

A REVIEW OF TREATMENT IN RETINOBLASTOMA

■ กาญจนา โชติเลิศศักดิ์, พ.บ.
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

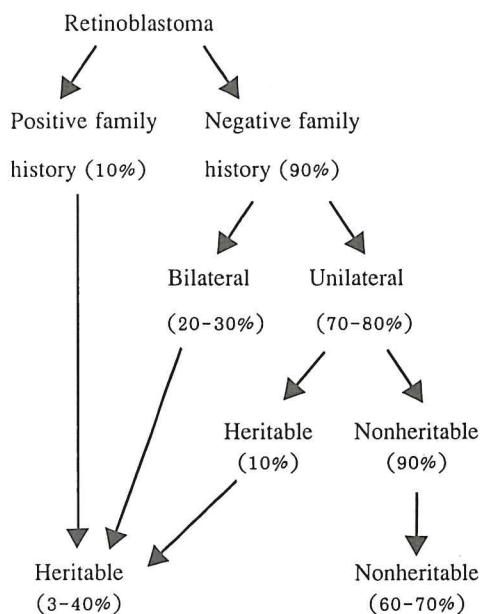
Retinoblastoma เป็นมะเร็งของตาที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก อุบัติการณ์ของโรคในประเทศไทย สหรัฐอเมริกาพบ ประมาณ 1 ใน 14,000 ถึง 1 ใน 34,000 ของทารกแรกเกิดต่อปี¹ ในขณะที่อุบัติการณ์ (Age standardized incidence) ในประเทศไทย ในปี 2531-2537 เท่ากับ 3.2 ต่อหนึ่งล้านคนโดยพบเป็นอันดับ 4 รองจากมะเร็งเม็ดเลือดขาว เนื้องอกของสมองและมะเร็งต่อมน้ำเหลืองตามลำดับ² จากสถิติโรงพยาบาลจุฬาฯ ปี พ.ศ. 2541 พบผู้ป่วย retinoblastoma 5 รายในผู้ป่วยเด็กมะเร็ง 89 ราย คิดเป็น 5.62%³

เซลล์มะเร็งทุกชนิดมีความผิดปกติของสารพันธุกรรมซึ่งอาจจะได้รับการถ่ายทอดมาจากบิดามารดา (heritable) ผ่านมาทางเซลล์สืบพันธุ์ (germline mutation) หรือความผิดปกตินี้เองเกิดขึ้นใหม่ในร่างกายของคนนั้น (somatic mutation, nonheritable) Retinoblastoma ชนิด heritable มีการถ่ายทอดแบบยีนเด่น (autosomal dominant transmission) เกิดจาก mutation ของ Retinoblastoma gene (RB1) ซึ่งอยู่ที่ chromosome 13q14 ยีน RB1 จัดเป็น tumor suppressor gene ซึ่งความผิดปกติจะแสดงออกเมื่อมี mutation ของยีนทั้ง 2 ข้าง (recessive gene) Alfred Knudson ได้ศึกษาและเสนอ “two-hit” hypothesis ขึ้นเพื่ออธิบายพยาธิกำเนิดของ retinoblastoma⁴ ซึ่งข้อสันนิษฐานนี้ได้กลายมาเป็นแบบฉบับในการอธิบายการเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหลายชนิด

ผู้ป่วย retinoblastoma ที่เป็นชนิด heritable ไม่จำเป็นต้องมีประวัติของโรคนั้นในครอบครัว

ในขณะที่ผู้ป่วยเกือบทุกรายที่มีประวัติครอบครัวจะเป็นชนิด heritable 90% ของผู้ป่วย retinoblastoma ไม่มีประวัติบุคคลอื่น ในครอบครัวเป็นโรค 70-80% ของผู้ป่วยเป็นมะเร็งของตาข้างเดียว (unilateral lesion) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด nonheritable ส่วนผู้ป่วยอีก 20-30% จะเป็นมะเร็งของตาทั้ง 2 ข้าง (bilateral lesions) ซึ่งทุกรายจัดเป็นชนิด heritable^{1,5} ดังรูปที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เป็นชนิด heritable จะพบในเด็กอายุน้อยกว่า มักเป็นมากกว่า 1 ตำแหน่งและอาจเป็นมะเร็งของตาทั้ง 2 ข้าง⁶ นอกจากนั้นยังมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งอื่น เช่น osteosarcoma หรือ soft tissue sarcoma อื่น ได้มากกว่าคนทั่วไป

ผู้ป่วย retinoblastoma ส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยโรคก่อนอายุ 5 ปี อย่างไรก็ตามในรายที่เป็น hereditary จะพบในอายุน้อยกว่า อายุเฉลี่ยในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น bilateral retinoblastoma เท่ากับ 11 เดือน ในขณะที่ unilateral retinoblastoma พบอายุเฉลี่ยเท่ากับ 24 เดือน⁷ อาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์มากที่สุดคือ รูม่านตาเป็นสีขาว (leukokoria หรือ cat's eye reflex) ผู้ป่วยที่มีอาการ strabismus ควรนึกถึง retinoblastoma ด้วยทุกครั้งจนกว่าจะตรวจวินิจฉัยแยกโรคได้ว่าเกิดจากสาเหตุอื่น ผู้ที่มีประวัติครอบครัวของ retinoblastoma ควรได้รับการตรวจตาตั้งแต่อายุน้อยๆ โดยแนะนำว่าควรได้รับการตรวจทุก 3 เดือน จนกระทั่งอายุ 2 ปี ทุก 6 เดือน จนอายุ 5 ปี และทุกปีจนอายุ 11 ปี⁸ ทั้งนี้เพื่อที่จะตรวจพบโรคได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นและสามารถให้การรักษาโดยเก็บตาไว้ได้



รูปที่ 1 แสดงอัตราส่วนผู้ป่วย heritable และ nonheritable retinoblastoma^{1, 5}

การตรวจร่างกายผู้ป่วย Retinoblastoma ต้องตรวจบริเวณจอประสาทตาให้ทั่วทั้ง 2 ข้าง การตรวจทางระบบประสาทมีความสำคัญเพื่อค้นหาว่าโรคมีการแพร่กระจายไปในระบบประสาทส่วนกลางหรือไม่และเพื่อตรวจแยกว่าเป็น trilateral retinoblastoma ซึ่งพบได้ 1-5% ของผู้ป่วยที่เป็น hereditary retinoblastoma การตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือตรวจคลื่นแม่เหล็กของตาทั้ง 2 ข้าง และสมอง จะช่วยบอกขอบเขตการลุกลามของโรคและตรวจพบ trilateral retinoblastoma ในขณะที่การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงของตา จะเป็นประโยชน์ในผู้ป่วยที่โรคยังไม่มีการลุกลามออกนอกลูกตา (intraocular disease) โดยจะช่วยบอกความสัมพันธ์ของเลนส์ตากับกระดูกเบ้าตา เพื่อช่วยในการวางแผนการรักษาด้วยรังสี ในการตรวจเพื่อให้ได้ระยะของโรคควรครอบคลุมการตรวจน้ำไขสันหลังและไขกระดูกด้วย⁹

การจัดระยะของโรคใน retinoblastoma มีหลายระบบด้วยกัน ระบบของ Reese-Ellsworth จะใช้ใน

ผู้ป่วยที่เป็น intraocular retinoblastoma ซึ่งจะใช้พยากรณ์โรคว่าสามารถเก็บรักษาตาไว้ได้หรือไม่ ในขณะที่ยังคงการจัดระยะของโรคแบบ St. Jude Children Research Hospital จะใช้พยากรณ์โรคทั้ง intraocular และ extraocular ว่าสามารถรักษาให้หายขาดได้มากน้อยแค่ไหน การจัดระยะของโรคแบบนี้ต้องอาศัยผลพยาธิสภาพจากการทำผ่าตัด enucleation

ตารางที่ 1 The Reese-Ellsworth system of classifying Retinoblastoma⁹

Group I: Very favorable

- Solitary tumors, less than 4 disc diameters (DD) in size, at or behind the equator.
- Multiple tumors, none larger than 4 DD in size, all at or behind the equator.

