

บทความพินิจวิชาการ

ความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก

ละอองศรี อัจฉริยะสกุล พ.บ.

บทนำ

ความก้าวหน้าในการวินิจฉัย ป้องกัน และรักษา โรคมะเร็ง เป็นผลให้อัตราการเสียชีวิตเนื่องจากโรคมะเร็งชนิดต่าง ๆ ลดลงอย่างต่อเนื่อง โดยในประเทศสหรัฐอเมริกา มีรายงานวาระหว่างปี พ.ศ. 2536 ถึงปี พ.ศ. 2545 อัตราการเสียชีวิตเนื่องจากโรคมะเร็งลดลงร้อยละ 1.1 ต่อปี การพัฒนายาต้านมะเร็งชนิดใหม่ ๆ การปรับปรุงการบริหารยาที่มีอยู่แล้วให้เหมาะสม รวมถึงการควบคุมอาการแทรกซ้อนของยาเคมีบำบัดที่ดีขึ้น เช่น การพัฒนายาที่ช่วยลดอาการคลื่นไส้อาเจียน และการใช้สารกระตุ้นไขกระดูก (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) ร่วมกับยาเคมีบำบัด เพื่อป้องกันภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ช่วยให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีคุณภาพชีวิตในช่วงที่ได้รับการรักษาดีขึ้นกว่าในอดีตมาก

ในปัจจุบันได้มีการนำยาเคมีบำบัดมาใช้เป็นการรักษาเบื้องต้นแก่ผู้ป่วยโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็กอย่างแพร่หลาย ซึ่งต่างจากในอดีตที่ยาเคมีบำบัดจะใช้เฉพาะในกรณีที่โรคมีการกระจายออกไปนอกลูกตา เนื่องจากยาในกลุ่มนี้อาจก่อให้เกิดผลแทรกซ้อน ซึ่งเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว แพทย์ผู้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยจึงต้องมีความรู้ที่ถูกต้อง

ต้องเกี่ยวกับข้อบ่งชี้ในการใช้ยาเคมีบำบัด และเลือกวิธีการรักษาให้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายอย่างเหมาะสมตามความรุนแรงของโรค

สำหรับเนื้อหาของบทความนี้ ผู้เขียนมีความประสงค์จะทบทวนความรู้เกี่ยวกับโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก โดยเน้นการแบ่งกลุ่มโรคในกรณีที่โรคเป็นเฉพาะภายในลูกตา การรักษาซึ่งเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน และการรักษาที่ยังอยู่ในระหว่างรอการประเมินผล (clinical trials) รวมถึงแนวทางการรักษาด้วยวิธีใหม่ ๆ ในอนาคต สำหรับพยากรณ์ของโรค อาการ และอาการแสดง และการวินิจฉัยแยกโรค ผู้สนใจสามารถทบทวนได้จากตำราจักษุวิทยา ได้แก่ ตำรา Duane's Clinical Ophthalmology โดย William Tasman และ Edward A Jaeger หรือตำรา Retina โดย Stephen J Ryan

การแบ่งกลุ่มโรคในกรณีที่โรคเป็นเฉพาะภายในลูกตา (Classification of intraocular retinoblastoma)

การแบ่งกลุ่มโรคตาม Reese-Ellsworth classification (ตารางที่ 1) นับเป็นที่รู้จักกันอย่างแพร่หลาย และยังคงเป็นหลักในการดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็กในหลาย ๆ สถาบัน การแบ่งวิธีนี้อาศัย

ละอองศรี อัชชนิยะสกุล

จำนวน ขนาด และตำแหน่งของก้อนมะเร็ง รวมถึงลักษณะการตรวจพบก้อนมะเร็งในวุ้นตา โดยเชื่อว่าการแบ่งกลุ่มวิธีนี้สามารถคาดการณ์ผลการรักษาได้ โดยที่กลุ่มต้น ๆ จะมีผลการรักษาดี แพทย์สามารถเลี่ยงการผ่าตัดนำลูกตาออกได้ ส่วนกลุ่มท้าย ๆ จะมีผลการรักษาไม่ดี ผู้ป่วยมักสูญเสียลูกตา

จากตารางที่ 1 จะเห็นว่าลักษณะโรคใน Group IV B ซึ่งตรวจพบก้อนมะเร็งที่บริเวณ ora serrata นั้น หากตรวจพบในระยะที่ก้อนมีขนาดเล็ก แพทย์สามารถรักษาด้วยการฉีความเย็นหรือใช้เลเซอร์ได้โดยไม่จำเป็นต้องผ่าตัดนำลูกตาออก ดังนั้นการจัดกลุ่มเช่นนี้จึงอาจไม่สัมพันธ์กับการเลือกวิธีการรักษาหรือการพยากรณ์ผลการรักษา ในระยะต่อมาจึงได้มีการปรับปรุงการแบ่งกลุ่มโรค โดยในทวีปยุโรปมีการแบ่งกลุ่มโรคที่

เรียกว่า Essen Classification (ตารางที่ 2) ซึ่งช่วยให้สามารถคาดการณ์ผลการรักษาได้ดีขึ้น ส่วนในสหรัฐอเมริกามีการแบ่งกลุ่มโรคที่เรียกว่า International Classification (ตารางที่ 3) ซึ่งค่อนข้างง่ายในการจดจำ และแต่ละระยะของโรคมีแนวทางการรักษาที่ค่อนข้างชัดเจน โดยส่วนตัวผู้เขียนได้ใช้การแบ่งกลุ่มตาม International Classification ในการดูแลผู้ป่วยมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 และเห็นว่าเป็นวิธีที่เหมาะสมสำหรับโรคที่ยังไม่กระจายไปนอกลูกตา

