวทางการรักษามะเร็งกระดูก osteosarcoma และ bone sarcoma ชนิดที่ไม่ใช่ Ewing sarcoma

Osteosarcoma เป็นมะเร็งกระดูกปฐมภูมิที่พบบ่อยที่สุดในเด็กและวัยรุ่น อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย คือ 20 ปี ในผู้ใหญ่ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี osteosarcoma มักเกิดตามหลังและเกี่ยวข้องกับ Paget disease of bone

Osteosarcoma แบ่งตามลักษณะทางพยาธิวิทยาเป็น 3 กลุ่ม คือ intramedullary, surface และ extraskeletal

High-grade intramedullary osteosarcoma (classic or conventional forms) พบได้ 80% เป็น spindle cell tumor ที่สร้าง osteoid ตำแหน่งที่พบบ่อย คือ metaphyseal area ของ proximal tibia หรือ distal femur ในขณะที่ parosteal osteosarcoma เป็น low-grade lesion พบได้ประมาณ 5% ของ osteosarcoma พบการแพร่กระจายได้ช้ากว่า conventional form 24-43% ของ low-grade parosteal มี transformation เป็น high-grade sarcoma สำหรับ periosteal osteosarcoma เป็น intermediate-grade lesions ส่วน high-grade surface osteosarcoma พบได้น้อย ประมาณ 10% ของ juxtacortical osteosarcoma

สำหรับ high-grade spindle cell sarcoma of bone ชนิดอื่น ๆ พบได้น้อยมาก ได้แก่ undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone, dedifferentiated chondrosarcoma เป็นต้น มีแนวทางการดูแลรักษาใกล้เคียงกับมะเร็งกระดูกชนิด osteosarcoma

อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด คือ ปวด บวม ตำแหน่งที่พบการแพร่กระจายได้บ่อยที่สุด คือ ปอด โดยแพร่กระจายไปทางกระแสเลือด

การพยากรณ์โรคของ osteosarcoma ขึ้นกับตำแหน่งก้อน, ขนาด, อายุของผู้ป่วย, การตอบสนองต่อเคมีบำบัด, การแพร่กระจาย, วิธีการผ่าตัด รวมถึงการผ่าตัดได้ free margin หรือไม่

การรักษาทางด้านศัลยกรรมกระดูก

การผ่าตัด มีจุดประสงค์เพื่อตัดมะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่อข้างเคียงออกแบบ wide resection เพื่อให้ได้ negative surgical margin แบ่งได้เป็น

1. การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

เป็นวิธีหลักในการผ่าตัดรักษา ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มีขนาดของก้อนไม่ใหญ่จนเกินไป และ

- สามารถทำการผ่าตัดแบบ wide margin resection ได้ และ
- มีเหตุผลที่ทำให้คาดว่า การผ่าตัดแบบเก็บรยางค์จะทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้งานอวัยวะนั้น ๆ ได้ดี

2. การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบตัดอวัยวะออก (amputation)

- พิจารณาในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทำผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery) ได้

การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

การผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery) คือผ่าตัดเพื่อตัดกระดูกและข้อและข้อส่วนที่เป็นมะเร็งรวมถึงเนื้อเยื่อเกี่ยวพันรอบ ๆ เช่น เยื่อหุ้มกระดูก กล้ามเนื้อ เส้นเอ็น หลอดเลือด หรือ ใกล้เคียงบริเวณที่เป็นมะเร็งออกแบบ wide resection เพื่อให้ได้ negative surgical margin และทดแทนกระดูกและข้อบริเวณนั้นด้วยกระดูกและข้อโลหะเทียม (endoprosthesis)

ในกรณีที่ก้อนมะเร็งทำลายกระดูก แต่ไม่ได้ทำลายข้อ สามารถเก็บรักษาข้อไว้ได้ การผ่าตัดจะตัดเฉพาะกระดูก และทดแทนด้วยกระดูกโลหะเทียม (intercalary endoprosthesis) ยกเว้นในบางกรณีซึ่งการใช้วัสดุอื่นอาจได้ผลการใช้งานที่ดีกว่า ควรเลือกใช้วัสดุนั้น ๆ ทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ เช่น กระดูกบริจาค (allograft) กระดูกส่วนอื่นของผู้ป่วยเอง (autograft) กระดูกที่เป็นมะเร็งที่ตัดออกมาผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อมะเร็งด้วยกระบวนการต่าง ๆ (recycling autograft) เช่น ความร้อน (pasteurization) ความเย็น (liquid nitrogen) การฉายรังสี (radiation) และอื่น ๆ วัสดุผสมผสาน เช่น allograft-prosthetic composite หรือ autograft-prosthetic composite การยืดกระดูก (limb lengthening) หรือวิธีอื่น ๆ

ในกรณีที่ใช้วัสดุผสมผสาน เช่น allograft-prosthetic composite หรือ recycling autograft-prosthetic composite ควรเลือกใช้ prosthesis ให้เหมาะสมกับข้อที่ผ่าตัด เช่น ข้อเข่า ควรใช้ rotating hinge knee prosthesis, ข้อไหล่ ควรเลือก reverse shoulder prosthesis หรือ hemiarthroplasty, ข้อสะโพก ควรเลือก hemiarthroplasty หรือ total hip prosthesis, ข้อศอก ควรใช้ hinge type elbow prosthesis เป็นต้น

จากการศึกษา เป็นที่ยอมรับว่าการผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery) โดยที่ได้ negative surgical margin ในผู้ป่วยมะเร็งกระดูก osteosarcoma ชนิด high grade ที่ยังไม่มีการกระจาย จะได้ผลดีกว่าการผ่าตัดมะเร็งกระดูกแบบตัดอวัยวะออก (amputation) ในแง่ของการใช้งาน (functional outcome) โดยที่ได้อัตราการรอดชีวิตไม่ต่างกัน

การรักษามะเร็งกระดูกตามระดับความรุนแรง (grade) จากผลชิ้นเนื้อ

1. มะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงน้อย (low grade) ประกอบด้วยมะเร็งกลุ่มต่าง ๆ ดังนี้

- 1.1 ชนิดในโพรงกระดูก (low-grade central osteosarcoma)
- 1.2 ชนิดพื้นผิว (low-grade surface osteosarcoma) ได้แก่ low-grade parosteal และ low-grade periosteal osteosarcoma
- 1.3 Low-grade non-osteogenic bone tumor ได้แก่ chordoma, conventional chondrosarcoma และ low-grade bone tumor ชนิดอื่น ๆ

การรักษาทางด้านศัลยกรรม

ทำการผ่าตัดชิ้นมะเร็งกระดูกออกโดยให้ทำเป็น wide resection ให้ได้ negative surgical margin กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการทำผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ ให้พิจารณาทำการผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

การรักษาด้วยเคมีบำบัด

ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาเสริมหลังด้วยเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงน้อย (low-grade) (คำแนะนำระดับ 2A)

การรักษาด้วยรังสี

ไม่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาเสริมด้วยรังสีรักษาในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงน้อย (low-grade) แต่อาจพิจารณาฉายรังสีได้ ในกรณีดังต่อไปนี้

1. ไม่สามารถผ่าตัดได้ (คำแนะนำระดับ 2B)
2. ผ่าตัดออกไม่หมด และไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้ (คำแนะนำระดับ 2B)