Group II: Favorable

- Solitary tumors, 4-10 DD in size, at or behind the equator.
- Multiple tumors, 4-10 DD in size, at or behind the equator.

Group III: Doubtful

- Any lesion anterior to the equator.
- Solitary tumors, larger than 10 DD in size, behind the equator.

Group IV: Unfavorable

- Multiple tumors, some larger than 10 DD.
- Any lesion extending anterior to the ora serrata.

Group V: Very unfavorable

- Massive tumors involving more than half of the retina.
- Vitreous seeding.

1 disk diameter = ประมาณ 1.5 มิลลิเมตร

ตารางที่ 2 The St. Jude Children's Research Hospital staging system of retinoblastoma⁹

Stage I. Disease confined to the retina

- a) Occupying one quadrant or less
- b) Occupying two quadrants or less
- c) Occupying more than 50% of retinal surface

Stage II. Disease confined to the globe (including vitreous seeding, extension to the optic nerve head and/or choroid, and extension to emissary veins, ora serrata, iris, or anterior chamber)

- a) With vitreous seeding
- b) Extending to optic nerve head
- c) Extending to choroid
- d) Extending to choroid and optic nerve head
- e) Extending to emissaries

Stage III. Regional extraocular extension (including extension through the sclera and/or beyond the cut end of the optic nerve)

- a) Extending beyond cut end optic nerve (including subarachnoid extension)
- b) Extending through sclera into orbital contents
- c) Extending to choroid and beyond cut end of optic nerve (including subarachnoid extension)
- d) Extending through sclera into orbital contents and beyond cut end of optic nerve (including sub arachnoid extension)

Stage IV. Distant metastases (i.e., brain, blood-borne, bone marrow, soft tissues)

- a) Extending through optic nerve to brain
- b) Blood-borne metastases to soft tissue(s) and bone(s)
- c) Bone marrow metastases

การรักษา

การรักษา retinoblastoma สามารถแบ่งได้ใหญ่ๆ 4 วิธีคือ

1. การรักษาเฉพาะที่

- 1.1 Cryotherapy
- 1.2 Photocoagulation
- 1.3 Radioactive plaque therapy
- 1.4 Thermotherapy

2. การผ่าตัด

- 2.1 Enucleation
- 2.2 Exenteration

3. เคมีบำบัด

4. รังสีรักษา

ปัจจัยที่ใช้ในการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาได้แก่ ขนาดและตำแหน่งของเนื้องอก รอยโรคเป็นเพียงตำแหน่งเดียวหรือหลายตำแหน่ง เป็นมะเร็งของตาข้างเดียวหรือทั้งสองข้าง อายุ ประวัติครอบครัวของ retinoblastoma และโอกาสที่จะมองเห็นได้หลังการรักษา

ในช่วง 20 ปีหลัง การรักษา retinoblastoma มีการพัฒนาและเปลี่ยนแปลงไป ถึงแม้ว่าการผ่าตัดแบบ enucleation จะยังเป็นการรักษามาตรฐานสำหรับโรคที่มีการลุกลาม และคิดว่าจะไม่สามารถเก็บรักษาการมองเห็นไว้ได้ การศึกษาส่วนใหญ่จะพยายามที่จะหาวิธีที่จะทำให้อัตราการควบคุมโรคไม่แตกต่างจากเดิมแต่สามารถที่จะเก็บรักษาดตาและการมองเห็นของผู้ป่วย ในขณะเดียวกันมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาให้น้อยที่สุด ดังนั้น แนวโน้มการรักษาในปัจจุบันจะพยายามหลีกเลี่ยงการทำ enucleation และ external beam radiation โดยให้การรักษาเฉพาะที่แทน

1. การรักษาเฉพาะที่

ในผู้ป่วยที่โรคจำกัดอยู่เฉพาะในลูกตาและก้อนมะเร็งมีขนาดเล็ก การรักษามาตรฐานในปัจจุบัน จะใช้การรักษาเฉพาะที่ อาทิ cryotherapy, laser photocoagulation, radioactive plaque therapy

หรือ thermotherapy ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อจำกัดแตกต่างกันไป

Cryotherapy เป็นการรักษาด้วยความเย็น เหมาะสมกับก้อนมะเร็งที่อยู่ที่ equator หรือหน้าต่อ equator ของลูกตา และจะได้ผลดีเมื่อก้อนมะเร็งมีขนาดไม่ใหญ่กว่า 3.5 มิลลิเมตรที่ฐานหรือมีความหนาไม่เกิน 2 มิลลิเมตร และไม่มี vitreous seeding¹⁰

Laser photocoagulation เป็นวิธีการรักษาเฉพาะที่โดยใช้แสง laser ทำให้หลอดเลือดบริเวณรอบๆ ก้อนมะเร็งในแนวรัศมีแข็งตัวไป วิธีนี้เหมาะสมสำหรับก้อนมะเร็งที่มีขนาดเล็กกว่า 4.5 มิลลิเมตรที่ฐาน และหนาไม่เกิน 2.5 มิลลิเมตร¹¹

Radioactive Plaque เป็นการรักษาด้วยรังสีเฉพาะที่วิธีหนึ่ง เดิมใช้ radon seed หรือ Co-60 ปัจจุบันใช้สารกัมมันตรังสีพลังงานต่ำเช่น Iodine 125 หรือ Palladium 103 ซึ่งจะทำให้ง่ายต่อการป้องกันรังสี (radiation protection) และลดปริมาณรังสีต่อเลนส์ตา กระดูก รวมทั้งเนื้อเยื่อข้างเคียง มักใช้ในกรณีที่เป็น solitary lesion ขนาดไม่เกิน 16 มิลลิเมตร และมะเร็งไม่อยู่ที่ posterior pole ของตา เนื่องจากจะทำให้มีโอกาสเกิด radiation retinopathy และ optic neuropathy ได้¹¹ การรักษาด้วย radioactive plaque มักใช้เมื่อรักษาด้วยวิธีอื่นแล้วไม่ได้ผล โดยทั่วไปจะคำนวณปริมาณรังสีที่ apex ของก้อนมะเร็ง เท่ากับ 40 Gy ใน 2-4 วัน⁹

Shield JA และคณะรายงานผลการรักษาด้วย episcleral plaque radiotherapy ใน 51 ตา โดยใช้เป็นการรักษาแรก (primary treatment) 15 ตา พบว่า 13 ใน 15 (87%) ได้ผลดีในการเก็บรักษาดตา และการมองเห็น ในขณะที่ 22 ใน 36 ตา (61%) ที่ใช้ plaque เป็นการรักษาที่สอง (secondary treatment) ยังสามารถเก็บรักษาการมองเห็นไว้ได้ และพบว่าในกรณีที่มี vitreous seeding เฉพาะที่บริเวณ solitary tumor ไม่เป็นข้อห้ามในการรักษาด้วย plaque therapy ในการศึกษานี้ใช้แร่ Iodine-125, Cobalt-60, Iridium 192 หรือ Rhuthenium-106 ขึ้นกับขนาดของก้อนมะเร็ง Rhuthenium-106 ให้รังสี β ซึ่งผู้

ทำการศึกษาคาดหวังว่าจะทำให้มีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่า อย่างไรก็ตามไม่มีการวิเคราะห์ผลข้างเคียงในรายงานนี้¹²

Thermotherapy เป็นการทำลายเซลล์มะเร็งโดยใช้ความร้อน (อุณหภูมิ 42-60°C) ในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสม แหล่งความร้อนที่ใช้อาจเป็น infrared radiation, microwave หรือ ultrasound การใช้ความร้อนอาจจะให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด (Thermochemotherapy) หรือรังสีรักษา (Thermoradiotherapy) ได้

