

Grand Round

เนื้องอก neuroblastoma ที่มีการขับถ่าย
catecholamine ทางปัสสาวะในปริมาณปกติ

สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ*

ยง ภู่วรรณ**

พิทยา จันทรภมล*

พงษ์พีระ สุวรรณกุล***

สุดี ชมเดช****

Chittmittrapap S, Poovorawan Y, Chandrakamol B, Suwankul P, Chomdej S, Neuroblastoma with normal urinary catecholamine excretion. Chula Med J 1986 Aug ; 30(8) : 787-799

This paper describes an unusual finding in a case of metastatic neuroblastoma to the liver in a two month-old infant. He presented with a severe abdominal enlargement and the clinical presentation was suggestive of hepatoblastoma. The alpha fetoprotein was negative although the liver scan and ultrasonogram suggested a tumor of the liver. Intravenous pyelogram reported an intrarenal mass. The urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxy vanillyl mandelic acid (VMA) was normal. Metastatic neuroblastoma was diagnosed histologically from the liver tissue and was later confirmed by autopsy. Normal VMA and severely enlarged liver do not rule out neuroblastoma and should always be one of the differential diagnoses in young infants.

* ภาควิชาสัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**** ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทารกมาพบแพทย์ด้วยเรื่องท้องโตขึ้นจากก้อน ในท้องเป็นปัญหาในการวินิจฉัย การวินิจฉัยขึ้นอยู่กับว่าก้อนนั้นเกิดขึ้นกับอวัยวะอะไรของช่องท้อง การวินิจฉัยแยกโรคจำเป็นต้องอาศัยประวัติ การตรวจร่างกายร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย และอาจจะรวมถึงการตรวจพิเศษต่าง ๆ เช่น การตรวจ Ultrasonogram, liver scan, computed axial tomogram อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายอาจจำเป็นต้องได้ผลพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อก่อโรค จากการทำการตัดชิ้นเนื้อตรวจสอบ (biopsy) หรือการผ่าตัดเพื่อการวินิจฉัย

รายงานนี้เป็นรายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่มาพบแพทย์ด้วยเรื่องท้องโตขึ้น พร้อมทั้งวิจารณ์ผลตรวจสอบในการวินิจฉัยของผู้ป่วยรายนี้ ซึ่งเป็นเนื้องอก Neuroblastoma

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กชายไทยอายุ 2 เดือน บ้านอยู่อยุธยา-ประเทศ มารับการรักษาที่ รพ. จุฬาลงกรณ์เป็นครั้งแรก มารดาให้ประวัติว่า ท้องโตมาประมาณ $1\frac{1}{2}$ เดือน โดยไม่มีอาการผิดปกติอื่น ๆ ดูนมได้ดี ไม่มีอาเจียน หรือท้องเสีย ไม่มีไข้ ต่อมามารดาสังเกตว่าก้อนโตขึ้นเรื่อย ๆ จนกระทั่งพาผู้ป่วยไปตรวจสุขภาพ ฉีดวัคซีน จึงปรึกษาแพทย์ แพทย์ตรวจพบที่มีความผิดปกติของตับ และส่งผู้ป่วยไปรับการรักษาต่อที่โรงพยาบาลปราจีนบุรี ผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาล 7 วัน มารดาขอมารักษาต่อที่กรุงเทพฯ ระหว่างนี้เด็กซึมลง ดูนมน้อยลง ไม่ค่อยเล่นเหมือนก่อน ไม่มีอาเจียน ไม่มีอาการตัวเหลือง ตาเหลือง

ผู้ป่วยเป็นลูกคนที่ 2 คลอดปกติ ครบกำหนด ไม่มีอาการแทรกซ้อนก่อนและหลังคลอด น้ำหนักแรกคลอด 2500 กรัม ผู้ป่วยรับประทานนมมารดาและเสริมด้วยนมผง ยังไม่ได้รับภูมิคุ้มกันโรคอื่น

นอกจากวัคซีนบีซีจี ในครอบครัวไม่มีประวัติโรคเลือด

การตรวจร่างกาย น้ำหนักแรกรับ 5,200 กรัม อุณหภูมิ 37.2°ซ. ชีพจร 125 ครั้ง/นาที หายใจ 40 ครั้ง/นาที

ลักษณะทั่วไป ท้องอืดตึง ซีดเล็กน้อย ไม่เหลือง ต่อมท่อน้ำเหลืองที่คอไม่โต ปอดหัวใจ อยู่ในเกณฑ์ปกติ ท้องโตมาก ร่วมกับมีการขยายใหญ่ของเส้นเลือดที่ผนังหน้าท้อง คลำได้ก้อนขนาดใหญ่ ในท้อง ดังแสดงในรูปที่ 1 ลักษณะก้อน ผิวเรียบค่อนข้างแข็งขอบบนชิดไปกับ costal margin แยกจากตับไม่ได้ ไม่เจ็บปวด แขนขาปกติ ไม่วม

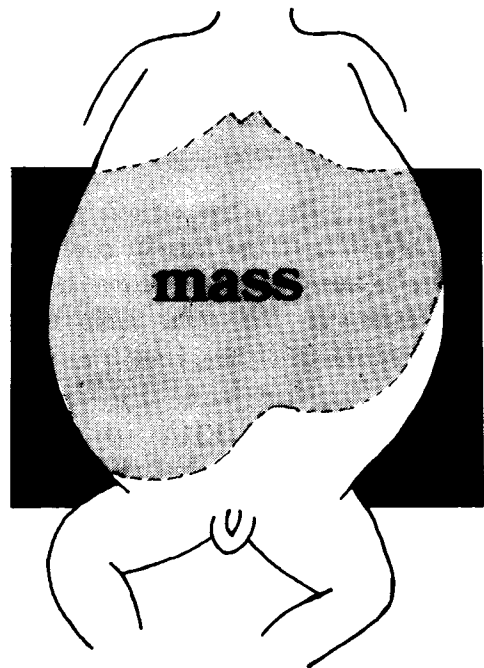


Figure 1 Outline of abdominal mass

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ตรวจ complete blood count ฮีโมโกลบิน 9.4 กรัม % ฮีมาโตคริต 33% เม็ดโลหิตขาว 18700/ลูกบาศก์มิลลิเมตร นิวโทรฟิล 22% ลิมโฟไซต์ 72% atypical ลิมโฟไซต์ 6% มี Polychromasia 1+, Burr cell 1+

