

มะเร็งในเด็ก

(Pediatric cancer)

เรียบเรียงโดย

อาจารย์ แพทย์หญิง อรุณสรรา ส่องทอง

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิง กาญจนา โชติเลิศศักดิ์

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำนำ

โรคมะเร็ง ในเด็กพบได้ไม่บ่อย แต่ เป็นสาเหตุ ให้เกิดการสูญเสียอย่างมากมายต่อตัวผู้ป่วยเองและครอบครัว ในปัจจุบัน ความรู้และเทคโนโลยีทางการแพทย์ทำให้การรักษาโรคมะเร็งมีประสิทธิภาพสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยการผ่าตัด ยาเคมีบำบัด และรังสีรักษาล้วนแล้วแต่มีผลข้างเคียง ในระยะยาวทั้งสิ้น ซึ่งโรคมะเร็งในเด็กบางโรคสามารถรักษาให้หายขาด ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตรอดยืนยาวได้ ดังนั้นจึงต้องคำนึงถึงผลของการรักษาที่อาจเกิดตามมาในอนาคตด้วย

เอกสารเรื่อง มะเร็ง ในเด็ก (Pediatric cancer) ฉบับนี้ ใช้ประกอบการสอนวิชาพื้นฐาน เวชศาสตร์นิวเคลียร์ รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา (รหัสวิชา 3000405) และ วิชารังสีรักษา (รหัสวิชา 3011867) สำหรับนิสิตแพทย์ และแพทย์ประจำบ้าน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อการศึกษาและเข้าใจถึงสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งในเด็ก ธรรมชาติและ การแพร่กระจายของโรค แนวทางการรักษา บทบาทของการรักษาด้วยรังสีในโรคมะเร็ง ในเด็กที่พบบ่อย อันได้แก่ มะเร็ง ในสมองและระบบประสาทส่วนกลาง (brain and central nervous system (CNS) tumor) มะเร็งของไต (Wilms' tumor) มะเร็งชนิด neuroblastoma และมะเร็งของลูกตาชนิด retinoblastoma รวมทั้งตระหนักถึงประโยชน์ที่ได้รับและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการฉายรังสีด้วย เพื่อเป็นประโยชน์ต่อการดูแลผู้ป่วยต่อไปในอนาคต

คณะผู้จัดทำ

สารบัญ

	หน้า
โรคมะเร็งในเด็ก	4
มะเร็งในสมองและระบบประสาทส่วนกลาง (brain and central nervous system (CNS) tumor)	8
มะเร็งของไต (Wilms' tumor)	31
มะเร็ง ชนิด neuroblastoma	47
มะเร็งของลูกตา ชนิด retinoblastoma	56
เอกสารอ้างอิง	64

โรคมะเร็งในเด็ก

โรคมะเร็งในเด็ก เป็นโรคที่พบได้ไม่บ่อยนัก จากข้อมูลคาดการณ์ของประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2557 คาดว่ามีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 15,780 ราย และมีผู้เสียชีวิต 1,960 ราย ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น ตั้งแต่แรกเกิดถึงอายุ 19 ปี โดยมีอุบัติการณ์เท่ากับ 186.6 รายต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี หรือในเด็ก 285 คน จะพบมีผู้ป่วยโรคมะเร็ง 1 คน โรคมะเร็งชนิดที่พบบ่อยมากที่สุด ได้แก่ โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว ชนิด acute lymphoblastic leukemia (ALL) รองลงมาได้แก่ โรคมะเร็งในระบบประสาทส่วนกลาง (neoplasms of the central nervous system [CNS]) และโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ตามลำดับ แต่โรคที่เป็นสาเหตุ การเสียชีวิตสูงที่สุดได้แก่ โรคมะเร็งในระบบประสาทส่วนกลาง [1]

สำหรับในประเทศไทย จากข้อมูลปี พ.ศ. 2546 – 2548 พบมีผู้ป่วยโรคมะเร็งในเด็กใหม่ 2,792 ราย อุตบัติการณ์เท่ากับ 74.9 รายต่อประชากร 1 ล้านคนต่อปี โดยพบมากในเด็กอายุ 1-4 ปี และโรคมะเร็งชนิดที่พบบ่อยมากที่สุดได้แก่โรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) รองลงมาได้แก่ โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) และโรคมะเร็งในระบบประสาทส่วนกลาง (neoplasms of the central nervous system, CNS) [2]

โรคมะเร็งที่พบในเด็กมีความแตกต่างจากในผู้ใหญ่ในหลายด้าน เช่น เซลล์ต้นกำเนิดของโรคมะเร็ง กล่าวคือ มะเร็งในผู้ใหญ่ส่วนมากจะมีเซลล์ต้นกำเนิดจาก epithelial cell เช่น squamous cell carcinoma, adenocarcinoma เป็นต้น แต่มะเร็งในเด็กจะพัฒนามาจาก embryonal cell, parenchymal cell, supporting structure หรือ bone marrow cell เช่น leukemia, neuroblastoma, retinoblastoma นอกจากนี้เนื้อเยื่อส่วนใหญ่ในร่างกายของเด็กอยู่ในช่วงที่กำลังมีการเจริญเติบโตมาก จึงมีเซลล์ที่อยู่ในระหว่างการแบ่งตัวมากกว่าในผู้ใหญ่ และเนื่องจากเซลล์ที่อยู่ในระหว่างการแบ่งตัวจะตอบสนองดีต่อทั้งรังสีและยาเคมีบำบัด ประกอบกับโรคมะเร็งในเด็กหลายโรคมียุทธศาสตร์ที่จะรักษาให้หายขาดได้สูง ดังนั้นการรักษาจึงจำเป็นต้องคำนึงถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นในระยะยาวด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลกระทบต่อภาวะการเจริญเติบโตของร่างกายและสมอง (growth and development) และภาวะการเจริญพันธุ์ (fertility) ของเด็ก รวมทั้งความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในบริเวณอื่น (secondary malignant neoplasm) ดังนั้นการรักษาโรคมะเร็งในเด็กจึงจำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือของแพทย์ผู้มีความรู้ความชำนาญ ทั้งในด้านการวินิจฉัยโรค การรักษา การทำกายภาพฟื้นฟู ตลอดจนครอบครัวของเด็ก ซึ่งมีส่วนสำคัญด้าน psychosocial support

ภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยรังสี แบ่งออกเป็นภาวะแทรกซ้อนระยะสั้น (acute complication) ซึ่งขึ้นอยู่กับอวัยวะบริเวณที่ได้รับรังสีและปริมาณรังสี เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ ผมร่วง ในกรณีที่ฉายรังสีบริเวณศีรษะ หรือเม็ดเลือดลดลงในกรณีที่มีการฉายรังสีบริเวณกระดูกสันหลังเป็นแนวยาวด้วย craniospinal irradiation (CSI) เป็นต้น และภาวะแทรกซ้อน ระยะยาว (late complication) ซึ่งสามารถ แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่

1. Functional Impairment

1.1. Abnormal growth and development เนื่องจากกระดูกของเด็กอยู่ในช่วงที่มีการเจริญเติบโตเร็ว การฉายรังสีครอบคลุมบริเวณกระดูกจะทำให้การเจริญเติบโตของกระดูกลดลง โดยเฉพาะในบริเวณ epiphyseal plate ทำให้เกิด asymmetry ของ limb ข้างที่ได้รับรังสี หรือ การฉายรังสีครอบคลุมบริเวณกระดูกสันหลัง จะทำให้เกิด short stature ได้ นอกจากนี้ การฉายรังสีไปยังบริเวณต่อมใต้สมอง (pituitary gland) หรือต่อมไทรอยด์ (thyroid gland) จะทำให้ระดับฮอร์โมนในร่างกายเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งทั้ง growth hormone และ thyroid hormone มีผลสำคัญต่อการเจริญเติบโตของร่างกาย ผู้ป่วยอาจมีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติได้

1.2. Gonadal dysfunction ในภาวะปกติ ต่อมใต้สมองมีหน้าที่สร้าง follicle-stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone (LH) ไปกระตุ้นให้อวัยวะสืบพันธุ์ อันได้แก่อัณฑะในเพศชาย และรังไข่ในเพศหญิง ให้สร้างฮอร์โมนเพศ testosterone และ estrogen เพื่อให้ร่างกายเจริญเติบโตตามปกติ ดังนั้น การฉายรังสีบริเวณสมองหรืออวัยวะสืบพันธุ์อาจทำให้มีการเจริญเติบโตของร่างกายผิดปกติ เนื่องจากฮอร์โมนเพศลดลง และอาจทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์สืบพันธุ์ (genetic mutation) หรือการเจริญพันธุ์ (fertility impairment) ได้ นอกจากการฉายรังสีแล้ว ภาวะมีบุตรยาก (infertility) อาจเกิดจากการรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธีอื่นๆด้วย ได้แก่ การผ่าตัดและการให้ยาเคมีบำบัด โดยเฉพาะกลุ่ม alkylating agent ดังนั้น ก่อนเริ่มการรักษา ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและครอบครัวก่อน เพื่อปรึกษาหาแนวทางในการสงวนภาวะเจริญพันธุ์ไว้ เช่น การหลีกเลี่ยงการทำอันตรายต่ออวัยวะสืบพันธุ์ หรือการเก็บแช่แข็งเซลล์สืบพันธุ์ (semen cryopreservation) เป็นต้น [3-4]

1.3. Neuropsychologic impairment การเจริญเติบโตของระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) ของเด็กจะมี complete myelinization เมื่ออายุประมาณ 3-4 ปี การฉายรังสีในเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี จะมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนได้มาก เช่น neuromyeloencephalopathy, impair intellectual function, learning disability, psychological effect เป็นต้น ดังนั้น ในผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 3 ปี จึงแนะนำให้พิจารณาให้ ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ไปก่อน จนกระทั่งผู้ป่วยอายุครบ 3 ปี จึงพิจารณาให้ฉายรังสี ยกเว้นในกรณีที่มี disease progression ระหว่างการให้ยาเคมีบำบัด ควรพิจารณาการฉายรังสีทันที [5]

1.4. ผลข้างเคียงที่อวัยวะอื่นๆที่ได้รับรังสี อวัยวะใดที่ได้รับรังสีเกินกว่าค่าความทนทานของอวัยวะนั้นจะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวได้ เช่น ปอด อาจพบมีภาวะปอดอักเสบ (radiation-induced pneumonitis) หรือในระยะยาวอาจมีพังผืดในปอด (pulmonary fibrosis), หัวใจ อาจพบมีภาวะเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) หรือกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) ในระยะยาวอาจเกิดภาวะเส้นเลือดอุดตัน (coronary artery disease), เลนส์ตา หากได้รับรังสีมากเกินไป อาจเกิดต้อกระจก (cataract) ได้ นอกจากนี้ ยังมีผลกระทบทางอ้อมจากอวัยวะอื่นที่ได้รับรังสีด้วย เช่น ในการฉายรังสีบริเวณช่องปากและลำคอ นอกจาก จะทำให้เกิดการเจริญเติบโตของฟันที่ผิดปกติ (agenesis, hypoplasia, root stunning, enamel hypoplasia) จากการได้รับรังสีบริเวณฟัน (tooth buds) แล้ว ยังอาจเกิดภาวะฟันผุร่วมด้วยจากการที่ต่อมน้ำลายถูกทำลายจากรังสี จากการศึกษาระบบ systematic review ในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นที่ได้รับการรักษาโรคมะเร็งและรอดชีวิตนานเกิน 2 ปี พบว่า อัตราการเกิดภาวะผิดปกติของฟัน (dental abnormality) ในผู้ป่วยเด็ก กออายุน้อยกว่า 8 ปี มากกว่าในเด็กที่มีอายุมากกว่า 8 ปี อย่างมีนัยสำคัญ คือ 42% เทียบกับ 32% (p-value<0.05) และเมื่อเทียบในกลุ่มเด็กอายุเท่ากันที่ไม่ได้รับรังสีแล้ว พบอัตราการเกิดภาวะผิดปกติของฟันได้สูงขึ้นจาก 25% เป็น 50% ในกลุ่มเด็กที่ได้รับรังสี (p-value<0.01) [6]

2. Oncogenesis (Second malignant neoplasm, SMP)

ผลข้างเคียงในระยะยาวของการให้รังสีซึ่งอาจก่อให้เกิดโรคมะเร็งหรือเนื้องอก ชนิดที่ 2 นั้น เป็นที่ยอมรับกันมานาน ทั้งนี้พบว่าอัตราเสี่ยงในการเกิดมะเร็งชนิดที่ 2 ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งพบได้สูง 6-15 เท่าของเด็กในช่วงอายุเดียวกัน โดยพบว่าโรคที่มีความผิดปกติของโครโมโซมบางโรคจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งมากกว่าปกติ เช่น retinoblastoma (RB) พบว่าในกลุ่มที่เป็น familial RB จะมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด SMP โดยเฉพาะ bone and soft tissue sarcoma สูงขึ้น โดยพบอุบัติการณ์ประมาณ 10% หลังได้รับการรักษาประมาณ 20 ปี ในกลุ่มผู้ที่รอดชีวิต นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์การเกิด SMP สูงขึ้นภายหลังจากการได้รับรังสีในผู้ป่วยบางกลุ่มโรคด้วย เช่น neurofibromatosis, xeroderma pigmentosum และ nevoid basal cell carcinoma syndrome เป็นต้น ส่วนมะเร็งที่มีรายงานว่าเป็นผลจากการได้รับรังสีรักษานั้น พบได้ทั้ง leukemia และ solid tumor โดยเฉพาะ thyroid, bone และ breast

จากข้อมูลของ Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database ในปี ค.ศ. 1973-2005 ในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็ง solid malignancies จำนวน 31,685 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 177 ราย เกิด SMP ก่อนอายุ 20 ปี คิดเป็น 0.56% โดยระยะเวลาติดตาม (median follow-up) เท่ากับ 8.5 ปี โดยมะเร็งชนิดที่พบบ่อยได้แก่ hematologic malignancies (35.5%), CNS tumor (22.5%), soft tissue sarcoma (15.8%), retinoblastoma (14.1%) และ bone tumors (13%) และพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี (10-year survival) ของผู้ป่วยที่มี SMP เท่ากับ 41.5% [7]

ในการให้รังสีรักษาในเด็ก นอกจากจะต้องคำนึงถึงภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาแล้ว ยังต้องให้ความสำคัญกับการ Immobilization ซึ่งเป็นขั้นตอนที่มีความสำคัญในการฉายรังสี ผู้ป่วยจะต้องอยู่นิ่งในระหว่างการรักษา เพื่อให้ลำรังสีโดนบริเวณก้อน มะเร็งอย่างแม่นยำ ในขณะที่เดียวกันจะต้องให้ปริมาณรังสีบริเวณเนื้อเยื่อปกติน้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้และเพื่อให้สามารถจัดวางตำแหน่งที่ฉายรังสีได้เหมือนกันทุกๆ วัน (reproducibility) ดังนั้น ในเด็กเล็กมากๆ ที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือในระหว่างการฉายรังสีได้ มักต้องใช้การระงับความรู้สึก (sedation) ร่วมด้วย ซึ่งอาจให้เป็น hypnotic drug เช่น chloral hydrate หรือให้เป็น general anesthesia นอกจากนี้อาจใช้ immobilization device เพื่อควบคุมให้เด็กอยู่ใน position ที่เหมาะสมตลอดเวลา ระหว่างฉายรังสี และไม่เป็นอันตรายต่อทางเดินหายใจ

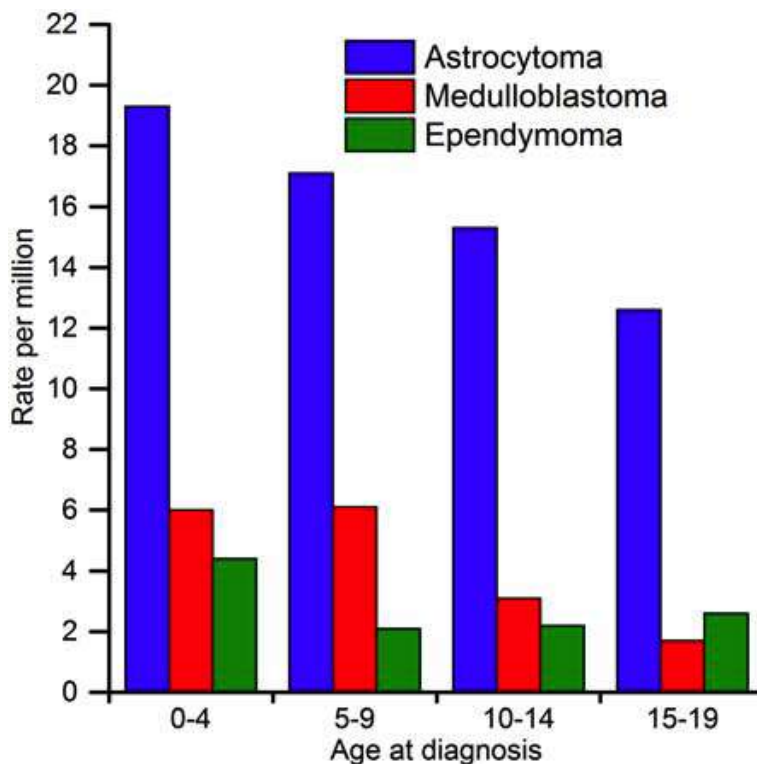
มะเร็งที่พบได้บ่อยในเด็ก

1. Leukemia พบประมาณ 25-35% ของมะเร็งในเด็กทั้งหมด
2. CNS tumor พบประมาณ 20%
3. Lymphoma
4. Wilms' tumor
5. Neuroblastoma
6. Retinoblastoma
7. Rhabdomyosarcoma
8. Hepatoblastoma

ในบทนี้จะกล่าวถึง solid malignancies ได้แก่ CNS tumor, Wilms' tumor, neuroblastoma และ retinoblastoma โดย hematologic malignancy จะกล่าวในบทถัดไป

Central Nervous System (CNS) Tumours in children

เนื้องอกของระบบประสาทส่วนกลาง (CNS tumor) เป็นกลุ่มของ solid tumor ที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็ก และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับ 2 รองจาก leukemia หรือประมาณ 21% ของมะเร็งในเด็กทั้งหมด จากข้อมูลคาดการณ์ของประเทศ สหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2557 คาดว่ามีผู้ป่วยใหม่ประมาณ 2,780 ราย เนื้องอกของระบบประสาทส่วนกลางที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ astrocytoma (35%) รองลงมาคือ medulloblastoma และ ependymoma ตามลำดับ ดังภาพที่ 1 [1] ซึ่งอุบัติการณ์ของ CNS tumors ที่เพิ่มขึ้นกว่าในอดีต เป็นผลมาจากการ early diagnosis จากการใช้ MRI และ functional imaging อื่นๆ รวมทั้งมีเทคนิคการผ่าตัดนำชิ้นเนื้อมาตรวจที่ดีขึ้น คือ stereotactic biopsy ร่วมกับการตรวจพิเศษทางพยาธิวิทยา (neuropathologic and molecular diagnostics) ทำให้สามารถวินิจฉัยโรคได้อย่างถูกต้องแม่นยำขึ้น ในด้านการรักษา ก็พบว่ามีการพัฒนาไปมากเช่นกัน ทั้งการผ่าตัด ยาเคมีบำบัด และการฉายรังสี รวมทั้งมียาชนิดใหม่ๆ เกิดขึ้นมากมายด้วย



ภาพที่ 1 Age-Specific Incidence Rates for Common CNS Tumors, United States, 2006 to 2010.