2. การรักษาด้วยการผ่าตัด

อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เป็นมะเร็งของตาข้างเดียว โรคมักจะเป็นมากจนไม่สามารถที่จะเก็บรักษาดตาไว้ได้ การผ่าตัด enucleation หรือ exenteration ก็ยังมีบทบาทอยู่ การผ่าตัดตมักจะพิจารณาในมะเร็งที่มีขนาดใหญ่โดยเฉพาะเกินกว่า 20 มิลลิเมตรที่ฐาน หรือหนาเกินกว่า 10 มิลลิเมตร กรณีมีการลุกลามไปยัง optic nerve, choroid หรือมี extrascleral extension และผู้ป่วยมี retinal detachment อยู่ยาวนาน มี neovascular glaucoma หรือมาพบแพทย์เมื่อไม่สามารถมองเห็นแล้ว การรักษาด้วย aggressive surgery จัดเป็นการรักษาที่เหมาะสม¹³

ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งของตาทั้ง 2 ข้าง การรักษาจำเป็นต้องทำ enucleation ตาข้างที่เป็นมาก และรักษาด้วยวิธีที่พยายามเก็บตาด้านที่เป็นน้อยกว่าด้วยการรักษาเฉพาะที่ หรือ external beam radiation อย่างไรก็ตามแนวโน้มในระยะหลังจะพยายามเก็บรักษาดตาไว้ทั้งสองข้างถ้าสามารถทำได้

3. การรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

การรักษา retinoblastoma ด้วยยาเคมีบำบัดมีที่ใช้กันมานานแต่บทบาทส่วนใหญ่จะจำกัดอยู่เฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคกลับเป็นซ้ำ (recurrence) โรคกระจายไปยังอวัยวะอื่นแล้ว (metastatic disease) ในกรณีมีการลุกลามออกนอกลูกตา (extraocular extension) หรือเป็น trilateral retinoblastoma ยาเคมีบำบัดที่ใช้ได้แก่ ยาในกลุ่ม cisplatin based, etoposide,

cyclophosphamide, vincristine และ doxorubicin เนื่องจาก retinoblastoma cell จัดเป็น small round cell ชนิดหนึ่งซึ่งตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดได้ดีจึงมีการทำการศึกษากันมากในระยะหลังเพื่อศึกษาถึงบทบาทของยาเคมีบำบัดใน intraocular retinoblastoma ที่มีขนาดใหญ่เกินกว่าที่จะรักษาด้วย cryotherapy, laser photocoagulation หรือ radioactive plaque therapy โดยหวังผลให้ยาเคมีบำบัดช่วยลดขนาดของมะเร็งให้มากที่สุด(chemoreduction) และสามารถให้การรักษาต่อได้ด้วยการรักษาเฉพาะที่ดังกล่าวและหลีกเลี่ยง enucleation หรือ external beam radiation จุดมุ่งหมายเพื่อเก็บรักษาตาไว้ให้มากที่สุดและลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงระยะยาวจากรังสีในเด็ก^{14,15,16,17} ในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งของตาทั้ง 2 ข้าง มีการใช้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดขนาดของก้อนมะเร็งร่วมกับการรักษาอื่นๆ ทั้งนี้มุ่งหวังที่จะเก็บรักษาตาไว้ทั้งสองข้าง

รายงานการศึกษาผลการให้ยา VEC 2 cycles (Vincristine (V), Etoposide (E) และ Carboplatin (C)) พบว่ามีการลดลงเฉลี่ยของเนื้องอกบริเวณ tumor bed 35% ความหนาแน่นลดลงเฉลี่ย 49% และพบว่า complete tumor response สูงถึง 46% และ partial tumor response 54%¹⁸

รายงานการศึกษา chemoreduction ใน Reese-Elsworth group V retinoblastoma จาก Thomas Jefferson University พบว่าในผู้ป่วย 11 รายที่ได้รับยาเคมีบำบัด 6 ชุด มีผู้ป่วย 5 รายสามารถควบคุมโรคและเก็บรักษาตาไว้ได้โดยให้ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่ ได้แก่ laser photocoagulation, cryotherapy หรือ radioactive plaque therapy และสามารถหลีกเลี่ยงการให้ external beam radiation¹⁴ Shield CL และคณะศึกษา chemoreduction ด้วย VEC 6 ชุด (Vincristine, Etoposide, Cisplatin) ใน intraocular retinoblastoma พบว่าใน 52 รายที่พิจารณาว่าควรได้รับการรักษาด้วย enucleation หรือ external beam radiation therapy 42% สามารถควบคุมโรคได้โดยหลีกเลี่ยงการรักษาทั้ง 2 วิธีหลังจากให้ chemoreduction ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่อื่นๆ

อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวยังไม่เพียงพอที่จะควบคุมโรคได้¹⁵

Friedman DL รายงานผลการรักษาด้วย chemoreduction ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่ใน intraocular retinoblastoma พบว่า 100% ของผู้ป่วย Retinoblastoma RE group I, II, III สามารถหลีกเลี่ยงการรักษาด้วย enucleation หรือ external beam radiation therapy ในขณะที่ 33% ของ group IV และ 53% ของ group V ยังจำเป็นต้องให้ external beam radiation therapy และ/หรือ enucleation¹⁷

การให้ยาเคมีบำบัดชนิดเฉพาะที่มีบทบาทในผู้ป่วยที่เป็น intraocular retinoblastoma โดยการฉีดเข้า subconjunctiva หรือ intravitreous การให้ยาวิธีนี้เป็นอีกวิธีที่ให้ปริมาณยาสูงในลูกตาในขณะที่สามารถลดผลข้างเคียงของยาต่อร่างกายส่วนอื่น การศึกษาใน transgenic mouse model พบว่าการให้ carboplatin ฉีดทาง intravitreous สามารถยับยั้งการเจริญของเนื้องอกได้ โดยผลการรักษาจะขึ้นกับความเข้มข้นของยา (dose dependent)¹⁹ อย่างไรก็ตามการฉีดยาเข้า intraocular นั้นอาจเป็นขบวนการที่ทำให้เสี่ยงต่อการเกิด orbital seeding หรือ subsequent extraocular extension ได้ นอกจากการฉีดยา intravitreous มีการศึกษาการฉีดยาเข้า peribulbar หรือ episcleral พบว่าให้ระดับยาใน vitreous สูงกว่าเมื่อเทียบกับการฉีดยาเข้าทางเส้นเลือดและเป็นวิธีการที่ค่อนข้างปลอดภัย¹¹

บทบาทของยาเคมีบำบัดเพื่อใช้เสริม (adjuvant chemotherapy) ในผู้ป่วยที่มีลักษณะทางพยาธิสภาพจัดเป็นกลุ่มเสี่ยงเช่น choroidal invasion, poor differentiation หรือมะเร็งมีการลุกลามไปยัง optic nerve cut end พบว่ายังไม่มีประโยชน์ชัดเจนในรายงานต่างๆ¹¹

มีการนำ cyclosporin มาใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดโดยเชื่อว่า cyclosporin จะมีบทบาทในการลดภาวะการดื้อต่อยาเคมีบำบัดของเซลล์มะเร็ง (multiantineoplastic drug resistance) ซึ่ง

การศึกษาทางห้องปฏิบัติการพบได้สูงถึง 30% ของเซลล์มะเร็งที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดมาก่อน การดื้อต่อยานี้เชื่อกันว่าจะเกิดจาก overexpression ของยีนส์ Multidrug Resistance P-glycoprotein.¹¹

4. การรักษาด้วยรังสี

การรักษา retinoblastoma อีกวิธีหนึ่งที่ใช้มานาน คือ external beam radiation therapy บทบาทของรังสีรักษาใน retinoblastoma สามารถแบ่งตามจุดมุ่งหมายในการรักษาได้เป็น