สำหรับโรคที่มีการกระจายออกไปนอกลูกตานั้น มีการเสนอวิธีแบ่งกลุ่มอยู่หลายวิธี แต่โดยหลัก ๆ จะประกอบด้วยลักษณะการตรวจพบดังนี้คือ การกระจายไปยังเส้นประสาทตา เบ้าตา สมอ และอวัยวะอื่น ๆ ซึ่งการวินิจฉัยมักต้องอาศัยผลการตรวจทางพยาธิวิทยา

ตารางที่ 1 Reese-Ellsworth Classification

Group I	Very favorable
A	Solitary tumor, less than 4 disc diameters (DD) in size at or behind the equator
B	Multiple tumors, none over 4 DD, all at or behind the equator
Group II	Favorable
A	Solitary tumor, 4-10 DD in size, at or behind the equator
B	Multiple tumors, 4-10 DD in size, at or behind the equator
Group III	Doubtful
A	Any tumor anterior to the equator
B	Solitary lesion, larger than 10 DD, behind the equator
Group IV	Unfavorable
A	Multiple tumors, some larger than 10 DD in size
B	Any lesion extending to the ora serrata
Group V	Very unfavorable
A	Massive tumors involving over half the retina
B	Vitreous seeding

ความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก

ตารางที่ 2 Essen Classification

Group I	Very favorable for maintenance of sight Tumor(s) up to 4 DD and 4 diopters elevation, except tumors near the macula or adjacent to the optic nerve head
Group II	Favorable for maintenance of sight Moderate sized tumors of 8-10 DD, if not belonging in group III or IV Tumors near the macula, even if small
Group III	Doubtful for maintenance of sight Tumors with associated retinal detachment Tumors adjacent to the optic nerve head even if small Moderate sized tumors with limited vitreous seeding Small highly elevated tumor, not separable from the ora serrata Tumors in this group only if not belonging in group IV or V
Group IV	Unfavorable for maintenance of sight Extensive tumor with or without vitreous seeding or retinal detachment Large tumors adjacent to or overlapping the optic nerve head Large tumors not separable from the ora serrata by ophthalmoscope
Group V	Very unfavorable for maintenance of sight Massive tumors involving half the retina, with or without vitreous seeding Totally detached retina

หลังการผ่าตัดนำลูกตาออก รวมถึงการตรวจน้ำไขสันหลัง และการตรวจไขกระดูก

การรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก

ในกรณีที่โรคเป็นเฉพาะในลูกตา การรักษาที่เป็นที่ยอมรับกันในปัจจุบันประกอบด้วย การผ่าตัดนำลูกตาออก การฉายรังสีรักษา การจี้ด้วยความเย็น การใช้เลเซอร์ และการให้ยาเคมีบำบัด^{1,2} แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยจะต้องวินิจฉัยระยะของโรคได้อย่างแม่นยำ และเลือก

วิธีการรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย โดยยึดหลักการรักษาชีวิตผู้ป่วยเป็นอันดับแรก รองลงมาคือการพยายามเลี่ยงการผ่าตัดนำลูกตาออก และท้ายสุดคือการคงระดับสายตาให้ดีที่สุด

ตัวอย่างง่าย ๆ ในการเลือกวิธีการรักษา เช่น หากตรวจพบก้อนมะเร็งขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 20 มิลลิเมตร เป็นในตาข้างเดียว และตาข้างนั้นบอดแล้ว แพทย์ควรแนะนำให้ผ่าตัดนำลูกตาออก โดยไม่พยายามเก็บตาไว้ด้วยการให้ยาเคมีบำบัด ความล่าช้า

ละอองศรี อัชนียะสกุล

ตารางที่ 3 International Classification

Group A	One or more intraretinal tumors 3 mm in size or less ; all 1 DD or more from the optic nerve or fovea No vitreous seeding or subretinal fluid
Group B	Solitary retinoblastoma outside the posterior pole no larger than 10 mm or multiple closely spaced smaller tumors confined to a retinal area no greater than 10 mm in size No diffuse vitreous seeding or significant retinal detachment
Group C	One or more intraretinal or endophytic tumors none exceeding 15 mm in size No vitreous seeding or significant retinal detachment Group A tumors touching the optic nerve or involving the fovea
Group D	Vitreous seeding and/or significant retinal detachment is present The total volume of the tumor does not exceed half the volume of the eye No detectable extraretinal disease except for vitreous involvement
Group E	Extraretinal retinoblastoma or the presence of intraocular tumor volume more than half the volume of the eye Anterior segment disease; glaucoma; hyphema; total detachment with fixed retinal folds

ในการให้การรักษาที่เหมาะสม อาจเป็นผลให้มะเร็งกระจายออกไปนอกลูกตา และการให้ยาเคมีบำบัดอาจทำให้เกิดผลแทรกซ้อนที่รุนแรงได้

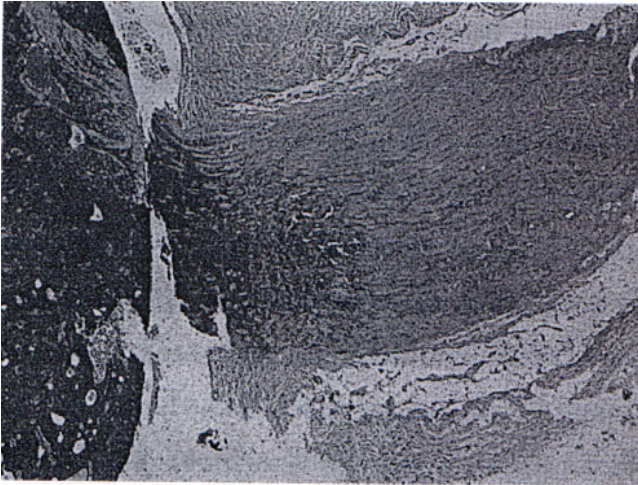
การผ่าตัดนำลูกตาออก (Enucleation)

เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าในการผ่าตัดนำลูกตาออก ควรตัดเส้นประสาทตาให้ได้ยาวอย่างน้อย 10 มิลลิเมตร เพื่อป้องกันการมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ที่ปลายด้านที่ต่อไปยังสมอง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่อายุน้อย เช่น อายุ 2-3 เดือน แพทย์มักประสบปัญหาไม่สามารถตัดเส้นประสาทให้ได้ยาวอย่างที่ตั้งใจ เนื่องจากเบ้าตามีขนาดเล็ก ทำให้ไม่สามารถใส่เครื่องมือเข้าไปตัดเส้นประสาทตาได้ลึกพอ กรณีนี้แพทย์อาจพิจารณาตัดผิวหนังบริเวณหางตา (lateral canthotomy)

เพื่อเพิ่มพื้นที่ในการผ่าตัด

สิ่งสำคัญที่ต้องปฏิบัติหลังการผ่าตัด คือการส่งลูกตาเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา จักษุแพทย์และพยาธิแพทย์ควรมีความเข้าใจตรงกันถึงความสำคัญของการตรวจว่ามีเซลล์มะเร็งผ่านไปยังส่วนหลังของ lamina cribrosa ของเส้นประสาทตาหรือไม่ รวมทั้งการตรวจว่ามีเซลล์มะเร็งกระจายอยู่ในชั้น choroid มากน้อยเพียงใด เนื่องจากลักษณะทั้งสองนี้บอกถึงความเสี่ยงในการที่โรคอาจกระจายออกไปนอกลูกตา ผู้ป่วยที่ตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ postlamina (รูปที่ 1) หรือมีเซลล์มะเร็งกระจายอยู่ในชั้น choroid จำนวนมาก (massive choroidal invasion) ควรได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด เพื่อป้องกันการกระจายของโรคไปยังอวัยวะอื่น ๆ ในกรณีที่ตรวจพบเซลล์มะเร็งที่ปลายตัดของเส้นประสาท

ความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก



รูปที่ 1 ลักษณะทางพยาธิวิทยา แสดงการกระจายของเซลล์มะเร็งไปด้านหลังต่อ lamina cribrosa

ตาด้านที่ต่อไปยังสมอง ผู้ป่วยอาจจำเป็นต้องได้รับการฉายรังสีบริเวณเบ้าตา ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด เพื่อป้องกันการเกิดโรคซ้ำภายในเบ้าตาด้วย

การฉายรังสีรักษา (External beam radiotherapy และ Brachytherapy)

จากการที่มีรายงานว่าผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้เป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary retinoblastoma) ที่ได้รับรังสีรักษาแบบ external beam radiotherapy (EBR) มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งในบริเวณที่ได้รับการฉายรังสี รวมถึงมะเร็งในส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย (second malignant neoplasms) มากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับรังสี³ ทำให้การรักษาวิธีนี้ไม่เป็นที่นิยมในปัจจุบัน ส่วนใหญ่จะเก็บไว้เป็นทางเลือกท้าย ๆ เมื่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไม่ได้ผล เช่น ในรายที่มีเซลล์มะเร็งในวุ้นตา (vitreous seeds) หรือก้อนมะเร็งใต้ชั้นจอประสาทตา (subretinal seeds) จำนวนมาก

ในอดีตการฉายรังสีมักก่อให้เกิดผลแทรกซ้อน เช่น ยับยั้งการเจริญของกระดูกใบหน้าและเบ้าตา ภาวะ

ต่อกระจก และความผิดปกติของเส้นเลือดในจอประสาทตา ทั้งนี้เนื่องจากปริมาณรังสีที่ใช้ค่อนข้างสูงเกิน 50 Gy และวิธีการฉายรังสียังไม่สามารถกำหนดให้รังสีมีผลเฉพาะบริเวณที่ต้องการได้ ต่อมาจึงมีการลดปริมาณรังสีลงเหลือ 35-45 Gy และพัฒนาเทคนิคต่าง ๆ เพื่อลดปริมาณรังสีที่จะมีผลต่อเลนส์ตา ได้แก่ anterior lens sparing หรือ modified lateral beam เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการปรับปรุงวิธีการฉายรังสีแบบ EBR ให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น^{4,5} ได้แก่ three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) และ intensity-modulated radiation therapy (IMRT) ทำให้สามารถฉายรังสีไปเฉพาะที่ก้อนมะเร็ง และลดปริมาณรังสีที่จะมีผลต่อส่วนที่ปกติลงได้มาก

สำหรับ proton beam therapy ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม particle beam radiation therapy ก็ได้มีการศึกษาในโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก โดยพบว่าเมื่อเทียบกับ 3D-CRT และ IMRT การรักษาด้วย proton therapy ให้ปริมาณรังสีที่ก้อนมะเร็งมากกว่าอีกสองวิธี รวมทั้งผลต่อเนื้อเยื่อปกติน้อยกว่าด้วย โดยเฉพาะปริมาณรังสีที่เบ้าตา จากการวิจัยย้อนหลังพบว่าทั้งในกลุ่ม heritable และ nonheritable retinoblastoma ปริมาณรังสีที่เบ้าตาเพียง 5 Gy มีผลให้เกิดมะเร็งชนิด sarcoma ในบริเวณที่ได้รับรังสีอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น proton therapy จึงเป็นแนวทางการรักษาที่สมควรได้รับการพิจารณาอย่างยิ่ง

Episcleral plaque brachytherapy คือการวางสารรังสี (radioactive plaque) ไปบนตาขาวบริเวณที่ตรงกับตำแหน่งเนื้องอกในลูกตา เพื่อหวังผลให้รังสีกระจายไปยังก้อนเนื้องอกโดยตรง และมีผลต่อเนื้อเยื่อข้างเคียงน้อยมาก⁶ รังสีที่ใช้ประกอบด้วย Cobalt, Ruthenium, Iridium, Palladium หรือ Iodine ตัวอย่างโรคตาที่มีการรักษาด้วยวิธีนี้ เช่น choroidal melanoma, choroidal he-