Source: North American Association of Central Cancer Registries.

เนื้องอกแต่ละชนิดมีอุบัติการณ์และอาการแสดงแตกต่างกัน ตามช่วงอายุและตำแหน่งของโรค และพบว่าในผู้ป่วยที่มีโรคทางพันธุกรรมบางอย่าง จะพบอุบัติการณ์การเกิด CNS tumors มากกว่าคนทั่วไป เช่น neurofibromatosis (NF), tuberous sclerosis (TS), von Hippel-Lindau syndrome และ Li-Fraumeni syndrome เป็นต้น

Clinical presentation

อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีเนื้องอกในสมอง อาจเกิดจาก local / pressure effect ไปกดเบียดเนื้อสมองรอบๆ หรือเกิดจากการที่มีการอุดตันของช่องน้ำในสมอง (ventricle) ทำให้ความดันในสมองเพิ่มขึ้น (increased intracranial pressure [ICP])

Localized symptoms หมายถึง ความผิดปกติเฉพาะที่ของระบบประสาท จะขึ้นอยู่กับตำแหน่งของก้อนเนื้องอก เช่น

— Supratentorial tumor อาการที่พบบ่อยได้แก่ ปวดศีรษะ อ่อนแรงซีกใดซีกหนึ่ง (hemiparesis) และอาจมีอาการชักร่วมด้วย

— Midline tumor คือในบริเวณ hypothalamus และ pituitary gland โดยผู้ป่วยอาจมีอาการไม่ชัดเจน และค่อยเป็นค่อยไป เช่น บุคลิกภาพเปลี่ยนไป บางรายมี visual field deficit จากก้อนกด optic chiasm และมักมี endocrine dysfunction ร่วมด้วย เช่น diabetes insipidus (DI) จากก้อนกดเบียด pituitary stalk, diencephalic syndrome จากก้อนกดเบียดบริเวณ chiasmatic/hypothalamic จะมีอาการ emaciation (extreme weight loss) จาก loss of subcutaneous fat, alert appearance, increased vigor and euphoria, pallor without anemia และ nystagmoid movement of the eyes เป็นต้น นอกจากนี้ pineal gland tumor อาจทำให้เกิด Parinaud's syndrome จาก upper mesencephalic tegmental dysfunction โดยผู้ป่วยจะมีอาการ limitation of upward gaze, lid retraction, retraction nystagmus, pupils ตอบสนองต่อแสงน้อย แต่ตอบสนองต่อการ accommodation ได้ดีกว่า

— Pontine tumor มักมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน การเดินผิดปกติ (gait disturbance) และบุคลิกภาพเปลี่ยนแปลงไป รวมทั้งมีความผิดปกติของเส้นประสาทสมองบางเส้น (cranial nerve palsy)

— Infratentorial tumor หมายถึงในบริเวณของ brain stem และ cerebellum ผู้ป่วยมักมีการอุดตันของช่องน้ำในสมอง (fourth ventricle obstruction, hydrocephalus) ทำให้มีอาการความดันในสมองเพิ่มขึ้น (increased ICP) มีอาการปวดศีรษะและอาเจียน บางรายมีปัญหาในการเดินและทรงตัว และมีความผิดปกติของเส้นประสาทสมองหลายเส้นร่วมกัน (multiple cranial nerves palsy)

Generalized symptoms ในที่นี้หมายถึงอาการที่เกิดจากก้อนเนื้อในสมองไปกดเบียดช่องทางเดินของน้ำในสมอง (ventricle) ทำให้เกิดอาการ obstructive hydrocephalus นอกจากนี้ยังส่งผลทางด้านอารมณ์และพฤติกรรมด้วย ผู้ป่วยจะมีอาการปวดศีรษะ อาเจียน และซีมลง มองเห็นภาพซ้อน (diplopia) ตรวจร่างกายอาจพบมี papilledema ส่วนในเด็กเล็กจะมีอาการหงุดหงิด (irritable) เบื่ออาหาร การเจริญเติบโตช้า (failure to thrive) กระหม่อมโป่ง (bulging anterior fontanelle) และอาจตรวจพบขนาดศีรษะโตกว่าปกติ (macrocephaly) มีพัฒนาการของระบบประสาทถดถอย (developmental delay) กล้ามเนื้ออ่อนแรง

Treatment

การผ่าตัด

การผ่าตัดถือเป็นการรักษาหลักของเนื้องอกในสมอง โดยมุ่งหวังให้หายขาด และไม่ทำให้เกิด neurological deficit ตามมา ดังนั้น extent of surgery จึงขึ้นอยู่กับตำแหน่งและขนาดของก้อนเนื้ออกว่าสามารถตัดออกได้มากเพียงใดโดยไม่ทำให้เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย และยังสามารถช่วยชีวิตได้ ขึ้นเนื้อมาตรวจวินิจฉัยโรคด้วย นอกจากนี้ การผ่าตัดยังช่วยลดความดันในสมองได้อย่างรวดเร็ว ทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น ในปัจจุบัน เทคนิคการผ่าตัดและเครื่องมือได้พัฒนาไปมาก ทำให้สามารถผ่าตัดได้อย่างแม่นยำ และลดภาวะแทรกซ้อนได้ดีขึ้น

ยาเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัดมีบทบาทในการรักษาเนื้องอกสมองในเด็กมากขึ้น เนื่องจากเซลล์มักมีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีกว่าในผู้ใหญ่ และเด็กมักจะ ทนต่อยาเคมีบำบัดได้ดีกว่าด้วย โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อย ได้แก่ BCNU (carmustine), CCNU (lomustine), vincristine, procarbazine, cisplatin และอื่นๆ

การฉายรังสี

การรักษาด้วยรังสีเป็นการรักษาหลักอย่างหนึ่งในผู้ป่วย pediatric CNS tumor อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการรักษาโรคลุ่มนี้มีโอกาสหายขาดสูง ผู้ป่วยสามารถมีชีวิตยืนยาว ประกอบกับระบบประสาทของเด็กยังอยู่ในช่วงการพัฒนา ดังนั้นควรคำนึงถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในระยะยาว (long-term sequelae) เป็นสำคัญ อันได้แก่ neurologic deficits, neurocognitive and behavioral effects, endocrine deficits, cardiovascular complications และ second malignant neoplasm ด้วย จาก systematic review พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิด secondary CNS tumor ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณสมอง มากกว่า

ประชากรทั่วไปถึง 8.1-52.3 เท่า โดยเนื้องอกในสมองชนิดที่ 2 ที่พบบ่อยได้แก่ high-grade glioma และ meningioma ดังนั้น Children Oncology Group (COG) จึงแนะนำแนวทางในการตรวจติดตามผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการฉายรังสีบริเวณสมอง ควรมาตรวจติดตามต่อเนื่องทุกปี และพิจารณาทำ MRI brain เมื่อมีอาการ ยกเว้นในผู้ป่วย neurofibromatosis แนะนำให้ทำ MRI brain ทุก 2 ปี [8]

Strategies to avoid/minimize long-term treatment effects

แนวทางในการลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในระยะยาว ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา CNS tumor ได้แก่

- Avoidance of radiotherapy หากสามารถทำได้ เช่นในผู้ป่วย low-grade glioma ที่ได้รับการผ่าตัด สามารถเฝ้าติดตามดูอาการใกล้ชิดโดยไม่ต้องให้การรักษาเพิ่มเติม หากไม่มีอาการหรือไม่มีอาการกลับเป็นซ้ำของโรค
- Delay of radiotherapy for young children โดยเฉพาะในเด็กอายุน้อยกว่า 3-8 ปี เนื่องจากเป็นช่วงที่ระบบประสาทมีพัฒนาการสูง โดยอาจให้ยาเคมีบำบัดเพื่อรอไปก่อนได้
- Reduction of safety margin เป็นการลดขอบเขตของการฉายรังสีลง เพื่อหลีกเลี่ยงอวัยวะปกติข้างเคียงให้มากที่สุด จึงต้องมี image -based treatment planning ด้วย CT และ/หรือ MRI เพื่อช่วยในการกำหนดตำแหน่งของการฉายรังสีอย่างแม่นยำ นอกจากนี้ยังจำเป็นต้องให้ผู้ป่วยอยู่นิ่งโดยการ immobilization รวมทั้งตรวจสอบตำแหน่ง (treatment verification) ก่อนการฉายรังสีด้วย ดังนั้นในผู้ป่วยเด็กเล็กที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือได้ จึงจำเป็นต้องมีการวางยาสลบ (daily anesthesia)
- Reduction of target volume เช่นการฉายรังสีใน standard-risk medulloblastoma ในปัจจุบันพยายามลดจากการฉาย posterior fossa boost เหลือเพียง tumor bed boost
- Reduction of radiotherapy dose เช่นการฉายรังสีใน standard-risk medulloblastoma ลดจากการฉาย CSI 35-36 Gy เหลือ 23.4 Gy โดยให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย และในปัจจุบันกำลังมีการศึกษาเพื่อลดเหลือ 18 Gy ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 8 ปี
- Use of smaller fraction size เช่น 1.5 Gy/Fraction ในกรณีของ radiosensitive tumor เช่น germ cell tumor
- Use of new radiation modalities เช่น proton therapy ซึ่งเป็นเทคนิคที่ช่วยลดปริมาณรังสีไปยัง surrounding organ at risk ได้

Radiotherapy volumes and techniques

หลักของการฉายรังสีใน pediatric CNS tumor ขึ้นกับชนิดและธรรมชาติการกระจายของโรค โดย target volume ที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่

1. Focal tumor or tumor bed radiotherapy ใช้ในเนื้องอกของสมองส่วนใหญ่ ในขั้นตอนการจำลองการฉายรังสี (simulation) จะมีการทำหน้ากากหรืออุปกรณ์ immobilization ผู้ป่วย และจะใช้ภาพ CT-MRI image coregistration ในการ planning เพื่อให้สามารถมองเห็นตำแหน่งของรอยโรคได้ชัดเจนขึ้น โดย clinical target volume (CTV) จะขึ้นอยู่กับ tumor แต่ละชนิด ส่วน planning target volume (PTV) จะเท่ากับ 1-5 mm ขึ้นอยู่กับชนิดของ immobilization device และความแม่นยำของการฉายรังสี เช่น หากมีการทำ daily pretreatment image verification จะทำให้มี set-up error น้อยลง สามารถใช้ PTV margin น้อยได้ ในปัจจุบันมีเทคนิคการฉายรังสีที่ดีขึ้น ทำให้สามารถให้รังสีครอบคลุมเฉพาะบริเวณก้อน ในขณะที่เดียวกันสามารถหลบเลี่ยงเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียงได้ดีขึ้นด้วย

2. Whole-ventricle radiotherapy (WVRT) มักใช้ใน CNS germ cell tumor เนื่องจากพบมีการกระจายผ่านทาง subependymal spreading ได้บ่อย โดย target volume จะครอบคลุม lateral, third และ fourth ventricle รวมทั้ง suprasellar, pineal \pm prepontine cistern โดย whole ventricle เป็น CTV และขยาย 3-5 mm เป็น PTV เทคนิคที่ใช้ได้แก่ three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) และ intensity-modulated radiotherapy (IMRT) ซึ่ง IMRT จะสามารถ spare volume of brain ได้ดีกว่า

3. Whole-brain radiotherapy (WBRT) มีที่ใช้บ้างใน CNS germ cell tumor บางราย โดยฉายครอบคลุม whole intracranial subarachnoid space

4. Craniospinal radiotherapy (CSI) ใช้ในผู้ป่วย medulloblastoma, pineoblastoma และ CNS tumor อื่นๆที่มีการกระจายของโรคไปยังน้ำในไขสันหลัง (cerebrospinal fluid [CSF] spreading) หรือในเยื่อหุ้มสมองและไขสันหลัง (leptomeningeal spreading) โดยในอดีตมักจัดทำโดยการนอนคว่ำ (prone position) เพื่อให้วางแผ่นได้ง่าย แต่ในปัจจุบัน เนื่องจากมีเทคโนโลยีที่ทันสมัย สามารถให้ผู้ป่วยนอนหงาย (supine position) ซึ่งทำให้มีความสะดวกสบายมากกว่า และมีความเสี่ยงต่อการเกิดทางเดินหายใจอุดตันน้อยกว่า จึงสามารถวางยาสลบได้อย่างปลอดภัย

ในขั้นตอน simulation จะทำ CT simulation ในท่านอนหงาย และจัดทำให้ neck extension เพื่อลดปริมาณรังสีที่ช่องปาก กระดูกขากรรไกร และพ้นจาก posterior field และอาจใช้หน้ากาก head-shoulder mask immobilization ขอบเขตการฉายรังสีครอบคลุมทั้งศีรษะและตลอดแนวกระดูกสันหลัง โดยใช้หลาย field ต่อกัน ดังภาพที่ 2



(a)



(b)



(c)

ภาพที่ 2 การทำ CT simulation เพื่อวางแผนการฉายรังสีในเด็ก

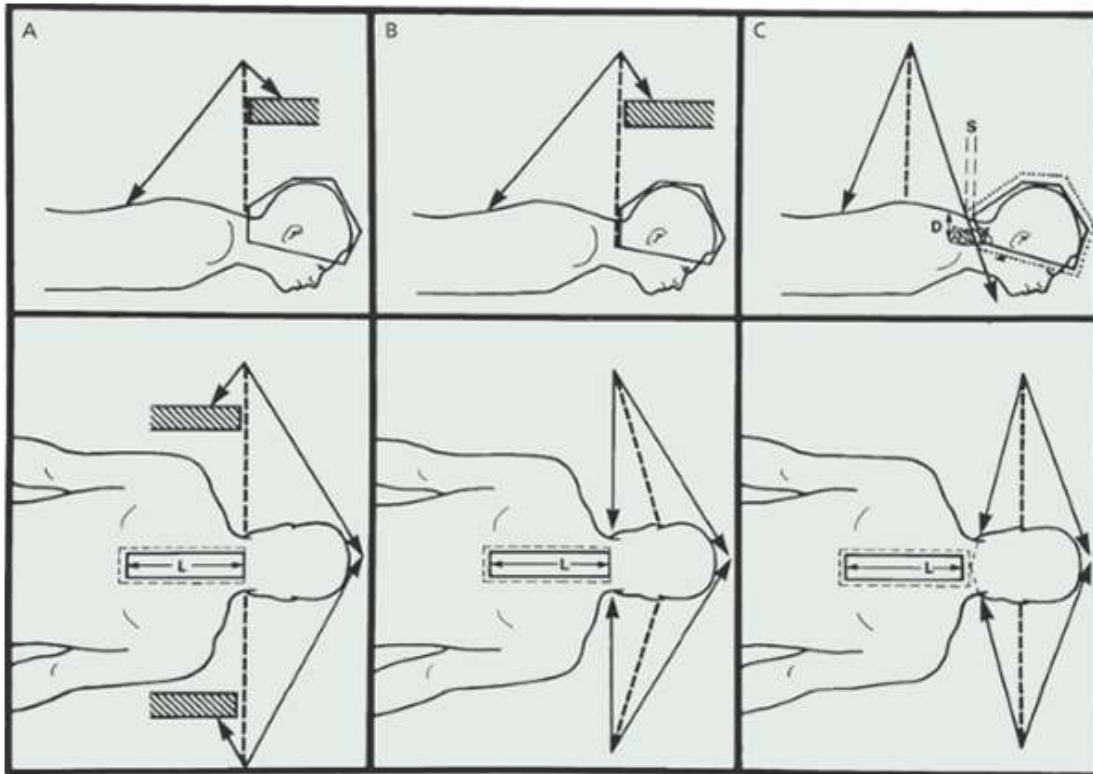
(a) ทำนอนคว่ำ มี head-shoulder mask immobilization

(b) ทำนอนหงาย มี head-shoulder mask immobilization

(c) ในเด็กเล็ก อาจต้องใช้การดมยาสลบโดยอยู่ภายใต้การดูแลของวิสัญญีแพทย์

field บนสุด ฉายไปยัง whole brain ด้วยเทคนิค lateral opposed field (RL/LL) โดยขอบล่างต้องระวังให้คลุม cribriform plate ซึ่งเป็นส่วนของ anterior cranial fossa ด้วย และ shield เลนส์ตาทั้งสองข้าง ส่วน field ถัดลงมาจะเป็น spine field โดยครอบคลุมตั้งแต่รอยต่อกับ field บน จนถึง lower border of thecal sac คือ ประมาณ lower border of S2 แต่ vary ตั้งแต่ L5 to S3 ดังนั้นควรใช้ MRI เพื่อกำหนดตำแหน่งที่ชัดเจน และนิยมใช้ direct posterior field ในกรณีเด็กโต อาจจำเป็นต้องใช้มากกว่า 1 spine field ดังนั้นจึงต้องมีการต่อ field โดยมีข้อแนะนำในการต่อ field ดังนี้ การต่อ brain – cervical spine field อาจใช้วิธี half-beam block เพื่อลดการตัดกันของ divergent beam ระหว่าง brain field กับ cervical spine field ดังภาพที่ 3a หรือใช้วิธี angle brain field โดยการปิด collimator ของ brain field ให้ขนานกับ divergent exit beam ของ cervical spine field ดังภาพที่ 3b หรือวิธี angle spine field ดังภาพที่ 3c ส่วนการต่อ spine field อาจใช้วิธี couch rotation หรือ shift gap ดังภาพที่ 4a โดยมีวิธีคำนวณรอยต่อ field หรือ gap ดังภาพที่ 4b ซึ่งรอยต่อเหล่านี้ เป็นได้ทั้ง over และ underdosage ดังนั้นจึงต้องมีการเลื่อนของรอยต่อ field

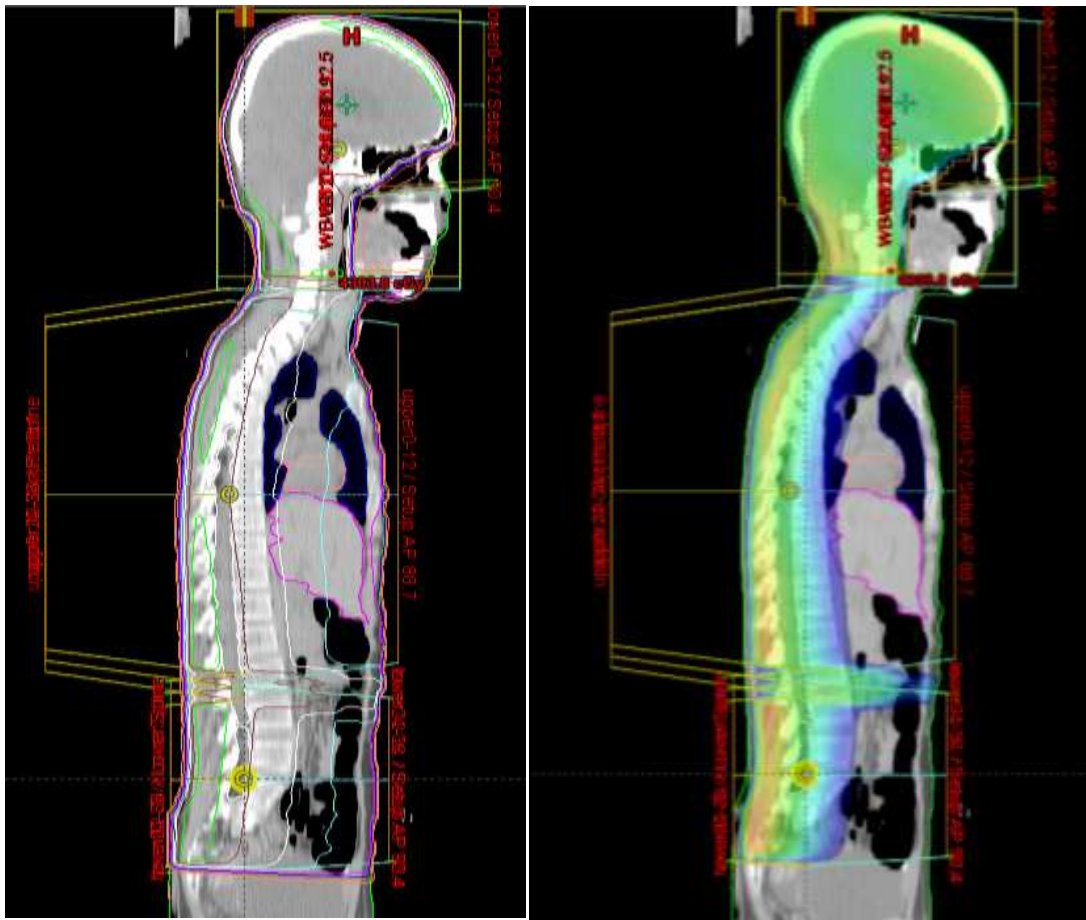
เรียกว่า “feathered” ทุกสัปดาห์ ในบางสถาบันมีการใช้เทคนิค IMRT ร่วมกับ daily image verification เพื่อลด PTV margin และลดปริมาณรังสีไปยัง structures ที่อยู่ทางด้าน anterior ต่อ target volume เช่น heart, gastrointestinal (GI) tract, gonads เป็นต้น