1. การรักษาเพื่อหวังผลหายขาด (curative intent)

1.1 External beam radiation therapy with or without chemotherapy

1.2 Postoperative radiation

2. การรักษาเพื่อหวังผลบรรเทาอาการ (palliative intent) ในผู้ป่วยที่โรคอยู่ในระยะลุกลามไม่สามารถทำการผ่าตัดได้ หรือโรคมีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น

External beam radiation therapy

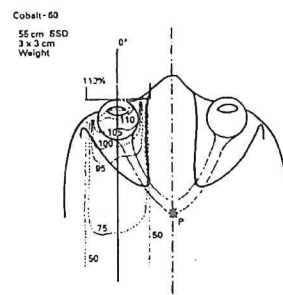
ในผู้ป่วยที่โรคอยู่ในระยะที่ไม่เหมาะสมในการรักษาด้วยการรักษาเฉพาะที่ แต่ก็ยังไม่มีข้อบ่งชี้ชัดเจนที่จะทำ enucleation การให้การรักษาด้วยรังสีจะเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถควบคุมโรคและเก็บรักษาดตาไว้ได้ ข้อบ่งชี้ของการรักษาด้วยรังสี ได้แก่ มะเร็งที่มีขนาดใหญ่ พบรอยโรคหลายตำแหน่ง (multifocal lesions) มะเร็งอยู่ใกล้กับ macular หรือ optic nerve หรือมี vitreous seeding¹

ผลการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียวพบว่า อัตราการควบคุมโรค (local tumor control) อยู่ในช่วงประมาณ 30-60% ขึ้นกับระยะของโรค และแตกต่างกันตาม series²⁰⁻²⁵ อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาอัตราการเก็บรักษาดตาไว้ (overall ocular survival) อาจสูงถึง 80% เนื่องจากมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งซึ่งมีการกลับเป็นซ้ำของโรคในลูกตายังสามารถควบคุมโรคได้ด้วยการรักษาเฉพาะที่อื่น เช่น

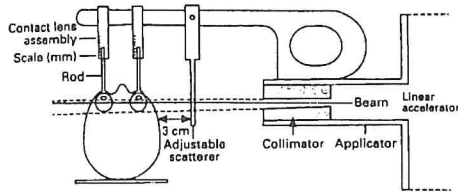
cryotherapy หรือ radioactive plaque

Hungerford JL และคณะรายงานผลการรักษาด้วยรังสีโดยใช้เทคนิค whole eye technique ดังรูปที่ 2 ในปี ค.ศ. 1970-1985 พบว่าในจำนวน 175 ตาที่ได้รับรังสีมีอัตราการควบคุมโรคเฉลี่ย 57% แตกต่างกันตามระยะของโรคดังแสดงในตารางที่ 3 และอัตราการเก็บรักษาดตาเท่ากับ 80% โอกาสที่โรคจะกลับเป็นซ้ำสูงถึง 78% ในปีแรก และเกือบทั้งหมดในปีที่ 2 (95%) ในผู้ป่วยทั้งหมดที่สามารถเก็บรักษาดตาไว้ได้ (140/175) เกิดต่อกระจกขึ้นหลังการรักษา และ 3/35 รายที่ทำ enucleation เนื่องจากผลข้างเคียงของรังสี (Choroidoretinal ischemia) ทั้งนี้ส่วนหนึ่งน่าจะอธิบายจากเทคนิคที่ใช้ในการศึกษานี้ซึ่งให้ปริมาณรังสีต่อครั้งค่อนข้างสูง คือ 3,500 cGy ใน 10 ครั้ง²⁰

ในปี ค.ศ. 1986-1992 ที่สถาบันเดียวกัน คือ St. Bartholomew Hospital ได้มีการเปลี่ยนแปลงเทคนิคการฉายรังสีเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนโดยใช้เป็น lens sparing technique ด้วย lateral field ดังรูปที่ 3 ผลการรักษาพบว่าอัตราการควบคุมโรคในตาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียวเท่ากับ 72% ในขณะที่สามารถเก็บรักษาดตาได้ถึง 93% เมื่อให้การรักษาอื่นเสริมหลังจากมีการกลับเป็นซ้ำของโรคในลูกตา อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับรังสีด้วย lens sparing technique ส่วนใหญ่จะอยู่ในระยะ RE I-III และไม่มี RE V เลย²¹ และเมื่อเปรียบเทียบอัตราการเก็บรักษาดตาในทั้ง 2 เทคนิคพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติดังตารางที่ 4



รูปที่ 2 แสดงการกระจายของรังสีในการฉาย whole eye technique²⁰



รูปที่ 3 แสดงการฉายรังสีด้วย lens sparing technique ²¹

ตารางที่ 3 แสดงอัตราการควบคุมโรคด้วยรังสีวิธี Whole eye technique แบ่งตามระยะของโรค ²⁰

Reese ellsworth	จำนวนตา	อัตราการควบคุมโรค
I	14/16	88%
II	31/55	56%
III	40/68	59%
IV	1/7	14%
V	13/29	45%
Total	90/175	57%

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบโอกาสในการเก็บรักษาตาในการให้รังสีรักษาด้วยเทคนิคที่ต่างกัน ²¹

RE	Lens sparing technique	Whole eye technique	P value
I	18/18 (100%)	16/16 (100%)	1
II	29/33 (88%)	46/55 (84%)	0.76
III	10/11 (91%)	56/88 (82%)	0.68
IV	5/5 (100%)	3/7 (43%)	0.08
V	-	19/29(66%)	-
Total	62/67 (93%)	140/175 (80%)	0.18

ในผู้ป่วยที่การรักษาด้วยรังสีไม่ได้ผลอาจเนื่องมาจากการไม่สามารถควบคุมโรคที่บริเวณรอยโรคเดิมหรืออาจเกิดจากมีเนื้องอกเกิดขึ้นในตำแหน่งใหม่ และพบว่าอัตราการเกิดเนื้องอกในตำแหน่งใหม่

ใน Lens sparing technique สูงกว่าในกลุ่มที่รักษาด้วย whole eye technique อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (19% และ 5% ตามลำดับ P เท่ากับ 0.001) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการที่รังสีไม่ครอบคลุม anterior retina ใน lens sparing technique ดังนั้น จึงแนะนำให้ใช้ whole eye technique ในกรณีดังต่อไปนี้

- presence of anterior tumors too large for focal therapy
- retinal detachment extending forwards to ora serrata
- vitreous seeding

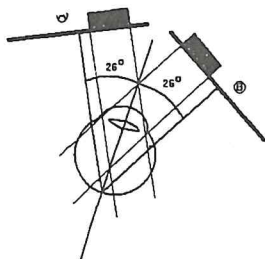
Hernandez JC และคณะ รายงานผลการรักษาด้วยรังสีใน 34 ตาในช่วงปี ค.ศ. 1980-91 พบว่าอัตราการควบคุมโรคในตา (local tumor control) เท่ากับ 44% (78.5% ใน Reese Elsworth I-II และ 20% ใน Reese Elsworth III-V) อัตราการเก็บรักษาตาไว้เท่ากับ 73.5% พบว่าอัตราการควบคุมโรคจะขึ้นกับขนาดของก้อนมะเร็งในมะเร็งที่มีขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิเมตรจะมีอัตราการควบคุมโรค 87% ในขณะที่อัตราการควบคุมโรคในมะเร็งที่มีขนาดใหญ่กว่า 15 มิลลิเมตร เท่ากับ 50% ²² DeSutter และคณะ รายงานผลการรักษาพบว่าโอกาสในการควบคุมโรคขึ้นอยู่กับการ vitreous seeding โดย treatment failure เท่ากับ 75%, 25% และ 17.5% ใน diffuse vitreous seeding, localized vitreous seeding และไม่มี vitreous seeding ตามลำดับ ²⁶ Scott IU และคณะ รายงานอัตราการควบคุมโรคในตาด้วยรังสีที่ 3 ปี เท่ากับ 69% และอัตราการเก็บรักษาตา (eye preservation rate) เท่ากับ 91% ²³