ละอองศรี อัชนียะสกุล

mangioma, choroidal metastasis, retinal capillary hemangioma และ retinoblastoma ส่วนใหญ่โรคมักตอบสนองต่อการรักษาภายใน 3 สัปดาห์แรก สำหรับข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก ได้แก่ ใช้เป็นการรักษาเบื้องต้นในรายก้อนมะเร็งขนาดปานกลาง (เส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 16 มิลลิเมตร และความสูงไม่เกิน 8 มิลลิเมตร) ใช้ภายหลังการให้ยาเคมีบำบัดลดขนาดก้อนแล้ว หรือใช้ในรายที่โรคไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการจี้ความร้อนหรือเลเซอร์ เนื่องจากการรักษาวิธีนี้ต้องมีการคำนวณปริมาณรังสีและระยะเวลาที่ใช้ในการวางสารรังสีสำหรับก้อนมะเร็งขนาดต่างๆ กัน ซึ่งต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญทางรังสีรักษาและนักฟิสิกส์การรักษาจึงมีเฉพาะในบางสถาบันเท่านั้น

การรักษาด้วยความเย็นหรือเลเซอร์ (Cryotherapy or Laser treatment)

การรักษาด้วยการจี้ความร้อนอาจใช้เป็นการรักษาเบื้องต้นหรือรักษาร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดสำหรับก้อนมะเร็งบริเวณส่วนรอบนอกของจอประสาทตา ก้อนมะเร็งที่ตอบสนองดี ได้แก่ ก้อนขนาดเล็กเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 5 มิลลิเมตร และความสูงไม่เกิน 3 มิลลิเมตร วิธีการจี้ความร้อนทำ freeze-thaw 3 ครั้ง และอาจทำซ้ำได้ทุก 3 ถึง 4 สัปดาห์หากก้อนยังมีลักษณะไม่ราบ ข้อแทรกซ้อนที่อาจพบได้แก่ เลือดออกในวุ้นตา ไกล่บริเวณที่จี้ความร้อน หรือการเกิดน้ำเซาะใต้จอประสาทตาซึ่งเป็นชั่วคราว ข้อดีของการจี้ความร้อนที่ต่างไปจากการใช้เลเซอร์คือ การจี้ความร้อนสามารถใช้รักษา vitreous seeding ที่ห่างจากก้อนมะเร็งไม่เกิน 0.5 มิลลิเมตรได้

การรักษาด้วยแสงเลเซอร์ (laser photocoagulation) ใช้ได้ผลดีในกรณีก้อนมะเร็งขนาดเล็กเส้นผ่านศูนย์กลางไม่เกิน 3 มิลลิเมตร และความสูงไม่เกิน 2

มิลลิเมตร โดยต้องไม่อยู่ที่ขั้วประสาทตาหรือบริเวณ macula และต้องไม่มี vitreous seeding มีผู้ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาด้วยเลเซอร์ และสรุปว่าขนาดก้อนที่มีผลต่อการรักษา เช่นหากก้อนขนาดไม่เกิน 1 DD ประมาณร้อยละ 97 จะรักษาหายขาด แต่หากขนาดก้อนใหญ่กว่า 5 DD เพียงร้อยละ 41 ที่จะได้ผล นอกจากนี้ยังขึ้นกับตำแหน่งและความสูงของก้อน โดยหากก้อนอยู่หน้าต่อ equator จะรักษาได้ผลร้อยละ 83 ถ้าก้อนอยู่หลังต่อ equator จะได้ผลร้อยละ 60 ก้อนที่มีความสูงไม่เกินครึ่งหนึ่งของเส้นผ่านศูนย์กลางฐานจะได้ผลร้อยละ 81 ส่วนก้อนที่สูงเกินครึ่งของเส้นผ่านศูนย์กลางฐานจะได้ผลเพียงร้อยละ 43

ในการรักษาด้วยแสงเลเซอร์ ควรยิงเลเซอร์จุดต่อจุดประมาณ 1 ถึง 2 แถวรอบ ๆ ก้อนมะเร็ง ร่วมกับการยิงเลเซอร์ไปบนผิวของก้อนด้วย ถ้าความสูงของก้อนไม่มากนัก retinal pigment epithelium จะสามารถดูดซึมแสงเลเซอร์และทำให้เกิด photothermal effect เป็นผลให้ก้อนมะเร็งฝ่อได้ หากก้อนยังไม่ราบลงแพทย์อาจพิจารณายิงเลเซอร์ซ้ำได้ทุก 3 ถึง 4 สัปดาห์ จนกว่าจะเห็นเป็นแผลเป็นราบ ๆ (flat scar) โดยทั่วไปการรักษาวิธีนี้มักเห็นผลภายในไม่กี่สัปดาห์ หลังเริ่มให้การรักษา สำหรับเลเซอร์ที่นิยมใช้ได้แก่ Argon laser, frequency-doubled YAG laser และ diode laser

Transpupillary thermal therapy (TTT) เป็นอีกวิธีหนึ่งในการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็กด้วยแสงเลเซอร์ หลักการประกอบด้วยการยิงเลเซอร์^{7,8} infrared light ความยาวคลื่น 810 นาโนเมตรไปยังก้อนมะเร็งอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 10 ถึง 40 นาทีขึ้นกับขนาดก้อน เพื่อทำให้เกิดความร้อนขึ้นภายในก้อน ซึ่งจะนำไปสู่การกระตุ้น heat-shock proteins และภาวะ apoptosis รวมทั้งทำให้เกิดการอุดตันของเส้นเลือดใน

ความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก

ก้อนมะเร็ง เลเซอร์ที่ใช้อาจต่อกับ indirect ophthalmoscope หรือ surgical microscope วิธีนี้จะก่อให้เกิดการทำลายจอประสาทตาน้อยกว่าการทำ laser photocoagulation ผลเป็นที่เกิดหลังรักษา มักไม่ลามออกไปนอกบริเวณก้อน แต่ก็มีรายงานว่าผลเป็นอาจลามออกไปจากบริเวณที่ยิงเลเซอร์ได้⁹ ดังนั้นจึงต้องระมัดระวังและพิจารณาให้รอบคอบหากก้อนอยู่ใกล้ macula การรักษาด้วย TTT เหมาะสำหรับก้อนมะเร็งที่อยู่บริเวณกลางจอประสาทตา (posterior pole) และได้ผลดีกับก้อนมะเร็งขนาดเล็ก ก้อนขนาดใหญ่ปานกลางอาจต้องให้ยาเคมีบำบัดเพื่อลดขนาดก้อน (chemoreduction) แล้วตามด้วย TTT ข้อแทรกซ้อนที่มีรายงานได้แก่ focal iris atrophy, peripheral focal lens opacity, retinal traction, retinal vascular obstruction และ serous retinal detachment สำหรับ retinal detachment มักเป็นเฉพาะที่และเพียงชั่วคราว

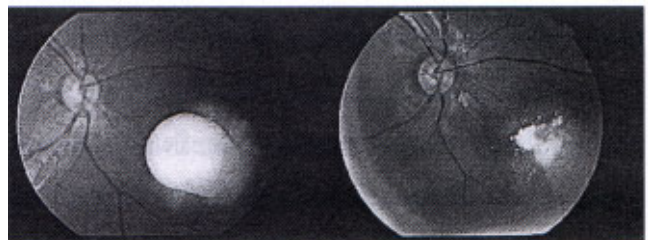
สำหรับการรักษาด้วยวิธี photodynamic therapy (PDT) ซึ่งประกอบด้วยสารฉีดสาร photosensitizer เข้าไปในกระแสเลือด สารนี้จะไปสะสมอยู่ในก้อนมะเร็ง แต่ไม่สะสมในเซลล์ปกติ จากนั้นทำการยิงแสงเลเซอร์ความยาวคลื่นจำเพาะต่อสารนี้ไปยังก้อนมะเร็ง สาร photosensitizer จะเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติมีผลให้เกิดการทำลายเซลล์มะเร็ง แม้จะได้มีการศึกษาในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองมาเป็นเวลามากกว่า 15 ปีแล้วว่า PDT ให้ผลลดการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็ง retinoblastoma ได้ แต่การนำมาใช้กับผู้ป่วยยังต้องการศึกษาต่อไป เนื่องจากยังไม่ทราบถึงผลกระทบของ photosensitizer หากใช้ในเด็กเล็ก

การให้ยาเคมีบำบัด (Systemic chemotherapy)

ในอดีตยาเคมีบำบัดมีที่ใช้เฉพาะในรายที่โรคลุกลามออกไปนอกลูกตา แต่ในช่วง 10 ปีนี้มีแนวโน้มสูง

ขึ้น^{10,11} ในการให้ยาเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยเด็กซึ่งในอดีตจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดนำลูกตาออกหรือฉายรังสีรักษา โดยเชื่อว่ายาเคมีบำบัดจะลดขนาดก้อนมะเร็ง (chemoreduction) (รูปที่ 2) จนสามารถรักษาด้วยการจี้ด้วยความเย็นหรือยิงแสงเลเซอร์ได้ หรือทำให้สามารถลดปริมาณรังสีที่ใช้รักษา ซึ่งจะช่วยลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งชนิดอื่น ๆ รวมทั้งลดข้อแทรกซ้อนจากรังสี เช่น ภาวะกระดูกใบหน้าไม่เจริญ นอกจากนี้ยังมีการให้ยาเคมีบำบัดก่อนการผ่าตัดนำลูกตาออก (pre-enucleation chemotherapeutic induction) ในรายที่มีความเสี่ยงต่อการที่โรคอาจกระจายไปในเบ้าตา หรือในรายที่สงสัยว่ามีเซลล์มะเร็งภายในเส้นประสาทตา

เช่นเดียวกับการฉายรังสีรักษา ยาเคมีบำบัดโดยเฉพาะในกลุ่ม alkylating agents อาจก่อผลแทรกซ้อนระยะยาว ทำให้เกิดมะเร็งชนิดอื่น ๆ นอกจากนี้ alkylating agents ยังสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด nonlymphoblastic leukemia หรือภาวะเป็นหมันเนื่องจากยาเคมีบำบัดแบ่งออกได้หลายประเภทตามกลไกการออกฤทธิ์ และแต่ละประเภทมีข้อดีข้อเสียต่างกันไป แพทย์จึงอาจเลือกใช้ยาประเภทต่าง ๆ ร่วมกันเพื่อให้เกิดประโยชน์ในการรักษาสูงสุดและมีผลข้างเคียงน้อย แม้ว่าจักษุแพทย์จะไม่ได้เป็นผู้ดูแลในการให้ยาเคมีบำบัดแก่เด็กโดยตรง แต่ก็ควรมีความรู้เกี่ยวกับ



รูปที่ 2 ก้อนมะเร็ง Group C ตามการแบ่งกลุ่มแบบ International classification ก่อนและหลังการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ละอองศรี อัชชเนียสกุล

ผลข้างเคียงของยา เพื่อช่วยให้คำแนะนำแก่ผู้ปกครอง ในระหว่างที่เด็กได้รับยานั้น ๆ

Alkylating agents ออกฤทธิ์โดยตรงที่ DNA โดย ป้องกันไม่ให้เซลล์มะเร็งแบ่งตัว และมีผลต่อทุกระยะ ของ cell cycle โรคที่ได้ผลดีจากการรักษาด้วยยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ chronic leukemias, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin disease, multiple myeloma, lung cancer, breast cancer และ ovarian cancer ตัวอย่างของยาในกลุ่ม alkylating agents ได้แก่ busulfan, cisplatin, carboplatin, chlorambucil, cyclophosphamide, ifosfamide, dacarbazine (DTIC), mechlorethamine (nitrogen mustard), melphalan และ temozolomide