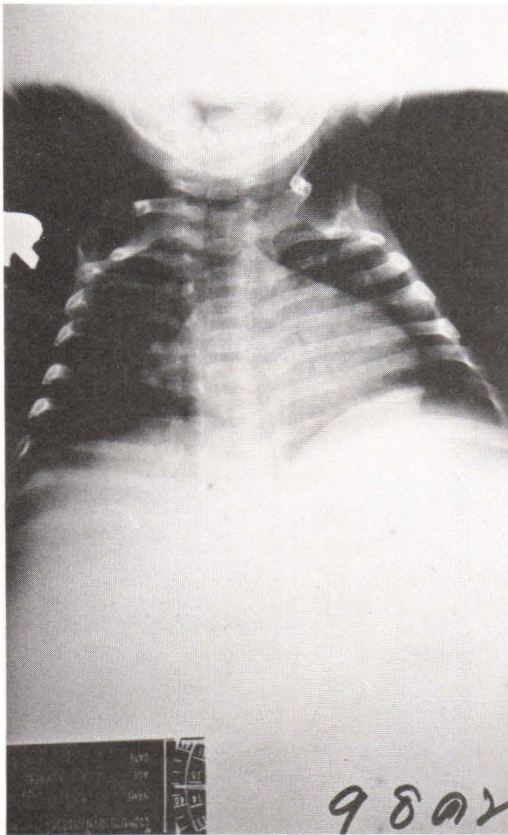
ตรวจปัสสาวะ พบว่า ความถ่วงจำเพาะ 1.020 ไม่พบเม็ดเลือดแดงหรือเม็ดเลือดขาว

BUN 8 มก/ดล., **Cr** 0.2 มก/ดล., **Electrolytes** Na 134 mEq/L, K 4.1 mEq/L **HCO₃** 18.5 mEq/L

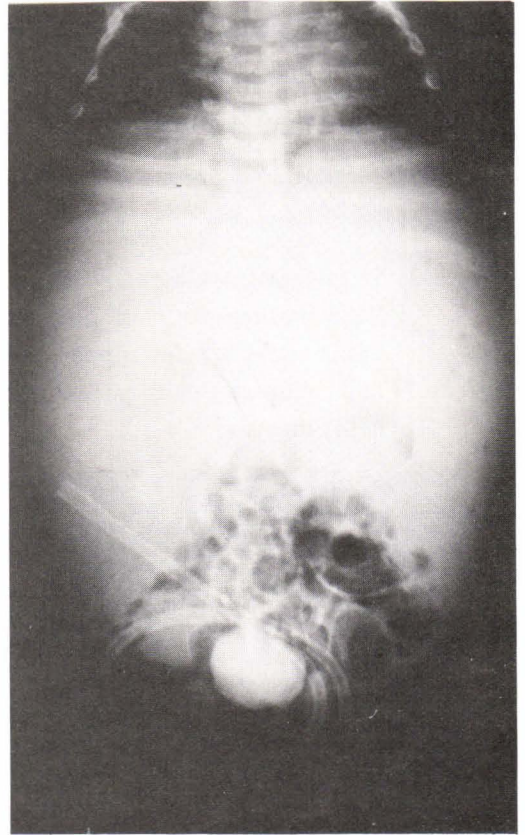
ตรวจการทำงานตับ บิลิรูบินรวม 0.8 มก/ดล., direct บิลิรูบิน 0.4 มก/ดล., **SGOT** 162

ū/ล. **SGPT** 29 ū/ล. **Alk phosphatase** 28.5 ū/ล. อัลบูมิน 2.4 กรัม/ดล., โกลบูลิน 1.5 กรัม/ดล.

การตรวจทางรังสี ถ่ายภาพรังสีทรวงอกและช่องท้อง พบว่าปอดและหัวใจอยู่ในเกณฑ์ปกติ กระดูกปกติ พบเงาก้อน Soft tissue อยู่เต็มในช่องท้องโดยไม่พบ Abnormal calcification (รูปที่ 2a, 2b)



2a



2b

Figure 2 a) Chest X-Ray revealed normal heart and lung shadow.

b) Plain abdomen revealed soft tissue density occupied the whole abdomen without abnormal calcification.

Hb electrophoresis : HbA₂ 2.3%, Hb Bart 4.25%, HbF 14.83%

α - Fetoprotein ให้ผลลบ

ปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ตรวจ **VMA** ได้

1.92 มก/วัน (ค่าปกติ 0.7-6.8 มก/วัน)

Coagulogram prothrombin time 27.6 วินาที (control 15.8 วินาที) partial thromboplastin time 65.0 วินาที (control 58.2 วินาที)

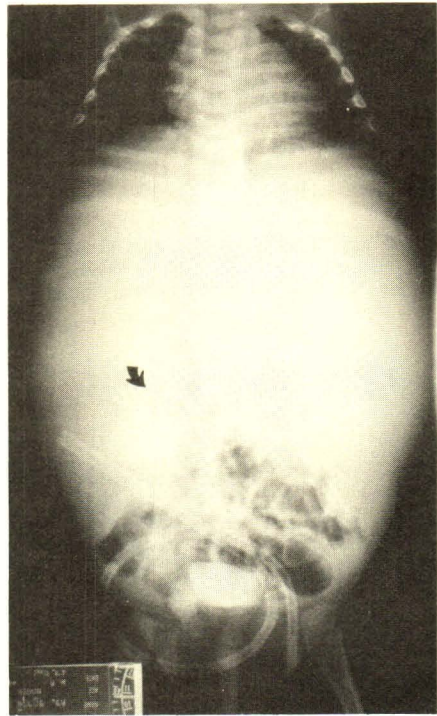
ตรวจเจาะไขกระดูก ครั้งแรกพบ : normoblastic erythroid และ megakaryocytic เพิ่มขึ้น ไม่พบเซลล์ผิดปกติ

Ultrasonogram ของช่องท้อง พบว่าตับมีขนาดใหญ่โตมาก และมีก้อนเนื้อออกกระจัดกระจายในตับ ม้ามมีขนาดปกติ ไม่สามารถแยกการลุกล้ำของก้อนเนื้ออกเข้าไปยังไตข้างขวาส่วนบนได้ แนะนำให้ทำการตรวจต่อด้วย intravenous pyelogram