2. มะเร็งกระดูกชนิดความรุนแรงปานกลางและรุนแรงมาก (intermediate หรือ high grade)

ประกอบด้วยมะเร็งกลุ่มต่าง ๆ ดังนี้

- 2.1 High-grade intramedullary osteosarcoma
- 2.2 Intermediate to high-grade surface osteosarcoma ได้แก่ high-grade surface osteosarcoma และ intermediate-grade periosteal osteosarcoma
- 2.3 Undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone
- 2.4 Undifferentiated/Dedifferentiated spindle cell sarcoma of bone

2A. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด High-grade intramedullary osteosarcoma, intermediate-grade periosteal osteosarcoma และ high-grade surface osteosarcoma ที่ไม่มีการแพร่กระจายของโรค (localized disease)

การรักษาทางศัลยกรรม

การรักษาทางศัลยกรรมสำหรับ intermediate หรือ high-grade sarcoma of bone ทุกกลุ่มนั้นมีแนวทางเดียวกัน คือทำการผ่าตัดชิ้นมะเร็งกระดูกออก โดยให้ทำเป็น wide resection ให้ได้ negative surgical margin กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการทำผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ ให้พิจารณาทำการผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาหลังผ่าตัดพบว่ามีส่วนของมะเร็งกระดูกเหลืออยู่ในผู้ป่วย (positive margin) ให้พิจารณาทางเลือกในการรักษาเฉพาะที่เพิ่มเติม ดังต่อไปนี้

1. Re-excision ให้ได้ negative margin
2. Amputation
3. Radiation

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

- ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด
 - คำแนะนำระดับ 1 สำหรับ high-grade intramedullary osteosarcoma
 - คำแนะนำระดับ 2A สำหรับ intermediate-grade periosteal osteosarcoma และ high-grade surface osteosarcoma)
- ให้การรักษาด้วยเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยทุกรายทั้งผู้ป่วยที่เคยได้รับหรือไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (คำแนะนำระดับ 2A)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy)

ข้อบ่งชี้

1. มีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาเป็น high-grade osteosarcoma, intermediate-grade periosteal osteosarcoma และ high-grade surface osteosarcoma
2. มีแผนที่จะทำการผ่าตัดเอาก่อนมะเร็งออกภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย ECOG 0-2

สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำ ได้แก่

1. Doxorubicin ร่วมกับ Cisplatin

สูตรยาที่ใช้ คือ Doxorubicin (DOX) 60-75 mg/m² และ Cisplatin (CDDP) 75-100 mg/m², ทุก 3 สัปดาห์ โดยให้ก่อนผ่าตัด 3-4 cycles ให้รวมทั้งหมดทั้งก่อนและหลังผ่าตัดไม่เกิน 6 cycles โดยพิจารณาการให้ร่วมกับ Filgrastim 300 mcg/d หรือ 480 mcg/d ในกรณีน้ำหนักตัวเกิน 70 kg เป็นเวลา 5-10 วัน

2. Protocol ThaiPOG-OS-13-MTX: ประกอบไปด้วยยา Cisplatin, Doxorubicin และ high dose Methotrexate ซึ่งดัดแปลงมาจาก AOST0331 และ SSG-XIV protocol โดยจากการศึกษา single-arm study พบว่ามี pathological good responder rate ที่สูงถึง 70% โดยจะพิจารณาใช้ยาสูตรยานี้ในกรณีดังต่อไปนี้

2.1 อยู่ในโรงพยาบาลที่มี real-time Methotrexate level monitoring

2.2 ผู้ป่วยอายุไม่เกิน 30 ปี และมีค่า Creatinine clearance ไม่น้อยกว่า 60 ml/min

2.3 ECOG 0-1 ระยะเวลาในการให้ยาก่อนผ่าตัด 12-16 สัปดาห์ ควรมีการประเมินการตอบสนองของรอยโรคด้วย CT scan หรือ MRI หลังการผ่าตัดให้พิจารณาให้ยาต่อจนครบ 30 สัปดาห์ดังตารางที่ 1 โดยรวมทั้งหมดทั้งก่อนและหลังผ่าตัดให้ Cisplatin ไม่เกิน 4 cycles, Doxorubicin ไม่เกิน 6 cycles และ MTX ไม่เกิน 12 ครั้ง โดยพิจารณาการให้ Filgrastim ร่วมด้วยตามข้อ 1

ตารางที่ 1 Protocol ThaiPOG-OS-13-MTX

Cycle	1			2			3			4			5			6			7
Week	1	4	5	6	9	10	11	14	15	16	19	20	21	24	25	26	29	30	31
Induction	A P	M	M	A P	M	M	A P	M	M	A P	M	M	A*	M	M	A*	M	M	
Evaluation							CT or MRI primary tumor												
Surgery							Sx [#]												

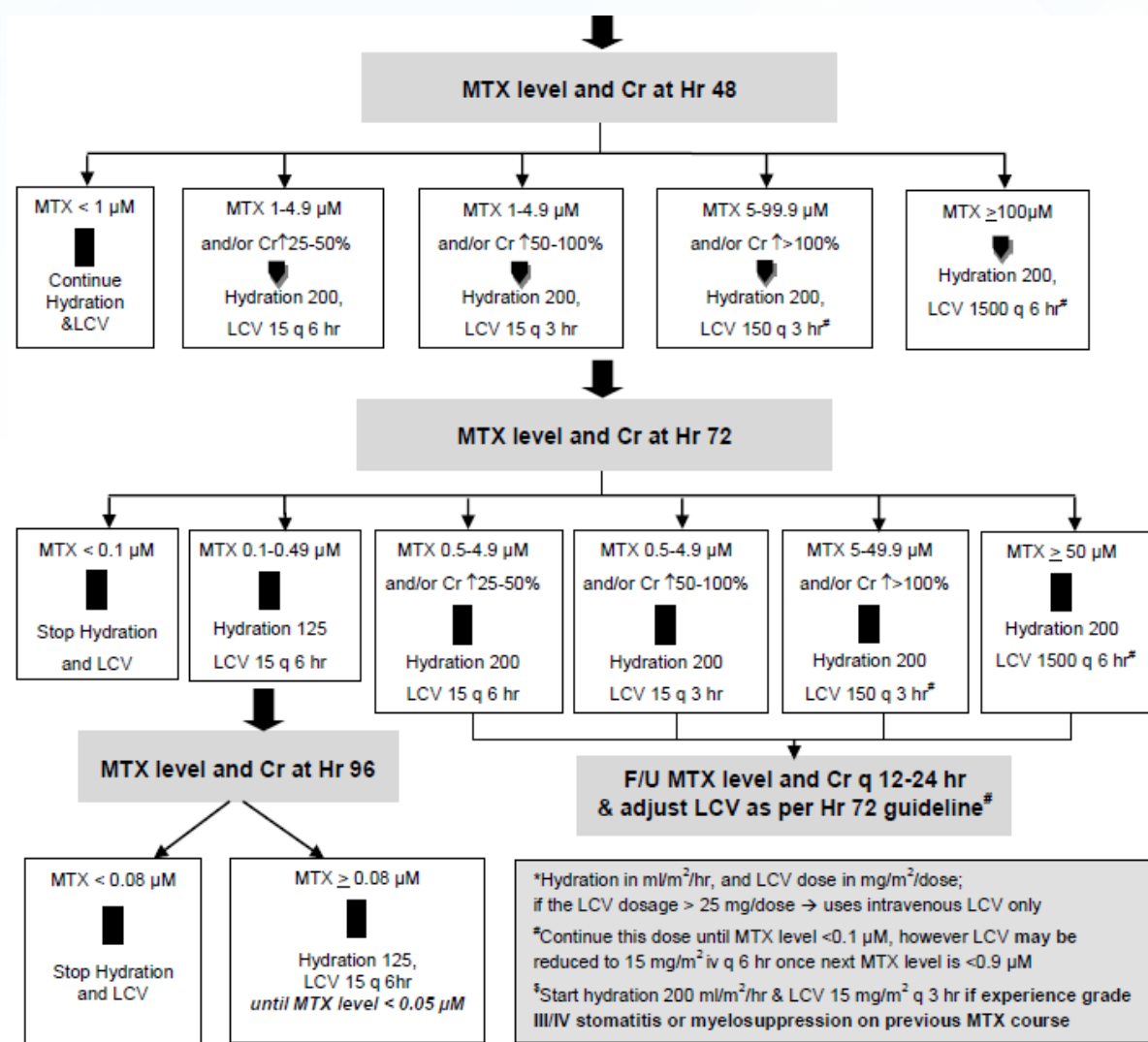
Drug	Dose	Route
A: Doxorubicin	37.5 mg/m ² /day	IV x 2 days (IV slowly push)
P: Cisplatin	50-60 mg/m ² /day	IV over 6 hours x 2 days
M: HD MTX	8-12 gm/m ² /day	IV over 4 hours (max 20 gm)
Leucovorin	15 mg/m ² /dose	IV q 6 h, starting at hr 24 of MTX infusion (at least 8 doses)