Nitrosoureas ยาในกลุ่มนี้จะไปยับยั้ง enzyme ที่ใช้ในการซ่อมแซม DNA เนื่องจากยานี้สามารถกระจาย จากเลือดไปยังสมองได้ดี จึงมีที่ใช้มากในการรักษาโรค เนื้องอกในสมอง นอกจากนี้อาจใช้ในโรค non-Hodgkin lymphomas, multiple myeloma และ malignant melanoma ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ carmustine (BCNU) และ lomustine (CCNU)

Antimetabolites มีผลต่อเซลล์ในระยะ S phase ของ cell cycle และมีที่ใช้ในโรค leukemias, breast tumors, ovarian tumors และ gastrointestinal tract tumors ตัวอย่างยาได้แก่ 5-fluorouracil, capecitabine, 6-mercaptopurine, methotrexate, gemcitabine, cytarabine (ara-C), fludarabine และ pemetrexed

Anthracyclines ยับยั้งการทำงานของ enzyme ที่ เกี่ยวข้องในการเพิ่มจำนวน DNA และมีผลต่อทุกระยะ ของ cell cycle ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงมีที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งหลายชนิด สิ่งที่ต้องระมัดระวังสำหรับยาในกลุ่มนี้คือผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ ตัวอย่างยาได้แก่ daunorubicin, doxorubicin (Adriamycin), epirubicin, idarubicin และ mitoxantrone

Topoisomerase II inhibitors ยับยั้งการทำงานของ enzyme ที่ชื่อว่า topoisomerase II ซึ่งสำคัญในการเพิ่มจำนวน DNA ยานี้มีที่ใช้ในโรค leukemias บางประเภท, lung cancer, ovarian cancer และ gastrointestinal cancer ตัวอย่างยาได้แก่ topotecan, irinotecan, etoposide (VP-16), and teniposide สำหรับ etoposide มีรายงานว่า อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด leukemia ได้ในระยะยาว ดังนั้นก่อนการเลือกใช้ยาจึงควรพิจารณาให้รอบคอบ

Mitotic inhibitors ได้มาจาก plant alkaloids และสารสกัดจากธรรมชาติ ยาในกลุ่มนี้มีผลต่อ M phase ของ cell cycle ทำให้เซลล์หยุดแบ่งตัว (mitosis) โดยยับยั้ง enzyme ในการสังเคราะห์โปรตีนซึ่งจำเป็นต่อการเพิ่มจำนวนเซลล์ ตัวอย่างได้แก่ taxanes (paclitaxel, docetaxel) และ vinca alkaloids (vinblastine, vincristine, vinorelbine)

Corticosteroid hormones ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ prednisolone และ dexamethasone มีที่ใช้ในการรักษาโรคหลายชนิดรวมทั้งโรคมะเร็ง เช่น lymphoma, leukemias และ multiple myeloma โดยอาจใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น ๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

นอกจากนี้ยังมียาอื่น ๆ ที่ใช้รักษาโรคมะเร็ง แต่ไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่มยาเคมีบำบัด ได้แก่ ยาที่มีผลเฉพาะต่อเซลล์ที่มีสารพันธุกรรมบางชนิดผิดปกติ (targeted therapies) ยาในกลุ่ม sex hormones และ immunotherapy ซึ่งยาเหล่านี้อาจให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาโรคมะเร็งบางชนิดได้

สำหรับโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก ยาเคมีบำบัดที่มักเป็นการใช้ร่วมระหว่างยาในกลุ่ม alkylating agents, topoisomerase II inhibitors และ vinca alkaloids ตัวอย่างได้แก่การใช้ยา carboplatin, etoposide และ vincristine ร่วมกันเพื่อลดขนาดก้อนมะเร็ง หรือเพื่อป้องกันการกระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ๆ

ความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก

เนื่องจากยาเคมีบำบัดมีผลลดการทำงานของไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำในช่วง 1 ถึง 3 สัปดาห์หลังให้ยา การให้ยาครั้งที่สองจึงต้องทิ้งระยะห่างจากครั้งแรกประมาณ 3 สัปดาห์ เพื่อให้ไขกระดูกฟื้นสภาพ ในการให้ยาเพื่อลดขนาดก้อนมะเร็ง มักจะให้ประมาณ 2 ถึง 3 ครั้ง และมักเห็นผลขนาดก้อนลดลงประมาณครึ่งหนึ่งของขนาดเริ่มต้น ส่วนในรายที่ต้องการลดความเสี่ยงในการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง จะให้ยาเคมีบำบัด 6 ครั้ง ทั้งนี้อาจให้ร่วมกับการฉายรังสีบริเวณเบ้าตาหากผลการตรวจทางพยาธิวิทยาหลังการผ่าตัดนำลูกตาออกพบว่ามีเซลล์มะเร็งอยู่ที่ปลายตัดของเส้นประสาทตาด้านที่ต่อไปยังสมอง

เนื่องจากยาเคมีบำบัดไม่สามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ทั้งหมด จึงอาจพบการเป็นซ้ำบริเวณตำแหน่งก่อนเดิมได้ โดยเฉพาะในช่วง 1 ถึง 2 ปีแรกหลังหยุดการรักษา อย่างไรก็ตามใหญ่จะสามารถควบคุมโรคได้โดยการรักษาเฉพาะที่ด้วยการจี้ความเย็นหรือใช้แสงเลเซอร์ สำหรับการศึกษที่บ่งว่าการใช้ยาเคมีบำบัดอาจช่วยป้องกันการเกิด trilateral retinoblastoma นั้น คงจะต้องมีการติดตามในระยะยาวเพื่อยืนยันผลการรักษา¹²

การรักษาที่อยู่ในระหว่างรอการประเมินผล (Clinical trials)