Blach LE และคณะเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยรังสี 2 เทคนิคพบว่าอัตราการควบคุมโรคในตาจะดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่รักษาด้วย modified lateral beam technique เทียบกับ anterior lens sparing technique อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างในอัตราการรอดชีวิตในทั้ง 2 กลุ่มทั้งนี้ น่าจะอธิบายจากปริมาณรังสีที่อยู่ใต้เงาของ anterior lens block ทำให้โอกาสควบคุมโรคต่ำกว่า ²⁴

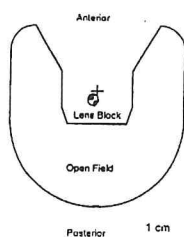
ตารางที่ 5 แสดงอัตราการควบคุมโรคและอัตราการเก็บรักษาตาในการศึกษาต่างๆ

	Local Control rate	Eye Preservation rate
Hunferford JL ²⁰	57%	80%
Toma NMG ²¹	72%	93%
Herruander JL ²²	44%	73.5%
Scott IU ²³	69%	91%
Blach LE ²⁴	56%	75%
Pradhan DG ²⁵	34%	53%

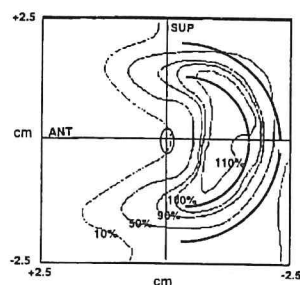
มีการปรับปรุงเทคนิคการรักษาด้วยรังสีเพื่อหวังผลที่จะลดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นโดยเฉพาะที่เลนส์ตา เช่นการใช้ electron beam 2 field ร่วมกับ lens blocks ดังรูปที่ 4²⁷ หรือการทำ stereotactic radiation therapy โดยใช้ special noncircular collimator ดังรูปที่ 5 และ 6²⁸



รูปที่ 4 แสดงเทคนิคการฉายรังสีด้วย 2 fields medial and lateral electron beam โดยใช้ isocenter เดียวกันและ block เลนส์ตาโดยให้มี margin 0.25 เซนติเมตร²⁷



รูปที่ 5 แสดงลักษณะของ noncircular collimator²⁸



รูปที่ 6 แสดง sagittal dose distribution จาก noncircular collimator²⁸

Kingston et al. รายงานผลการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับ external beam radiation therapy ในผู้ป่วย 14 รายที่เป็น bilateral retinoblastoma RE group V พบว่าการตอบสนองของเนื้องอกในผู้ป่วยทุกรายหลังยาเคมีบำบัด 2 cycles อย่างไรก็ตามโอกาสในการเก็บรักษาตา (eye preservation rate) ไม่ได้เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบการรักษาด้วยรังสีเพียงอย่างเดียว (70% เทียบกับ 60%)²⁹

Gunduz และคณะได้ศึกษาการใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วย Retinoblastoma RE group V พบว่าประมาณ 75% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับรังสีรักษาสามารถควบคุมโรคในตาได้¹⁴

Postoperative Radiation Therapy

ในผู้ป่วยที่โรคอยู่ในระยะลุกลามไม่สามารถเก็บรักษาตาไว้ได้ การผ่าตัดจะทำการ enucleation หรือ exenteration การให้รังสีรักษาร่วมด้วยหลังการผ่าตัดจะช่วยเพิ่มอัตราการควบคุมโรค (local tumor control) ในผู้ป่วยบางรายที่มีข้อบ่งชี้เหล่านี้

- gross or microscopic residual disease
- extraocular involvement
- optic nerve invasion

Radiation Treatment Technique

ในการให้รังสีรักษาในเด็กนั้นต้องมีความระมัดระวังเป็นพิเศษในบางจุดเนื่องจาก retinoblastoma จะพบในเด็กที่อายุเฉลี่ยอยู่ในช่วง 1-2 ปี และบริเวณที่

ฉายรังสีนั้นค่อนข้างเล็กและต้องการความถูกต้องแม่นยำมากเพื่อหลีกเลี่ยงอวัยวะบางอย่างไม่ให้ได้รับรังสี ดังนั้นในระหว่างการฉายรังสีจึงมักจะต้องใช้ sedation หรือ general anesthesia เข้ามาช่วยเพื่อที่จะสามารถจัด position และ immobilization ผู้ป่วยได้ดี ทั้งนี้ความถูกต้องแม่นยำในการฉายรังสียังขึ้นอยู่กับการจัดผู้ป่วยให้อยู่ใน position เดิมได้ทุกวันหรือไม่ (reproducibility)

Target volume:

บริเวณที่ต้องการฉายรังสีแบ่งได้เป็น

1. Entire anatomic extent of retina โดยให้ขอบหน้าครอบคลุมถึง ora serrata

ในอดีตก่อนที่จะมีการใช้ megavoltage photon เทคนิคที่ใช้จะเป็น 2 fields technique โดยใช้ ipsilateral lateral field ร่วมกับ contralateral oblique nasal field ต่อมาในระยะหลังๆ ที่มีการใช้รังสีพลังงานสูง เทคนิคที่ใช้เป็นมาตรฐาน คือ D-shaped ipsilateral lateral field โดยให้ขอบเขตทางด้านหน้าอยู่ที่ bony canthus หรือ 2-3 มิลลิเมตร หน้าต่อ bony canthus และใช้ table rotation หรือ half beam technique รวมด้วยเพื่อลด divergence ของลำรังสีต่อเลนส์ตาอีกด้านหนึ่ง

Weiss et al รายงานในปี 1975 โดยให้ข้อสังเกตว่าการใช้เทคนิค lateral field จะทำให้มีโอกาสเกิด anterior failure สูง จึงได้เสนอให้มีการเพิ่ม anterior field ร่วมกับ divergent “hanging” central lens block (anterior lens sparing technique) ร่วมกับ standard lateral field³⁰ อย่างไรก็ตาม เทคนิคนี้มีข้อเสียในด้านความยุ่งยากของการวางแผนและ set up เด็กจะต้องวางยาสลบในระหว่างการฉายรังสีทุกๆ วัน นอกจากนั้นการมี central hanging lens block ใน anterior field ทำให้มีความไม่สม่ำเสมอของการฉายรังสี (radiation inhomogeneity) Schipper และ Utretch group เสนอการใช้ vacuum contact lens วางบน cornea และ ควบคุมให้ตาอยู่ใน central position โดยใช้

magnetic fixation ที่หัวเครื่อง Linac ในการฉายรังสีทางด้าน lateral field และให้ center ของ lateral field อยู่ที่ขอบด้านหลังของเลนส์ตาโดยใช้ half beam technique แต่ถ้ามี retinal involvement ด้านหน้าต่อ equator ขอบของ field จะเลื่อนไปทางด้านหน้าโดยอาจจะครอบคลุม posterior lens ประมาณ 3 มิลลิเมตร นอกจากการใช้ 2 field technique ด้วย photon beam เราอาจใช้ electron beam แทนทางด้าน lateral ร่วมกับ anterior photon field^{31,32}