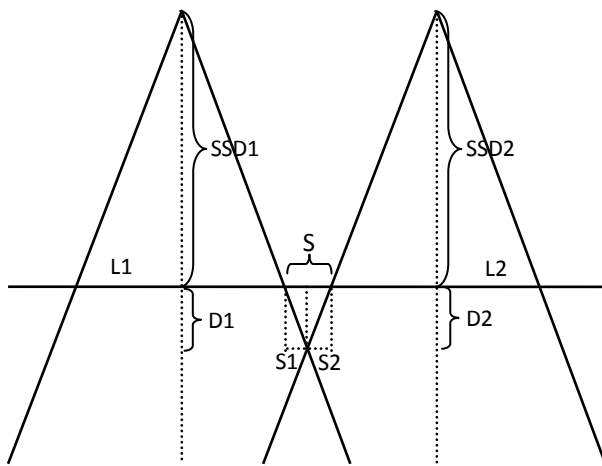
ภาพที่ 3 เทคนิคการต่อ field บริเวณ brain – cervical spine ในการฉาย CSI

- (a) วิธี half beam block
- (b) วิธี angle brain field
- (c) วิธี angle spine field

(a)



(b)



$$S1 = \frac{(L1) \times (D1)}{2 \text{ SSD1}}$$

$$S2 = \frac{(L2) \times (D2)}{2 \text{ SSD2}}$$

$$S = S1 + S2$$

โดยที่ L = field length

D = depth of calculation

SSD = source-skin distance

S = field separation

ภาพที่ 4 การต่อ spine field โดยวิธี shift gap ซึ่งต้องมีการเลื่อนรอยต่อของ field (feathered) ทุกสัปดาห์ (a)

และ การคำนวณรอยต่อระหว่าง field (b)

Astrocytic tumors

ประมาณ 35% of all pediatric CNS tumors เป็น supratentorial astrocytoma โดยพบมากที่สุดที่ cerebral hemisphere รองลงมาคือ midline (diencephalon) และ basal ganglia และประมาณ 10-20% เป็น cerebellar astrocytoma ส่วนใหญ่อายุเฉลี่ยประมาณ 6-9 ปี

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการ increased ICP (75%) และชัก (25%) ร่วมกับ focal neurological deficits ขึ้นกับตำแหน่งของก้อน หากก้อนอยู่ในบริเวณ diencephalon ก็อาจมีอาการ diencephalic syndrome ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ได้แก่ อายุ , ตำแหน่งของก้อนเนื้องอก, ขนาดของก้อน, tumor histology and grade และ extent of surgery

Astrocytic tumor แบ่งตาม WHO classification [9] ได้เป็น

WHO grade I	Pilocytic astrocytoma
	Subependymal giant cell astrocytoma
WHO grade II	Diffuse astrocytoma
	Pilomyxoid astrocytoma
	Pleomorphic xanthoastrocytoma
WHO grade III	Anaplastic astrocytoma
WHO grade IV	Glioblastoma multiforme
	Giant cell glioblastoma
	Gliosarcoma

Low-grade astrocytoma (WHO grade I and II)

Low-grade astrocytoma (LGA) พบได้หลายตำแหน่ง ได้แก่ cerebellum, supratentorial, brain stem, optic pathway และ spinal cord โดยชนิดที่พบบ่อยที่สุดในเด็กคือ pilocytic astrocytoma และมักพบที่ cerebellum และ anterior optic pathway ลักษณะที่เห็นใน MRI เป็น well-circumscribed lesion with contrast enhancement ร่วมกับมี associated cystic component ได้บ่อย ส่วน pilomyxoid astrocytoma เป็น variant และมี aggressive behavior รวมทั้ง leptomeningeal seeding ได้มากกว่า

การรักษาหลักของผู้ป่วยในกลุ่มนี้ได้แก่การผ่าตัด โดยการผ่าตัดได้ complete excision จะมี long-term disease-free and overall survival สูงถึง 80%-100% จึงไม่จำเป็นต้องให้รังสีรักษา การฉายรังสีใน LGA จะพิจารณาในกรณี incomplete resection ที่ถ้าหากมี tumor progression แล้วจะ compromise neurological function และในกรณีหลังจากผ่าตัดแล้วมี progressive / symptomatic inoperable disease ส่วนในเด็กเล็ก และในผู้ป่วย neurofibromatosis(NF)-1 ที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดก่อน โดยพบว่าช่วย delay radiation treatment ได้ประมาณ 2 ปี โดยเฉพาะในผู้ป่วยบางราย เช่น NF patient with optic pathway tumor แนะนำให้เฝ้าระวัง (surveillance) มากกว่า หากไม่มีอาการ progressive disease เนื่องจากการฉายรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีผลข้างเคียงมากกว่าในผู้ป่วยปกติ ได้แก่ การเกิด cerebral occlusive vasculopathy และ secondary malignant neoplasm จากการฉายรังสี [10-11]

เทคนิคการฉายรังสีในผู้ป่วย LGA นิยมเป็น 3D-CRT หรือ IMRT หากมี critical organ อยู่ใกล้มาก โดยสำหรับ pilocytic astrocytoma จะไม่มี CTV margin ส่วนใน diffuse fibrillary tumor อาจมี CTV margin 10-15 mm เพราะพบลักษณะ infiltration ได้บ่อย radiation dose ที่ใช้คือ 50-54 Gy

High-grade glioma (WHO III-IV)

ได้แก่ anaplastic astrocytoma (AA) /oligodengroglioma (AO), glioblastoma multiforma (GBM) ซึ่งอาจเกิดขึ้นใหม่เอง (*de novo*) หรือเป็นการเปลี่ยนแปลงมาจาก LGA (malignant transformation) ส่วนใหญ่มักเกิดใน cerebral hemisphere และมักมีอาการไม่นานก่อนมาโรงพยาบาล เนื่องจากก้อนโตเร็ว และมีการพยากรณ์โรคไม่ดี คือมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี (5-y overall survival) เพียง 20% และมี median time-to-progression เท่ากับ 10-11 เดือน แต่พบว่าในเด็กอายุมากกว่า 3 ปีจะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า

การรักษาได้แก่การผ่าตัด ตามด้วยการฉายรังสี (postoperative radiation) โดยให้ปริมาณรังสี เท่ากับ 60 Gy in 30 fraction ส่วนยาเคมีบำบัดอาจพิจารณาใช้ใน GBM ได้แก่ temozolomide ซึ่งมี promising result จากการศึกษานในผู้ใหญ่ ทำให้มีการใช้ในเด็กมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ต้องรอผลการศึกษาในผู้ป่วยเด็กว่ามีประโยชน์หรือไม่ อย่างไร

Brainstem glioma

พบประมาณ 10%-15% of all pediatric CNS tumors อายุที่พบบ่อยคือ 5-9 ปี ตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ pons (78%) รองลงมาเป็น medulla (14%) และ midbrain (8%) ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการ cranial nerve palsy เนื่องจากในบริเวณนี้เป็นศูนย์รวมของ cranial nerve nuclei และ long tracts nerves ที่พบบ่อยคือ cranial nerve III, V, VI, VII, IX และ X นอกจากนั้น อาจมีอาการ ataxia และอาการของ increased ICP จาก obstructive hydrocephalus ด้วย

Brainstem glioma แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่

1. Focal tumor หมายถึง ก้อนเล็กกว่า 2 cm และมีลักษณะ well-circumscribed, no infiltration, no edema จาก MRI มักเป็นชนิด pilocytic histology จึงอาจพบมี cystic component ได้ การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักของโรคในกลุ่มนี้ แต่หากอยู่ในตำแหน่งที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ (inaccessible) อาจให้ conventional radiotherapy 54 Gy in 27-30 fractions ได้เช่นกัน โดยใช้ CTV margin 0.5 cm

2. Dorsal exophytic tumor มักเกิดที่ floor of fourth ventricle เมื่อมีขนาดโตขึ้นจึงอุดทางเดินน้ำในสมอง เกิดเป็น obstructive hydrocephalus ได้ แต่มัก ไม่มี brainstem invasion ผู้ป่วยมักมีอาการ increased ICP, failure to thrive, cranial nerve deficits ส่วนใหญ่ผลชิ้นเนื้อเป็น pilocytic astrocytoma การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในกรณีนี้เช่นกัน โดยรังสีรักษามีบทบาทในกรณีที่ เป็น HGA และในกรณี LGA แต่มี progressive disease in early postoperative period (<9 เดือน) [12] หรือมี recurrent inoperable tumor

3. Cervicomedullary tumor เกิดที่บริเวณ upper cervical cord แล้วโตขึ้นผ่านทาง foramen magnum ส่วนใหญ่มักเป็น low-grade tumor การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้เช่นเดียวกัน ซึ่งสามารถผ่าตัดออกหมดเป็น gross total resection (GTR) ได้ถึง 70-80%

4. Diffuse intrinsic pontine tumor (DIPG) พบประมาณ 70%-80% of all brainstem tumors โดยพบที่ตำแหน่ง pons และทำให้มี diffuse enlargement ของ brainstem ร่วมกับพบมี exophytic growth และ extension to midbrain / medulla ด้วย ส่วนใหญ่เป็น astrocytoma WHO grade II และมี propensity for malignant change มาก จึงมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาด้วยรังสี โดยไม่จำเป็นต้องได้ผลชิ้นเนื้อ การรักษาในปัจจุบันได้แก่ conventional radiotherapy 54-55.8 Gy in 30 fractions ไปยัง GTV (edema in T2-WI or FLAIR MRI) + 1-cm to 1.5-cm margin for CTV พบว่าผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นภายใน 2-3 สัปดาห์ และสามารถลดการใช้ steroids ได้ ส่วนการใช้ hyperfractionated RT

(HFRT) ยังไม่พบว่ามี benefit ชัดเจน จากการศึกษานี้ของ POG 9293 เปรียบเทียบ conventional fractionation (54 Gy) กับ hyperfractionation (70.2 Gy, twice daily) ร่วมกับเคมีบำบัดในผู้ป่วย DIPG พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการรอดชีวิต [13] ในทำนองเดียวกันกับ chemotherapy ซึ่งยังอยู่ในระหว่างการศึกษา แต่อย่างไรก็ดี การพยากรณ์โรคของผู้ป่วยในกลุ่มนี้แย่มาก อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี (2y survival rate) น้อยกว่า 20% และมี median survival ประมาณ 8-10 เดือนเท่านั้น

Ependymal tumors

พบประมาณ 5-10% of all pediatric CNS tumors ตำแหน่งที่พบบ่อยได้แก่ fourth ventricle และ ส่วนของ posterior fossa (60%-70%) ส่วนน้อยพบในบริเวณ supratentorial และ spinal cord ลักษณะของ ก้อน ependymoma มักมี capsule หุ้มชัดเจน และมีลักษณะเป็น local invasive tumor มีการลุกลามไป brain stem และ subarachnoid space ได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีอาการของ increased ICP เนื่องจากก้อนใน บริเวณนี้ไปอุดตัน fourth ventricle เกิด obstructive hydrocephalus นอกจากนี้ ก้อนบริเวณ posterior fossa ยังทำให้เกิดอาการของ cerebellar dysfunction และ cranial nerve palsy ได้ด้วย

ลักษณะทาง histology ของ ependymal tumors แบ่งออกได้เป็น

1. Myxopapillary ependymoma (WHO grade I) เป็น slow growing tumor มักพบในบริเวณ ไขสันหลังส่วน conus filum terminale และเป็น most common spinal cord tumor ในตำแหน่งนี้ จาก MRI พบเป็น well-circumscribed and brightly enhancing lesion โดยพบมี leptomeningeal spread ได้บ่อย ดังนั้นจึงควรทำ MRI brain and whole spine ในผู้ป่วยทุกรายก่อนเริ่มการรักษา การผ่าตัดเป็นการรักษา หลักของผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยการฉายรังสีมีบทบาทในกรณี residual tumor เพื่อเพิ่ม local control โดยให้รังสี บริเวณ local (macroscopic disease + 1.5-cm cephalocaudal margin or one vertebral body) 50.4 Gy in 28 fractions แต่หากพบมี leptomeningeal seeding ควรฉายรังสีด้วยเทคนิค CSI with boost to the primary site เพื่อให้ได้ long-term tumor control

2. Ependymoma (WHO grade II) พบเป็นอันดับที่ 3 of all pediatric CNS tumors และมัก พบในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี โดยเกิด along ventricular system และ spinal canal แต่ส่วนใหญ่มักเกิดจาก ependymal lining of the fourth ventricle และมี leptomeningeal seeding ได้ 5-10% ดังนั้นจึงควรทำ MRI whole CNS ร่วมกับ CSF cytology ในผู้ป่วยทุกราย แต่ในผู้ป่วยที่มี obstructive hydrocephalus จะไม่สามารถ lumbar puncture (LP) ได้ตั้งแต่แรกวินิจฉัย เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิด brain herniation จึง ให้ทำ LP ภายหลังจากการผ่าตัดได้ 2 สัปดาห์ เพื่อหลีกเลี่ยง false positive result จาก subarachnoid blood หรือ postoperative irritation และหากยังไม่ได้ทำ MRI whole spine มาก่อน สามารถทำได้ใน ช่วงเวลานี้เช่นกัน โดยต้องทำก่อนที่จะ LP [14-15]

การรักษา ependymoma ได้แก่ การผ่าตัดเป็นหลัก โดย completeness of surgical resection เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อ outcome ดังนั้นในกรณีที่มี residual tumor after initially bulky tumor ควร พิจารณา second-look surgery หลังจากผู้ป่วยอาการ stable แล้ว หรือหลังจากให้ยาเคมีบำบัดก็ได้ ส่วน

postoperative radiotherapy จัดเป็นการรักษาหลักอีกอย่างหนึ่งของ ependymoma โดยพิจารณาให้ในผู้ป่วยทุกราย แม้แต่ในเด็กเล็ก ซึ่งพยายามหลีกเลี่ยงการฉายรังสี ก็พบว่าหากไม่ฉายรังสีจะมี disease-free survival, overall survival และ long-term morbidity ที่แย่กว่า [16-17] อย่างไรก็ตามก็ยังมีบางกรณีที่จะพิจารณาไม่ฉายรังสีได้ เช่น ependymoma of the spinal cord with complete resection เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า disease-free survival เกือบ 100% และใน supratentorial ependymoma ที่สามารถผ่าตัดได้ wide margin

เทคนิคการฉายรังสีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ใช้เป็น 3D-CRT โดยฉายที่ local field (postoperative tumor bed + initial extent + residual disease) + 1-cm margin for CTV ซึ่งในปัจจุบันมีความพยายามที่จะลด CTV margin ลงเหลือ 0.5 cm แต่ยังคงอยู่ในระหว่างการศึกษา ปริมาณรังสีที่ให้เท่ากับ 54 Gy in 6 weeks แล้ว boost macroscopic residual disease to 59.4 Gy มีการศึกษาการใช้ Hyperfractionated radiotherapy ในการรักษา ependymoma แต่ยังไม่พบว่าได้ benefit ชัดเจน [18-19]

ยาเคมีบำบัด อาจพิจารณาให้ ในเด็กเล็ก เพื่อ delay or avoid radiation therapy แต่จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่ามี progression of disease on chemotherapy กว่า 50% และจาก COG baby study พบว่า prolonged use of chemotherapy and delay to radiotherapy มากกว่า 1 ปี สัมพันธ์กับ worse survival outcome ดังนั้นในปัจจุบัน การรักษาด้วยการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสี จึงเป็นการรักษามาตรฐานของ ependymoma ในเด็กที่มีอายุมากกว่า 12 เดือน การให้ยาเคมีบำบัดจึงใช้ในกรณีที่มี residual disease เพื่อช่วย facilitate complete resection at second-look surgery

3. Anaplastic ependymoma (WHO grade III) หรือ malignant glioma of ependymal differentiation ซึ่งมีโอกาสเกิด leptomeningeal seeding ได้ ดังนั้นจึงควรทำ MRI of the spinal axis และ CSF cytology ด้วย การรักษาหลักได้แก่การผ่าตัดเช่นเดียวกัน ตามด้วยการฉายรังสีในผู้ป่วยทุกราย ส่วนบทบาทของยาเคมีบำบัดยังไม่ชัดเจน

เทคนิคการฉายรังสีที่ใช้เป็น 3D-CRT โดยฉายเป็น local field เช่นเดียวกับใน ependymoma grade II โดยใช้ปริมาณรังสี 54-55 Gy with boost to 59-60 Gy หรือฉายเป็น CSI ในกรณีที่มี leptomeningeal seeding

Medulloblastoma

Medulloblastoma จัดเป็นมะเร็งในกลุ่ม embryonal tumor หรือเซลล์ตัวอ่อน ซึ่งประกอบด้วย

- Medulloblastoma (MB)
- Supratentorial primitive neuroectodermal tumor (PNET)
- Atypical teratoid/rhabdoid tumor (ATRT)

MB พบประมาณ 15%-20% of all pediatric CNS tumors มักพบในเด็กอายุน้อยกว่า 10 ปี และพบในเด็กผู้ชายมากกว่าเด็กผู้หญิง (อัตราส่วน 1.5:1) ก้อนมักเกิดที่ cerebellar vermis ยื่นเข้าไปในบริเวณ fourth ventricle ทำให้เกิด obstructive hydrocephalus คล้ายกับใน ependymoma ผู้ป่วยมักมีอาการ increased ICP อันได้แก่ ปวดศีรษะ (headache), อาเจียน (vomiting), เห็นภาพซ้อน (diplopia), เดินเซ (ataxia) ในเด็กเล็กอาจมีอาการกระสับกระส่าย (irritability) ตรวจร่างกายพบ papilledema, nystagmus, increased head circumference นอกจากนี้ อาจพบ MB ร่วมกับ associated syndrome อื่นๆ เช่น nevoid basal cell carcinoma (Gorlin-Gotz syndrome), Turcot syndrome type 2, Li-Fraumeni syndrome, neurofibromatosis type 2 เป็นต้น

