



Retinoblastoma: Role of Imaging

ธีวรัตน์ วิโรจน์ธนากุล พบ.

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Retinoblastoma เป็นมะเร็งที่มีต้นกำเนิดจากเซลล์ที่บริเวณจอประสาทตา (retina) และเป็นมะเร็งของลูกตาเด็กที่พบบ่อยที่สุด เนื้องอกชนิดนี้อาจเกิดแบบ sporadic หรือ เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary form) พบว่าผู้ป่วยโรคนี้ที่เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม มี retinoblastoma ที่ลูกตาทั้งสองข้างได้ถึง 85% และยังมีความเสี่ยงต่อการพบเนื้องอกชนิดนี้ในสมองร่วมด้วย (trilateral retinoblastoma) ปัจจุบันมีความเจริญก้าวหน้าในการรักษามะเร็งชนิดนี้จนสามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ รวมถึงความสามารถในการรักษาลูกตาและสายตาไว้ได้หากตรวจพบและรักษาเนื้องอกชนิดนี้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น การตรวจวินิจฉัยทางอาการแสดงทางคลินิกและทางภาพวินิจฉัยมีความสำคัญมาก เนื่องจาก retinoblastoma เป็นมะเร็งหนึ่งในไม่กี่มะเร็งที่อาศัยเพียงข้อมูลจากการตรวจร่างกายและภาพวินิจฉัยในการตัดสินใจรักษาโรค โดยที่ยังไม่ได้ผลการตรวจชิ้นเนื้อทางพยาธิวิทยาก่อนรักษา ในที่นี้เป็นการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ retinoblastoma โดยเน้นที่ภาพวินิจฉัย

Corresponding Author: ธีวรัตน์ วิโรจน์ธนากุล พบ.

ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

Retinoblastoma คือมะเร็งของจอประสาทตาซึ่งเป็นมะเร็งของลูกตาเด็กที่พบบ่อยที่สุด โรคนี้สามารถรักษาได้ มีอัตราการมีชีวิตรอดสูงหากได้รับการวินิจฉัยและการรักษาอย่างรวดเร็วและเหมาะสม ในที่นี้เป็นการรวบรวมข้อมูลของมะเร็งชนิดนี้โดยเน้นที่ภาพวินิจฉัย

อุบัติการณ์และพยาธิกำเนิดของโรค

มีผู้ป่วยด้วย retinoblastoma ทั่วโลกประมาณ 7,202 ถึง 8,102 คนต่อปี และมีจำนวนเด็กที่ตายด้วยมะเร็งชนิดนี้ประมาณ 3,001 ถึง 3,376 คนต่อปี⁽¹⁾

สหรัฐอเมริกาพบ retinoblastoma ประมาณ 6.1% ของมะเร็งทั้งหมดที่พบในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 5 ปี หรือ 11.8 ต่อเด็กหนึ่งล้านคนที่อยู่ในช่วงอายุ 0-4 ปี⁽²⁾ ไม่พบความแตกต่างทางเพศและเชื้อชาติในมะเร็งชนิดนี้ มะเร็งชนิดนี้อาจเกิดแบบ sporadic หรือแบบมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม (hereditary)

ผู้ป่วยแบบ hereditary นั้นอาจจะได้รับการถ่ายทอดยีนจากบิดามารดา หรือเกิด mutation ในตัวผู้ป่วยเองที่ germ cells ส่วนแบบ sporadic หรือ nonhereditary นั้นเกิดจาก mutation ใน somatic cells ของผู้ป่วยเอง⁽³⁾

Retinoblastoma gene เป็น tumor suppressor gene ที่อยู่บนโครโมโซม 13 q 14 region⁽⁴⁾ มีลักษณะเป็น recessive cancer gene จึงต้องสูญเสียทั้ง 2 alleles จึงจะเกิดมะเร็ง

กรณี hereditary retinoblastoma นั้นจะมีการถ่ายทอด mutation ของ retinoblastoma gene แบบ dominant เด็กที่ได้รับการถ่ายทอด Rb gene mutation มามีโอกาสเกิด retinoblastoma สูงถึง 90% (90% penetrance)⁽⁵⁾

Rb gene mutation นอกจากจะพบใน retinoblastoma แล้วยังพบในมะเร็งชนิดอื่นอีกหลายชนิด เช่น osteosarcoma, small cell lung carcinoma, soft tissue sarcoma, และ breast adenocarcinoma⁽¹⁰⁾ ดังนั้นผู้ป่วยที่รอดชีวิตจาก retinoblastoma จึงมีอัตราเสี่ยงสูงมากตลอดชีวิตที่จะเกิดมะเร็งชนิดอื่น (second malignancies) ส่วนใหญ่เป็น sarcoma โดยเฉพาะอย่างยิ่ง osteosarcoma พบได้บ่อยที่สุด⁽⁵⁾