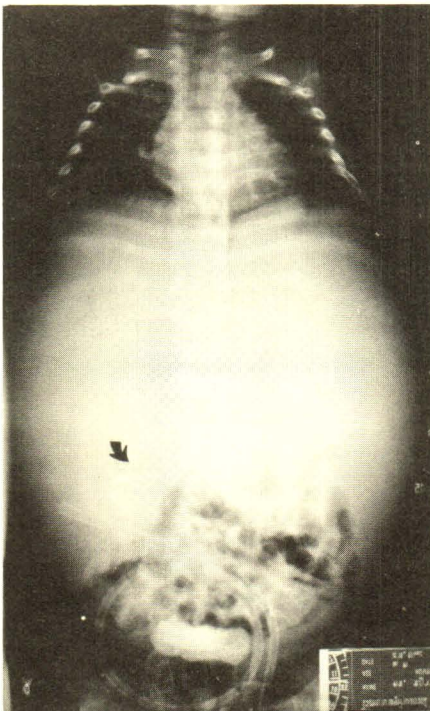
การตรวจ intravenous pyelography พบก้อนขนาดใหญ่อยู่ในไตข้างขวาส่วนบน ก้อนอยู่เต็มช่องท้องดังแสดงในรูปที่ 3 ตับมีขนาดโต

Liver scan พบว่าตับโตและมี multiple space taking lesions กระจายอยู่ทั่วไปในตับ

Figure 3 Intravenous pyelography showed huge intrarenal mass at right upper pole occupy upper and mid abdomen both sides with hepatomegaly



3a



3b



3c

การดำเนินโรค

แม้ว่าไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้แน่ชัดว่าก้อนที่พบในท้องเด็กอายุ 2 เดือนนี้เป็นอะไร เกิดจากอวัยวะอะไร แต่ประมวลผลการตรวจทุกอย่างแล้วเชื่อว่าก้อนดังกล่าวน่าจะอยู่ในตับ แต่เป็นโรคอะไรนั้น คงต้องการชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัย ดังนั้นจึงได้ตัดสินใจทำผ่าตัด โดยวางแผนว่าจะทำเพียงตัดชิ้นเนื้อบางส่วนมาตรวจ (tissue biopsy) เท่านั้น เนื่องจากก้อนมีขนาดใหญ่มาก

ขณะอยู่โรงพยาบาล เด็กได้รับการรักษาแบบประคับประคอง และเริ่มมีไข้หลังจากอยู่โรงพยาบาลได้ 7 วัน ตรวจพบว่า มี cellulitis ของต้นขาซ้าย และต่อมาเป็นหนอง ได้รับการรักษาโดยการระบายหนองร่วมกับยาปฏิชีวนะขณะเดียวกันเด็กก็มีปัญหา prothrombin time ยาวนานกว่าปกติ จึงทำให้ต้องเลื่อนการผ่าตัดเพื่อการวินิจฉัยออกไป

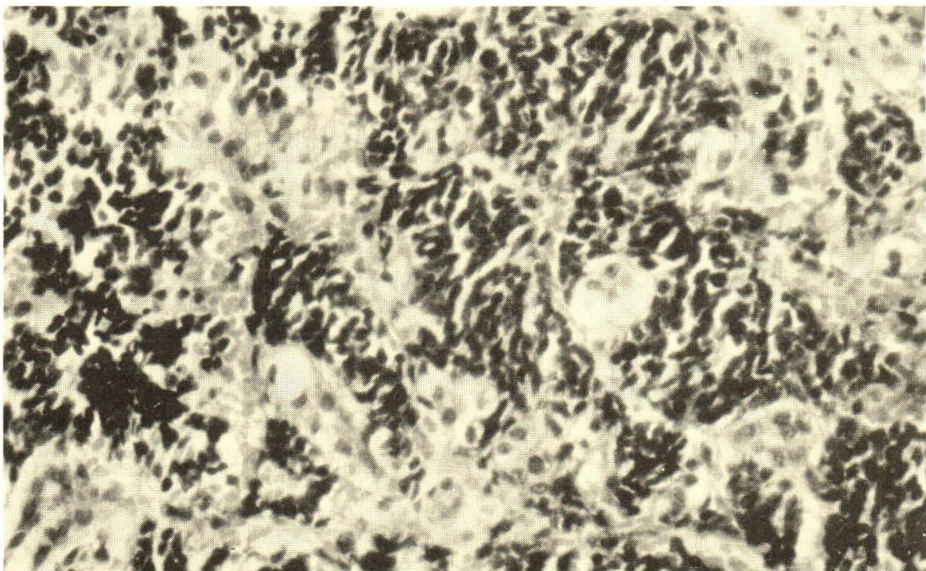
ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัดหลังจากอยู่โรงพยาบาลได้ 29 วัน พบว่าตับมีขนาดโตมาก เป็นก้อนที่พบจากการตรวจร่างกาย ผิวหน้าของตับขรุขระ เต็มไปด้วยก้อนขนาดเล็กใหญ่ไม่เท่ากันมากมายอยู่ในเนื้อตับที่ผิวของตับบางส่วนที่ก้อนภายในเนื้อตับ

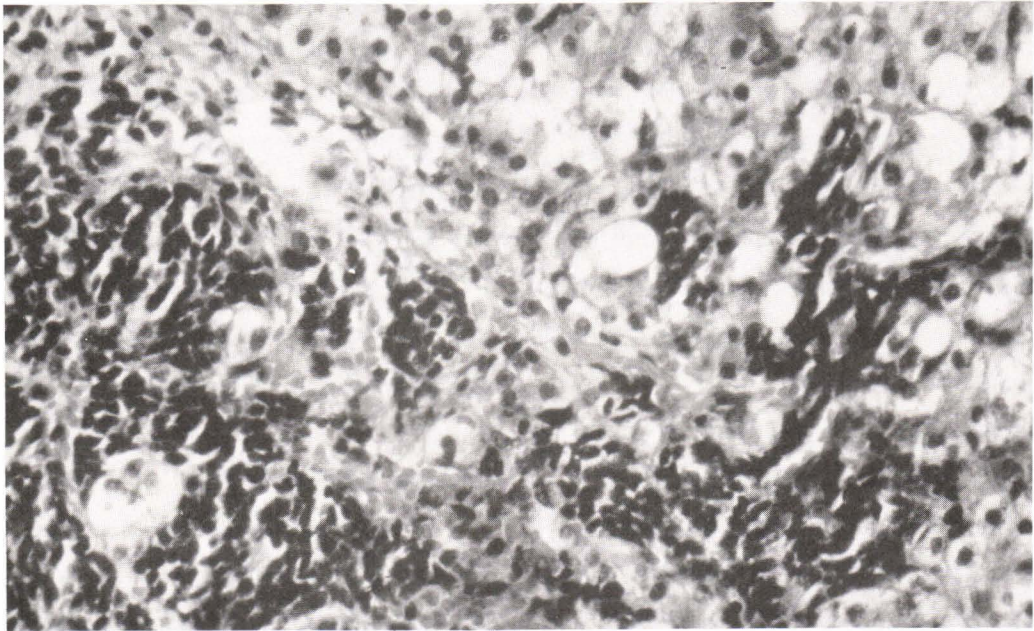
อยู่ดี พบลักษณะเป็นรอยปุ่มสีขาวเหลือง (Yellowish white umbilicated area) มีน้ำในช่องท้องเล็กน้อย ได้ตัดชิ้นเนื้อจากตับส่วนที่คลำได้เป็นก้อนอยู่ภายใน ขนาดประมาณ 1 ซม. ส่งชิ้นเนื้อตรวจทางพยาธิวิทยา ส่วนน้ำในช่องท้องนำมาตรวจทางเซลล์วิทยาไม่พบเซลล์มะเร็งหรือสิ่งผิดปกติ