*omit Doxorubicin if ejection fraction < 60%

**G-CSF 300 mcg/day or 480 mcg/day if BW > 70 kg will be given after completion of every AP or A chemotherapy, for the total duration of 7-14 days or until post nadir ANC >1,000 /L for 2 consecutive days #Timing of surgery may be flexible depend on availability of prosthesis

[#] Adjust dose Leucovorin until MTX level < 0.1 µM

ข้อแนะนำในการติดตามระดับยา MTX



การรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัดหลังผ่าตัด (adjuvant therapy)

ให้พิจารณาการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (adjuvant therapy) ดังนี้

- กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยามีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดดี (good response) โดยมี tumor necrosis \geq 90% ให้เคมีบำบัดหลังการผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดสูตรเดิมที่ได้รับก่อนการผ่าตัด (คำแนะนำระดับ 1)
- กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยามีการตอบสนองต่อเคมีบำบัดไม่ดี (poor response) โดยมี tumor necrosis < 90%
 - o พิจารณาสูตรเคมีบำบัดสูตรเดิมกับเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (คำแนะนำระดับ 2A)
 - o ไม่แนะนำให้เปลี่ยนสูตรเคมีบำบัดหลังผ่าตัดเนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุนว่ายาสูตรมาตรฐานสูตรอื่นใดได้ผลดีกว่าสูตรเดิม (การเปลี่ยนเคมีบำบัดหลังผ่าตัดเป็นคำแนะนำระดับ 3)

ข้อบ่งชี้

1. ผลชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดเป็น high-grade osteosarcoma, intermediate-grade periosteal osteosarcoma และ high-grade surface osteosarcoma
2. ได้รับการผ่าตัดเอาก้อนมะเร็งออกหมด (R0 resection) หรือเหลือรอยโรคที่ขอบก้อนมะเร็งจากผลพยาธิวิทยา (R1 resection) หรือผ่าตัดออกได้ไม่หมด (R2 resection)
3. ผู้ป่วยมีสมรรถภาพของร่างกาย ECOG 0-2
4. ให้ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant therapy) ซึ่งเป็นการรักษาต่อเนื่อง หรือ ในกรณีที่ได้รับการผ่าตัดมาก่อนโดยไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด ให้พิจารณาให้หลังผ่าตัดได้เช่นกัน

สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำหลังผ่าตัด ได้แก่

1. Doxorubicin ร่วมกับ Cisplatin

สูตรยาที่ใช้คือ Doxorubicin (DOX) 60-75 mg/m² และ Cisplatin (CDDP) 75-100 mg/m², ทุก 3 สัปดาห์ โดยกรณีเคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดให้นับรวมกับยาเคมีบำบัดที่ได้รับก่อนผ่าตัดไม่เกิน 6 cycles กรณีที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด ให้ Doxorubicin ร่วมกับ Cisplatin 6 cycles (คำแนะนำระดับ 2B) โดยพิจารณาการให้ Filgrastim เป็นเวลา 5-10 วัน หลังการให้ยา

2. Protocol ThaiPOG-OS-13-MTX:

ประกอบไปด้วยยา Cisplatin, Doxorubicin และ high-dose Methotrexate ซึ่งดัดแปลงมาจาก AOST0331 และ SSG-XIV protocol โดยมีระยะเวลาในการรักษาด้วยเคมีบำบัดทั้งหมดรวมทั้งก่อนและหลังผ่าตัดเป็นระยะเวลาประมาณ 30 สัปดาห์ดังตารางที่ 1 โดยที่จะให้ Cisplatin ไม่เกิน 4 cycles, Doxorubicin ไม่เกิน 6 cycles และ MTX ไม่เกิน 12 ครั้ง โดยพิจารณาการให้ Filgrastim ร่วมด้วย ไม่แนะนำให้ใช้สูตร ThaiPOG ในกรณีที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดด้วยสูตร ThaiPOG มาก่อน

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ดูในหัวข้อ ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

2B. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด Undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone และ Undifferentiated/Dedifferentiated spindle cell sarcoma of bone ที่ไม่มีการแพร่กระจายของโรค (localized disease)

อาจพิจารณารักษาด้วยการผ่าตัดก่อนการให้ยาเคมีบำบัดขึ้นกับดุลยพินิจของคณะแพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วย

การรักษาทางด้านศัลยกรรม

กรณีที่ผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการทำผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ ให้พิจารณาทำการผ่าตัดแบบเก็บรยางค์ (limb-sparing surgery)

กรณีผลชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาหลังผ่าตัดพบว่ามีส่วนของมะเร็งกระดูกเหลืออยู่ในผู้ป่วย (positive margin) ให้พิจารณาทางเลือกในการรักษาเพิ่มเติม ดังต่อไปนี้

1. Re-excision ให้ได้ negative margin

2. Amputation
3. Radiation

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

- กรณีที่ยาเคมีบำบัดอาจช่วยให้การผ่าตัดประสบความสำเร็จมากขึ้น หรือมีโอกาสผ่าตัดแบบ limb-sparing surgery ได้ อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด (neoadjuvant chemotherapy) (คำแนะนำระดับ 2B) กรณีไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด แนะนำให้พิจารณาผ่าตัดโดยไม่ต้องรอให้ครบ 6 cycles