1. Protocol for the study and treatment of patients with intraocular retinoblastoma

การศึกษานี้เริ่มในเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยา topotecan, vincristine, carboplatin, etoposide และ doxorubicin ในการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก นอกจากนี้ยังต้องการศึกษาการพัฒนาในระดับสายตาและสมองใน

ช่วงอายุ 5 ปีแรกของผู้ป่วยด้วย

2. Chemotherapy plus local surgical treatment in children with intraocular germ-line retinoblastoma

การศึกษานี้เริ่มตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2539 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการรักษาเฉพาะที่ว่าจะสามารถควบคุมโรคได้หรือไม่ และสามารถเลี่ยงการฉายรังสีรักษาได้มากน้อยเพียงใด สำหรับยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการศึกษานี้คือ carboplatin ร่วมกับ VP-16

3. Phase III study of systemic chemotherapy comprising vincristine, carboplatin, and etoposide, subtenon carboplatin, and local ophthalmic therapy in pediatric patients with Group C or D intraocular retinoblastoma, and with addition of low-dose radiotherapy in patients with Group D intraocular retinoblastoma

การศึกษานี้เป็นการศึกษาร่วมของหลายสถาบัน โดยยังไม่ได้เริ่มคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมในการศึกษา วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็กในระยะ Group C หรือ D ตาม International classification ด้วยยาเคมีบำบัด (carboplatin, vincristine, etoposide) โดยให้ทางกระแสเลือด ร่วมกับการฉีดยาเคมีบำบัด carboplatin ได้ชั้นเยื่อบุตา (subconjunctival carboplatin) และการรักษาเฉพาะที่ด้วยการจี้ความเย็นหรือใช้แสงเลเซอร์ สำหรับโรคใน Group D ผู้ป่วยจะได้รับการฉายรังสีปริมาณต่ำ ๆ บริเวณตาข้างที่เป็นโรคร่วมด้วย ในการศึกษานี้ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ filgrastim (G-CSF) ฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังเพื่อกระตุ้นไขกระดูกด้วย

4. Phase II study of neoadjuvant high-dose carboplatin and etoposide, vincristine, and cyclosporine followed by ophthalmic focal therapy comprising cryotherapy and/or laser therapy in patients with newly diagnosed Group B, C, or D bilateral intraocular retinoblastoma

เนื่องจากการให้ยาเคมีบำบัดอาจเกิดการดื้อยา และ cyclosporine อาจต่อต้านการดื้อยาได้ การศึกษาจึงต้องการเปรียบเทียบผลการรักษาโรคใน Group B, C หรือ D โดยใช้ยาเคมีบำบัด carboplatin, etoposide, vincristine และ cyclosporine ตามด้วยการรักษาเฉพาะที่ด้วยการจี้ความเย็นหรือใช้แสงเลเซอร์ เทียบกับการรักษาโดยไม่ใช้ cyclosporine ว่าความถี่ของการที่โรคจะเป็นซ้ำ รวมทั้งการหลีกเลี่ยงการฉายรังสีหรือการผ่าตัดนำลูกตาออกต่างกันอย่างไร

5. Phase III study of neoadjuvant chemoreduction comprising carboplatin and vincristine and standardized local ophthalmic therapy in patients with Group B intraocular retinoblastoma

การศึกษานี้ต้องการดูผลของการรักษาโรคใน Group B ด้วย carboplatin และ vincristine ร่วมกับการรักษาเฉพาะที่ด้วยการใช้แสงเลเซอร์ การจี้ความเย็นหรือการวางสารรังสี iodine I 125 หรือ Ruthenium Ru 106 รวมทั้งศึกษาผลข้างเคียงจากการรักษา

แนวทางการรักษาในอนาคต

ในปี พ.ศ. 2547 ได้มีรายงานเป็นครั้งแรกถึงการใช้วิธีการตรวจหาความผิดปกติของ retinoblastoma gene (RB1) ในเซลล์ตัวอ่อนทารกที่เกิดจากการผสมของไข่และสเปิร์มในหลอดทดลอง (in vitro fertilization) แล้วเลือกเฉพาะตัวอ่อนที่ไม่มีความผิดปกติของ RB1 นำ

มาฝังในมดลูก วิธีการนี้เรียกว่า preimplantation genetic diagnosis (PGD)¹³ ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ที่มีประวัติของโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็กภายในครอบครัว ทำให้สามารถหยุดยั้งการถ่ายทอดโรคได้ นอกจากนี้ อาจนำมาใช้แทนการวินิจฉัยก่อนคลอด (prenatal diagnosis) ซึ่งมีข้อด้อยคือหากตรวจพบว่าทารกในครรภ์มีความผิดปกติของ RB1 การแก้ไขอาจต้องพิจารณาหยุดการตั้งครรภ์

แนวทางการรักษาที่น่าสนใจอีกทางหนึ่งคือ immunotherapy ซึ่งหมายถึงการใช้ monoclonal antibodies (mAbs) มาทำลายเซลล์มะเร็ง^{14,15} โดยในปี พ.ศ. 2547 มีรายงานการตรวจพบ epithelial cell adhesion molecules (EpCAMs) ภายในก้อนมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก¹⁶ EpCAM คือสาร glycoprotein ที่อยู่ระหว่าง epithelial cells จากการศึกษาค้นพบว่า EpCAM สัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มจำนวน epithelial cells แต่แปรผกผันกับ cell differentiation ดังนั้นการใช้ mAb ที่เฉพาะต่อ EpCAM อาจเป็นวิธีการใหม่ในการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก ตัวอย่างของการใช้ mAb ต่อ EpCAM ที่ได้ผลได้แก่ การใช้รักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และมะเร็งเต้านม โดยพบว่าช่วยลดการกระจายของเซลล์มะเร็งได้