เทคนิคการฉายรังสีที่ง่ายต่อการ setup ไม่ต้องการเครื่องมือพิเศษและสามารถครอบคลุม anterior retina ได้คือ anterior field without lens sparing ดังรูปที่ 2 Foote และคณะรายงานในปี 1989 พบว่าการใช้ direct anterior field โดยไม่ spare lens จะให้ relapse free survival สูงกว่า³³ อย่างไรก็ตาม เทคนิคนี้จะมีภาวะแทรกซ้อนได้สูงกว่าโดย cataract พบเกือบ 100% ถึงแม้ว่าการรักษาต่อกระจกในเด็กอาจจะยุ่งยากกว่าการรักษาต่อกระจกในผู้ใหญ่ แต่ก็จัดเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รักษาได้ ดังนั้นในสถาบันที่ไม่มีเครื่องมือเฉพาะในการฉายรังสีเช่น vacuum contact lens หรือ central hanging lens block การใช้ direct anterior field จัดเป็นเทคนิคที่ดีที่สามารถให้รังสีครอบคลุม entire retina และจะมีผลกระทบจากการเคลื่อนไหวของคนไข้น้อยกว่า lateral field ซึ่งจะต้องการ general anesthesia

ถึงแม้ lateral field จะมี local failure สูงกว่า direct anterior field แต่ careful follow up จะช่วยให้ตรวจพบรอยโรคได้ตั้งแต่ขนาดเล็กๆ และสามารถควบคุมโรคได้ด้วยวิธีอื่นเช่น Cryotherapy หรือ Radioactive plaque brachytherapy ทำให้ overall survival ไม่แตกต่างกันใน 2 เทคนิค

การที่เราต้องการให้ target volume ครอบคลุม entire retinal surface ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วยมีโอกาสเกิด multiple lesions ได้ จากความรู้เกี่ยวกับบทบาทของ RB gene ใน Retinoblastoma การฉายรังสีครอบคลุม entire retinal surface จะมีความสำคัญมากในผู้ป่วย

ที่เป็น multifocal, bilateral retinoblastoma หรือมี family history of retinoblastoma

2. Wide field cover the whole orbit หรือ Extended field cover optic nerve

เทคนิคนี้มักใช้ใน postoperative radiation therapy หลังจาก enucleation หรือ exenteration โดยขอบเขตของบริเวณฉายรังสีจะขึ้นกับ extent of disease

3. Whole cranial or Whole craniospinal irradiation

เทคนิคนี้มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่โรคมีการลุกลามไปยังสมองหรือเยื่อหุ้มสมอง (brain or meningeal extension) หรือเป็น trilateral retinoblastoma

Beam:

-Co-60, Linac 4-6 MV

-Electron beam

Dose:

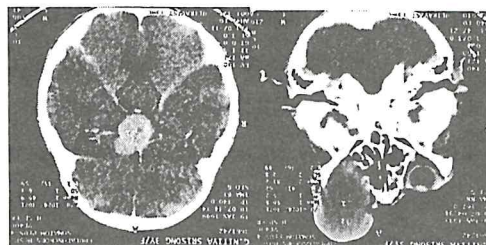
ข้อมูลจากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณรังสีที่ใช้ในการรักษา กับ อัตราการควบคุมโรค หรือขนาดของรอยโรคมีค่อนข้างน้อยทั้งนี้ส่วนหนึ่งเป็นเพราะว่าลักษณะการดำเนินโรคนี้มีโอกาสเป็น multifocal และการเกิดรอยโรคใหม่เป็นไปได้สูง Cassady และคณะรายงานในปี 1969 ว่าปริมาณรังสีเกิน 40 Gy โดยปริมาณรังสีต่อครั้ง 3.3-4 Gy และให้ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ไม่เพิ่มอัตราการควบคุมโรค³⁴ อย่างไรก็ตามในการรักษาด้วยรังสีโดยเฉพาะการฉายรังสีสำหรับ intact eye เราจะพยายามให้มีผลข้างเคียงน้อยที่สุด จึงนิยมใช้เป็น Conventional fraction คือ 1.8-2 Gy ต่อครั้ง 5 ครั้ง ต่อสัปดาห์ โดยให้ปริมาณรังสีทั้งหมดเท่ากับ 45-50 Gy หรือ 50-55 Gy ในกรณีที่รอยโรคค่อนข้างใหญ่¹

Trilateral Retinoblastoma

Trilateral Retinoblastoma ได้แก่ผู้ป่วยที่มี bilateral retinoblastoma ร่วมกับ intracranial neuroblastic tumor ส่วนใหญ่จะพบบริเวณ pineal

gland (Pineoblastoma) นอกจากนั้นอาจพบบริเวณ sellar หรือ suprasellar โดยปกติรอยโรคในสมองจะพบหลังจากการตรวจพบ bilateral retinoblastoma ประมาณ 2-3 ปี อย่างไรก็ตามอาการทางสมองอาจเป็นอาการนำผู้ป่วยมาพบแพทย์ก่อนอาการทางตาได้ จากรายงานพบว่าในผู้ป่วยที่มีรอยโรคอยู่ที่บริเวณ sellar มักมีอาการทางสมองค่อนข้างเร็ว พบในอายุน้อยกว่ามักเป็นเพศหญิงและเป็นมะเร็งของตาข้างเดียว³⁵ ในรายงานการศึกษามะเร็งชนิดที่สองหลัง การรักษา retinoblastoma พบ pineoblastoma 2.4%³⁶ และพบ 6% ในผู้ป่วยที่เป็น bilateral retinoblastoma³⁷

ผู้ป่วย trilateral retinoblastoma มีการพยากรณ์โรคค่อนข้างแย่ เกือบทุกรายมี spinal metastasis ในภายหลัง การรักษาประกอบด้วย systemic chemotherapy ร่วมกับ craniospinal axis irradiation หรือ intrathecal chemotherapy นอกเหนือจากการรักษาบริเวณตา^{37,38,39,40,41}



รูปที่ 7 เด็กหญิงอายุ 3 ปีมาพบแพทย์ด้วยเรื่องตาซ้ายโปน เอกซเรย์คอมพิวเตอร์พบก้อนของตา ด้านซ้ายร่วมกับก้อนในสมองบริเวณ suprasella

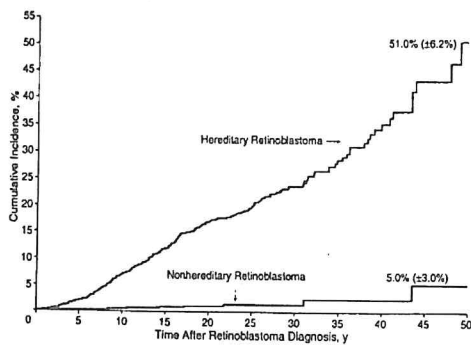
ภาวะแทรกซ้อนของการรักษาด้วยรังสี

1. ต้อกระจก เนื่องจากเลนส์สามารถทนต่อรังสีได้ค่อนข้างน้อย TD 5/5 - TD 50/5 ของเลนส์ตาเมื่อได้รับรังสีทั้งอวัยวะเท่ากับ 6-12 Gy⁴² ต้อกระจกจะเกิดขึ้นประมาณ 18-30 เดือนหลังการรักษาด้วยรังสี ดังจะเห็นได้ว่าการพัฒนาเทคนิคของการฉายรังสีใน retinoblastoma เพื่อพยายามให้เลนส์ตาได้รับรังสีน้อยที่สุด
2. น้ำตาลดน้อยลง การทำงานของต่อมน้ำตาลจะลดน้อยลงเมื่อได้รับรังสีจาก anterior field โดยเฉพาะ

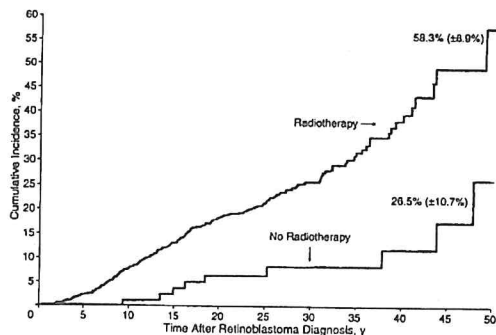
เมื่อปริมาณรังสีมากกว่า 50-55 Gy. การ shield ต่อม่าน้ำตาจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนนี้ได้