สูตรยาเคมีบำบัดที่แนะนำคือ Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100 mg/m² IV ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 cycles โดยพิจารณาการให้ Filgrastim เป็นเวลา 5-10 วัน หลังการให้ยา

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ดูในหัวข้อ ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

2C. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด intermediate หรือ high-grade sarcoma of bone ที่มีการแพร่กระจายของโรค (metastatic disease) ในการวินิจฉัยครั้งแรก ที่มีแนวโน้มนำผ่าตัดรอยโรคออกได้หมด (resectable metastasis)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด

ในกรณีนี้ ให้พิจารณาให้การรักษาเหมือนกรณีที่ไม่มีการแพร่กระจายของโรค

- กรณีผลพยาธิวิทยาเป็น high-grade osteosarcoma, intermediate-grade periosteal osteosarcoma และ high-grade surface osteosarcoma สามารถเลือกยาได้ 2 สูตร เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ไม่มีมีการแพร่กระจายของโรค ได้แก่

1. Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100 mg/m² IV on day 1
ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบ และพิจารณาปรับขนาดยาตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)
2. Protocol ThaiPOG-OS-13-MTX: ประกอบไปด้วยยา Cisplatin, Doxorubicin และ high-dose methotrexate ระยะเวลาในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดทั้งหมดรวมหลังผ่าตัดกับที่ได้รับก่อนผ่าตัดประมาณ 30 สัปดาห์ดังตารางที่ 1 โดยพิจารณาการให้ Filgrastim ร่วมด้วย

- กรณีผลพยาธิวิทยาเป็นชนิด undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone และ undifferentiated/dedifferentiated spindle cell sarcoma of bone พิจารณาให้ยาสูตร Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100 mg/m² IV on day 1 ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบ และพิจารณาปรับขนาดยาตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัด

พิจารณาสูตรยาเดียวกับก่อนผ่าตัด รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบกรณีให้ Cisplatin ร่วมกับ Doxorubicin ในกรณีที่ให้ยาสูตร Cisplatin/Doxorubicin/MTX จำนวนครั้งของยาที่ให้รวมตลอด

การรักษาทั้งก่อนและหลังผ่าตัด มีดังนี้ Cisplatin ไม่เกิน 4 cycles, Doxorubicin ไม่เกิน 6 cycles และ MTX ไม่เกิน 12 ครั้ง

3. กรณีที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัด แนะนำให้ Doxorubicin ร่วมกับ Cisplatin 6 cycles คำแนะนำระดับ 2B) โดยพิจารณาการให้ filgrastim เป็นเวลา 5-10 วัน หลังการให้ยา และไม่แนะนำให้ใช้สูตร ThaiPOG ในกรณีที่ไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดก่อนผ่าตัดด้วยสูตร ThaiPOG มาก่อน

การรักษาทางด้านศัลยกรรม

ภายหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด หากมีการตอบสนองต่อยาดี และสามารถผ่าตัดตำแหน่ง primary tumor และตำแหน่งที่แพร่กระจายออกได้หมด ให้ผู้รักษาพิจารณาการผ่าตัดร่วมด้วย โดยพิจารณาเทคนิคการผ่าตัด primary tumor เช่นเดียวกับการผ่าตัดผู้ป่วยที่ไม่มีการกระจายของโรค รวมถึงผ่าตัด ตัดจุดต่าง ๆ ที่มะเร็งกระจายออกไป ให้หมดเพื่อให้ได้ negative surgical margin ถ้าสามารถทำได้ เช่นที่ปอด (metastasectomy)

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ดูในหัวข้อ ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

2D. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด intermediate หรือ high-grade ในการวินิจฉัยครั้งแรกที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้ (locally advanced unresectable disease) หรือมีการแพร่กระจาย (metastatic disease) แบบไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้

ในกรณีที่มีการแพร่กระจายแล้ว พิจารณารักษาด้วยยาเคมีบำบัดเป็นหลัก ส่วนกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้อาจพิจารณาการใช้รังสีรักษาควบคู่ไปกับเคมีบำบัด โดยลำดับการเลือกใช้วิธีดังกล่าวให้พิจารณาร่วมกันใน multidisciplinary team

การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

สูตรยาที่แนะนำคือ Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100 mg/m² IV ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบ และพิจารณาปรับขนาดยาตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ดูในหัวข้อ ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

2E. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด intermediate หรือ high grade ที่มีการกลับเป็นซ้ำ (relapse)

กรณีที่สามารถให้การผ่าตัดรอยโรคได้ ทั้งตำแหน่ง primary tumor และ metastatic lesion

- ให้พิจารณารักษาโดยการผ่าตัด (คำแนะนำระดับ 2A)

ในผู้ป่วยที่เคยได้ยา Doxorubicin ร่วมกับ Cisplatin หรือ Anthracycline-based chemotherapy มาก่อน ไม่มีหลักฐานแสดงประโยชน์จากการให้ยาเคมีบำบัดสูตรอื่นเสริมหลังผ่าตัดกรณีสามารถผ่าตัดรอยโรคที่กลับเป็นซ้ำออกหมด (ทั้งตำแหน่ง primary tumor และ metastatic lesion)

กรณีผ่าตัดออกได้และยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน

- พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเสริมก่อนหรือหลังผ่าตัด ขึ้นกับการประเมินว่าจำเป็นต้องได้เคมีบำบัดก่อนเพื่อให้ผ่าตัดได้สมบูรณ์หรือไม่ สูตรยาที่แนะนำ ได้แก่ Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100

mg/m² IV ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบ โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)

กรณีผ่าตัดออกไม่ได้และยังไม่เคยได้รับยาเคมีบำบัดมาก่อน

- พิจารณาให้ยาเคมีบำบัดแบบ palliative chemotherapy สูตรยาที่แนะนำ ได้แก่ Doxorubicin 60-75 mg/m² IV และ Cisplatin 60-100 mg/m² IV ทุก 3 สัปดาห์ รวมตลอดการรักษาไม่เกิน 6 รอบ และพิจารณาปรับขนาดยา ตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim) ในรายที่มีความเป็นไปได้ที่จะสามารถผ่าตัดออกได้ทั้งหมด

กรณีผ่าตัดออกไม่ได้และเคยได้รับยาเคมีบำบัด Anthracycline-based chemotherapy มาก่อน

- ให้พิจารณาเลือกใช้สูตร Ifosfamide + Etoposide โดยให้ Etoposide 80-100 mg/m² วันที่ 1-5 และ Ifosfamide 1.2-1.8 g/m² วันที่ 1-5 ทุก 3 สัปดาห์ และพิจารณาปรับขนาดยา ตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim) ในรายที่มีความเป็นไปได้ที่จะสามารถผ่าตัดออกได้ทั้งหมด

การรักษาด้วยรังสีรักษา

ดูในหัวข้อ ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

2F. การรักษามะเร็งกระดูกชนิด intermediate หรือ high grade ที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้ (locally advanced unresectable disease) หรือมีการแพร่กระจาย (Metastatic disease) ที่มีการเพิ่มขึ้นของโรคหลังการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตรแรก (progressive disease)

- ให้พิจารณาเลือกใช้เคมีบำบัดสูตรที่ 2 เป็น Ifosfamide + Etoposide โดยให้ Etoposide 80-100 mg/m² วันที่ 1-5 และ Ifosfamide 1.2-1.8 g/m² วันที่ 1-5 ทุก 3 สัปดาห์ และพิจารณาปรับขนาดยา ตามผลข้างเคียง โดยอาจพิจารณาร่วมกับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (Filgrastim)