การศึกษาล่าสุดที่มีรายงานในปี พ.ศ. 2548 ได้แก่ การตรวจหา cancer stem cell ภายในเซลล์ retinoblastoma¹⁷ โดยมีหลักฐานจากการศึกษาในเซลล์มะเร็งชนิดอื่น ๆ ว่า cancer stem cell ซึ่งมีปะปนอยู่ในก้อนมะเร็งเป็นตัวการทำให้ก้อนขยายขนาดโตขึ้น เกิดการเป็นซ้ำหรือดื้อต่อยาเคมีบำบัด ความรู้เกี่ยวกับ cancer stem cell อาจนำไปสู่แนวทางการรักษาในอนาคต ได้แก่ การคิดค้นยาใหม่ ๆ ที่เน้นการทำลาย cancer stem cell โดยเฉพาะ

ในปัจจุบันมีผู้ให้ความสนใจเกี่ยวกับสารต่อต้าน

ความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็ก

การสร้างเส้นเลือด (antiangiogenic agents) เพิ่มขึ้นอย่างมาก^{18,19} ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิดและบางชนิดผ่านการตรวจสอบโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา แล้วว่าสามารถใช้รักษาโรคได้ จึงมีการนำมาใช้ร่วมในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายประเภท เช่น มะเร็งปอด มะเร็งกระเพาะอาหาร เป็นต้น เนื่องจากการเจริญขยายขนาดของก้อนมะเร็งต้องอาศัยเส้นเลือดมาเลี้ยง การให้ยาที่มีผลต่อต้านการสร้างเส้นเลือดจึงน่าจะเป็นประโยชน์ในการรักษาโรคมะเร็ง และในอนาคตอาจนำมาใช้แทนหรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดเพื่อลดผลแทรกซ้อนที่รุนแรงจากยาเคมีบำบัดได้

โดยสรุป ในอนาคตอันใกล้การรักษาโรคมะเร็งจอประสาทตาในเด็กมีแนวโน้มที่จะใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีรักษาในปริมาณต่ำ ๆ หรือการรักษาเฉพาะที่ด้วยการจี้ความเย็นหรือใช้แสงเลเซอร์ ทั้งนี้เพื่อลดผลแทรกซ้อนทั้งระยะสั้นและระยะยาวจากยาเคมีบำบัดและรังสีรักษา ส่วนในระยะยาวการรักษาคงจะมุ่งไปที่การป้องกันการถ่ายทอดโรคในครอบครัว รวมทั้งการรักษาด้วยยาใหม่ ๆ ซึ่งจะช่วยให้สามารถหลีกเลี่ยงการผ่าตัดนำลูกตาออก และทำให้ผู้ป่วยใช้สายตาได้เช่นเด็กปกติ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ ผศ.นพ. มงคล อุษประเสริฐกุล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ที่กรุณาเอื้อเฟื้ออุปทางพยาธิวิทยา

เอกสารอ้างอิง

1. Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma : technique and predictors of success. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 984-91.
2. Braun S, Hepp F, Kantenich CR, et al. Monoclonal antibody therapy with edrecolomab in breast cancer

- patients : monitoring of elimination of disseminated cytokeratin-positive tumor cells in bone marrow. *Clin Cancer Res* 1999 ; 5 : 3999-4004.
3. Cormack RA, Kooy HM, Bellerive MR, Loeffler JS, Petersen RA, Tarbell NJ. A stereotactic radiation therapy device for retinoblastoma using a noncircular collimator and intensity filter. *Med Phys* 1998 ; 25 : 1438 -42.
4. De Potter P. Current treatment of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2002 ; 13 : 331-6.
5. Dunbar SF, Tarbell NJ, Kooy HM, et al. Stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors : preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 30 : 531-9.
6. Gasparini G, Longo R, Fanelli M, Teicher BA. Combination of antiangiogenic therapy with other anticancer therapies : results, challenges, and open questions. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 1295-311.
7. Gunduz K, Gunalp I, Yalcindag N, et al. Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 1917-24.
8. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma : an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2272-9.
9. Krishnakumar S, Mohan A, Mallikarjuna K, et al. EpCAM expression in retinoblastoma : a novel molecular target for therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 ; 45 : 4247-50.
10. Lee TC, Lee SW, Dinkin MJ, Ober MD, Beaverson KL, Abramson DH. Chorioretinal scar growth after 810-nanometer laser treatment for retinoblastoma. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 992-6.
11. Merchant TE, Gould CJ, Wilson MW, Hilton NE, Rodriguez-Galindo C, Haik BG. Episcleral plaque brachytherapy for retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2004 ; 43 : 134-9.
12. Seigel GM, Campbell LM, Narayan M, Gonzalez-Fernandez F. Cancer stem cell characteristics in retinoblastoma. *Mol Vis* 2005 ; 11 : 729-37.
13. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Meadows AT, Shields JA. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Am J Ophthalmol* 2004 ; 138 : 329-37.
14. Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H, Meadows AT, Shields JA. Practical approach to management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2004 ; 122 : 729-35.
15. Shields CL, Meadows AT, Shields JA, Carvalho C, Smith AF. Chemoreduction for retinoblastoma may

ละอองศรี อัชชนียะสกุล

- prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). Arch Ophthalmol 2001 ; 119 : 1269-72.
16. Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. Arch Ophthalmol 1999 ; 117 : 885-93.
 17. Spizzo G, Obrist P, Went P, Dirnhofer S, Gastl G. Edrecolomab in the adjuvant treatment of colorectal carcinoma. Lancet 2003 ; 361(9351) : 83.
 18. Tong CT, Howard SA, Shah HR, et al. Effects of celecoxib in human retinoblastoma cell lines and in a transgenic murine model of retinoblastoma. Br J Ophthalmol 2005 ; 89 : 1217-20.
 19. Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, Cholst I, Veeck L, Abramson DH. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma : the first reported liveborn. Am J Ophthalmol 2004 ; 137 : 18-23