MB มีหลาย histologic subtype ได้แก่

- Desmoplastic/nodular MB
- MB with extensive nodularity
- Anaplastic MB
- Large cell MB

โดย subtype ที่มี prognosis ดีที่สุดคือ MB with extensive nodularity รองลงมาคือ desmoplastic/nodular MB จาก imaging ใน CT scan พบ hyperattenuating mass causing some degree of hydrocephalus and signs of increased ICP ใน MRI พบ hypointense on T1-WI, hypo- to isointense on T2-WI, และ homogeneous enhancement on T1 with gadolinium contrast ดังภาพที่ 5 และเนื่องจากพบ leptomeningeal spreading ได้บ่อย 30-35% ดังนั้นจึงควรทำ spinal MRI และ CSF cytology for staging ในผู้ป่วยทุกราย แต่ในกรณีที่มี obstructive hydrocephalus การทำ LP จะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิด brain herniation จึงแนะนำให้ทำภายหลังจากการผ่าตัดอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และหากยังไม่ได้ทำ MRI whole spine มาก่อน สามารถทำได้ในช่วงเวลานี้เช่นกัน โดยต้องทำก่อนที่จะ LP [14-

15] สำหรับการกระจายไปยังอวัยวะอื่น ๆ นอกกระบอก CNS พบได้น้อย (ประมาณ 7%) โดยอาจพบการกระจายไปยังไขกระดูก (bone marrow) หรือต่อมน้ำเหลือง (lymph node) ได้



(a)

(b)

(c)

ภาพที่ 5 ภาพสะท้อนคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) ของผู้ป่วย Medulloblastoma ลักษณะเป็น hypointense on T1-WI, hypo- to isointense on T2-WI (a), และ homogeneous enhancement on T1 with gadolinium contrast (b, c)

ปัจจัยสำคัญต่อการพยากรณ์โรค ได้แก่

1. Age at diagnosis ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปีจะมีการพยากรณ์โรคแยกว่า
2. Presence of metastasis at diagnosis (M status) ประเมินจาก radiological findings (spinal MRI) และ CSF cytology แบ่งตาม Modified Chang's classification [20] ได้เป็น

- M0: no dissemination
- M1: presence of tumor cells in CSF
- M2: nodular seeding in the cerebellar or cerebral subarachnoid space or in the third or lateral ventricle
- M3: metastasis in the spinal subarachnoid space
- M4: metastases outside the cerebrospinal axis

3. Degree of surgical resection ประเมินโดยการทำ postoperative MRI ที่ 48-72 ชั่วโมงหลังการผ่าตัด โดยการผ่าตัดแบบ complete surgical resection จะมีการพยากรณ์โรคดีที่สุด

จากปัจจัยทั้งสามข้อ สามารถแบ่งผู้ป่วยตาม risk stratification ได้เป็น

1. Average-risk patients ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุมากกว่า 3 ปี ร่วมกับไม่มีการกระจายของโรคใน CSF (M0) และ total or nearly total resection (residual tumor $<1.5 \text{ cm}^2$)

2.High-risk patients ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 3 ปี หรือ มีการกระจายของโรคใน CSF หรือที่อื่น (M1-4) และ residual tumor >1.5 cm²

การรักษาหลักของ MB ได้แก่ การผ่าตัด โดยพยายามให้ได้ complete surgical resection ส่วน adjuvant treatment จะพิจารณาตาม risk group ดังนี้

1.Average-risk patients ในอดีต ให้ craniospinal irradiation (CSI) 36 Gy with radiation boosts to posterior fossa to 54-55.8 Gy แต่จากการศึกษาของ pediatric oncology group ที่พยายามลด radiation dose ของ CSI เหลือ 23.4 Gy ลงเพื่อลดผลข้างเคียงจากการฉายรังสี พบว่ามี spinal relapse ในกลุ่มที่ได้ CSI 23.4 Gy สูงกว่าใน arm standard dose 36 Gy กล่าวคือ 5-year event-free survival (EFS) เท่ากับ 67% และ 52% ตามลำดับ (p-value=0.08) [21] ต่อมาการศึกษา pilot study เพื่อลดปริมาณรังสีลงแต่ให้ร่วมกับเคมีบำบัด โดยให้ reduced-dose CSI 23.4 Gy with local boost to 55.8 Gy ร่วมกับยา weekly vincristine ตามด้วย adjuvant chemotherapy (vincristine/CCNU /cisplatin) พบว่าได้ผลการรักษาค่อนข้างดี คือ progress-free survival เท่ากับ 79% ที่ 5 ปี [22] จึงไม่ได้มี randomized study เพื่อเปรียบเทียบระหว่าง standard dose CSI (36 Gy) และ reduced dose CSI (23.4 Gy) with chemotherapy แต่จะศึกษาเกี่ยวกับสูตรยาเคมีบำบัดที่นำมาใช้ร่วมกับการฉายรังสี ได้แก่ การศึกษา randomized controlled trial เปรียบเทียบระหว่างการให้ adjuvant vincristine/CCNU/cisplatin กับ vincristine/cyclophosphamide/cisplatin ในผู้ป่วย average-risk MB หลังจากได้ reduced-dose CSI with concurrent vincristine ครบแล้ว ผลการศึกษาพบว่า 5Y-EFS และ 5Y-OS เท่ากับ 81% และ 86% เท่าๆกันทั้งสองกลุ่ม [23]

ส่วนเทคนิคของการฉายรังสี นอกจากการลดปริมาณรังสีที่ได้กับ CSI แล้ว ยัง มีความพยายามที่จะลด radiation volume ลง จาก posterior fossa boost เหลือเพียง tumor bed boost เพื่อลดปริมาณรังสีที่ไปยังอวัยวะข้างเคียง ได้แก่ temporal lobes, cochlear และ hypothalamus เพื่อลดผลข้างเคียงในระยะยาว การศึกษา prospective study ใน average-risk MB โดยให้เป็น CSI 23.4 Gy ตามด้วย posterior fossa boost to 36 Gy ตามด้วย tumor bed (CTV=GTV+2 cm และ PTV=CTV+0.5 cm) to 55.8 Gy ร่วมกับยาเคมีบำบัด พบว่า 5Y-EFS เท่ากับ 83% และมี posterior fossa failure เพียง 5% [24] ดังนั้น ในปัจจุบัน แนวทางสำหรับการรักษาผู้ป่วย average-risk medulloblastoma จึงเริ่มด้วยการฉายรังสี CSI 23.4 Gy with posterior fossa boost to 54-55.8 Gy or posterior fossa boost to 36 Gy then tumor bed boost to 54-55.8 Gy ร่วมกับ concurrent weekly vincristine ตามด้วย adjuvant chemotherapy (vincristine/CCNU or cyclophosphamide/cisplatin) ทั้งนี้ การฉายรังสีควรเริ่มภายใน 28-

30 วัน หลังจากการผ่าตัด และ overall treatment time ไม่ควรเกิน 45-47 วัน เนื่องจากการศึกษาพบว่า หาก duration of treatment เกิน 50 วัน จะมี EFS และ OS ที่ไม่ดี [25] ดังนั้น หากเกิดผลข้างเคียงจากการฉาย CSI เช่น neutropenia ควรฉาย posterior fossa boost ไปในระหว่างที่รอให้เม็ดเลือดกลับมาดีแล้ว ฉาย CSI ต่อ

2. High-risk patients ควรให้การรักษาเป็น postoperative CSI ด้วย standard dose คือ 36 Gy with posterior fossa and gross residual disease (both cranial and spinal disease) boost to 55.8 Gy (or higher) ร่วมกับ concurrent และ adjuvant chemotherapy

ในผู้ป่วยเด็กที่อายุน้อยกว่า 3 ปี มักมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี และพบ leptomeningeal metastasis ได้บ่อยกว่า อาจสูงถึง 50% การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องคำนึงถึงการพัฒนาของระบบประสาทเป็นสำคัญ โดยทั่วไปจะให้ยาเคมีบำบัดไปก่อน เพื่อหลีกเลี่ยงการได้รับรังสีรักษาไปจนกว่าจะมีอายุเกิน 3 ปี แต่ในกรณีที่จำเป็นต้องให้รังสีรักษา ในปัจจุบันมีการศึกษาที่พยายามลดปริมาณรังสีของ CSI ให้ น้อยกว่า 24 Gy ทั้งนี้เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาว โดยเฉพาะเรื่อง cognitive function

Intracranial germ cell tumor (ICGCT)

มะเร็งกลุ่ม germ cell ในสมอง พบได้ 2-3% of all intracranial tumors และพบในคนเอเชียได้บ่อยกว่า [26] ตำแหน่งที่พบได้บ่อย คือ pineal region (70%) และ suprasella region (20%) หรืออาจพบได้ทั้งสองตำแหน่งพร้อมกัน นอกจากนี้ อาจพบในบริเวณอื่นๆ เช่น basal ganglia, thalamus และ fourth ventricle ได้ด้วย มะเร็ง ICGCT นี้พบได้ในเพศชายบ่อยกว่าเพศหญิงประมาณ 2 เท่า กลุ่มอายุที่พบบ่อยคือ 10-20 ปี (second decades)

ทางพยาธิวิทยา สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ germinomatous และ non-germinomatous tumor กลุ่ม germinoma เจริญมาจาก primordial germ cell ส่วนกลุ่ม non-germinoma เจริญมาจาก embryonal cell ซึ่งอาจเจริญไปเป็น embryonal carcinoma, choriocarcinoma, endodermal sinus tumor (Yolk sac tumor) หรือ teratoma ก็ได้ โดย germinoma จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่า non-germinoma เนื่องจาก germinoma เป็น radiosensitive และ chemosensitive มากกว่ากลุ่ม non-germinoma

WHO classification ได้แบ่งกลุ่ม germ cell tumor ตามลักษณะทางพยาธิวิทยา ดังนี้ [27]

1. Germinoma
2. Embryonal carcinoma
3. Yolk sac tumor
4. Choriocarcinoma
5. Teratoma
 - 5.1. Mature teratoma
 - 5.2. Immature teratoma
 - 5.3. Teratoma with malignant transformation
6. Mixed germ cell tumor

ในการวินิจฉัย อาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกาย ร่วมกับภาพถ่ายเอกซเรย์ MRI brain and whole spine และ CSF cytology เนื่องจาก germinoma และ non-germinoma มีโอกาส leptomeningeal dissemination ประมาณ 10% และ 10-15% ตามลำดับ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ blood test และ tumor markers โดย tumor marker ที่มีความสำคัญและช่วยในการวินิจฉัยโรค รวมทั้งบอก prognosis

ได้แก่ α -fetoprotein (AFP) ซึ่งเป็น yolk cell marker, β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) ซึ่งสร้างจาก trophoblastic tissue in the placenta และอาจพบได้ใน syncytiotrophoblastic form of germinoma ได้ด้วยแต่ในปริมาณน้อย และ placental alkaline phosphatase (PLAP) ซึ่งเป็น nonspecific germ cell tumor maker โดย tumor markers เหล่านี้สามารถตรวจพบได้ทั้งใน CSF และ serum และมีความแตกต่างกันในแต่ละโรค ดังแสดงในตารางที่ 1 [28]

ตารางที่ 1 Tumor markers in germ cell tumors

	AFP	β -HCG	PLAP
Germinoma (pure)	-	± (weak)	±
Germinoma (syncytiotrophoblast)	+	-	±
Embryonal carcinoma	±	±	±
Yolk sac tumor	++	±	±
Choriocarcinoma	-	++	±
Teratoma	-	-	±
Mixed germ cell tumor	++	++	±

Abbreviation: AFP= α -fetoprotein; β -HCG= β -human chorionic gonadotropin; PLAP= placental alkaline phosphatase

การรักษาประกอบด้วยหลายวิธี (multimodality treatment) ได้แก่

1. การผ่าตัด (surgery) ในกรณีของ germinoma ซึ่งเป็น radiosensitive tumor โดยมากใช้เพียงเพื่อการวินิจฉัย แต่ในกรณีของ non-germinoma การผ่าตัดเป็นสิ่งสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน mature teratoma

2. การฉายรังสี (radiotherapy) รังสีรักษาจัดเป็นการรักษาที่มีบทบาทสำคัญใน ICGCT โดยเทคนิคที่ใช้ใน localized disease ได้แก่ whole ventricular RT(WVRT) และ whole brain RT (WBRT) ส่วน craniospinal radiation (CSI) ใช้ในกรณีมี CSF seeding

3. ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ปัจจุบันยาเคมีบำบัดเข้ามามีบทบาทมากขึ้น โดย มีวัตถุประสงค์เพื่อลด treated volume และลด radiation dose เพื่อลดโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสี ยาเคมีบำบัดมีบทบาททั้งใน germinoma และ non-germinoma ชนิดของยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อย ได้แก่ etoposide (E), cisplatin (P) และ bleomycin (B)

Sawamura และคณะ ได้แบ่งผู้ป่วย ICGCT ตาม prognosis ออกเป็น 3 risk group ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Prognosis group ของ intracranial germ cell tumors [29]

Good prognosis	Mature teratoma Pure germinoma
Intermediate prognosis	Germinoma with syncytiotrophoblast Immature teratoma Mixed germ cell tumors consisting of germinoma with either mature or immature teratoma
Poor prognosis	Teratoma with malignant transformation Embryonal carcinoma Yolk-sac tumor Choriocarcinoma Mixed germ cell tumors including a component of embryonal carcinoma, yolk-sac tumor, choriocarcinoma, or teratoma with malignant transformation

การรักษา mature teratoma จะใช้การรักษาด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว ส่วนการรักษา germinoma และ non-germinoma ในผู้ป่วยเด็ก ในปัจจุบัน หลังการผ่าตัดจะเริ่มการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด ก่อน แล้วจึงตามด้วยการฉายรังสี โดยใน germinoma จะให้ปริมาณรังสี 21-24 Gy ที่ whole ventricle (WVRT) หรือ CSI ในกรณีที่มี CNS seeding แล้วตามด้วย boost ที่ tumor bed to 30-36 Gy หรือ 40-45 Gy ในกรณีที่มี residual tumor ในกรณีที่เป็น germinoma with syncytiotrophoblast จะ boost ที่ tumor bed ขึ้นไปถึง 50 Gy ส่วน non-germinoma นั้นจะได้ WVRT 21-24 Gy และ boost tumor bed ขึ้นไปถึง 50-54 Gy ส่วนในกรณีที่มี CNS seeding จะให้ CSI 30-36 Gy แล้ว boost tumor bed to 50-54 Gy และ boost spinal cord lesion 40-45 Gy แต่ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด (less than complete response) จะพิจารณา second look surgery เพื่อ remove residual tumor ซึ่งอาจจะเป็น mature teratoma ที่เหลืออยู่ ตามด้วย CSI และ more intensive chemotherapy เช่น high-dose chemotherapy with stem cell rescue

Wilms tumor (nephroblastoma)

Wilms tumor (WT) หรือ nephroblastoma เป็นโรคมะเร็งของระบบทางเดินปัสสาวะ (Genitourinary (GU) system) ที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก อุบัติการณ์ของโรคประมาณ 7 รายต่อประชากร 1 ล้านคน ต่อปี พบบ่อยในช่วงอายุ 3-4 ปี และอาจสัมพันธ์กับกลุ่มโรคทางพันธุกรรมบางอย่าง เช่น WAGR syndrome (WT; Aniridia; GU malformation เช่น cryptorchidism, hypospadias; mental Retardation), Denys-Drash syndrome (pseudohermaphroditism, mesangial sclerosis, renal failure, WT) และ Beckwith-Wiedemann syndrome (somatic gigantism, omphalocele, macroglossia, GU malformation, hypoglycemia, hemihypertrophy, WT) เป็นต้น

ความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบว่ามีความเกี่ยวข้องกับ WT ได้แก่ WT1 gene ซึ่งเป็น tumor suppressor gene ในสภาวะปกติ มีหน้าที่ควบคุม glomerular และ gonadal development WT1 gene อยู่บน chromosome 11p13 และพบในเด็กที่เป็น WAGR syndrome และ Denys-Drash syndrome ส่วนใน Beckwith-Wiedemann syndrome พบว่ามีความสัมพันธ์กับ WT2 gene บน chromosome 11p15.5 นอกจากนี้ จากการศึกษาล่าสุดของ National Wilms Tumor Study-5 (NWT5-5) พบว่าการมี loss of heterozygosity (LOH) ของ chromosome 16q และ 1p สัมพันธ์กับการเกิด relapse และ mortality rate ที่สูงขึ้นด้วย [30] ในปัจจุบันจึงมีการเสนอให้นำปัจจัยนี้มาช่วยพิจารณาเลือกแนวทางการรักษาด้วย

Clinical presentation

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ แต่ผู้ปกครองสังเกตเห็นว่าท้องบวมขึ้น (abdominal swelling) คลำได้ก้อนในท้อง (palpable abdominal mass) โดยมักจะเป็นการคลำได้โดยบังเอิญ เช่น ในขณะที่อาบน้ำให้เด็ก ลักษณะก้อนจะค่อนข้างแข็ง เรียบ ไม่เจ็บ บางรายอาจมีปัสสาวะเป็นเลือด (gross hematuria) ไข่อ่อนเพลีย การตรวจร่างกายอาจพบความดันโลหิตสูง และความผิดปกติทางพันธุกรรมอย่างอื่นร่วมด้วย (associated congenital anomalies) ดังได้กล่าวมาข้างต้น ผู้ป่วยประมาณ 80% จะมาพบแพทย์ในระยะต้น (early stage) ยังไม่มีการแพร่กระจาย ดังนั้นผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีการพยากรณ์ของโรคดี มีโอกาสหายขาดค่อนข้างสูง ซึ่งแตกต่างจากผู้ป่วย neuroblastoma ซึ่งประมาณ 70% จะมาพบแพทย์ในระยะที่โรคมีการแพร่กระจายไปแล้ว ทำให้โอกาสหายขาดค่อนข้างต่ำ

Spreading pattern

1. การกระจายทางระบบน้ำเหลือง (lymphatic spreading) ไปที่บริเวณต่อมน้ำเหลืองในช่องท้อง ซึ่งจากการศึกษาพบว่าการมีต่อมน้ำเหลืองเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญ คือ 2-year relapse-free survival (RFS) เท่ากับ 54% ในกลุ่มที่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง เทียบกับ 82% ในกลุ่มที่ไม่มีการลุกลามไปยังต่อมน้ำเหลือง [31]

2. การกระจายไปในช่องท้อง (intraperitoneal spreading) ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ทั้งก่อนการผ่าตัด จากก้อนมะเร็งทะลุ renal capsule ออกมาเอง และระหว่างการผ่าตัด (tumor spillage) หรือการตัดชิ้นเนื้อ (biopsy)

3. การกระจายไปตามกระแสเลือด (hematogenous spreading) ซึ่งอวัยวะที่มีการแพร่กระจายได้มากที่สุด ได้แก่ ปอด (ประมาณ 80%) รองลงมาคือ ตับ (ประมาณ 20%)

Investigation

1. Routine blood chemistry เช่น CBC UA, BUN/Cr, SGOT, SGPT, Alkaline phosphatase

2. Radiographic studies

- Plain Abdomen พบว่าใน WT จะพบ abnormal calcification บริเวณ flank ได้ประมาณ 5-10% ในขณะที่ neuroblastoma จะพบ abnormal calcification ได้ประมาณ 60-70%