ข้อบ่งชี้การรักษาด้วยการฉายรังสี

1. การฉายรังสีเป็นการรักษาหลัก (definite RT) กรณีมะเร็งกระดูกที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ (unresectable tumor)
2. การฉายรังสีหลังผ่าตัด (post-operative RT) ในกรณีมะเร็งกระดูก (primary tumor) ที่ผ่าตัดออกไม่หมด (R1, R2 resection) และไม่สามารถผ่าตัดซ้ำได้ (re-wide excision) หรือไม่สามารถประเมินขอบเขตการผ่าตัดได้ (uncertain surgical margin)
3. การฉายรังสีขึ้นกระดูกทั้งชิ้นนอกร่างกาย (extracorporeal irradiation) ในกรณีนำกระดูกของผู้ป่วยกลับมาใช้ใหม่ (recycling autograft)
4. การรักษามะเร็งกระดูกที่แพร่กระจาย (metastasis)
 - การฉายรังสีแบบประคับประคองเพื่อบรรเทาอาการ (palliative RT)
 - การฉายรังสีศัลยกรรม (stereotactic radiotherapy) ในกรณี Oligometastasis ที่ผ่าตัดไม่ได้ (ที่มีการแพร่กระจายไม่เกิน 5 ตำแหน่ง ตาม ESTRO-ASTRO consensus)

เทคนิคการฉายรังสี

พิจารณาใช้เทคนิค Conventional Radiotherapy หรือ 3-D Conformal Radiotherapy หรือเทคนิคพิเศษอื่น ๆ เช่น เทคนิคแปรความเข้ม (Intensity modulated radiotherapy; IMRT), Particle beam

radiotherapy ด้วยรังสีโปรตรอน (Proton), คาร์บอนไอออน (Carbon ions) หรือ heavy ions หรือเทคนิครังสีศัลยกรรม (stereotactic radiotherapy) เพื่อสามารถให้ปริมาณรังสีสูงแก่ก้อนเนื้อออก ในขณะที่เนื้อเยื่อปกติข้างเคียงได้รับรังสีที่น้อย การฉายรังสีที่บริเวณเนื้องอกปฐมภูมิควรทำหลังบำบัดครบแล้ว เพื่อไม่ให้เป็นการรบกวนหรือเลื่อนการให้ยาเคมีบำบัดออกไป ปริมาณรังสีที่ให้ขึ้นอยู่กับชนิดของมะเร็งกระดูก ดังนี้

มะเร็งกระดูกชนิด Osteosarcoma, Undifferentiated pleomorphic sarcoma และ Undifferentiated/Dedifferentiated spindle cell sarcoma of bone

1. กรณีไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable) ให้ปริมาณรังสีรวม 60-70 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้ง
2. กรณี R1, R2 resection ให้ปริมาณรังสีในบริเวณรอยผ่าตัดเดิม (operative bed) 55 Gy และเพิ่มปริมาณรังสี (boost) บริเวณ R1 resection 9-13 Gy รวมปริมาณรังสี 64-68 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้งกรณีฉายรังสีขึ้นกระดูกทั้งชิ้นนอกร่างกาย (extracorporeal irradiation) ให้ปริมาณรังสี 50-60 Gy จำนวน 1 ครั้ง (single fraction)
3. กรณีฉายรังสีบริเวณก้อนที่แพร่กระจาย (Oligometastasis) ใช้เทคนิครังสีศัลยกรรม ปริมาณรังสีสูงต่อครั้ง (high biological effective dose) จำนวน 1-5 ครั้ง

มะเร็งกระดูกชนิด Chondrosarcoma

1. กรณีไม่สามารถผ่าตัดได้ (unresectable) ให้ปริมาณรังสีรวมมากกว่า 70 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้ง
2. กรณี R1 resection ให้ปริมาณรังสีรวม 70 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้ง
3. กรณี R2 resection ให้ปริมาณรังสีรวมมากกว่า 70 Gy, 1.8-2 Gy ต่อครั้ง
4. กรณีฉายรังสีบริเวณก้อนที่แพร่กระจาย (Oligometastasis) ให้เทคนิคศัลยกรรม ปริมาณรังสีสูงต่อครั้ง (high biological effective dose) จำนวน 1-5 ครั้ง

Protocol 1 ขนาดและสูตรเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิด Osteosarcoma ก่อนและ/หรือหลังผ่าตัด (neo)adjuvant chemotherapy

ลำดับ ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Doxorubicin, Cisplatin G-CSF	q 21 days	Doxorubicin	2025- mg/m ² day 1-3	20-25	3	6	360-450
				หรือ 60-75 mg/m ² day 1	60-75	1	6	360-420
			Cisplatin	75100- mg/m ² day 1	75-100	1	6	450-600
2	Doxorubicin, Cisplatin, Methotrexate Leucovorin** G-CSF	q 35 days	Doxorubicin	2025- mg/m ² day 1-3	20-25	3	6	360-450
				6075- mg/m ² day 1	60-75	1	6	
			Cisplatin	75100- mg/m ² day 1	75-100	1	4	300-400
		Day22 and 29 of cycle	Methotrexate	8,000 - 12,000 mg/m ² /day Day22 and 29 of cycle	8,000 - 12,000	Day22 and 29 of cycle	12 doses	96,000-14,4000
		24 hours After Methotrexate	Leucovorin	15 mg/m ² /dose IV q 6 hr until MTX level < 0.1 start at 24 hours after start Methotrexate	15	24 hours After Methotrexate	Total doses depend on MTX level (at least 8 doses per MTX cycle)	1,440
3	Filgrastim	24-72 hours after chemotherapy	Filgrastim	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg start at 24-72 hours after chemotherapy 7-14 days	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg	24-72 hours after chemotherapy total 7-14 days	7-14 doses	

Protocol 2 ขนาดและสูตรเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งกระดูกชนิด Undifferentiated pleomorphic sarcoma of bone และ Undifferentiated/Dedifferentiated spindle cell sarcoma of bone ก่อนและ/หรือหลังผ่าตัด (neo)adjuvant chemotherapy

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Doxorubicin, Cisplatin G-CSF	q 21 days	Doxorubicin	20-25 mg/m ² day 1-3	20-25	3	6	360-450
				หรือ 60-75 mg/m ² day 1	60-75	1		360-450
			Cisplatin	775-100 mg/m ² day 1	75-100	1		450-600
2	Filgrastim	24-72 hours after chemotherapy	Filgrastim	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg start at 24-72 hours after chemotherapy 7-14 days	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg	24-72 hours after chemotherapy total 7-14 days	714- doses	

Protocol 3 ขนาดและสูตรเคมีบำบัดขนานแรกในผู้ป่วยมะเร็งกระดูก intermediate หรือ high-grade ในการวินิจฉัยครั้งแรกที่มี หรือไม่มีการแพร่กระจายแบบไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้ (locally advanced unresectable/metastatic disease)