พบว่าผู้ป่วยที่เกิดจากการถ่ายทอดทางพันธุกรรม มี retinoblastoma ที่ลูกตาทั้งสองข้างได้ถึง 85 % และยังมีความเสี่ยงต่อการพบเนื้องอกชนิดนี้ในสมองร่วมด้วย โดยอาจเกิดที่ pineal region หรือ suprasellar region (trilateral reti-

noblastoma)⁽⁶⁾

ประมาณ 20-30% ของผู้ป่วยมีมะเร็งทั้งสองตา พวกนี้จะมีลักษณะ multifocal คือลูกตาแต่ละข้างมีมะเร็งหลายก้อน พวกนี้เป็น hereditary form และได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุน้อย คือประมาณ 1 ปี ต่างกับผู้ป่วยที่มีมะเร็งในลูกตาข้างเดียวซึ่งเป็น sporadic form และได้รับการวินิจฉัยเมื่ออายุมากกว่า คือ ระหว่าง 2-3 ปี⁽⁷⁾

ลักษณะทางพยาธิวิทยา

Retinoblastoma เป็นเนื้องอกของ neuroectodermal cells ซึ่งจะพัฒนาไปเป็นเซลล์รับแสงที่จอประสาทตา (retinal photoreceptor) ในสภาวะปกติ มะเร็งชนิดนี้ประกอบด้วย small round cell หรือ polygonal cell with scanty cytoplasm and relatively large densely staining nucleus⁽⁹⁾

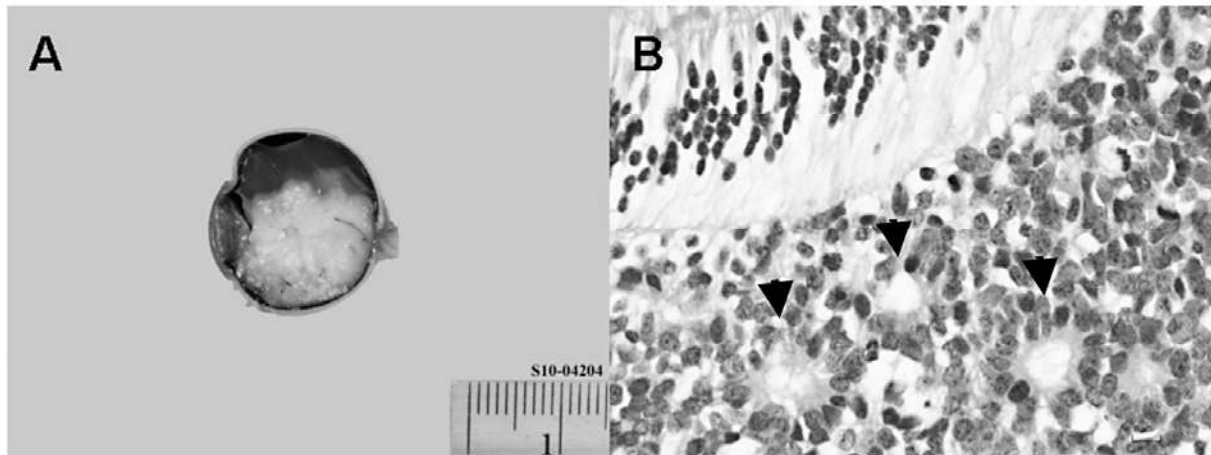
ลักษณะที่สำคัญของเนื้องอกชนิดนี้คือ การเรียงตัวของเซลล์เป็นวงเรียกว่า Flexner-Wintersteiner rosettes⁽⁸⁾ (รูปที่ 1) ลักษณะอีกอย่างที่สำคัญคือ necrosis และ calcification เซลล์เนื้องอกชนิดนี้มี differentiation ได้แตกต่างกัน เช่น undifferentiated, poorly differentiated, well differentiated บางครั้งพบผู้ป่วยมี multiple primary tumor ในลูกตา การเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งนี้อาจเป็นแบบ endophytic คือเจริญจากผิวด้านในของ retina เข้าไปใน vitreous หรือแบบ exophytic คือเจริญจากผิวนอกของ retina เข้าไปใน sub-retinal space ส่วนใหญ่ของก้อน retinoblastoma มีการเจริญเติบโตทั้งสองแบบนี้ร่วมกัน