- Intravenous Pyelography (IVP) เป็นการตรวจโดยการฉีดสารทึบรังสี (contrast media) ทางเส้นเลือดดำ จากนั้นสารนี้จะถูกขับออกทางไต ซึ่งทำให้สามารถมองเห็นไตและการทำงานของไตได้จากฟิล์มเอกซเรย์ ใน WT จะพบว่ามีรูปร่างของ pelvicaliceal system จากการกดเบียดจากก้อนภายในไต ในขณะที่ neuroblastoma จะพบการกดเบียดของก้อนที่อยู่นอกขอบเขตของไต นอกจากนี้การทำ IVP จะช่วยบอกการทำงานของไตด้านตรงข้าม ในกรณีที่จะต้องตัดไตออกด้วย ในปัจจุบันการตรวจนี้ลดลง เพราะการทำ CT whole abdomen จะช่วยบอกการทำงานของไต และบอกขนาดและการลุกลามของก้อนได้ดีกว่า

- Ultrasonography เพื่อบอกขนาด ตำแหน่งและ consistency ของก้อนและช่วยดู small foci ในไตด้านตรงข้าม รวมถึง tumor ใน IVC

- CT abdomen เป็นการตรวจที่ noninvasive และเป็นมาตรฐานในปัจจุบัน และสามารถบอกตำแหน่ง ขนาด และการลุกลามของโรค รวมทั้งต่อมน้ำเหลืองในช่องท้อง ได้ชัดเจนกว่า IVP และ USG ดังแสดงในภาพที่ 6



(a)



(b)

ภาพที่ 6 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ของผู้ป่วย Wilms tumor (a) axial view (b) coronal view

- MRI abdomen สามารถบอก renal origin และ vascular extension ของก้อนมะเร็งได้ดีกว่า CT scan

- Chest x-ray เพื่อตรวจดูว่ามีการแพร่กระจายของโรคไปที่ปอดหรือไม่ หากพบความผิดปกติ ควรทำ CT Chest ซึ่งสามารถตรวจก้อนในปอดที่มีขนาดเล็ก ๆ ได้ดีกว่า Chest x-ray

- กาดตรวจทางภาพวินิจฉัยอื่น ๆ เช่น bone Survey หรือ bone scan และ MRI brain ใน clear cell sarcoma (CCSK), rhabdoid tumor (RTK) เป็นต้น

Prognostic factors

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค แบ่งออกเป็น

1. ปัจจัยด้านผู้ป่วย (patient-related factor) ได้แก่ อายุ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 2 ปี จะมีการพยากรณ์โรคที่ดี
2. ปัจจัยด้านตัวโรค (disease-related factor) ได้แก่ stage, histology, tumor weight (550 g)/ volume (500 ml) และ loss of heterozygosity at chromosome (LOH) 1p and 16q
3. ปัจจัยด้านการรักษา (treatment-related factor) ได้แก่ responsive to initial chemotherapy และ rapidity of lung nodule response

Histologic classification

สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่

1. Favorable histology (FH) พบประมาณ 88% และการพยากรณ์โรคดีกว่า
2. Unfavorable histology (UH) พบประมาณ 12%
 - 2.1 Anaplastic tumors
 - 2.2 Sarcomatous Group
 - 2.2.1 Clear cell sarcoma of the kidney (CCSK)
 - 2.2.2 Malignant rhabdoid tumor of the kidney (RTK)

Staging

การแบ่งระยะของ WT โดยใช้ลักษณะทางกายวิภาค (anatomical extent) มี 2 แบบ ได้แก่ prechemotherapy, surgical-based system โดย National Wilms Tumor Study Group (NMTSG) และ Children's Oncology Group (COG) และ postchemotherapy-based system โดย International Society of Pediatric Oncology (SIOP) ดังตารางที่ 3 [32-35]

ตารางที่ 3 Staging system of Wilms' tumor, Rhabdoid tumor, Clear cell sarcoma of the kidney

Stage	prechemotherapy, surgical-based system		postchemotherapy-based system
	NWTSG	COG	SIOP
I	Tumor is limited to the kidney and completely excised	Tumor is limited to the kidney and completely excised	Tumor limited to kidney or surrounded with fibrous pseudocapsule if outside of the normal contours of the kidney, the renal capsule or pseudocapsule maybe infiltrated with the tumor, but it does not reach the outer surface, and is completely resected (clear resection margin)
	Tumor was not ruptured before/ during removal	Renal capsule intact, not penetrate by tumor	Tumor may be protruding (bulging) into the pelvic system and dipping into the ureter, but it is not infiltrate their walls
	The vessels of the renal sinus are not involved beyond 2 mm	No invasion of veins or lymphatics of renal sinus	The vessels of the renal sinus are not involved, but intrarenal vessel involvement may be present
	There is no residual tumor apparent beyond the margins of excision	Negative margin	
		No prior biopsy	Fine needle aspiration (FNA) or percutaneous core needle biopsy (tru-cut) do not upstage the tumor.
		No nodal or hematogenous metastasis	The presence of necrotic tumor or chemotherapy-induced changes in the renal sinus/hilus fat and/or outside of the kidney should not be regarded as the reason for upstaging the tumor.

prechemotherapy, surgical-based system		postchemotherapy-based system	
Stage	NWTSG	COG	SIOP
II	Tumor extends beyond the kidney but is completely excised	Tumor extends beyond the kidney but is completely excised	Tumor extends beyond kidney or penetrates through the renal capsule and/or fibrous pseudocapsule into perirenal fat but is completely resected (clear resected margin)
	No residual tumor is apparent at or beyond the margin of excision	Negative margins	
	Tumor thrombus in the vessels outside the kidney is removed en bloc with the tumor	Tumor in lymphatics or veins of renal sinus	Tumor infiltrates the renal sinus and/or invades blood and lymphatic vessels outside the renal parenchyma but it is completely resected
		Tumor in renal vein with margin not involved	Tumor infiltrates adjacent organs or vena cava but is completely resected
		No nodal or hematogenous metastasis	
III	Residual tumor confined to abdomen	Residual tumor or nonhematogenous metastasis confined to abdomen	
	Lymph nodes in the renal hilum, periaortic chains, or beyond	Involved abdominal nodes	Any abdominal lymph nodes are involved
	Diffuse peritoneal contamination by the tumor	Peritoneal contamination or tumor implant	Tumor has penetrated through the peritoneal surface
	Implants are found in the peritoneal surfaces		Tumor implants are found on the peritoneal surface
	Tumor is not completely resectable because of local infiltration into vital structures	Gross residual tumor in the abdomen	Incomplete excision of the tumor which extends beyond resection margins (gross or microscopic tumor remains postoperatively)

		prechemotherapy, surgical-based system		postchemotherapy-based system	
Stage	NWTSG	COG		SIOP	
III	Tumor extends beyond the surgical margin either microscopically or grossly	Resection margins involved by tumor or transection of tumor during resection (i.e. piecemeal excision of tumor)		Tumor thrombi present at resection margins of vessels or ureter, transected or removed piecemeal by surgeon	
		Biopsy of tumor (including FNA) prior to removal of kidney		Tumor has surgically biopsied (wedge biopsy) prior to preoperative chemotherapy or surgery	
		Tumor spillage of any degree occurring before or during surgery		Tumor rupture before or intraoperatively (irrespective of other criteria of staging)	
				The presence of necrotic tumor or chemotherapy-induced changes in a lymph node or at the resection margins should be regarded as stage III	
IV	Presence of hematogenous metastases or metastases to distant lymph nodes	Hematogenous metastases or spread beyond abdomen		Hematogenous metastases or spread beyond abdomen	
V	Bilateral renal involvement at the time of initial diagnosis	Bilateral renal tumors		Bilateral renal tumors	
Each side's tumor should be substaged separately according to the above criteria					

Treatment

การผ่าตัด

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักใน Wilms tumor โดยอาจผ่าตัดก่อนให้ยาเคมีบำบัด ตามแนวทางของ NWTSG และ COG หรือหลังจากให้ยาเคมีบำบัดตามแนวทางของ SIOP ซึ่งทั้งสองวิธีให้ผลการรักษาที่ดี เช่นเดียวกัน โดยมีข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน กล่าวคือ การผ่าตัดก่อน ให้ยาเคมีบำบัด จะ ทำให้สามารถวินิจฉัยโรค histologic subtype และ tumor extent ได้อย่างแม่นยำ รวมทั้งยังสามารถศึกษา tumor molecular biology ได้ด้วย ส่วนการผ่าตัดหลังจากให้ยาเคมีบำบัดนั้น พบว่ามีผู้ป่วยบางส่วน (5%) ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดไป แต่ผลชิ้นเนื้อกลับพบว่าไม่ใช่ Wilms' tumor [36] อย่างไรก็ตาม การให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดก็มีประโยชน์ คือช่วยลด tumor volume และลดโอกาสการเกิด tumor spillage ซึ่งจัดเป็นการ downstaging และอาจลดโอกาสที่จะต้องมาฉายรังสีได้

โดยทั่วไป การผ่าตัดจะทำเป็น nephrectomy with en bloc tumor resection และตรวจดูต่อมน้ำเหลืองบริเวณข้างเคียง ตับ และไตด้านตรงข้ามร่วมด้วย โดยระมัดระวังไม่ให้มีการแตกของก้อน (completely excised without spillage) การผ่าตัดทางช่องท้องด้วยวิธี transabdominal, transperitoneal incision จะทำให้สามารถเลาะต่อมน้ำเหลืองและตรวจสอบการลุกลามของโรคในช่องท้องได้ดี รวมทั้งสามารถ biopsy บริเวณที่สงสัยมาตรวจได้ แต่ควรหลีกเลี่ยงการเกิด tumor spillage ระหว่างการผ่าตัด เนื่องจากจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด local abdominal recurrence และให้ผลการรักษาที่ไม่ดี ผลข้างเคียงจากการผ่าตัดที่พบได้ ได้แก่ bowel obstruction, extensive hemorrhage, wound infection และ extensive vascular injury เป็นต้น ส่วนการผ่าตัดโดยทำ partial nephrectomy นั้น สามารถทำได้ในกรณีที่เป็น non-metastatic, unilateral Wilms tumors ที่มีลักษณะดังต่อไปนี้ tumor involved one pole or less than one third of kidney, functioning kidney, no tumor involvement of the collecting system and renal vein และ clear resection margin และอาจพิจารณาในรายที่เป็น stage V (bilateral Wilms' tumor)

ยาเคมีบำบัด

Wilms' tumor เป็นมะเร็งที่มีการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดดีมาก ยาเคมีบำบัดที่ใช้ส่วนใหญ่ ได้แก่ Vincristine, Dactinomycin และ Doxorubicin ซึ่งการบริหารยาจะมีความแตกต่างกันในชนิดและระยะเวลา แนวทางในการพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดและการฉายรังสีของ NWTSG และ COG แสดงในตารางที่ 4 [37]

ตารางที่ 4 Children's Oncology Group Renal Tumor Study:
Treatment of renal tumors according to tumor risk stratification

Tumor risk classification		Multimodality treatment		
Stage	Tumor characteristics	Surgery	Radiation	chemotherapy
Very low-risk FH				
I	<2 y, <550 g	Nephrectomy	-	-
Low-risk FH				
I	≥2 y, ≥550 g	Nephrectomy	-	Regimen EE4A
II	≥2 y, No LOH	Nephrectomy	-	Regimen EE4A
Standard-risk FH				
I, II	LOH	Nephrectomy	-	Regimen DD4A
III	No LOH	Nephrectomy	RT	Regimen DD4A
IV	Rapid responders*, no LOH	Nephrectomy	RT	Regimen DD4A
			No WLI	
Higher-risk FH				
III	LOH	Nephrectomy	RT	Regimen M
IV	Slow responders and non-pulmonary metastasis, LOH	Nephrectomy	RT	Regimen M
			WLI	
Higher-risk UH				
I-IV	focal anaplasia	Nephrectomy	RT	Regimen DD4A
I	diffuse anaplasia	Nephrectomy	RT	Regimen DD4A
I-III	CCSK	Nephrectomy	RT	Regimen I
II-IV	diffuse anaplasia	Nephrectomy	RT	Regimen UH1
IV	CCSK	Nephrectomy	RT	Regimen UH1
I-IV	RTK	Nephrectomy	RT	Regimen UH1

Abbreviation: FH=favorable histology; UH=unfavorable histology; CCSK=clear cell sarcoma of kidney; RTK=rhabdoid tumor of kidney; LOH=loss of heterozygosity at 1p and 16q; RT=flank or abdominal RT +/- RT to metastatic site if present ; WLI=whole-lung irradiation; regimen EE4A=vincristine/dactinomycin; regimen DD4A=vincristine/dactinomycin/doxorubicin (VAD); regimen M=VAD/cyclophosphamide/etoposide (VADCyE); regimen I=alternating VDCy/CyE; regimen UH1=alternating VDCy/CyC[carboplatin]E

*Rapid responders = rapid responders of lung metastasis at week 6 with regimen DD4A

ในบางกรณีอาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (preoperative chemotherapy) [38] หากมีลักษณะดังต่อไปนี้

- Occurrence of Wilms tumor in a solitary kidney
- Bilateral Wilms tumor
- Tumor in a horseshoe kidney
- Tumor thrombus in the inferior vena cava (IVC) above the level of the hepatic veins
- Respiratory distress resulting from the presence of extensive metastatic tumor

รังสีรักษา

Wilms tumor เป็นมะเร็งที่มีการเจริญมาจากเซลล์ตัวอ่อน จึงตอบสนองดีต่อรังสีรักษา ข้อบ่งชี้ในการฉายแสงขึ้นกับระยะของโรคและลักษณะทาง histology ดังนั้นการให้รังสีรักษาจึงมักให้เป็นการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด (postoperative adjuvant radiotherapy) เพื่อหวังผลเพิ่มอัตราการควบคุมโรคบริเวณก้อนและในช่องท้อง โดยพิจารณาให้ปริมาณรังสีตามชนิดและระยะของโรค ดังตารางที่ 5 [37] ส่วนการให้รังสีรักษาก่อนผ่าตัด (preoperative radiation therapy [RT]) มีที่ใช้น้อยกว่า เนื่องจากยังไม่ทราบผลขึ้นเนื้อและระยะของโรคที่แน่นอน โดยทั่วไปจะพิจารณาให้ preoperative RT ใน case ที่เป็น unresectable tumor เพื่อให้ก้อนยุบลงและเพิ่มโอกาสในการผ่าตัดได้

การฉายรังสีควรเริ่มภายใน 9 วันหลังการผ่าตัด (postoperative day 9) เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า หากเริ่มการฉายรังสีหลังจาก 10 วันแล้ว พบมี flank and abdominal recurrence สูงขึ้น โดยเฉพาะในกรณี unfavorable histology แต่สำหรับ favorable histology Wilms' tumor อาจเริ่มภายใน 14 วันได้

ตารางที่ 5 Children's Oncology Group Renal Tumor Study: Radiation therapy guidelines

Tumor stage and histology	RT field	RT dose	
		Age >12 mo	Age ≤12 mo
I-II FH	-	-	-
III FH, I-III focal anaplasia	Flank*	10.8 Gy	
I-II diffuse anaplasia, I-III CCSK	Flank*	10.8 Gy	
III diffuse anaplasia, I-III RTK	Flank*	19.8 Gy	10.8 Gy
Recurrent abdominal WT	Flank (boost)	21.6 Gy (9Gy)	12.6-18 Gy
Lung metastasis (FH)	WLI [†]	12 Gy/8Fx	
Lung metastasis (UH)	WLI	12 Gy/8Fx	
Brain metastasis	WBRT	30.6 Gy/17Fx	
	WBRT + boost	21.6 Gy + (IMRT/SRS) 10.8 Gy	
Liver metastasis	Whole liver	19.8 Gy/11Fx	
Bone metastasis	Lesion + 3-cm margin	25.2 Gy	
Unresectable LN metastasis	Gross LN	19.8 Gy	

Abbreviation: FH=favorable histology; UH=unfavorable histology; CCSK=clear cell sarcoma of kidney; RTK=rhabdoid tumor of kidney; WT=Wilms'Tumor; RT=Radiation Therapy; LN=lymph node; WLI=whole-lung irradiation; WBRT=whole brain radiation; IMRT=intensity-modulated radiotherapy; SRS=stereotactic radiotherapy

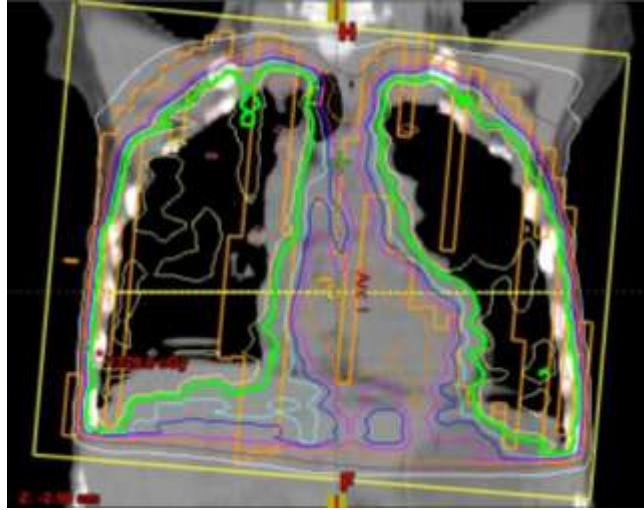
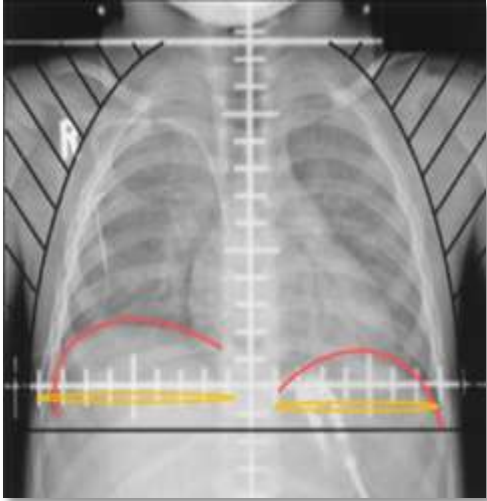
*Consider whole abdominal irradiation (WAI) if diffuse tumor spillage, preoperative or intraperitoneal tumor rupture, peritoneal tumor seeding, or hemorrhagic or cytology positive ascites. WAI dose for infant ≤12 months is not to exceed 10 Gy.