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Doxorubicin, Cisplatin G-CSF	q 21 days	Doxorubicin	20-25 mg/m ² day 1-3	20-25	3	6	360-450
				หรือ 60-75 mg/m ² day 1	60-75	1		360-450
			Cisplatin	75-100 mg/m ² day 1	75-100	1		450-600
2	Filgrastim	24-72 hours after chemotherapy	Filgrastim	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg start at 24-72 hours after chemotherapy 7-14 days	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg	24-72 hours after chemotherapy total 7-14 days	7-14 doses	

Protocol 4 ขนาดและสูตรเคมีบำบัดขนาดที่ 2 หลังได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดสูตร anthracycline-based มาก่อน ในผู้ป่วยมะเร็งกระดูก intermediate หรือ high-grade ที่ไม่สามารถผ่าตัดรอยโรคออกได้

ลำดับที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² / day)	Day	Cycle	จำนวนใช้รวม (mg/m ²)
1	Etoposide Ifosfamide and Mesna G-CSF	q 21 days	Etoposide	80 -100 mg/m ² day 1-5	80-100	5	6	2,400-3,000
			Ifosfamide	1.2-1.8 g/m ² day 1-5	1,200-1,800			36,000-54,000
			Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,800			21,600-54,000
2	Filgrastim	24-72 hours after chemotherapy	Filgrastim	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg start at 24-72 hours after chemotherapy 7-14 days	300 mcg /day or 480 mcg /day if BW > 70 Kg	24-72 hours after chemotherapy total 7-14 days	7-14 doses	

II. แนวทางการรักษาโรคมะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิด Ewing Sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue

Ewing sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue เป็นมะเร็งที่พบได้รองลงมาจาก osteosarcoma โดยเกิดจากเซลล์ประสาทชนิด post ganglionic parasympathetic cholinergic neurons ที่มีทั่วร่างกาย โดยเซลล์จะจัดอยู่ในกลุ่ม small round blue cell ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มโรคหลายอย่าง โดยอาจเกิดทั้งในกระดูก (classical EWS) นอกกระดูก (extraskelatal EWS) หรือ small round blue cell of thoracopulmonary region (Askin tumor) โดยจะพบมากในกลุ่มเด็กโตอายุ 10-20 ปี ร้อยละ 80 และน้อยกว่าร้อยละ 20 ในเด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี สำหรับในผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 18 ปี พบอุบัติการณ์ของ Ewing sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue ค่อนข้างน้อย

1. มะเร็งระยะที่ไม่มีการแพร่กระจาย (localized disease)

- ไม่มีการกระจายไปที่ กระดูก, ปอด, ไชกระดูก, ต่อมน้ำเหลือง และที่อื่น ๆ ในร่างกาย

การรักษาด้วยเคมีบำบัด

- ให้ใช้ neoadjuvant chemotherapy ในผู้ป่วยทุกราย โดยให้สูตร VDC สลับกับ IE ทุก 3 สัปดาห์ โดยมีการประเมินภาพรังสีของรอยโรคในช่วง 12-16 สัปดาห์ของการรักษา เพื่อประเมินความเป็นไปได้ของการผ่าตัดหรือรังสีรักษา และกลับมาให้ยาต่อหลังการรักษาเฉพาะที่ (adjuvant chemotherapy) ทุก 3 สัปดาห์ โดยให้สูตร VDC สลับกับ IE ทุก 3 สัปดาห์ รวมเคมีบำบัดก่อนและหลังผ่าตัดทั้งหมด 17 cycles
- หลังจากเคมีบำบัดทุก cycle ต้องมีการให้ G-CSF 300 g หรือ 480 g กรณีน้ำหนักตัวเกิน 70kg หลังจากยาเคมีบำบัดโตสสุดท้าย 24-36 ชั่วโมง ให้ทุกวันนาน 7-10 วันหรือจน ANC > 1,000 ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 2 วันจึงหยุด G-CSF ได้
- ทดแทน Doxorubicin ด้วย Dactinomycin กรณีที่ cumulative dose Doxorubicin > 375 mg/m²
- เจาะ CBC, LFT, BUN, Cr ก่อนให้ยาเคมีบำบัดทุก cycle โดยเกณฑ์ที่สามารถเริ่มยาเคมีบำบัดได้คือ ANC > 1000 และ platelet > 75,000 และหลังจากโตสสุดท้ายของ G-CSF ไปแล้ว 24 ชั่วโมง
- กรณีมีข้อบ่งชี้การให้รังสีรักษา ช่วงที่ให้รังสีรักษา อาจพิจารณารังสีรักษาเพียงอย่างเดียว หรือพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดเป็น concurrent chemoradiation ด้วย Cyclophosphamide ร่วมกับ Vincristine โดย cycle แรกให้พร้อมกับรังสีรักษาสัปดาห์ที่ 1 และสัปดาห์ที่ 3 โดยนับรวมจำนวนครั้งที่ให้เคมีบำบัดทั้งหมดรวมกับการให้ concurrent chemoradiation ไม่เกิน 17 cycles

สูตรยา

- VDC คือ Vincristine ร่วมกับ Doxorubicin และ Cyclophosphamide
- VAC คือ Vincristine ร่วมกับ Actinomycin-D (Dactinomycin) และ Cyclophosphamide
- VC คือ Vincristine ร่วมกับ Cyclophosphamide
- IE คือ Ifosfamide ร่วมกับ Etoposide

การรักษาทางตันศัลยกรรม

การรักษาโดยการผ่าตัด ใช้หลักการและวิธีเดียวกันกับ การผ่าตัดจากแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูกชนิด (osteosarcoma) ข้างต้น และมีข้อพิจารณาเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

1. การผ่าตัดรักษามะเร็ง Ewing sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue ควรทำเป็น total tumor removal หลังจากให้ยาเคมีบำบัดแล้ว (neoadjuvant chemotherapy)
2. ถ้าการผ่าตัดทำได้ครบถ้วน และมี adequate margin ไม่จำเป็นต้องให้รังสีรักษาต่อ
3. ถ้าการผ่าตัดทำได้ไม่ครบถ้วน และมี inadequate margin จำเป็นต้องให้รังสีรักษาต่อ
4. การปรึกษาทางด้านศัลยกรรม ควรทำตั้งแต่สัปดาห์แรกที่เริ่มการรักษา เพื่อการวางแผนร่วมกันกับ อายุรแพทย์โรคมะเร็งอย่างเหมาะสม

การใช้รังสีรักษา

1. เริ่มให้ที่สัปดาห์ที่ 12-16 ในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือ 2-4 สัปดาห์หลังผ่าตัด
2. ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (inoperable) เพื่อทดแทนการผ่าตัด โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 10.8 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
3. Postoperative radiation ในรายที่เป็น gross residual disease หรือ closed หรือ positive margin หรือ inadequate margin เป็นการให้รังสีรักษาเพียงอย่างเดียวหรือฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดในเวลาเดียวกัน เพื่อให้เสริมฤทธิ์กัน (concurrent chemoradiotherapy)
 - Gross residual disease โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 10.8 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
 - Closed หรือ positive margin หรือ inadequate margin โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 5.4 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
 - เทคนิคที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) , Proton therapy