สภาพของเด็กดีเริ่มให้นม และอาหารได้ในวันรุ่งขึ้นหลังผ่าตัด และได้เริ่มให้ corticosteroid (prednisolone 2 มก/กก/วัน)

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยา

ลักษณะชิ้นเนื้อเมื่อดูด้วยตาเปล่าเป็นชิ้นเนื้อสีน้ำตาลรูปลิ้มขนาดประมาณ 1 ซม. การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์พบกลุ่มเซลล์ตัวกลมติดสีเข้ม ไม่มีลักษณะพิเศษของ cytoplasm เรียงรายอยู่ระหว่างหลอดเลือด sinusoid และพบ Homer-Wright rosette formation การเพิ่มจำนวนของท่อน้ำดี (bile duct proliferation) เซลล์ตับเปลี่ยนแปลงมีไขมันเล็กน้อย (fatty change) ให้การวินิจฉัยจากการตรวจทางพยาธิวิทยาว่าเป็น metastatic neuroblastoma ของตับ (รูปที่ 4)





4b

Figure 4 Section shows infiltrating small round cells with formation of Homer-Wright rosette in the liver sinusoids (H&E, $\times 100$)

หลังจากได้ทราบผลการตรวจชิ้นเนื้อจากตับแล้ว ได้ให้การวินิจฉัยว่าเป็น neuroblastoma ร่วมกับมีการแพร่กระจายสู่ตับได้ทำการตรวจ VMA ในปัสสาวะเช้า พบว่ามีระดับปกติคือ 0.61 มก/ปัสสาวะ ทั้งหมดต่อวัน (ค่าปกติ 0.7-6.8) เจาะไขกระดูก ตรวจซ้ำที่กระดูก tibia ข้างขวา พบ pseudorosette formation ให้วินิจฉัยว่ามีการแพร่กระจายเข้าสู่ไขกระดูก แต่การตรวจภาพรังสีซ้ำไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของกระดูกจากภาพรังสี

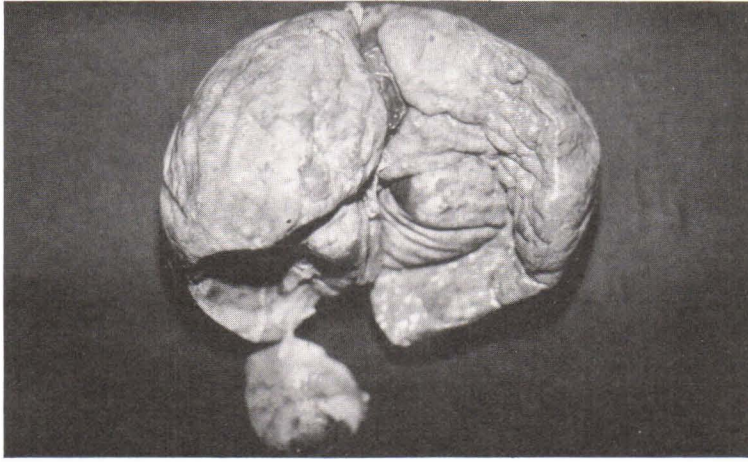
ได้ให้การรักษาโดยให้ corticosteroid ต่อ (prednisolone 2 มก./กก/วัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง) ร่วมกับ vincristine 1.5 มก./พื้นที่ผิวเป็นตารางเมตร สัปดาห์ละครั้ง และให้การรักษาแบบประคับประคอง ผลอีกเสบที่ต้นขาซ้ายดีขึ้นมาก แต่ยังไม่หายสนิท

ต่อมาผู้ป่วยมีอาการหอบหายใจเร็วตรวจร่างกาย และถ่ายภาพรังสีให้การวินิจฉัยว่าปอดอักเสบ (pneu-

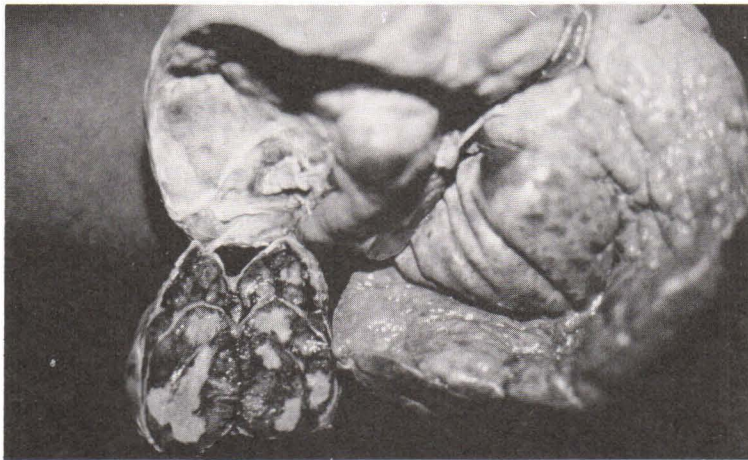
monia) ให้ยาปฏิชีวนะเพิ่ม และรักษาประคับประคอง อาการไม่ดีขึ้น ผู้ป่วยเกิดอาการแทรกซ้อน มีเลือดออกง่าย และโซเดียมต่ำในเลือด น้ำในท้องมากขึ้น และเสียชีวิตในที่สุด

ผลการตรวจศพ พบว่าตับมีขนาดใหญ่มาก น้ำหนัก 4 กก. ภายในเต็มไปด้วยก้อนเนื้อออกขนาดต่าง ๆ กัน ขนาดตั้งแต่ 0.5-4 ซม. และพบก้อนเนื้อออกขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 5 ซม. ผิวเรียบหนัก 200 กรัมที่บริเวณต่อม หมวกไต (adrenal) ข้างขวา แยกจากตับได้ชัดเจน ตัดตามขวาง พบเนื้อสีขาวแทรกอยู่ในเนื้อต่อมหมวกไตเป็นหย่อม ๆ (ดังแสดงในรูปที่ 5 a,b) ปอดมีลักษณะที่บวมในช่องปอดทั้ง 2 ข้างเล็กน้อย และปอดจมน้ำ ผลการตรวจทางกล้องจุลทรรศน์พยาธิสภาพก้อนเนื้อออกเป็นลักษณะเช่นเดียวกับชิ้นเนื้อที่ได้จากการผ่าตัด

Figure 5 a-b Gross pathology of liver and right adrenal gland show multiple nodules occupying both lobes of liver and adrenal gland.