[†]COG protocol is studying the possibility of eliminating WLI in children with lung metastasis who are rapid responders (complete response of lung metastasis after three-drug chemotherapy on CT scans at week 6)



ภาพที่ 8 ขอบเขตการฉายรังสี whole abdomen ในผู้ป่วย Wilms tumor ด้วยเทคนิค 2 มิติ

3. Whole lung RT พิจารณาฉายใน stage IV lung metastasis โดยต้องให้ครอบคลุมปอดทั้งสองข้าง โดยขอบบนอยู่เหนือ clavicle เพื่อคลุมซี่ปอด ลงไปจนถึงระดับของกระดูกสันหลัง L1 เพื่อคลุม anterior and posterior costophrenic angles + 1-cm margin และ shield บริเวณ shoulder girdle ดังภาพที่ 9 และหากจำเป็นต้องฉาย flank RT หรือ abdominal RT ด้วย ควรฉายใน 1 treatment portal



ภาพที่ 9 ขอบเขตการฉายรังสี whole lung ในผู้ป่วย Wilms tumor with lung metastasis ด้วยเทคนิค 2 มิติ (a) และ VMAT (volumetric arc radiotherapy) (b)

การฉายรังสีในเด็ก โดยมากพิจารณาใช้ ปริมาณรังสีต่อครั้งค่อนข้างน้อย เช่น 1.5-1.8 Gy/Fx/day โดยเฉพาะกรณีฉายเป็นบริเวณกว้าง เช่น WAI, WLI สิ่งที่ต้องระวังเสมอคือปริมาณรังสีที่ไตในด้านตรงข้าม และปริมาณรังสีที่ตับได้รับโดยทั่วไปเราจะกำหนดให้ มากกว่า 1/3 ของไต ด้านตรงข้ามจะต้องได้รับปริมาณรังสีไม่เกิน 14.4 Gy และมากกว่าครึ่งหนึ่งของตับที่ปกติ จะต้องได้รับปริมาณรังสีไม่เกิน 19.8 Gy

Late effects of treatment

การรักษา Wilms' tumor ในปัจจุบัน มีอัตราการรอดชีวิตสูงถึง 90% ดังนั้นการพิจารณาการรักษา นอกจากเพื่อหายขาดจากโรคแล้ว ยังต้องคำนึงผลข้างเคียงในระยะยาวที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยเด็กเหล่านี้ด้วย ผลข้างเคียงจากการรักษาที่สำคัญ ได้แก่

- ภาวะกระดูกสันหลังคด (scoliosis) พบว่าสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ vertebrae ได้รับ กล่าวคือ อุบัติการณ์การเกิด scoliosis เท่ากับ 8%, 46% และ 63% ในผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสี 10-12 Gy, 12.1-23.9 Gy และ 24-40 Gy ตามลำดับ [39] อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการใช้ปริมาณรังสีที่ลดลง และ radiation field ครอบคลุม entire vertebrae ดังนั้นจึงพบว่าอุบัติการณ์ scoliosis ลดลง

- ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) จากการรวบรวมข้อมูลของการศึกษา NWTSG-1 ถึง NWTSG-4 พบได้ประมาณ 4.4%-17.4% ที่ 20 ปีหลังจากการรักษาด้วย doxorubicin

- ภาวะผิดปกติของการตั้งครรภ์ ที่พบบ่อยได้แก่ infertility, malposition of the fetus, premature labor โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากได้ radiation dose มากกว่า 25 Gy

– ภาวะไตวาย (end-stage renal disease, ESRD) โดยทั่วไปพบน้อย คือประมาณ 0.6% ที่ 20 ปีภายหลังการรักษา Wilms' tumor แต่พบมากในผู้ป่วยที่มีโรคทางพันธุกรรมอื่นๆร่วมด้วย เช่น Denys-Drash syndrome พบอุบัติการณ์ของ ESRD ได้สูงถึง 74% และ WAGR syndrome พบได้ 36% เป็นต้น

– การเกิดโรคมะเร็งที่สอง (second malignant neoplasm, SMP) จากข้อมูล NWTSG พบอุบัติการณ์การเกิด second malignant neoplasm ในผู้ป่วย Wilms' tumor ที่ 15 ปี เท่ากับ 1.6% โดยปัจจัยเสี่ยงได้แก่ การฉายรังสี การได้รับยาเคมีบำบัดชนิด doxorubicin และการได้รับการรักษาภายหลังจาก relapse จากการศึกษา British Cancer Survivor Study พบอุบัติการณ์ของ SMP ที่อายุ 30, 40 และ 50 ปี เท่ากับ 2%, 7% และ 12% ตามลำดับ [40] สอดคล้องกับการศึกษาของ Breslow และคณะ ซึ่งพบอุบัติการณ์ของ SMP เท่ากับ 6.7% ที่อายุ 40 ปี โดยพบทั้ง solid tumor และ leukemia [41]

Stage V (Bilateral Renal Involvement)

ในอดีต การรักษา Wilms' tumor ในระยะนี้จะตัดไตด้านที่เป็นมากกว่าออก ส่วนด้านที่เป็นน้อยกว่าจะพิจารณาตัดเฉพาะก้อนเนื้อออก แต่ต่อมาพบว่าการตัดไตออก ทำให้มีโอกาสเกิดไตวาย (renal failure) ได้สูง ดังนั้นแนวโน้มการรักษาในปัจจุบันจะพยายามเก็บเนื้อไตปกติไว้ให้มากที่สุด เพื่อลดโอกาสในการเกิดไตวาย การรักษาจะเริ่มจากการผ่าตัด ครั้งแรกเข้าไปตัดชิ้นเนื้อจากไตทั้ง 2 ข้างมาตรวจ รวมทั้งต่อมน้ำเหลืองบริเวณใกล้เคียง หลังการผ่าตัดจะให้ combination chemotherapy (Vincristine + Dactinomycin) แล้วตามด้วยการผ่าตัดครั้งที่ 2 (second look operation) เพื่อตัด tumor ที่เหลือออกให้หมด โดยเก็บเนื้อไตส่วนดีทั้ง 2 ข้างไว้ให้มากที่สุด การให้ยาเคมีบำบัดและรังสีรักษาหลัง second look operation ขึ้นกับการตอบสนองต่อการรักษาในช่วงแรก จากการศึกษาพบว่าประมาณ 10% ของผู้ป่วยที่มี bilateral tumor เป็น unfavorable histology ซึ่งควรจะให้ aggressive chemotherapy and radiotherapy

Neuroblastoma

Neuroblastoma (NB) เป็นมะเร็งที่พบได้บ่อยเป็นอันดับ 3 ของมะเร็งในเด็ก ช่วงอายุที่พบบ่อย (median age) คือ 2 ปี และพบประมาณครึ่งหนึ่งของมะเร็งที่พบในเด็กอายุน้อยกว่า 1 เดือน จากสถิติของประเทศสหรัฐอเมริกา คาดว่ามีผู้ป่วยโรค NB ในเด็กตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 14 ปี ประมาณ 7% [1]

เนื่องจากโอกาสในการรักษาให้หายขาดสูงหากตรวจพบโรคในระยะต้นๆ จึงมีการเสนอแนวทางการตรวจคัดกรอง (screening) neuroblastoma ในเด็กทารก โดยตรวจหาระดับของ catecholamine metabolites ในปัสสาวะ (urine vanillylmandelic acid [VMA] และ homovanillic acid [HVA]) แต่จากการศึกษาของประเทศญี่ปุ่น อเมริกา และยุโรป พบว่าการตรวจคัดกรองไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตจากโรค NB [42-44] และพบว่าผู้ป่วย neuroblastoma ที่วินิจฉัยได้จากการทำ screening เป็นผู้ป่วยที่มี favorable characteristics และอาจไม่มีอาการแสดงของโรค เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี spontaneous regression ของตัวเนื้องอกได้เอง ในขณะที่เดียวกันพบว่า อุบัติการณ์ของ advanced stage neuroblastoma ไม่ได้ลดน้อยลง

Neuroblastoma เป็นเนื้องอกของ sympathetic ganglia โดยมีเซลล์ต้นกำเนิดมาจาก primitive neural crest cell สามารถพบในตำแหน่งใดก็ได้ตามแนวของ sympathetic nervous system ตำแหน่งที่พบบ่อยที่สุด คือ ต่อมหมวกไตชั้นใน (adrenal medulla) 30-40% รองลงมาเป็น paraspinal ganglia in abdomen/ pelvis 25%, thoracic 15% และ head and neck 5% ตามลำดับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ (70%) มักพบมี metastatic disease ตั้งแต่แรก ตำแหน่งที่พบการกระจายของโรคบ่อยได้แก่ lymph node, bone, bone marrow, skin or subcutaneous tissue และ liver

สาเหตุพบว่ามีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของโครโมโซมคู่ที่ 1 และ 17 โดย 70% ของผู้ป่วยพบมี deletion ของ shortarm ของโครโมโซมคู่ที่ 1 และ 20% ของผู้ป่วย พบมี deletion ของ longarm ของโครโมโซมคู่ที่ 1, 17 ในปัจจุบันพบว่า MYCN (*N-myc*) gene ซึ่งเป็น proto-oncogene บนโครโมโซมคู่ที่ 2 มีผลต่อการพยากรณ์โรคมาก คือในผู้ป่วยที่มี *N-myc* amplification พบมีอัตราการรอดชีวิตเพียง 5% และยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับ multidrug-resistant gene ด้วย จึงมีการนำ *N-myc* มาร่วมพิจารณาแนวทางการรักษาด้วย

Clinical presentation

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการปวด (pain) โดยอาจมีสาเหตุจาก local invasion ของ primary tumor หรือจาก metastasis to bone, liver, bone marrow อาการ constitutional symptoms เช่น ไข้ (fever), เบื่ออาหาร (anorexia), น้ำหนักลด (weight loss), เมื่อยล้า (malaise) และโตช้า (failure to thrive) และอาจพบอาการและอาการแสดงจาก catecholamine production เช่น flushing, headache, tachycardia ในกรณีที่โรคอยู่ที่บริเวณเส้นประสาท อาการแสดงนำมักเป็นอาการของเส้นประสาทกลุ่มนั้นๆ เช่น Horner's syndrome, paralysis จาก spinal cord compression (dumbbell tumor) หากมีการแพร่กระจายไปยัง

อวัยวะอื่นๆ มักมีอาการและอาการแสดงของอวัยวะนั้นๆ ปรากฏ เช่น blueberry muffin sign จาก skin metastasis, respiratory distress จาก hepatomegaly และ proptosis, ecchymosis จาก orbital metastasis เป็นต้น

Histopathology

Neuroblastoma เป็นเนื้องอกในกลุ่ม small round blue cell tumor ในเด็ก แบ่งลักษณะทาง pathology ตาม maturation ของเซลล์เป็น 3 ชนิด คือ

1. Neuroblastoma เป็น cell type ที่มี maturation ของเซลล์น้อยที่สุด พบลักษณะพิเศษ คือ Homer Wright rosettes และย้อม immunohistochemistry (IHC) ติดสี neuron-specific enolase (NSE), synaptophysin และ chomogranin A แต่จะไม่ติดสี muscle and leukocyte common antigen

2. Ganglioneuroblastoma

3. Ganglioneuroma เป็น cell type ที่มี maturation ของเซลล์มากที่สุด

พบว่าผู้ป่วย neuroblastoma บางราย โดยเฉพาะในรายที่อายุน้อยๆ หรือ infant และเป็น stage IV-S คือมี limited involvement ของ primary tumor ร่วมกับมีการแพร่กระจายของโรคไป skin, liver และ/หรือ bone marrow เท่านั้น อาจมี spontaneous regression ของ tumor ได้เอง โดย neuroblast cell จะ mature ไปเป็น ganglioneuroma โดยไม่ต้องรักษาหรือเพียงแต่รักษาเมื่อผู้ป่วยมีอาการ โดยการใช้เคมีบำบัดหรือรังสีรักษาปริมาณน้อยๆ

นอกจากนี้ เนื่องจากลักษณะทาง molecular biology มีผลต่อการโรค จึงได้มีการแบ่ง grading system โดย shimada และคณะ โดยดูลักษณะทาง histology ร่วมกับอายุของคนไข้ แบ่งคนไข้เป็น favorable และ unfavorable prognostic groups ดังตารางที่ 6 [45]

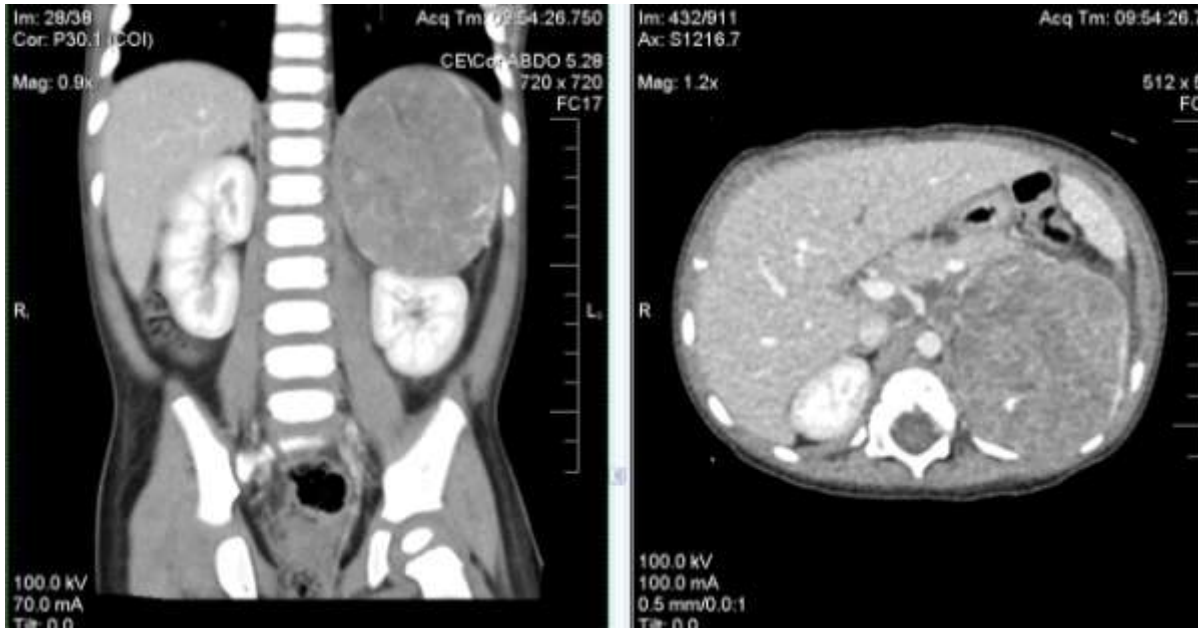
ตารางที่ 6 International Neuroblastoma Pathology Classification

Category and subtype	Prognostic group
Neuroblastoma (Schwannian stroma-poor)	FH and UH subgroups, based on the combination of age, grade of neuroblastic differentiation, and
Undifferentiated	
Poorly differentiated	
Differentiating	MKI class
Ganglioneuroblastoma, intermixed (Schwannian stroma-rich)	FH
Ganglioneuroma (Schwannian stroma-dominant)	FH
Maturing	
Mature	
Ganglioneuroblastoma, nodular (Schwannian stroma-rich/stroma-dominant and stroma-poor)	UH

Abbreviation: FH=favorable Shimada histology; UH=unfavorable Shimada histology; MKI=mitosis-karyorrhexis index.

Diagnostic Workup

1. Blood chemistry ได้แก่ CBC, BUN, Cr, electrolyte, liver function test (LFT)
2. Plain radiograph ใน plain film ของ abdomen อาจพบลักษณะเป็น calcified mass ในท้องซึ่งใน neuroblastoma พบลักษณะ intrinsic speckled calcifications ได้สูงถึง 85% ในขณะที่ใน Wilms' tumor จะไม่ค่อยพบ calcification (10%) และใน Chest x-ray อาจพบ intrathoracic mass ใน posterior mediastinum ได้
3. Intravenous pyelography (IVP) เพื่อแยก neuroblastoma กับ Wilms' tumor โดยที่ neuroblastoma เป็นก้อนใน adrenal medulla ซึ่งเป็น structure ที่อยู่นอกไตจะกดเบียด pelvicalyceal system แบบ extrinsic pressure ในขณะที่ Wilms' tumor เป็นก้อนในไต จะทำให้มี distortion ของ pelvicalyceal system แบบ intrinsic pressure
4. Computerized Tomography (CT) และ/หรือ Magnetic Resonance Imaging (MRI) เพื่อดูขนาด ตำแหน่ง และขอบเขตของก้อน tumor โดยเฉพาะ MRI สามารถประเมิน tumor extent ได้ดีกว่า ได้แก่ blood vessel encasement, intraspinal extension (dumbbell tumors), diffuse hepatic replacement และ bone marrow involvement ดังภาพที่ 10



ภาพที่ 10 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (MRI) ของผู้ป่วย neuroblastoma

5. Bone marrow examination เป็นการตรวจที่จำเป็นใน neuroblastoma เพราะไขกระดูกเป็นตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายของโรคไปได้บ่อย โดยลักษณะของเซลล์จะพบเป็น small round cell โดยมีมีการเรียงตัวเป็นกลุ่ม (pseudorosettes)

6. Urine VMA และ HVA เพื่อตรวจ urine catecholamine level

7. Bone scan และ/หรือ Bone survey เพื่อดูว่ามีการแพร่กระจายของโรคไปที่กระดูกหรือไม่

8. MIBG scan (I131-metaiodo benzylguanidine) เพื่อดู all metastatic site พบว่ามี sensitivity ถึง 90% MIBG เป็น norepinephrine analog ซึ่งจะถูก absorb และ store ใน NB tissue เมื่อนำมา label ด้วย radioactive iodine จะใช้เพื่อ imaging ซึ่งพบว่าบางครั้งจะสามารถแสดงตำแหน่งของรอยโรคที่ไม่สามารถตรวจพบด้วยเทคนิคอื่นๆได้ นอกจากนั้น มีรายงานการศึกษา โดยการใช้ MIBG-I131 ในการรักษา neuroblastoma เนื่องจากสาร MIBG นั้นจะจับกับ NB tissue ทำให้เซลล์มะเร็งได้รับรังสีจาก I-131 ด้วย โดยมีรายงานเปรียบเทียบการตอบสนองของโรคและสามารถช่วยบรรเทาอาการได้ [46]

9. Liver scan

10. Serum Neurone Specific Enolase (NSE), chromotogranin, LDH

11. Molecular biology ได้แก่ DNA index, *N-Myc* (protooncogene) amplification, chromosome 1p deletion

Prognostic factor

1. Age ในผู้ป่วยที่อายุน้อย prognosis จะดีกว่า
2. Stage
3. Histopathology, degree of maturation กล่าวคือ ganglioneuroma จะมี prognosis ดีกว่า ganglioneuroblastoma ซึ่งจะดีกว่า Neuroblastoma เพราะ maturation และ differentiation ของเซลล์จะน้อยลงตามลำดับ
4. Site of tumor
5. Biologic marker มีหลายชนิด เช่น การเพิ่มสูงของระดับ serum ferritin, NSE (Neuron-Specific Enolase), serum LDH และ level of VMA, HVA จะมีการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดี, DNA ploidy พบว่า hyperdiploid tumor DNA จะมีการพยากรณ์โรคดี, *N-Myc* oncogene amplification จะมีการพยากรณ์โรคแย่กว่า ตลอดจนระดับของ P-glycoprotein ซึ่งเป็น protein จาก Multidrug-resistant gene ซึ่งจะทำให้มีผลการรักษาที่ไม่ดี

Staging system

ตารางที่ 7 Staging systems of neuroblastoma

Evans and D'Angio	Pediatric Oncology Group	International staging system (INSS)
<p>Stage I Tumor confined to the organ or structure of origin</p>	<p>Stage A Complete gross resection of primary tumor, with or without microscopic residual; intracavitary lymph nodes, not adhered to and removed with primary (nodes adhered to or within tumor resection may be positive for tumor without upstaging patient to Stage C); If primary in abdomen or pelvis, liver is histologically free of tumor.</p>	<p>Stage I Localized tumor confined to the area of origin; complete gross excision, with or without microscopic residual disease; identifiable ipsilateral and contralateral lymph nodes negative microscopically.</p>
<p>Stage II Tumors extending in continuity beyond the organ or structure of origin but not crossing the midline; Regional lymph nodes on the ipsilateral side may be involved*</p>	<p>Stage B Grossly unresected primary tumor; nodes and liver same as Stage A</p>	<p>Stage II A Unilateral tumor with incomplete gross excision; identifiable ipsilateral and contralateral lymph node negative microscopically.</p> <hr/> <p>Stage II B Unilateral tumor with complete or incomplete gross excision; with positive ipsilateral regional lymph nodes; identifiable contralateral lymph nodes negative microscopically.</p>