นิยาม

- Total tumor removal หมายถึง การผ่าตัดที่ได้ free margin ร่วมกับการทำ systematic node dissection หรือ sampling
- Adequate margin คือ ตำแหน่งเนื้อเยื่อที่มีรอยโรคมะเร็ง กับขอบเขตของการผ่าตัดห่างกัน > 5 มิลลิเมตร โดยการมองเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์
- Inadequate margin หรือ closed หรือ positive margin คือ ตำแหน่งเนื้อเยื่อที่มีรอยโรคมะเร็ง กับขอบเขตของการผ่าตัดห่างกัน \leq 5 มิลลิเมตร โดยการมองเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์
- Gross residual disease คือ การผ่าตัดที่ยังเหลือรอยโรค หรือก้อนที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า หรือทางการตรวจทางรังสีวินิจฉัย

2. มะเร็งระยะที่มีการแพร่กระจาย (Metastatic disease)

- มีการกระจายไปที่ กระดูก, ปอด, ไชกระดูก, ต่อม้ำเหลือง และที่อื่น ๆ ในร่างกาย

การรักษาด้วยเคมีบำบัด

แนะนำการรักษาด้วยยาดังต่อไปนี้

- 2.1 สูตร VDC สลับกับ IE ทุก 3 สัปดาห์ รวมทั้งหมดไม่เกิน 17 cycles หรือ
- 2.2 VDC เพียงอย่างเดียว ไม่เกิน 17 cycles โดยไม่ต้องสลับกับ IE ทั้งนี้ ต้องมีการประเมินเพื่อยืนยันการตอบสนองของรอยโรคเป็นระยะตลอดการรักษาตั้งกล่าวทุก 2-3 เดือน หากมีการ progress ของโรค ไม่ควรให้ยาเดิมต่อ และพิจารณาสูตรที่ 2 หากได้รับ VDC มาก่อน
 - หลังจากเคมีบำบัดทุก cycle ต้องมีการให้ G-CSF 300 g หรือ 480 g กรณีน้ำหนักตัวเกิน 70kg หลังจากยาเคมีบำบัดโดสสุดท้าย 24-36 ชั่วโมง ให้ทุกวันนาน 7-10 วันหรือจน ANC > 1,000 ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 2 วันจึงหยุด G-CSF ได้
 - ทดแทน Doxorubicin ด้วย Dactinomycin (VAC) กรณีที่ cumulative dose Doxorubicin > 375 mg/m²
 - เจาะ CBC, LFT, BUN, Cr ก่อนให้ยาเคมีบำบัดทุก cycle โดยเกณฑ์ที่สามารถเริ่มยาเคมีบำบัดได้คือ ANC > 1000 และ platelet > 75,000 และหลังจากโดสสุดท้ายของ G-CSF ไปแล้ว 24 ชั่วโมง

สูตรยา

- VDC คือ Vincristine ร่วมกับ Doxorubicin และ Cyclophosphamide
- VAC คือ Vincristine ร่วมกับ Actinomycin-D (Dactinomycin) และ Cyclophosphamide
- VC คือ Vincristine ร่วมกับ Cyclophosphamide
- IE คือ Ifosfamide ร่วมกับ Etoposide

การรักษาทางด้านศัลยกรรม

การรักษาโดยการผ่าตัด ใช้หลักการและวิธีเดียวกันกับ การผ่าตัดจากแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูก (osteosarcoma) ข้างต้น และมีข้อพิจารณาเพิ่มเติมดังต่อไปนี้

1. การผ่าตัดรักษามะเร็ง Ewing sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of

- bone and soft tissue กรณีโรคเป็นระยะแพร่กระจายไปที่ต่อมน้ำเหลืองและ/หรือ ปอดตั้งแต่แรก ควรพิจารณาเฉพาะในรายที่มีแนวโน้มนำตัดได้ negative margin ทั้งตำแหน่ง primary tumor และ metastatic lesion กรณีมีรอยโรคระยะแพร่กระจายนอกปอด เช่น ตับ กระดูก หรือที่อื่น ๆ ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าการผ่าตัดเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ให้พิจารณาการผ่าตัดร่วมกันใน multidisciplinary team โดยการผ่าตัดเป็น total tumor removal หลังจากให้ยาเคมีบำบัดแล้ว (neoadjuvant chemotherapy)
2. ถ้าการผ่าตัดทำได้ครบถ้วน และมี adequate margin ไม่จำเป็นต้องให้รังสีรักษาต่อ
 3. ถ้าการผ่าตัดทำไม่ได้ครบถ้วน และมี inadequate margin จำเป็นต้องให้รังสีรักษาต่อ
 4. การผ่าตัดที่ metastatic sites ให้พิจารณาทำได้หลังการทำ total tumor removal ที่ primary tumor หรืออาจพิจารณาผ่าตัดหลังสิ้นสุดการรักษาโดย adjuvant chemotherapy แล้ว หรือแล้วแต่กรณี ขึ้นอยู่กับแพทย์ผู้รักษา
 5. การปรึกษาทางด้านศัลยกรรมควรทำตั้งแต่สัปดาห์แรกที่เริ่มการรักษา เพื่อการวางแผนร่วมกันกับอายุรแพทย์โรคมะเร็งอย่างเหมาะสม

การใช้รังสีรักษา

1. ให้พิจารณา postoperative radiation ที่ primary sites ในรายที่เป็น gross residual disease หรือ closed หรือ positive margin หรือ inadequate margin เป็นการใช้รังสีรักษาอย่างเดียว หรือฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัดในเวลาเดียวกัน เพื่อให้เสริมฤทธิ์กัน (concurrent chemoradiotherapy)
2. สำหรับการฉายรังสี SBRT ที่ตำแหน่ง metastatic sites ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ควรปรึกษาใน multidisciplinary team
3. เริ่มให้ที่สัปดาห์ที่ 12-16 ในกรณีที่ผ่าตัดไม่ได้ หรือที่ 2-4 สัปดาห์หลังผ่าตัด ในกรณี postoperative radiation
4. ในกรณีที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (inoperable) เพื่อทดแทนการผ่าตัด โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 10.8 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
 - Gross residual disease โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 10.8 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
 - Closed หรือ positive margin หรือ inadequate margin โดยให้ 45 Gy ที่ primary site บวกกับ 5.4 Gy boost (1.8-2 Gy/fraction)
 - เทคนิคที่ใช้ในการรักษา ได้แก่ Conventional Radiotherapy, 3-D Conformal Radiotherapy, IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), Proton therapy

นิยาม

- Total tumor removal หมายถึง การผ่าตัดที่ได้ free margin ร่วมกับการทำ systematic node dissection หรือ sampling

- Adequate margin คือ ตำแหน่งเนื้อเยื่อที่มีรอยโรคมะเร็ง กับขอบเขตของการผ่าตัดห่างกัน > 5 มิลลิเมตร โดยการมองเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์
- Inadequate margin หรือ closed หรือ positive margin คือ ตำแหน่งเนื้อเยื่อที่มีรอยโรคมะเร็ง กับขอบเขตของการผ่าตัดห่างกัน \leq 5 มิลลิเมตร โดยการมองเห็นได้ด้วยกล้องจุลทรรศน์
- Gross residual disease คือ การผ่าตัดที่ยังเหลือรอยโรค หรือก้อนที่เห็นได้ด้วยตาเปล่า หรือทางการตรวจทางรังสีวินิจฉัย

3. สำหรับมะเร็ง Ewing sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue กลุ่มที่เคยได้รับการรักษาและกลับมาเป็นซ้ำ (recurrent disease)