5a



5b

วิจารณ์

ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยท้องโตขึ้นอย่างรวดเร็ว ตรวจร่างกายพบว่าตับมีขนาดโตมาก ตรวจด้วยคลื่นความถี่สูง และทางรังสีไอโซโทป (liver scan) พบก้อนจำนวนมากภายในตับ จากลักษณะดังกล่าวทำให้นึกถึงว่าผู้ป่วยจะเป็นเนื้องอกของตับ ก้อนโตขึ้นอย่างรวดเร็ว เนื้องอกชนิดนี้น่าจะเป็นเนื้อร้าย (malignancy) ในเด็กอายุ 2 เดือน นึกถึง hepatoblastoma จากการศึกษาเนื้องอกตับ เด็กจำนวน 375 ราย โดย Exelby PR และคณะ พบว่าเป็นเนื้อร้าย (malignancy) 252 ราย เป็นเนื้องอก ชนิด

benign 123 ราย ในจำนวนเนื้อร้ายประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยเป็น hepatoblastoma และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุน้อยกว่า 1 ปี หรือประมาณครึ่งหนึ่งมีอายุน้อยกว่า 18 เดือน ในผู้ป่วย hepatoblastoma ส่วนใหญ่จะให้ผลบวกของ alpha fetoprotein หรือประมาณร้อยละ 70^(2,3) มีผู้รายงานไว้ว่ามะเร็งตับปฐมภูมิ alpha fetoprotein ให้ผลบวกถึงร้อยละ 82⁽³⁾ ผู้ป่วยรายนี้ตรวจไม่พบ alpha fetoprotein การวินิจฉัยแยกโรคจึงจำเป็นต้องแยกโรคจากสาเหตุอื่น โดยเฉพาะเนื้องอกแพร่กระจาย (metastatic tumor) มายังตับ ส่วน Wilms'tumor

นั้นแม้ว่าอุบัติการณ์ที่พบในประเทศไทยมีมากกว่าก็ตาม แต่ก็มักพบในระยะเวลาอายุประมาณ 2 ปี ซึ่งรายนี้ผลการตรวจวินิจฉัย ที่กล่าวมาบางส่วนขัดแย้งกัน ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้แน่ชัด เช่น คลื่นความถี่สูง และ liver scan บ่งว่าเป็นเนื้องอกของตับ IVP ชี้บ่งน่าจะเป็นจากเนื้องอกในไต แต่ถ้าเป็นเนื้องอกจากตับจากการแพร่กระจายจาก neuroblastoma ผล VMA ถ้ามีระดับสูงก็จะช่วยยืนยัน แต่ในผู้ป่วยรายนี้ ระดับปกติ ไม่ช่วยในการวินิจฉัย และในรายนี้แม้จะทำซ้ำแล้ว หลังได้การวินิจฉัยจากชิ้นเนื้อแล้ว ก็ยังพบว่าระดับปกติ ด้วยเหตุนี้จึงไม่ได้รับการวินิจฉัยที่แน่ชัดก่อนผ่าตัดพิสูจน์ชิ้นเนื้อ

ประเด็นของการตรวจด้วยรังสีที่ไม่สามารถบ่งบอกการวินิจฉัยได้แน่นอนตรงกันนั้นคงเนื่องมาจากก้อนที่โตมาก ๆ ในรายนี้ ก้อนเนื้องอก neuroblastoma ที่อยู่เหนือไต กดไตลงมาโดยตรงโดยไม่มี lateral displacement และก้อนเนื้องอกถูกจำกัดด้วยตับที่โตมาก ๆ ทำให้ก้อนกดที่ upper pole มากขึ้น เกิดลักษณะ distortion ของ caliceal system เหมือนก้อนที่เกิดในไต ทำให้แยกจาก Wilms' tumor

การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงและ scan นั้น เนื่องจากตับที่โตมากเป็นลักษณะ infiltrative และเบียดชิดกับก้อนเนื้องอก neuroblastoma ที่มีลักษณะเป็น solid เหมือนกันทำให้การตรวจทั้ง 2 อย่างไม่สามารถตรวจพบก้อนเนื้องอก neuroblastoma ได้

โดยทั่วไปแล้วถ้าสามารถให้การวินิจฉัยเนื้องอกได้ก่อนผ่าตัดและก้อนเนื้องอกมีขนาดโตมาก อาจพิจารณาให้รังสีรักษาด้วยการฉายแสง (radiation) หรือให้ยา (chemotherapy) ให้ก้อนมีขนาดเล็กลงก่อน แล้วจึงทำผ่าตัดเพื่อเอาเนื้องอกออกทั้งหมด การตัดชิ้นเนื้อพิสูจน์ (biopsy) เพียงอย่าง

เดียว อาจทำให้เนื้องอกแพร่กระจายได้ การผ่าตัดผู้ป่วยรายนี้นั้นทำเพื่อหวังตัดเอาชิ้นเพื่อการวินิจฉัยเท่านั้น เพราะยังไม่ได้การวินิจฉัยจากประวัติ การตรวจร่างกายและการตรวจพิเศษเพิ่มเติมอื่น ๆ นอกจากนั้นยังมีขนาดใหญ่มากเกินไปที่จะตัดออกได้หมด และวางแผนขณะนั้นว่าเมื่อได้การวินิจฉัยการตรวจทางพยาธิวิทยาแล้วจะให้การรักษาก่อนจนก้อนเล็กลงแล้วพิจารณาทำผ่าตัดเอาก้อนออกทั้งหมดอีกครั้ง