Evans and D'Angio	Pediatric Oncology Group	International staging system (INSS)
<p>Stage III</p> <p>Tumors extending in continuity beyond the midline; Regional lymph node groups may be involved bilaterally</p>	<p>Stage C</p> <p>Complete or incomplete resection of primary; intracavitary nodes not adherent to primary histologically positive for tumor; liver as in Stage A</p>	<p>Stage III</p> <p>Tumor infiltrating across the midline with or without regional lymph nodes involvement; or unilateral tumor with contralateral regional lymph nodes involvement; or midline tumor with bilateral regional lymph nodes involvement.</p>
<p>Stage IV</p> <p>Remote disease involving skeleton, organs, soft tissues, or distant lymph node groups</p>	<p>Stage D</p> <p>Any dissemination of disease beyond intracavitary nodes (iextracavitary nodes, liver, skin, bone marrow, bone)</p>	<p>Stage IV</p> <p>Dissemination of tumor to distant lymph node, bone, bone marrow, liver, and or other organs (except as defined in stage IVS)</p>
<p>Stage IV-S</p> <p>Patients who would otherwise be Stage I or II but who have remote disease confined only to one or more of the following sites; liver, skin, or bone marrow (without radiographic evidence of bone metastases on complete bone survey)</p>	<p>Stage DS</p> <p>Infant <1 yr of age with stage IV-S disease (Evans and D'Angio)</p>	<p>Stage IVS</p> <p>Localized primary tumor as defined for stage I or II with dissemination limited to liver, skin, and/or bone marrow.</p>

ตารางที่ 8 Neuroblastoma risk assessment [47]

Risk	Stage	Age	MYCN	Pliody	Histology	Other
Low	1	Any	Any	Any	Any	
	2	Any	Non amp	Any	Any	Resection ≥50%
	4s	<365 d	Non amp	DI >1	FH	Asymptomatic
Intermediate	2	Any	Non amp	Any	Any	Resection <50% or biopsy only
	2	Any	Amp	Any	Any	Any degree of resection
	3	<547 d	Non amp	Any	Any	
	3	≥547 d	Non amp	Any	FH	
	4	<365 d	Non amp	Any	Any	
	4	365-<547 d	Non amp	DI >1	FH	
	4S	<365 d	Non amp	DI =1	Any	
	4S	<365 d	Missing	Missing	Missing	Too sick to biopsy
	4S	<365 d	Non amp	Any	Any	Symptomatic
High	3	Any	Amp	Any	Any	
	3	≥547 d	Non amp	Any	UH	
	4	<365 d	Amp	Any	Any	
	4	365-<547 d	Amp	Any	Any	
	4	365-<547 d	Any	DI =1	Any	
	4	365-<547 d	Any	Any	UH	
	4	≥547 d	Any	Any	Any	
	4S	<365d	Amp	Any	Any	

Abbreviation: amp=amplified; DI=DNA index; FH=favorable Shimada histology; UH=unfavorable Shimada histology

Treatment

การผ่าตัด

การผ่าตัดใน NB มีบทบาทในการวินิจฉัยโรค เพื่อให้ได้ tissue for diagnosis or biological studies และบทบาทในการรักษา ได้แก่ complete excision, surgical debulking หรือ second look operation นอกจากนี้ยังสามารถผ่าตัดเพื่อช่วยลดอาการ (palliative surgery) ได้ด้วย

ยาเคมีบำบัด

ยาเคมีบำบัดมีบทบาทในผู้ป่วยกลุ่ม intermediate และ high risk โดยเฉพาะกลุ่มที่มี lymph node involvement โดยมักให้เป็น adjuvant chemotherapy นอกจากนี้ยังสามารถให้เป็น preoperative chemotherapy ในกรณี unresectable tumor เพื่อให้สามารถผ่าตัดได้ และในกรณีของ intraspinal extension with spinal cord compression ก็พิจารณาให้ primary chemotherapy ก่อนด้วย โดยยาเคมีบำบัดที่ใช้บ่อย ได้แก่ cyclophosphamide, doxorubicin, carboplatin และ etoposide

สำหรับกลุ่ม high risk ที่มี metastasis (ยกเว้น stage IV-S) มักต้องการ extremely aggressive treatment regimen เพื่อเพิ่มโอกาสหายขาดและการรอดชีวิต พิจารณาให้เป็น intensive high-dose chemotherapy regimen ที่ใช้บ่อย ได้แก่ cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, etoposide และ teniposide โดยอาจใช้เป็น myeloablative chemotherapy ร่วมกับ stem cell rescue หรือ bone marrow transplantation ซึ่งในกรณีนี้บางครั้งอาจมีการฉายรังสี total body irradiation (TBI) ร่วมด้วย

รังสีรักษา

รังสีรักษามีบทบาทเป็น adjuvant (postoperative) radiation เพื่อเพิ่ม local control บริเวณ primary tumor ใน high-risk neuroblastoma [48] และ preoperative radiation ในกรณีที่เป็น unresectable tumor นอกจากนี้ รังสีรักษายังสามารถให้เป็น palliative radiation เพื่อบรรเทาอาการได้ด้วย

ในการพิจารณาแนวทางการรักษานั้น สามารถแบ่งผู้ป่วยตาม risk assessment ดังตารางที่ 8 ดังนี้

1. Low risk patients

การผ่าตัดเป็นการรักษาหลักในกรณีที่เป็น low-risk resectable tumor (INSS 1, 2, 3 with negative node) โดยหากสามารถผ่าตัด complete resection ได้ไม่จำเป็นต้องมี adjuvant treatment เพิ่มเติม ส่วนในกรณีที่มี positive surgical margin, microscopic residual disease, *MYCN* amplification หรือ low DNA index อาจพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย ส่วนในกรณีที่เป็น unresectable tumor ควรพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัด (preoperative chemotherapy) หรือบางครั้งอาจฉายรังสีก่อนการผ่าตัด (preoperative radiation) เพื่อ convert ให้เป็น resectable status

สำหรับ Infants with Stage IV-S เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้สามารถมี spontaneous regression ของโรคได้เอง ดังนั้นการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด โดยยังไม่ต้องให้การรักษาใดๆ อาจเพียงพอในผู้ป่วยที่ค่อนข้างสบายดีและไม่มีอาการ แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการ การให้รังสีปริมาณต่ำๆ หรือยาเคมีบำบัดจะช่วยลดอาการของผู้ป่วยได้

2. Intermediate risk patients

การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องมี multimodality โดยจะให้ยาเคมีบำบัดที่ค่อนข้าง aggressive ร่วมกับรังสีรักษาในคนไข้ที่มี positive lymph node โดยการศึกษาของ POG พบว่าการฉายรังสีบริเวณเนื้องอกและต่อมน้ำเหลืองข้างเคียงในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ช่วยเพิ่ม disease-free และ overall survival จาก 31% เป็น 58% [49]

นอกจากนี้ ในกรณีของ unresectable tumor จากการศึกษาของ Pediatric Oncology Group (POG) ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด maximal safe tumor resection ตามด้วย induction chemotherapy 5 courses จากนั้นจึง second look surgery แล้วตามด้วย maintenance chemotherapy ต่อ โดยในรายที่พบมี viable residual tumor จากการทำ second look surgery จะได้รับการฉายรังสีที่ primary site เท่ากับ 24 - 30 Gy in 1.5-Gy fractions พบว่ามีอัตราการปลอดโรค (even-free survival, EFS) 70%-85%

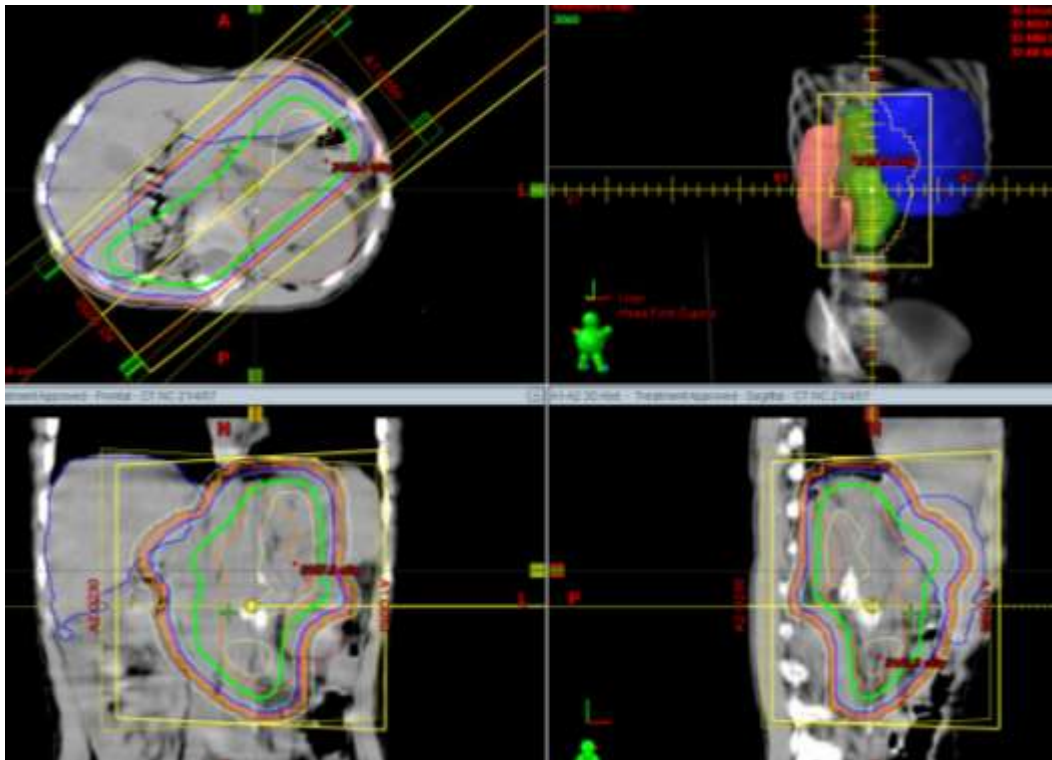
3. High risk patients

การรักษาหลักของผู้ป่วยในกลุ่มนี้เป็น multiagent chemotherapy ร่วมกับ myeloablative chemotherapy หรือ radiotherapy เพื่อทำลายเซลล์มะเร็งทั่วร่างกาย ก่อนปลูกถ่ายเซลล์ใหม่เข้าไป การรักษาเฉพาะที่ในผู้ป่วย high-risk neuroblastoma จะพยายามผ่าตัดเพื่อเอาก้อนมะเร็งออกให้หมด (achieve complete tumor resection) แล้วตามด้วยการฉายรังสีบริเวณ primary tumor เพื่อเพิ่ม local control [48]

Radiation treatment technique

การฉายรังสีไปยังก้อนที่ primary site จะใช้ target volume เท่ากับ gross residual tumor remaining after chemotherapy / entire tumor bed + 2-cm margin ดังภาพที่ 11 และหากมี involved lymph node (radiologically or pathologically) ขอบเขตของรังสีจะครอบคลุม regional lymph node ด้วย ส่วนบทบาทของ prophylactic regional irradiation หรือ extended-field treatment นั้นยังไม่ชัดเจน

เทคนิคการฉายรังสีใช้เป็น parallel opposed field (AP/PA) โดยคลุม entire width of vertebrae เช่นเดียวกับการฉายรังสีใน Wilms' tumor เพื่อป้องกันการเกิด scoliosis ปริมาณรังสีที่ใช้ขึ้นอยู่กับอายุของเด็ก ด้วย แต่ส่วนมากพบว่าปริมาณรังสีมากกว่า 25 Gy จะ improve local control โดยให้ initial field 15 Gy แล้วลด field boost เฉพาะ primary lesion อีก 5-10 Gy แต่ใน infant <1 ปี พบว่า dose 12 Gy (9-18 Gy) สามารถ ให้ local control residual microscopic and gross disease ได้ dose per fraction ที่ใช้เท่ากับ 1.5-2 Gy/Fx/day ขึ้นกับขนาดและตำแหน่งของ field ที่ฉายแสง



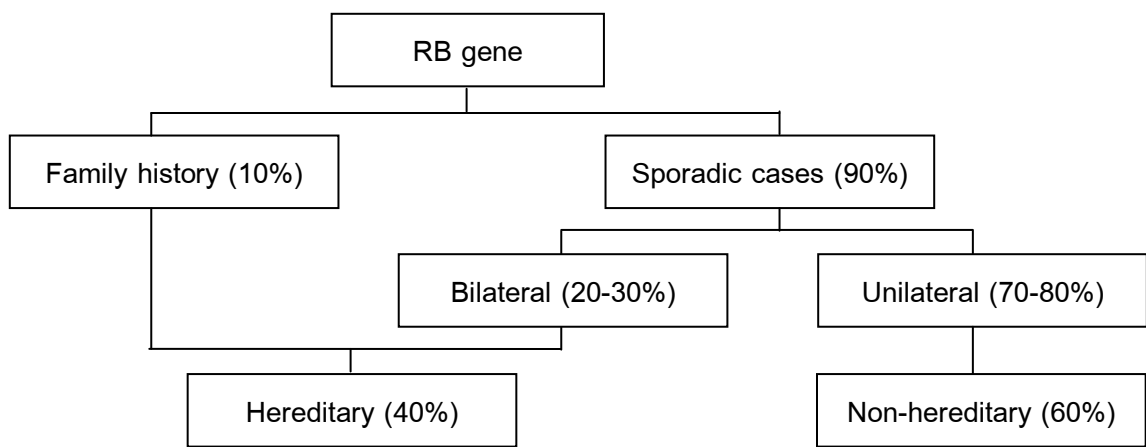
ภาพที่ 11 ขอบเขตการฉายรังสีในผู้ป่วย neuroblastoma ด้วยเทคนิค 3 มิติ (3D-CRT)

Retinoblastoma

Retinoblastoma (RB) เป็นมะเร็งบริเวณจอประสาทตา (retina) ซึ่งมีเซลล์ต้นกำเนิดจาก neuroepithelial cell ในชั้น retina ของตา จัดเป็น most common malignant intraocular tumor ในเด็ก โดยอุบัติการณ์ของโรคพบประมาณ 1 : 15,000- 18,000 livebirths จากข้อมูลสถิติของประเทศสหรัฐอเมริกา คาดว่าในปี พ.ศ. 2557 มีผู้ป่วยโรค RB ในเด็กตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 14 ปี ประมาณ 280 ราย คิดเป็น 3% ของมะเร็งในเด็กทั้งหมด [1] อุตบัติการณ์ของโรคไม่แตกต่างกันตามเพศและเชื้อชาติ ตาซ้ายกับตาขวาพบได้ไม่แตกต่างกัน และมักพบในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี

ด้าน genetics พบว่าโรค RB นี้มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของ gene ใน long arm ของ chromosome คู่ที่ 13 (13q14) ซึ่งเป็น tumor suppressor gene มีชื่อว่า Retinoblastoma gene (RB gene) โดย Knudson ซึ่งเป็นผู้ค้นพบและอธิบายการเกิดโรคนี้นี้ ด้วยทฤษฎี “Two-hit hypothesis” กล่าวคือ ในผู้ป่วยที่มีประวัติของ RB ในครอบครัว (familial RB) จะมี one-mutant allele (one “hit”) ตั้งแต่ปฏิสนธิ และเมื่อเซลล์ใดเซลล์หนึ่งเกิด somatic mutation (second “hit”) ในภายหลังก็จะทำให้เกิดเป็น tumor ได้ ในขณะที่ sporadic RB หรือผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติของโรคในครอบครัว จะมี gene ปกติตั้งแต่ปฏิสนธิ แล้วจึงมี two somatic mutation เกิดขึ้นในภายหลังจึงทำให้เกิดเป็นโรค ซึ่งโอกาสเกิด somatic mutation ทั้ง 2 genes จะไม่สูงนัก [50] กล่าวคือการแสดงออกของโรคจะเกิดเมื่อมีความผิดปกติของ RB gene ทั้ง 2 alleles ซึ่งเป็นลักษณะของ autosomal recessive gene

RB พบได้ทั้ง heritable form (40%) คือผู้ป่วยที่มี germline mutation ของ RB gene และ nonheritable form (60%) ในผู้ป่วยใหม่จะมี family history ของ RB ประมาณ 10% ส่วนอีก 90% ไม่มี family history ของโรค (sporadic case) RB พบได้ทั้งเป็น unilateral RB (70-80%), bilateral RB (20-30%) ซึ่งเป็น Hereditary เกือบทั้งหมดและมักได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ก่อนอายุ 3 ปี โดยอาจพบพร้อมกันทั้งสองข้างหรือทีละข้างก็ได้ นอกจากนี้ ยังมี trilateral RB ซึ่งพบ tumor ที่ตาทั้งสองข้าง และที่ pineal gland ด้วย ดังภาพที่ 12



ภาพที่ 12 แสดง diagram การเกิด retonoblastoma

Histopathology

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ retinoblastoma ประกอบด้วย small round cell หรือ polygonal cell with scanty cytoplasm and relatively large densely staining nucleus และ differentiating elements เช่น Flexner-Wintersteiner rosettes, Honer-Wright rosettes และ fluerettes จาก photoreceptor differentiation เป็นต้น

Clinical Presentation

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (80%) มักมาพบแพทย์ก่อนอายุ 3 ปี สาเหตุที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์มากที่สุด ได้แก่ white pupillary light reflex (leukokoria or Cat's eye reflex) โดยบางครั้งพ่อแม่อาจจะสังเกตเห็นลักษณะผิดปกติจากรูปถ่ายที่มีการสะท้อนแสงแฟลชที่ตาเป็นสีขาว บางรายมีอาการปวดตา ตาแดง ตามัว ร่วมด้วย อาการอื่นที่อาจนำผู้ป่วยมาพบแพทย์คือ unexplained strabismus ซึ่งพบว่าในกรณีนี้จะต้องนึกถึง RB ด้วยเสมอ จนกว่าจะพิสูจน์ว่าไม่ใช่ ในบางรายที่มี family history ของ RB ก็อาจตรวจพบใน routine check up ได้ ซึ่งหากพบเร็วและอยู่ในระยะแรก ผลการรักษาย่อมดีกว่า ดังนั้น การให้คำแนะนำในครอบครัวของผู้ป่วย (genetic counseling) จึงเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อให้สมาชิกในครอบครัวคนอื่น มีความรู้และตระหนักถึงความสำคัญของโรคและเข้ารับการรักษาอย่างรวดเร็ว ในปัจจุบันมีแนวทางการตรวจคัดกรอง (RB screening) ในเด็กที่มีพ่อแม่หรือพี่น้องเป็น retinoblastoma โดยการตรวจตา (fundus) ตั้งแต่อายุน้อยๆ

การตรวจร่างกายจะต้องตรวจ entire retinal surface ของตาทั้ง 2 ข้าง เพื่อดูว่าเป็น multiple tumor หรือ bilateral tumor หรือไม่ การตรวจต่อมหน้าเหลืองบริเวณข้างเคียงมักพบว่าปกติ ยกเว้นในกรณีที่เป็น massive disease หรือมี orbital recurrence นอกจากนั้นควรทำ neurologic examination อย่างละเอียด เนื่องจากลักษณะการดำเนินของโรคอาจมีการแพร่กระจายไปใน CNS ทาง optic nerve ได้ และเพื่อ rule out trilateral retinoblastoma ซึ่งประกอบด้วย bilateral retinoblastoma และ intracranial tumor โดยตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือ pineal region และ histology ที่พบบ่อยคือ PNET (Primitive Neuroectodermal Tumor) อย่างไรก็ตาม intracranial tumor อาจพบที่ sella หรือ suprasellar region และอาจเป็น presenting symptom นำมาก่อนอาการที่เกิดจากเนื้องอกในตา หรืออาจจะพบเนื้องอกในตาข้างเดียวก็ได้