3. Keratitis and keratoconjunctivitis เป็นภาวะแทรกซ้อนจากการฉายรังสีเข้าทางด้านหน้า ซึ่งจะลดโอกาสเกิดได้ถ้าให้คนไข้สวมตาในขณะที่ฉายรังสี
4. Retinal vascular injury ความผิดปกติจะพบได้หลังจากได้รับรังสี 40-50 Gy แต่มักจะไม่ทำให้การมองเห็นเสียไป ถ้าปริมาณรังสีสูงถึง 70-75 Gy retinal vascular damage มักพบร่วมกับภาวะเลือดออกจะเป็นสาเหตุของ visual loss รองจากต้อกระจก⁹
5. Orbital Hypoplasia รังสีจะมีผลต่อการเจริญของกระดูกเบ้าตาและกระดูกโกลนหน้า โดยการยับยั้งการเจริญของกระดูกจากรังสีในเด็กจะพบได้เมื่อได้รับรังสีปริมาณเพียง 25-30 Gy⁹ และภาวะแทรกซ้อนจะเกิดขึ้นมากกว่าใน orthovoltage beam radiation เมื่อเทียบกับ megavoltage beam, Imhof และคณะ พบว่ารังสีมีผลต่อการเจริญเติบโตของกระดูกอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับรังสี ($p < 0.001$) และอายุของเด็กขณะที่ได้รับรังสีจะมีผลต่อความรุนแรงโดยเฉพาะเมื่อเด็กอายุน้อยกว่า 6 เดือน⁴³ นอกจากรังสีแล้ว enucleation เองก็มีผลต่อการเจริญของเบ้าตา การศึกษาในผู้ป่วยที่รอดชีวิตจาก retinoblastoma พบว่าการใช้ orbital prosthesis จะช่วยกระตุ้นการเจริญเติบโตของกระดูกเบ้าตาหลังจาก enucleation หรือร่วมกับ external beam radiation⁴⁴
6. Secondary neoplasm ผู้ป่วย retinoblastoma ที่รอดชีวิตหลังการรักษาจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งชนิดที่สองโดยอุบัติการณ์จะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลา Draper และคณะรายงานอุบัติการณ์ของมะเร็งในผู้ป่วย Retinoblastoma เท่ากับ 2% ที่ 12 ปี และ 4.2% ที่ 18 ปี⁴⁵ ผู้ป่วยที่เป็น

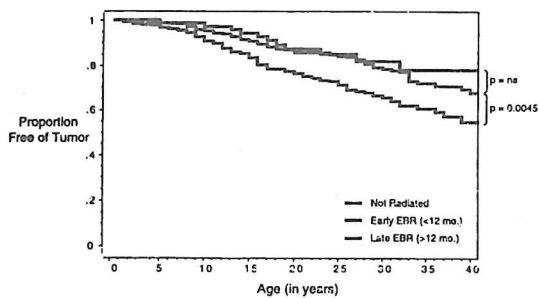
hereditary retinoblastoma จะมีโอกาสเกิดมะเร็งชนิดที่สองสูงกว่า ซึ่งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ germline mutation ของ retinoblastoma tumor suppressor gene (RB1) cumulative incidence ของการเกิดมะเร็งที่ 50 ปีพบสูงถึง 50% ใน hereditary retinoblastoma ในขณะที่ nonhereditary พบเพียง 5%⁴⁶ ดังรูปที่ 8 และผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยรังสีจะมีอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งสูงกว่าผู้ที่ได้รับรังสีรักษา ดังรูปที่ 9 osteosarcoma เป็นมะเร็งชนิดที่สองที่พบบ่อยที่สุด นอกจากนี้อาจพบ soft tissue sarcoma อื่น, melanoma, pinealoblastoma มะเร็งเต้านมและ Hodgkin's Disease ระยะเวลาเฉลี่ยที่พบประมาณ 10-20 ปี หลังการรักษา retinoblastoma มีรายงานการศึกษาการเกิด sarcoma ในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยหลังจากได้รับรังสีจะสั้นกว่าในผู้ป่วย retinoblastoma เมื่อเทียบกับผู้ป่วยมะเร็งชนิดอื่นๆ⁴⁷ พบว่าอุบัติการณ์การเกิด soft tissue sarcoma จะมีความสัมพันธ์กับปริมาณรังสีที่ได้รับโดย relative risk จะสูงถึง 10.7 เท่าเมื่อปริมาณรังสีมากกว่า 60 Gy⁴⁸ Abramson รายงานการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วย bilateral retinoblastoma 816 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาเมื่ออายุน้อยกว่า 1 ปีจะมีอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดที่สองในบริเวณที่ได้รับรังสีสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับรังสีรักษาหลังอายุ 1 ปีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่อุบัติการณ์ของมะเร็งในผู้ป่วยที่ได้รับรังสีหลังอายุ 1 ปีกับไม่ได้รับรังสีไม่แตกต่างกัน ดังรูปที่ 10⁴⁸ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจช่วยชี้แนะว่าในผู้ป่วย hereditary retinoblastoma ควรหลีกเลี่ยงการให้รังสีรักษาในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 1 ปีและพิจารณาให้ยาเคมีบำบัดไปก่อนจนกว่าอายุ 1 ปี



รูปที่ 8 เปรียบเทียบอัตราการเกิดมะเร็งชนิดที่สองในผู้ป่วยที่เป็น Hereditary และ Nonhereditary⁴⁶



รูปที่ 9 เปรียบเทียบผลของรังสีรักษาต่ออัตราการเกิดมะเร็งชนิดที่สองในผู้ป่วย Retinoblastoma⁴⁶



รูปที่ 10 แสดงผลของอายุผู้ป่วยในขณะที่ได้รับรังสีต่ออัตราการเกิดมะเร็งชนิดที่สอง⁴⁷

สรุป

โดยสรุป แนวโน้มในการรักษา retinoblastoma ในปัจจุบันพยายามที่จะเก็บรักษาตาผู้ป่วยไว้โดยจะหลีกเลี่ยงการทำ enucleation และ external beam radiation therapy โดยให้เป็น chemotherapy ร่วม

กับการรักษาเฉพาะที่ได้แก่ cryotherapy, laser photocoagulation หรือ radioactive plaque therapy ในผู้ป่วยที่โรคเป็นมาเกินกว่าที่จะให้การรักษาเฉพาะที่หลังยาเคมีบำบัด external beam radiation จัดเป็นการรักษาที่เหมาะสม เพราะสามารถควบคุมโรคในขณะเดียวกันทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องสูญเสียลูกตาไป

ในประเทศไทยผู้ป่วย retinoblastoma ส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์ในระยะที่โรคมีการลุกลาม การเก็บรักษาตาไว้อาจทำได้ค่อนข้างยาก ทั้งนี้จากการค้นพบความสัมพันธ์ของการเกิดโรคกับ RB1 gene การให้คำแนะนำผู้ป่วยตลอดจนญาติให้มารับการตรวจตาอย่างสม่ำเสมอจะช่วยให้เราสามารถตรวจพบมะเร็งได้ตั้งแต่วัยแรกเริ่มและสามารถเก็บรักษาตาให้ผู้ป่วยได้

เอกสารอ้างอิง

1. Retinoblastoma. In: Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE: Pediatric Radiation Oncology. New York: Raven Press, 2nd ed., 1994, pp 140-170
2. Vatanasapt V, Sriamporn S., Childhood cancer. In: Deerasamee S, et al, eds. Cancer in Thailand Vol 11, 1992-1994.
3. Tumor Registry Statistical Report 1998, Faculty of Medicine Chulalongkorn University and Chulalongkorn Hospital, The Thai Red Cross Society, BKK, Thailand.
4. Knudson AG. Mutation and cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. Proc Nat Acad Sci USA 1971; 68: 820-823
5. Retinoblastoma. Information from PDQ for health professionals. Authors: National Cancer Institute
6. Vogel F, Genetics of retinoblastoma. Hum Genet 1979; 52: 1-54
7. Newsham IF, Hadjistilianou T, Cavenee WK. Retinoblastoma In: Vogelstein B, Kinzler KW