แต่เมื่อได้ผลพยาธิชิ้นเนื้อว่าเป็น การแพร่กระจาย neuroblastoma แล้ว ได้ประเมินผู้ป่วยอีกครั้ง ผู้ป่วยรายนี้เป็นเด็กเล็กอายุเพียง 2 เดือน จัดเป็น Neuroblastoma ระยะ IV-S (ดู staging ในหัวข้ออภิปราย) มาด้วยลักษณะกลุ่มอาการตับโต ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่แตกต่างจาก neuroblastoma โดยทั่วไป เพราะพบว่ามี การหายเอง (spontaneous regression) ได้บ่อย ๆ และประสบการณ์การรักษาจากที่ต่าง ๆ หลายแห่งพบว่าการรักษาอย่างเต็มที่โดยการผ่าตัด เพื่อพยายามเอาก้อนเนื้องอกออกทั้งหมด (aggressive surgery) จะทำให้มีข้อแทรกซ้อนและอัตราการตายสูงกว่าการรักษาแบบประคับประคอง โดยให้รังสีรักษา และ/หรือรักษาด้วยยา นอกจากนั้นผู้ป่วยยังไม่สามารถจะตรวจหาก้อนเนื้องอกปฐมภูมิได้ว่าอยู่ที่ใด และขนาดเท่าใด

การรักษาโดยการผ่าตัดสำหรับผู้ป่วยรายนี้จึงน่าจะทำเพียงเพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อมาตรวจตามที่ทำได้แล้วเท่านั้น และคอยสังเกตอาการต่อไปขณะทำการรักษา ผู้ป่วยรายนี้ต่อมาเกิดมีอาการแทรกซ้อนและเสียชีวิตไปก่อน

Neuroblastoma เป็นเนื้องอกที่มีเซลล์กำเนิดจาก neural crest (ซึ่งต่อไปจะเจริญเป็น adrenal medulla และเนื้อเยื่อ sympathetic

nerve tissue) เนื้องอกชนิดนี้อาจเกิดขึ้นจากระยะใด
ระยะหนึ่งของการเติบโต ถ้าเกิดขึ้นจากเซลล์ในระยะที่
ยังอ่อนอยู่ (immature) และยังไม่มีการ differentia-
tion ก็เรียกว่า neuroblastoma แต่ถ้าเนื้องอก
เกิดจากเซลล์ที่เจริญเติบโตที่แล้วก็เรียกว่า ganglioneu-
roma หรือ pheochromocytoma หรือ neu-
rofibroma แล้วแต่ว่าเซลล์นั้นจะเติบโตไปเป็น
เซลล์ประเภทใด

อุบัติการณ์ของเนื้องอก neuroblastoma แตกต่าง
กันไปแล้วแต่สถานที่ สำหรับรายงานทางตะวันตก
พบได้ประมาณร้อยละ 7 และจัดเป็นเนื้องอก
(solid malignancy) ที่พบได้บ่อยเป็นอันดับ 3
รองจาก lymphoma และเนื้องอกของระบบประสาท
ส่วนกลาง แต่จัดว่าพบบ่อยที่สุดในบรรดาก้อนใน
ท้อง ซึ่งรองลงมาคือ Wilms'tumor, teratoma,
hepatic tumor และ Intraabdominal lym-
phoma^(4,5,6) แต่อุบัติการณ์ของก้อนเนื้องอกในท้อง
ของเด็ก ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พบ neuroblas-
toma บ่อยเป็นอันดับ 3 รองจาก Wilms'tumor และ
lymphoma⁽¹⁾

สาเหตุของโรคในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่นอน
แต่พบว่าเชื้อชาติมีส่วนเกี่ยวข้องเพราะพบอุบัติ
การณ์ในเด็กผิวดำพบน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ^(5,7)
เนื้องอกชนิดนี้ยังมีรายงานพบว่ามีการหายได้เอง
(spontaneous regression) โดยเกิดมีการเจริญ
และหรือเปลี่ยนไปเป็นเซลล์ที่ mature ที่มีความ
ร้ายแรงน้อยกว่าหรือกลายเป็นเนื้องอกชนิด benign⁽⁸⁾
นอกจากนั้นยังมีรายงาน neuroblastoma ในเด็ก
แรกคลอดด้วย⁽⁹⁾

ลักษณะทางคลินิกมีได้หลาย ๆ แบบต่างกัน
โดยพิจารณาได้จากอายุของเด็ก อาการที่นำมา และ
การตรวจพบ ในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 1 ปี ส่วน
ใหญ่แสดงอาการด้วยตับโตมาก และมีก้อนตามผิว

หนัง กลุ่มนี้การพยากรณ์โรคดีกว่า ในเด็กโตมักมา
ด้วยก้อนในท้องหรือในอุ้งเชิงกราน นอกจากนั้นอาจ
มีลักษณะตามตำแหน่งจุดกำเนิดเนื้องอก เช่น ถ้า
เริ่มจาก cervical ganglion จะมีอาการ horner's
syndrome หรือจาก thoracic ganglion อาจมี
อาการ paraplegia หรือ cerebellar ataxia
หรือ Opsopolyomyoclonus (oculogyric หรือ
dancing eyes) อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยโรค neu-
roblastoma ที่มาพบแพทย์ครั้งแรกนั้น 60-75%
มีการแพร่กระจายไปแล้ว^(10,11)

สำหรับก้อนในท้องจาก neuroblastoma
ส่วนมากมีกำเนิดจาก adrenal medulla มักมา
เมื่อก่อนมีขนาดใหญ่มากเช่นกัน การพยากรณ์โรค
ไม่ดี

ภาพรังสีของเด็กที่เป็น neuroblastoma ช่อง
ท้อง จะพบลักษณะเงาของก้อนภายในช่องท้องเบียด
ดันลำไส้ไปด้านใดด้านหนึ่ง และยังสามารถพบลักษณะ
พิเศษคือมี calcification กระจัดกระจายทั่ว ๆ ไป
ในก้อน พบได้ประมาณร้อยละ 40 ถ้าก้อนอยู่ด้าน
หลังช่องท้อง (retroperitoneal) อาจเบียดดันไต
ให้เลื่อนลงมาต่ำกว่าปกติ แต่จะไม่พบว่ามีการ distor-
tion ของ pelviclyceal system จากการทำ
intravenous pyelography ซึ่งใช้แยกจาก Wilms'
tumor นอกจากนั้น ภาพรังสีอาจแสดงการเปลี่ยนแปลง
ที่กระดูกบ่งว่าเป็น metastatic bony lesion
ซึ่งพบได้บ่อยในโรค neuroblastoma เพราะมัก
แพร่กระจายไปยังกระดูก

การตรวจจากเคมีเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นยิ่งในผู้
ป่วย neuroblastoma เพราะเซลล์เนื้องอกชนิดนี้
จะสร้างสารจำพวก dopa, dopamine และ ca-
techolamines ปริมาณมากแล้วจะจับถ่ายออกมา
ในปัสสาวะปริมาณมากกว่าปกติ สามารถตรวจพบ
ในรูปของ vanillyl mandelic acid (VMA) และ

homovanillic acid (HVA) จากรายงานต่าง ๆ พบว่า ผู้ป่วย neuroblastoma มี VMA สูงในปัสสาวะถึงร้อยละ 75-96 และ HVA สูงร้อยละ 68-95^(6,12,13) อย่างไรก็ตาม มีรายงานประปรายถึงผู้ป่วย neuroblastoma ที่พบว่าระดับ VMA ปกติ^(13,14) เช่นเดียวกับผู้ป่วยรายนี้ ยังมีการตรวจ

ทางเคมีที่พบว่าผิดปกติได้ในผู้ป่วย neuroblastoma แต่ไม่เฉพาะเจาะจง เช่น carcinoembryonic antigen (CEA) neuroblastoma สามารถแบ่งเป็นระยะต่าง ๆ เพื่อประโยชน์ในการรักษา และบอกการพยากรณ์โรคได้ ส่วนมากนิยมใช้หลักของ Evans และคณะ⁽¹⁵⁾ (ตารางที่ 1)

Table 1 Staging of Neuroblastoma.

Stage I	Tumor is confined to the organ or structure of origin.
Stage II	Tumors extend in continuity beyond the organ or structure of origin but do not cross the midline. Regional lymph nodes on the ipsilateral side may be involved.
Stage III	Tumors extend in continuity beyond the midline. Regional lymph nodes may be involved bilaterally.
Stage IV	Remote disease is present involving skeleton, organs, soft tissues, distant lymph node groups, or other areas.
Stage IV-S	Patients are those who would otherwise be in stage I or II but who have remote disease confined to one or more of the following sites : liver, skin or bone marrow without evidence of bone metastases.

ผู้ป่วยรายนี้จัดเข้าระยะ IV-S neuroblastoma เกิดในต่อมหมวกไตจากการตรวจศพ พบว่าเนื้องอกมีการแพร่กระจายไปยังตับ และไขกระดูก โดยไม่พบว่ามีการทำลายกระดูกจากการตรวจทางรังสี

แนวทางในการรักษาอาจใช้การรักษาด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว หรือร่วมกับการใช้รังสีรักษา (radiation) และ/หรือเคมีบำบัด (chemotherapy) ทั้งนี้ขึ้นกับระยะของโรค (ดูตารางที่ 2)^(16,17)

Table 2 Treatment of Neuroblastoma.

Stage	Treatment plan
I	Surgical removal.
II	Surgical removal with or without irradiation of residual disease.
III	Surgical removal if possible, irradiation, chemotherapy.
IV	Chemotherapy with or without irradiation or debulking surgery when possible and only if greater than 90% of the tumor can be removed or if needed for symptomatic relief; other forms of therapy would include autologous or allogenic bone marrow transplant.
IV-S	Minimal or no therapy usually needed, local irradiation with or without chemotherapy for symptomatic relief.

วิธีการผ่าตัดเพื่อเอาเนื้องอกออกทั้งหมดจะเลือกใช้ในรายที่อยู่ในระยะต้น ๆ และ ถ้าหากคิดว่าเนื้องอกหลงเหลืออยู่ก็ตามด้วยรังสีรักษา และ/หรือ เคมีบำบัด การผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายแล้ว มักทำเพื่อการวินิจฉัยในบางรายที่ก้อนมีขนาดใหญ่มาก ๆ จนไม่สามารถผ่าตัดเอาก่อนออกได้ การใช้รังสีรักษาและ/หรือ เคมีบำบัดก่อน อาจช่วยให้ก้อนเล็กลง แล้วจึงพิจารณาผ่าตัดภายหลังได้⁽¹⁸⁾

Neuroblastoma เป็นเนื้องอกที่ไวต่อรังสีรักษา (radiosensitive) แต่จากการศึกษาหลายแห่งพบว่าการใช้รังสีรักษาไม่ช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยระยะ 1 และ 2 ที่สามารถผ่าตัดเอาก่อนออกได้หมดหรือเกือบหมด แต่จะมีประโยชน์มากสำหรับผู้ป่วยในระยะท้าย ๆ ของโรค นอกจากนั้นยังมีประโยชน์ช่วยลดขนาดของเนื้องอกให้เล็กลงก่อนผ่าตัดรวมถึงช่วยให้ผู้ป่วยสบายขึ้น ลดความเจ็บปวด^(17,19)

การใช้เคมีบำบัด ขณะนี้ยังไม่มีข้อสรุปแน่นอนว่ายาตัวใดที่ดีที่สุดหรือเหมาะสม ยาที่ใช้รักษาในปัจจุบัน ได้แก่ cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, cis-platinum, actinomycin, VM-26 (4-dimethyl-epipodophyllotoxin-B-D-thenylidene glycoside) และนิยมให้หลาย ๆ ตัวพร้อม ๆ กัน ผลการรักษายังไม่สามารถบอกได้แน่ชัด แต่มีหลายรายงานพบว่าทำให้ก้อนเนื้องอกที่เหลืดยุบหายไปได้หรือทำให้ก้อนเล็กลงจนสามารถเข้าไปผ่าตัดเอาก่อนออกได้^(11,20)

สำหรับการรักษาผู้ป่วยในระยะ IV-S นั้น มีข้อน่าสนใจพิเศษ แม้ว่าจะพบไม่ค่อยบ่อยนัก เพราะมีผู้พบว่าเนื้องอกมักมีเล็กลงหายได้เองได้บ่อย ๆ ดังนั้นการรักษาจึงเน้นอยู่ที่การประคับประคองการรักษาโดยการผ่าตัดก็เพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อเพื่อการวินิจฉัย รังสีรักษาและ/หรือเคมีบำบัดพิจารณาให้

ในรายที่เนื้องอกมีขนาดใหญ่มาก หรือมีข้อแทรกซ้อนที่อาจเกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต การพยายามผ่าตัดใหญ่เพื่อเอาเนื้องอกออกทั้งจากจุดกำเนิดหรือตำแหน่งที่มีการแพร่กระจายจะเพิ่มข้อแทรกซ้อนหรืออัตราการตาย^(21,22)