การตรวจทางรังสี ได้แก่ การทำ CT scan เพื่อดู intraocular calcification หรือ การทำ MRI both eyes and orbit เพื่อดู intraocular และ extracular extension ส่วนการตรวจเพิ่มเติมอย่างอื่นขึ้นกับข้อบ่งชี้และอาการเป็นสำคัญ เช่น หากพบมีอาการปวดตามกระดูก หรือ abnormal blood cell count อาจพิจารณาตรวจ bone marrow aspiration/biopsy หรือ bone scan และในกรณีที่มี gross invasion of optic nerve ที่เห็นจาก imaging หรือ microscopic involvement beyond the lamina cribrosa จากผลชิ้นเนื้อที่ตัดมาแล้ว

ควรพิจารณาตรวจ MRI (brain and) spinal cord ร่วมกับตรวจ CSF cytology เพื่อหาการกระจายของโรคด้วย

Staging

Staging ของโรค RB ที่นิยมใช้มี 2 ระบบ ซึ่งมีเป้าหมายแตกต่างกัน ได้แก่ Reese-Ellsworth (R-E) classification จะช่วยในการประเมิน prognosis in eyes ที่ได้รับการรักษาด้วย external beam radiation (EBRT) ว่าสามารถ maintenance of sight ได้หรือไม่ และ International classification ซึ่งแนะนำแนวทางในการรักษาตามแต่ละ stage ด้วย ดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 Staging systems of Retinoblastoma

Reese-Ellsworth (R-E) classification of RB	International classification of RB
Group 1: very favorable A. Solitary tumor, <4 DD, at/behind the equator B. Multiple tumors, none >4 DD, at/behind the equator	Group A: small tumor ≤3 mm in size
Group 2: Favorable A. Solitary tumor, 4-10 DD, at / behind the equator B. Multiple tumor, 4-10 DD, at / behind the equator	Group B: large tumor >3 mm in size macular location (<3mm to foveola) juxatapapillary location (≤1.5 mm to disc) clear subretinal fluid (≤3 mm from margin)
Group 3: Possible A. Any lesion anterior to the equator B. Solitary tumors, > 10 DD, behind the equator	Group C: focal seeds C1. Subretinal seeds ≤3 mm from RB C2. Vitreous seeds ≤3 mm from RB C3. Both subretinal and vitreous seeds ≤3 mm from RB
Group 4: Unfavorable A. Multiple tumors, some >10 DD B. Any lesion extending anterior to the ora serrata	Group D: diffuse seeds D1. Subretinal seeds >3 mm from RB D2. Vitreous seeds >3 mm from RB D3. Both subretinal and vitreous seeds >3 mm from RB
Group 5: Very unfavorable A. Massive tumors involving more than half of the retina B. Vitreous seeding	Group E: extensive RB >50% globe neovascular glaucoma opaque media from hemorrhage in anterior chamber, vitreous or subretinal space invasion of postlaminar optic nerve, choroid (>2mm), sclera, orbit, anterior chamber

Abbreviation: DD=disc diameters (in size)

Treatment

จุดประสงค์ของการรักษา นอกจากหวังผลหายขาดแล้ว ยังต้องคำนึงถึงการสงวนลูกตาและการมองเห็น (vision) เป็นสำคัญด้วย ดังนั้นการรักษาจึงต้องมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหลายด้านร่วมกันประเมิน (multidisciplinary team) โดยการรักษาประกอบด้วย

1. การรักษาเฉพาะที่แบบสงวนอวัยวะ (local therapy) เหมาะสำหรับ lesion ขนาดเล็ก ไม่มี multifocal disease และไม่มี vitreous seeding มีหลายวิธีได้แก่ laser photocoagulation, cryotherapy, thermotherapy (infrared) และ radioactive plaque application ซึ่งในกรณีที่ tumor มีขนาดใหญ่หรือมี subretinal seedings อาจพิจารณา combined modality เช่น chemothermotherapy เป็นต้น

2. การผ่าตัด (surgery) ในบางรายที่ไม่สามารถเก็บรักษาลูกตาไว้ได้ อาจพิจารณา radical surgery ได้แก่ enucleation และ orbital exenteration สำหรับ extensive lesion ที่เป็น unilateral disease และไม่มี useful vision แล้ว หรือในกรณี bilateral disease ซึ่งจะพยายามเก็บตาข้างที่เป็นน้อยกว่าไว้ โดยจะผ่าตัดตาข้างที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดหรือการรักษาอื่นๆ และพิจารณาการทำ orbital implant ไปพร้อมๆกัน

3. การรักษาด้วยรังสี (radiotherapy) ได้แก่ external beam radiotherapy (EBRT) และ brachytherapy โดยมีบทบาททั้งในกรณี RT alone และ postoperative RT รวมทั้ง palliative RT ด้วย

3.1. Brachytherapy เหมาะสำหรับ tumor กว้างไม่เกิน 16 mm และหนาไม่เกิน 8 mm และก้อนต้องไม่ involve macula วิธีนี้สามารถใช้เป็น primary treatment หรือ salvage treatment กรณี fail initial therapy ก็ได้ โดยใช้สารกัมมันตรังสี iodine-125, gold หรือ ruthenium ให้รังสีปริมาณ 40-45 Gy transclerally ไปยัง apex of tumor เป็นเวลานาน 2-4 วัน ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ optic neuropathy, retinopathy และ cataract แต่น้อยกว่าจาก EBRT

3.2. External beam radiotherapy สามารถใช้เป็น salvage treatment, consolidative treatment หรือ primary treatment ก็ได้ เช่นในกรณีที่ก้อนมีขนาดใหญ่ (large tumor) มีจำนวนหลายก้อน (multifocal tumor) มี vitreous seeds หรือตำแหน่งก้อนใกล้กับ optic disc และ fovea โดยเฉพาะในรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด นอกจากนี้ EBRT ยังมีบทบาทเป็น adjuvant treatment หลังการผ่าตัด เมื่อมีข้อบ่งชี้ ดังนี้ gross or microscopic residual disease, extraocular disease หรือ optic nerve invasion ผลข้างเคียงที่สำคัญของ EBRT ได้แก่ dry eye, cataract, radiation-induced growth deformity of bony orbit และ radiation-induced osteosarcoma

Radiation Treatment Technique

Retinoblastoma มักพบในเด็กเล็ก จึงมักต้องให้ deep sedation หรือ daily anesthesia ดังนั้นการ position & immobilization รวมทั้งความปลอดภัยของเด็กในระหว่างการฉายรังสี จึงมีความสำคัญมาก โดยทั่วไปเราต้องการให้ตาอยู่ใน central position แต่เนื่องจากเรามักไม่สามารถควบคุมได้ในเด็กเล็ก ในบางสถาบันจึงมีการใช้ low vacuum contact lens วางบน cornea และควบคุมให้ตาอยู่ใน central position โดยใช้ magnetic fixation นอกจากนี้ในการฉายรังสีต้องระวังปริมาณรังสีที่เลนส์ตาอีกข้างหนึ่งจะได้รับด้วย

Target volume ครอบคลุม entire retina จนถึง ora serrata ทางด้านหน้า ครอบคลุม orbit ทั้งหมด และ upto 10 mm of the optic nerve ทางด้านหลัง โดย spare lens และ bony anatomy เท่าที่เป็นไปได้ ในกรณีที่มี brain or dural extension จะให้ full cranial or craniospinal irradiation ร่วมด้วย ในกรณีที่ยังไม่ invade optic nerve โดยเฉพาะถ้ามี invasion มากกว่า 10-12 mm ของ optic nerve ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ central retinal artery and vein เข้าและออกเส้นประสาท ซึ่ง tumor อาจจะถูกกลืนเข้าไปใน subarachnoid space และกระจายไปใน cerebrospinal fluid ได้ การฉายรังสีอาจจะพิจารณาให้ครอบคลุม whole cranium หรือ whole CSI

เทคนิคการฉายรังสีที่ใช้มีหลายเทคนิค ได้แก่

- Single anterior field ร่วมกับ divergent “hanging” central lens block
- Single lateral field ลักษณะเป็น D-shaped field โดยให้ field ครอบคลุม entire retinal surface, vitreous และ 10 mm ของ anterior optic nerve
- Two-field technique (anterior and lateral)
- Modified lateral field technique โดยใช้ oblique angles
- Multiple noncoplanar arcs
- Intensity modulated radiotherapy (IMRT) สามารถ spare bony orbit และ normal structures ได้ดีกว่า
- Proton therapy ช่วยลด dose to normal structures ได้ดีมาก

พลังงานที่ใช้ได้แก่ low-energy photon (Cobalt-60, Linac 4-6 MV) และ electron beam โดยให้ปริมาณรังสี 40-45 Gy ที่ 1.8-2 Gy/fraction หรืออาจให้สูงถึง 54 Gy ในกรณีที่ยังไม่มีความผิดปกติหรือมี vitreous seeds

4. ยาเคมีบำบัด (chemotherapy) บทบาทของยาเคมีบำบัดใน retinoblastoma มีมากขึ้นเรื่อยๆ ถึงแม้ว่า RB จะมีลักษณะการดำเนินโรคเป็น locoregional มากกว่า systemic และการให้การรักษาเฉพาะที่จะสามารถควบคุมโรคและให้ survival ได้ถึง 90% แต่เนื่องจากปัจจุบันประสิทธิภาพของเคมีบำบัดดีขึ้น ในคนไข้ที่โรครยัง confine to globe การให้ยาเคมีบำบัดจะช่วยลดขนาดของก้อน (chemoreduction) และให้การรักษาร่วมกับวิธี local ophthalmological therapy เช่น cryotherapy, theramotherapy หรือ laser photocoagulation เพื่อหวังผลที่จะเก็บรักษาตาไว้ รวมทั้งหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการฉายรังสีหรือการผ่าตัดด้วย

ชนิดของยาเคมีบำบัดที่นิยมใช้ได้แก่ carboplatin, vincristine และ etoposide โดยอาจมีที่ใช้ใน extraocular disease หรือ locally advanced disease ร่วมกับรังสีรักษา เพื่อเพิ่ม response หรือลด dose หรือ treated volume นอกจากนี้ยาเคมีบำบัดยังใช้ในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น ๆ (distant metastasis) หรือมีการกลับเป็นซ้ำของโรคเฉพาะที่ (recurrent disease) ซึ่งอาจหวังผลเพียงบรรเทาอาการ (palliation) หรือให้เป็น high dose chemotherapy ร่วมกับ bone marrow transplantation

Follow up

เนื่องจาก recurrence disease มักพบในช่วง 3 ปีแรกหลังการรักษา การตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดจึงมีความสำคัญ โดยแนะนำว่าควรทำ EUA (Examination Under Anesthesia) ทุก 2-3 เดือน ในช่วงปีแรก ทุก 3-4 เดือน ในช่วงปีที่ 2 และทุก 6 เดือน จนเด็กอายุประมาณ 5 ปี หลังจากนั้นผู้ป่วยก็ควรมาพบแพทย์ และตรวจร่างกายทุก 1-2 ปี ตลอดชีวิต เนื่องจากมีโอกาสเกิด second malignancy ได้

Complication

ผลข้างเคียงที่สำคัญจากการฉายรังสี ได้แก่

- Cataract development เนื่องจากเลนส์ตาเป็น structure ที่ค่อนข้างไวต่อรังสี ดังนั้น ในการฉายรังสีจึงต้องระมัดระวังไม่ให้เลนส์ตาดีกข้างหนึ่งได้รับรังสีในปริมาณที่มากเกินไป ซึ่ง TD 5/5 (Tolerance dose ที่ทำให้เกิด complication 5% ใน 5 ปี) ของ lens ตา ประมาณ 600 cGy สำหรับ fractionation radiation

- Dry eye จากการผลิตน้ำตาน้อยลง โดยทั่วไปจะจำกัดปริมาณรังสีที่ตอม่านตาประมาณ 45-50 Gy ใน 4.5-5 สัปดาห์

- Retinal vascular injury โอกาสเกิด retinopathy และ vitreous hemorrhage จะสูงเมื่อปริมาณรังสีมากกว่า 50-60 Gy

- Bone growth abnormalities จากการที่กระดูกบริเวณหน้าส่วนที่ได้รับรังสี จะมีการเจริญเติบโตน้อยกว่าส่วนที่ไม่ได้รับรังสี จะทำให้มีปัญหาด้าน cosmetic ได้

- Secondary neoplasm ที่พบบ่อย ได้แก่ osteosarcoma of the skull, soft tissue sarcoma และ brain tumor จากการศึกษาของ Abramson พบว่าอุบัติการณ์การเกิด second neoplasm สูงถึง 30-50% ที่ 20 ปี ในคนไข้ retinoblastoma ที่ได้รับรังสีรักษา [51]

References

1. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;1-21.
2. Wiangnon S, Veerakul G, Nuchprayoon I, Seksarn P, Hongeng S, Krutvecho T, et al. Childhood cancer incidence and survival 2003-2005, Thailand: study from the Thai Pediatric Oncology Group. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12:2215-20.
3. Hudson MM. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol*. 2010;116:1171-83.
4. Lee SH, Shin CH. Reduced male fertility in childhood cancer survivors. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2013;18:168-72.
5. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol*. 2009;11:201-10.
6. Gawade PL, Hudson MM, Kaste SC, Neglia JP, Constine LS, Robison LL, et al. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:407-16.
7. Vasudevan V, Cheung MC, Yang R, Zhuge Y, Fischer AC, Koniaris LG, et al. Pediatric solid tumors and second malignancies: characteristics and survival outcomes. *J Surg Res*. 2010;160:184-9.
8. Bowers DC, Nathan PC, Constine L, Woodman C, Bhatia S, Keller K, et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2013;14:321-8.
9. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007;114:97-109.
10. Grill J, Couanet D, Cappelli C, Harbrand JL, Rodiquea D, Sainte-Rose C. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol*. 1999;45:393-6.
11. Evans D, Birch JM, Ransden RT, Sharif S, Baser ME. Malignant transformation and new primary tumors after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumor prone syndrome. *J Med Genet*. 2006;43:289-94.
12. Freeman CR, Farmer JP, Taylor RE. Central Nervous System Tumors in Children. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 6th ed. sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013;1642-3.
13. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, Douglass EC, Fontanesi J, Cohen ME, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:959-64.
14. Wiener MD, Boyko OB, Friedman HS, Kockenber B, Oakes WJ. False-positive spinal MR imaging findings for subarachnoid spread of primary CNS tumor in postoperative pediatric patients. *Am J Neuroradiol*. 1990;11:1100-3.

15. Terterov S, Krieger MD, Bowen I, Gordon MJ. Evaluation of intracranial cerebrospinal fluid cytology in staging pediatric medulloblastomas, supratentorial primitive neuroectodermal tumors and ependymomas. *J Neurosurg Pediatrics*. 2010;6:131-6.
16. Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ, Kun LE, Williams T, Li C, et al. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:3156-62.
17. Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2009;10:258-66.
18. Massimino M, Gandola L, Giangaspero F, Sandri A, Valagussa P, Perilongo G, et al. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma: final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1336-45.
19. Conter C, Carrie C, Bernier V, Geoffroy A, Pagnier A, Gentet JC, et al. Intracranial ependymomas in children: society of pediatric oncology experience with postoperative hyperfractionated local radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:1536-42.
20. Phi JH, Lee J, Wang KC, Cho BK, Kim IO, Park CK, et al. Cerebrospinal fluid M staging for medulloblastoma: Reappraisal of Chang's M staging based on the CSF flow. *Neuro Oncol*. 2011;13:334-44.
21. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol*. 2000;18:3004-11.
22. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD, et al. Treatment of children with medulloblastoma with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 1999;17:2127-36.
23. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burgger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4202-8.
24. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, Wallace D, Chintagumpala MM, Woo SY, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:782-7.
25. Taylor BE, Baily CC, Robinson KJ, Weston CL, Ellison D, Ironside J, et al. Impact of radiotherapy parameters on outcome in the International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotherapy chemotherapy for M0-M1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:1184-93.
26. Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *Oncologist* 2008;13:690-9.

27. Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funata N, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86:446-55.
28. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. Intracranial Germ Cell Tumors. *The Oncologist*.2000;5:312-20.
29. Sawamura Y, Ikeda J, Shirato H, Tada M, Abe H. Germ cell tumours of the central nervous system: treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes. *Eur J Cancer* 1998;34:104-10.
30. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:7312-21.
31. D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Farewell V, et al. The treatment of Wilms' tumor: results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer*. 1981;47:2302-11.
32. Vajanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38:79-82.
33. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malokolowkin M, Hasse GM, Grundy P, et al. Management of Wilms'tumor: current practice and future goals. *Lancet Oncol*. 2004;5:37-46.
34. Metzger ML, Dome JS. Current Therapy for Wilms'Tumor. *The Oncologist*. 2005;10:815-26.
35. Dome JS, Perlman EJ, Graf N. Risk stratification for Wilms tumor: current approach and future directions. *ASCO educational book* 2014; pp215-23.
36. Beckwith JB. Wilms'tumor and other renal tumors of childhood: a selective review from the National Wilms'Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol*. 1983;14:481-92.
37. Kalapurakal JA, Thomus P. Wilms Tumor. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2013:1655-64.
38. Shamberger RC. Pediatric renal tumors. *Semin Surg Oncol*. 1999;16:105-20.
39. Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:1239-46.
40. Taylor AJ, Winter DL, Pritchard-Jones K, Stiller CA, Frobisher C, Lancashire ER, et al. Second primary neoplasms in survivors of Wilms' tumour-a population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2008;122:2085-93.
41. Breslow NE, Lange JM, Friedman DL, Green DM, Hawkins MM, Murphy MF, et al. Secondary malignant neoplasms after Wilms tumor: an international collaborative study. *Int J Cancer*. 2010;127:657-66.
42. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2002;346:1041-6.
43. Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, Hero B, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*. 2002;346:1047-53.

44. Yamamoto K, Ohta S, Ito E, Hayashi Y, Asami T, Mabuchi O, et al. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol.* 2002;20:1209-14.
45. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hashitanda Y, Nakagawa A, Goto S, et al. International Neuroblastoma Pathology Classification for Prognostic Evaluation of Patients with Peripheral Neuroblastic Tumors. *Cancer.* 2001;92:2451-61.
46. Schoot RA, Bleeker G, Caron HN, van Eck BL, Heij HA, Kraker J, et al. European The role of 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) therapy in unresectable and compromising localised neuroblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40:1516-22.
47. Mansur DB, Michalki JM. Neuroblastoma. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2013:1665-75.
48. Gatcombe HG, Marcus RB, Katzenstein HM, Tighiouart M, Esiashvili N. Excellent local control from radiation therapy for high-risk neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1549-54.
49. Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, Altshuler G, Smith IE, Nitschke R, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 1991;9:789-95.
50. Knudson AG Jr. Mutation and Cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1971;68:820-3.
51. Abramson HD. Second nonocular cancers in retinoblastoma: a unified hypothesis The Franceschetti Lecture. *Ophthalmic Genetics.* 1999;20:193-204.