- ในกรณีที่การกลับมาเป็นซ้ำมีขนาดไม่ใหญ่มาก พิจารณาแล้วสามารถทำการผ่าตัดให้ได้ total tumor removal ได้ ให้พิจารณาผ่าตัดโดยใช้หลักการและวิธีเดียวกันกับ การผ่าตัดจากแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งกระดูก (osteosarcoma) ข้างต้น
- พิจารณารังสีรักษาเพื่อบรรเทาอาการ (palliative radiotherapy) ในรอยโรคที่มีการกลับมาเป็นซ้ำ การแพร่กระจาย เช่น สมอ, กระดูก เป็นต้น หรือรอยโรคในทรวงอก
- การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

3.1 กรณีที่ได้ VAC (หรือ VDC) และไม่เคยได้รับ Ifosfamide ร่วมกับ Etoposide มาก่อน หรือเคยได้ VAC/IE dose สุดท้ายนานเกิน 1 ปี ยาที่แนะนำเป็นยาขนานแรก คือ

3.1.1 Ifosfamide 6-10 g/m² ร่วมกับ Etoposide 300-500 mg/m² หรือ

3.1.2 high-dose Ifosfamide 14-10 g/m²

3.2 กรณีเคยได้รับ first line VAC (หรือ VDC)/IE ครั้งสุดท้ายมาก่อนไม่เกิน 1 ปี หรือ หลังจากที่มีผลเลือดต่อการรักษาด้วยยาในข้อ 3.1 แล้ว ยาที่แนะนำขนานต่อไป ได้แก่

3.2.1 Cyclophosphamide ชนิดฉีด 250 mg/m²/day x 5 days (days 1 to 5) ร่วมกับ Topotecan** ชนิดฉีด 0.5 mg/m²/day x 5 days (days 1 to 5) ทุก 21 วัน จำนวน 4 cycles (**Topotecan ไม่อยู่ในบัญชียาหลัก) หรือ

3.2.2 high-dose Ifosfamide 14-10 g/m²

Protocol เพื่อการเบิกจ่ายชดเชยค่ารักษาผู้ป่วยมะเร็งกระดูกและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันชนิด Ewing's Sarcoma และ undifferentiated small round cell sarcoma of bone and soft tissue

Protocol 5 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดในกรณีโรคที่สามารถผ่าตัดได้หมด (neo)adjuvant chemotherapy

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1*	1,3,5,7,9	VDC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	5	10
				Doxorubicin	37.5 mg/m ² IV day 1,2	37.5	2	5	375
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	5	6,000
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	5	3,600-6,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	5	
2*	11,13, 15,17	VAC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	4	8
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	4	4,800
				Dactinomycin	1.25 mg/m ² IV day 1	1.25	1	4	5
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	4	3,600-6,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	4	
3*	If with radiation	VC mesna	q 21 days	Vincristine	2 mg/m ² IV day 1	Max 2 mg/day	1	2	4
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	2	2,400
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	2	1,440-2,400

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม(mg/ m ²)
4*	2,4,6, 8,10,12, 14,16	IE Mesna G-CSF**	q 42 days	Ifosfamide	1,800 mg/m ² IV day 1-5	1,800	5	8	72,000
				Etoposide	100 mg/m ² IV day 1-5	100	5	8	4,000
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	1,080-1,800	5	8	43,200-72,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	8	

* ลำดับที่ 1 และ 4 หรือ 2 และ 4 ให้สลับกันทุก 3 สัปดาห์ (21 วัน) ลำดับที่ 3 ให้ร่วมกับการฉายรังสี รวม 2 cycles

Protocol 6.1 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดขนานแรกในกรณีโรคที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หมด (VDC (VAC/IE))

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1*	1,3,5,7,9	VDC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	5	10
				Doxorubicin	37.5 mg/m ² IV day 1,2	37.5	2	5	375
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	5	6,000
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	5	3,600-6,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	5	
2*	11,13, 15,17	VAC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	4	8
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	4	4,800
				Dactinomycin	1.25 mg/m ² IV day 1	1.25	1	4	5
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200		4	3,600-6,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	4	
3*	2,4,6, 8,10, 12,14, 16	IE Mesna G-CSF**	q 42 days	Ifosfamide	1,800 mg/m ² IV day 1-5	1,800	5	8	72,000
				Etoposide	100 mg/m ² IV day 1-5	100	5	8	4,000
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	1,080-1,800	5	8	43,200-72,000

* ลำดับที่ 1 และ 3 หรือ 2 และ 3 ให้สลับกันทุก 3 สัปดาห์ (21 วัน)

Protocol 6.2 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดขนานแรกในกรณีโรคที่ไม่สามารถผ่าตัดได้หมด (non IE regimen)

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	1-5	VDC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	5	10
				Doxorubicin	37.5 mg/m ² IV day 1,2	37.5	2	5	375
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	5	6,000
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	5	3,600-6,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	5	
2**	6-17	VAC mesna	q 42 days	Vincristine	2 mg IV day 1	Max 2 mg/day	1	12	12
				Cyclophosphamide	1,200 mg/m ² IV day 1	1,200	1	12	14,400
				Dactinomycin	1.25 mg/m ² IV day 1	1.25	1	12	15
				Mesna	60-100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	720-1,200	1	12	8,640-14,400
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	12	

**สูตรที่ 2 ใช้หลังจากที่ให้สูตรที่ 1 ครบ 5 ครั้งแล้ว เนื่องจากต้องจำกัด cumulative dose ของ doxorubicin

Protocol 7 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดที่เคยได้รับการรักษาด้วย anthracycline-based มาก่อน หรือเคยได้ IE dose สุดท้ายนานกว่า 1 ปี

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	1-6	IE Mesna G-CSF	q 21 days	Ifosfamide	1,200-1,800 mg/m ² IV day 1-5	1,200-1,800	5	6	14,400
				Etoposide	100 mg/m ² IV day 1-5	100	5	6	3,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	-
				mesna	100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	1,400-2,000	7	6	60,000-84,000
2	1-6	High-dose ifosfamide Mesna G-CSF	q 21 days	Ifosfamide	10-14 g/ m ² /cycle continuous drip in 7 days	1,400-2,000	7	6	60,000-84,000
				Mesna	100% of ifosfamide IV push day 1-5 หรือ 100% of ifosfamide dose concurrent infusion with ifosfamide	1,400-2,000	7	6	60,000-84,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	-

Protocol 8 ขนาดและสูตรของเคมีบำบัดขนานที่สองกรณีเคยได้รับสูตร IE มาก่อน หรือ IE dose สุดท้ายน้อยกว่า 1 ปี

ลำดับ ที่	Cycle ที่	สูตร	ความถี่	ตัวยา	ขนาดและวิธีใช้	Dose (mg/m ² /day)	Day	Cycle	จำนวนที่ใช้รวม (mg/m ²)
1	1-6	High-dose ifosfamide Mesna G-CSF	q 21 days	Ifosfamide	10-14 g/ m ² /cycle continuous drip in 7 days	1,400-2,000	7	6	60,000-84,000
				Filgrastim	300-480 mcg/day start at 24-72 hr after last dose 7-14 days	300-480 mcg/day	7-14	6	-