ลักษณะทางคลินิกและแนวทางการรักษา

อาการแสดงที่พบบ่อยที่สุด คือ leukocoria หรือ cat's eye reflex (56%)⁽⁴⁾ ที่มีลักษณะสะท้อนแสงคล้ายตาแมว เพราะมีก้อนมะเร็งขนาดใหญ่ หรือมี total retinal detachment ทำให้มองผ่านรูม่านตาเห็นก้อนอยู่หลังเลนส์ (รูปที่ 2) อาการแสดงที่พบบ่อยรองลงไป คือ ตาเข (strabismus) พบประมาณ 20%⁽⁵⁾ ของผู้ป่วยเกิดเนื่องจากมีก้อนมะเร็งที่ macula

แนวทางการรักษา Retinoblastoma ได้พัฒนาไปมาก และมีแนวโน้มที่จะพยายามรักษาลูกตาไว้ (globe-preserving therapy) แทนการผ่าตัดเอาลูกตาออก (enucleation) โดยสรุปในปัจจุบันแนวการรักษาแบ่งเป็น 2 แบบคือ⁽¹¹⁾

1. Whole eye treatment ได้แก่ enucleation,



รูปที่ 1

- A: Gross pathology of retinoblastoma showing a solid white mass consisting of detached retina and neoplastic tissue in posterior chamber, without extraocular involvement.
- B: Histopathology of retinoblastoma showing Flexner-Wintersteiner rosettes revealing tumor cells encircle an optically empty lumen.



รูปที่ 2 แสดง leukocoria

external beam radiation, และ chemotherapy

2. Localized treatment ได้แก่ thermotherapy, cryotherapy, laser photocoagulation, และ plaque radiotherapy

มีการจำแนกกลุ่มผู้ป่วยเพื่อบอกระยะของมะเร็งและเพื่อวางแผนการรักษา มะเร็งชนิดนี้อยู่หลายแบบ ในปี ค.ศ. 1963 Reese และ Ellsworth แบ่ง retinoblastoma ออกเป็น 5 กลุ่ม⁽¹²⁾ ตามแนวโน้มของผลการรักษาด้วย external beam radiotherapy ดังตารางที่ 1

ต่อมาเมื่อแนวทางการรักษา retinoblastoma ได้มีการพัฒนาและเปลี่ยนแปลงไป คือมีการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษามากขึ้น ใช้ external beam radiotherapy น้อยลง เนื่องจากต้องการลดผลข้างเคียงของ radiation เช่น second malignancy และ midface hypoplasia ในปี 2003 จึงได้มีการจัดกลุ่ม retinoblastoma อีกแบบหนึ่งคือ International group classification for intraocular retinoblastoma⁽¹³⁾ เพื่อบอกแนวโน้มของผลการรักษา intraocular retinoblastoma ด้วยยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ดังตารางที่ 2

นอกจากการจำแนกผู้ป่วยออกเป็นกลุ่ม (Grouping) ซึ่งอาศัยเพียงข้อมูลจากการตรวจตาและจอประสาทตา (ophthalmoscopic and fundoscopic examination) ก่อนรักษาหรือก่อนผ่าตัดแล้ว ยังได้มีการจำแนกผู้ป่วยออกเป็นระยะของมะเร็ง (Staging) โดยอาศัยข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดที่มีเกี่ยวกับการแพร่กระจายของเนื้องอกรวมทั้งผลชิ้นเนื้อหลังผ่าตัดด้วย เพื่อวางแผนการรักษาเพิ่มเติมหากยังมีเนื้องอกเหลืออยู่ เรียกว่า International staging classification of retinoblastoma⁽¹⁴⁾ ดังตารางที่ 3

สำหรับผู้สนใจรายละเอียดเกี่ยวกับแนวทางการรักษา retinoblastoma สามารถหาอ่านเพิ่มเติมได้ตามเอกสารอ้างอิงที่ 11

ลักษณะทางภาพวินิจฉัย

แม้ว่าการวินิจฉัยโรค retinoblastoma โดยส่วนใหญ่อาศัยเพียงการตรวจลูกตาโดยจักษุแพทย์ (ophthalmoscopic examination) (รูปที่ 3 และ 4) การตรวจด้วยภาพวินิจฉัยก็มีประโยชน์และควรทำในผู้ป่วยทุกรายเพื่อยืนยันการวินิจฉัยและเพื่อบอกขอบเขตของโรค ช่วยประเมินว่ามีการแพร่กระจายของโรคไปที่ด้านหลังของลูกตา หรือมีเนื้องอกชนิดนี้ในสมองร่วมด้วยหรือไม่ นอกจากนั้นยังใช้ติดตามผลตอบ

สนองต่อการรักษาและเฝ้าระวังการคืนกลับของโรค วิธีตรวจทางภาพวินิจฉัยได้แก่ Ultrasound (US), Computed tomography (CT) หรือ Magnetic resonance imaging (MRI)