การพยากรณ์โรค neuroblastoma ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง^(6,11,18) ได้แก่

1. ระยะของโรคขณะที่ได้รับการวินิจฉัย ถ้าเป็นระยะต้น ๆ ก็สามารถรักษาได้ผลดี
2. อายุผู้ป่วย ถ้าอายุน้อยกว่า 1 ปี หรืออายุมากกว่า 6 ปี พบอัตราการรอดชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยช่วงอายุ 1-6 ปี
3. จุดกำเนิดของเนื้องอก พบว่าเนื้องอกเริ่มจากภายในท้อง การพยากรณ์โรคไม่ดี เท่าพวกที่เกิดบริเวณคอ หรือ mediastinum และพวกที่เกิดจากต่อมหมวกไต การพยากรณ์โรคค่อนข้างเลว
4. กลุ่มอาการที่มาด้วยก้อนที่ผิวหนัง (Subcutaneous nodule) หรือตับโต หรือในกลุ่มระยะ IV-S การพยากรณ์โรคค่อนข้างดี
5. การแพร่กระจายสู่ต่อมน้ำเหลือง ถ้าพบว่ามีมาก การพยากรณ์โรคไม่ดี นอกจากนั้น มีผู้พบว่าการมีระดับ ferritin ในเลือดสูง หรือการพบสารชิ้นต้นของ catecholamines ในปัสสาวะแสดงถึงการพยากรณ์โรคที่เลว

สรุป

ผู้ป่วยรายนี้เป็น neuroblastoma ในเด็กเล็ก มาด้วยปัญหามีก้อนในท้องจากการตรวจร่างกาย และการวินิจฉัยก้อนที่คลำได้เป็นตับที่โตมาก ไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ในเบื้องต้น จึงทำการตรวจวินิจฉัย โดยการผ่าตัดเพื่อตัดชิ้นเนื้อให้ได้การวินิจฉัยว่าเป็น neuroblastoma แพร่กระจายไปยังตับ ผู้ป่วยรายนี้มีผลการตรวจที่น่าสนใจคือ α -fetoprotein ให้ผลลบ และการขับถ่าย VMA ในปัสสาวะอยู่

ในปริมาณปกติ ตรวจไขกระดูกครั้งแรกไม่พบเซลล์ผิดปกติ ตรวจซ้ำหลังการวินิจฉัยได้แล้ว จึงพบการกระจายเข้าไขกระดูก จึงจัดอยู่ในระยะ IV-S ในเด็กเล็กมาก ๆ การพยากรณ์โรคค่อนข้างดี แต่หลังผ่าตัด

อ้างอิง

1. พิทยา จันทรมล. กุมารศัลยศาสตร์ ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ โรงพิมพ์ไทยเซชม, 2521. 121-162
2. Exelby PR, Riller RM, Grosfeld JL. Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma : American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey 1974. J Pediatr Surg 1975 Jun; 10(3) : 329-337
3. Wepsic HT, Kirkpatrick A. Alpha fetoprotein and its relevance to human disease. Gastroenterology 1979 Oct; 77(4 pt 1) : 787-796
4. Stevenson RJ. Symposium on pediatric surgery, part 2. Surg Clin North Am 1985 dec; 65(6) : 1481-1504
5. Young JL Jr, Miller RW. Incidence of malignant tumors in U.S. children. J Pediatr 1975 Feb; 86(2) : 254-258
6. Lopez-Ibor B, Schwartz AD. Neuroblastoma. Pediatr Clin North Am 1985 Jun; 32(3) : 755-778
7. Miller RW. Ethnic differences in cancer occurrence : genetic and environmental influences with particular reference to neuroblastoma. In : Mulvihill JJ, Miller RW, Fraumeni JF Jr, eds. Genetics of Human Cancer. New York: Raven Press, 1977.
8. Everson TC. Spontaneous Regression of cancer. Ann N Y Acad Sci 1964; 114:721-735
9. Schneider KM, Becker JM, Krasna IH. Neonatal neuroblastoma. Pediatrics 1965 Sep; 36 (3 pt. 1) : 359-365
10. Finkelstein JZ, Klempner MR, Evans A, Bernstein I, Leikin S, McCreadie S. Multiagent Chemotherapy for children with metastatic neuroblastoma : a report from children Cancer Study Group. Med Pediatr Oncol 1979; 6 (2) : 179-188
11. Hays DM. Malignant solid tumors of childhood. Curr Prob Surg 1986 Mar; 23 (3) : 184-196
12. Studnitz WV, Kaser H, Sjoerdsma A. Spectrum of catechol amine biochemistry in patients with neuroblastoma. N Engl J Med 1963 Aug 1; 269 (5) : 232-235
13. Williams CM, Greer M. Homovanillic acid and vanilmandelic acid in diagnosis of neuroblastoma. JAMA 1963 Mar 9 ; 183 (10) : 836-840
14. Voorhess ML. Neuroblastoma with normal urinary catecholamine excretion. J pediatr 1971 Apr; 78 (4): 680-683
15. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma : Children's cancer study group A. Cancer 1971 Feb ; 27 (2) : 374-378
16. Lampkin BC, Wong KY, Kalinyak DA, Carter D, Heckel J, Zaboy KA, Compaan P. Symposium on pediatric surgery, part 2. Solid malignancies in children and adolescents, Surg Clin North Am 1985 Dec ; 65 (6) : 1351-1386
17. Koope CE, Johnson DG. Neuroblastoma : an assessment of therapy in reference to staging. J Pediatr Surg 1971 Oct ; 6 (5) : 595-600
18. Leonard AS, Alynono D, Fischel RJ, Nesbit ME, Ngugen DH, McClain KL. Role of surgeon in the treatment of childrens cancer. Surg

- Clin North Am 1985 Dec ; 65 (6):
1387-1423
19. Evans AE. Staging and treatment of neuroblastoma. Cancer 1980 Apr; 45 (7) Suppl : 1799-1802
20. Evans AE, D'Angio GJ, Koop CE, Feb; 19 (1) : 77-80
The role of multimodal therapy in patients with local and regional neuroblastoma. J Pediatr Surg 1984
21. Evans AE, Baum E, Chard R. Do infants with stage IV-S neuroblastoma need treatment? Arch Dis Child 1981 Apr ; 56 (4) : 271-274
22. Stokes SJ, Thomas PRM, Perez CA. Stage IV-S neuroblastoma : results with definitive therapy. Cancer 1984 May 15 ; 53 (10) : 2083-2086

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 1 เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2529