- (eds), *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York: McGraw-Hill, 1998.
8. Bonthron DT, FitzPatrick DR, Porteous D, et al. Cancer Genetics In: *Clinical Genetics: A case-based Approach*. Great Britain: WB Saunders Company, 1998: 125-140
 9. Cassady JR. Retinoblastoma. In Cassady JR (ed) *Radiation Therapy in Pediatric Oncology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany, 1994: 319-35
 10. Shields JA, Parson H, Shields CL, et al. The role of cryotherapy in the Management of Retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:260-264
 11. Finger PT, Czechowska G, Demirci H, Rausen A. Chemotherapy for Retinoblastoma, A Current Topic. *Drugs* 1999 Dec; 58(6):983-96
 12. Shields JA, Giblin ME, Shields CL, et al. Episcleral Plaque Radiotherapy for Retinoblastoma *Ophthalmology* 1989; 96: 530-537
 13. Shields JA, Shields CL. Management and Prognosis of Retinoblastoma. In: Shields JA, Shields CL, editors. *Intraocular Tumors: a Text and Atlas*. Philadelphia (PA): WB Saunders, 1992: 377-392
 14. Gunduz K, Shield CL, Shield JA, et al. The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth Group V Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1613-17
 15. Shield CL, Shield JA, Needle M, et al. Combined Chemoreduction and Adjuvant Treatment for Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 2101-11
 16. Greenwald MJ, Strauss LC. Treatment of Intraocular Retinoblastoma with Carboplatin and Etoposide Chemotherapy. *Ophthalmology* 1996; 103: 1989-1997
 17. Friedman DL, Himelstein B, Shield CL, et al. Chemoreduction and Local Ophthalmic Therapy for Intraocular Retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000 Jan; 18(1): 12-7
 18. Shields CL, De Potter, P. Himelstein BP et al. Chemoreduction in the initial management of Intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1330-8
 19. Murray TG, Roth DB, O' Brien JM, et al. Local carboplatin and radiation therapy in the treatment of murine transgenic retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1385-9
 20. Hungerford JL, Toma NMG, Plowman PN, et al. External beam radiotherapy for retinoblastoma: I. Whole eye technique. *Br J ophthalmol* 1995; 79: 109-11
 21. Toma NMG, Hungerford JL, Plowman PN, et al. External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. Lens sparing technique. *Br J ophthalmol* 1995; 79: 112-7
 22. Hernandez JC, Brady LW, Shields JA, et al. External Beam Radiation For Retinoblastoma: Results, Patterns of Failure, and a Proposal for Treatment Guidelines. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35(1): 125-32
 23. Scott IU, Murray TG, Feuer WJ, et al. External Beam Radiotherapy in Retinoblastoma: Tumor Control and Comparison of 2 Techniques. *Arch Ophthalmol*.1999;117: 766-70

24. Blach LE, McCormick B, Abramson DH. External Beam Radiation Therapy and Retinoblastoma: Long Term Results in The Comparison of Two Techniques. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35(1): 45-51
25. Pradhan DG, Sandridge AL, Mullaney P, et al. Radiation Therapy for Retinoblastoma: A Retrospective Review of 120 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39(1): 3-13
26. De Sutter E, Havers W, Zeller G, et al. The prognosis of Retinoblastoma in Terms of Globe Saving Treatment. A Computer Assisted Study. Part I. *Ophthalmol. Paediatr. Genet.* 1987; 8(2): 77-84
27. Steenbakkers RJ, Altschuler MD, Angio GJ, Goldwein JW, et al. Optimized Lens-Sparing Treatment of Retinoblastoma with Electron Beams. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997; 39(3): 589-94
28. Cormack RA, Kooy HM, Bellerive MR and Loeffler JS, et al. A Stereotactic Radiation therapy Device for Retinoblastoma Using a Noncircular Collimator and Intensity Filter. *Med Phys.* 1998; 25(8): 1438-42
29. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, et al. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch. Ophthalmol* 1996; 114: 1339-43
30. Weiss DR, Cassady JR, Peterson R. Retinoblastoma: A modification in radiation therapy technique. *Radiology* 1975; 114: 705-8
31. Schipper J, Tan KWP, Van Peperzeel HA. Treatment of Retinoblastoma by Precision Megavoltage Radiation Therapy. *Radiother Oncol* 1985; 3: 117-132
32. Hernet AN, Hungerford JL, Lambert GD, et al. Improved External Beam Radiotherapy for the Treatment of Retinoblastoma. *Br J Radiol* 1989; 60: 753-760
33. Foote RL, Genetson BR, Schornbert PJ. External Beam Irradiation for Retinoblastoma: Patterns of Failure and Dose-Response Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1989; 16: 823-30
34. Cassady JR, Sagermann RH, Tretter P, Ellsworth RM. Radiation Therapy in Retinoblastoma. *Radiology* 1969; 93: 405-409
35. Bejjani GK, Donahue DJ. Association of a suprasellar mass and intraocular Retinoblastoma, a variant of pineal Trilateral Retinoblastoma. *Pediatr Neurosurg* 1996 Nov; 25(5): 269-75
36. Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, et al. Second Primary Tumors in Patients with Retinoblastoma. A Review of the Literature. *Ophthalmic Genet* 1997 Mar; 18(1): 27-34
37. Blach LE, McCormick B, Abramson DH, et al. Trilateral Retinoblastoma-Incidence and Outcome: A Decade of Experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994 Jul; 29(4): 729-733
38. Amoaku WM, Willshaw HE, Parkes SE, et al. Trilateral Retinoblastoma. A Report of Five Patients. *Cancer* 1996 Aug 15; 78(4): 858-863
39. Bagley LJ, Hurst RW, Zimmerman RA, et al. Imaging in the Trilateral Retinoblastoma Syndrome. *Neuroradiology*

- 1996 Feb; 38(2): 166-170
40. Nelson SC, Friedman HS, Oakes WJ, et al. Successful Therapy for Trilateral Retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1992; 114(1): 23-29
 41. Holladat DA, Holladay A, Montebello JF, et al. Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Trilateral Retinoblastoma. *Cancer* 1991; 67(3): 710-715
 42. Rubin P, Constine LS, Williams JP. Late effect of cancer treatment: Radiation and Drug Toxicity. In: Perez CA, Brady LW (ed) *Principle and Practice of Radiation Oncology*. New York: Lippincott-Raven 3rd ed., 1997, pp 155-211
 43. Imhof SM, Mourits M, Hofman P, et al. Quantification of Orbital and Mid-facial Growth Retardation after Megavoltage External Beam Irradiation in Children with Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1996; 103: 263-8
 44. Kaste SC, Chen G, Fontanesi J, et al. Orbital Development in Long-Term Survivors of Retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1183-9
 45. Draper JG, Sander BM, Kingston JE, et al. Second Primary Neoplasm in Patient with Retinoblastoma. *Br J Cancer* 1986; 53: 661-71
 46. Wong FL, Boice JD, Abramson DH, et al. Cancer Incidence After Retinoblastoma: Radiation Dose and Sarcoma Risk. *JAMA* 1997 October 15; 278: 1262-7
 47. Abramson DH, Frank CM. Second Nonocular Tumor in Survivors of Bilateral Retinoblastoma: A Possible Age Effect on Radiation-related Risk. *Ophthalmology* 1998; 105: 573-80
 48. Murry EM, Werner D, Greeff EA, et al. Postradiation Sarcoma: 20 cases and a Literature review. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 45(4): 951-61