Ultrasound

โดยปกติแล้วจักษุแพทย์เป็นผู้ทำการตรวจลูกตาด้วย ultrasound ซึ่งมักต้องทำในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการดมยาสลบ เนื่องจาก ผู้ป่วยเด็กมักไม่ให้ความร่วมมือขณะทำการตรวจ retinoblastoma จะเห็นเป็น irregular echoic mass ร่วมกับ fine calcifications (รูปที่ 5) ในการตรวจทางพยาธิวิทยา พบ calcification ในเนื้องอกชนิดนี้ถึง 95% ส่วนการตรวจด้วย ultrasound สามารถตรวจพบ calcification ในก้อนเนื้องอกได้ถึง 92-95% ของ calcification ที่พบจากการตรวจทางพยาธิวิทยา⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ การตรวจพบ calcification มีความสำคัญ เนื่องจาก calcification เป็นสิ่งที่ช่วยแยก retinoblastoma ออกจากโรคอื่นที่ทำให้เกิด leukocoria ในเด็ก นอกจากนั้น Ultrasound ยังสามารถวินิจฉัย retinal detachment และ vitreous seeding ได้ด้วย ข้อด้อยของ ultrasound คือ ultrasound ไม่สามารถประเมินเนื้องอกที่ออกไปนอกลูกตาไปที่ optic nerve หรือที่สมองได้ และประเมินเนื้องอกที่โตเข้ามาที่ anterior chamber ได้ไม่ดี ข้อดีของ ultrasound คือไม่มี radiation

Computed Tomography (CT)

Retinoblastoma จะมีลักษณะเป็นก้อนที่มี hyper-density และมักมี calcification ร่วมด้วย และมี enhancement หลังฉีด iodinated contrast media ทางเส้นเลือดดำของผู้ป่วย (รูปที่ 6)

CT เป็นภาพวินิจฉัยที่ดีที่สุดในการตรวจหา calcification โดยมี sensitivityของการพบ calcification ใน retinoblastoma สูงถึง 81-96%⁽¹⁸⁾ CT มีข้อดีกว่า US คือสามารถประเมินเนื้องอกที่ออกไปนอกลูกตา หรือ เนื้องอกในสมองได้อย่างไรก็ตาม CT มี sensitivity ต่ำในการประเมิน optic nerve invasion⁽¹⁹⁾ การตรวจด้วย CT แม้ว่าจะใช้เวลาในการตรวจไม่นาน แต่ก็มักต้องให้ยานอนหลับแก่ผู้ป่วยเด็ก

ปัจจุบันมีแนวโน้มในการส่งตรวจ MRI แทน CT มากขึ้น เนื่องจากต้องการหลีกเลี่ยง radiation ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี retinoblastoma ในลูกตาทั้งสองข้าง ซึ่งบ่งชี้ว่าผู้ป่วยมีโอกาสเกิด second malignancy สูง



ตารางที่ 1 แสดง Classification of retinoblastoma โดย Reese และ Ellsworth

1. Extremely favorable prognosis	multiple or solitary tumors less than 4 disc diameters (DDs)* in size and located posterior to the equator
2. Favorable prognosis	multiple or solitary tumors less than 10 DD in size, located posterior to the equator
3. Doubtful prognosis	any tumor at or anterior to the equator, a tumor larger than 10 DD in size, or a tumor extending to the ora serrata
4. Unfavorable prognosis	multiple tumors with some larger than 10 DD in size or any lesions extending anterior to the ora serrata
5. Extremely unfavorable prognosis	massive tumors involving more than half of the retina or the presence of vitreous seeding.

* 1 DD = 1.5 mm

ตารางที่ 2 แสดง International group classification of retinoblastoma

Group	Quick reference	Specific features
A	Small tumor	Rb <3 mm
B	Larger tumor	Rb >3 mm or
	Macula	Macular Rb location (<3 mm to foveola)
	Juxtapapillary	Juxtapapillary Rb location (≤1.5 mm to disc)
	Subretinal fluid	Clear subretinal fluid ≤3 mm from margin
C	Focal seeds	Rb with
		Subretinal seeds ≤3 mm from Rb
		Vitreous seeds ≤3 mm from Rb
		Both subretinal and vitreous seeds ≤3 mm from Rb
D	Diffuse seeds	Rb with
		Subretinal seeds >3 mm from Rb
		Vitreous seeds >3 mm from Rb
		Both subretinal and vitreous seeds >3 mm from Rb
E	Extensive Rb	Extensive Rb occupying >50% globe or
		Neovascular glaucoma
		Opaque media from hemorrhage in anterior chamber,
		vitreous or subretinal space invasion of postlaminar
		optic nerve, choroid (>2 mm), sclera, orbit, anterior chamber

ตารางที่ 3 แสดง International staging classification of retinoblastoma

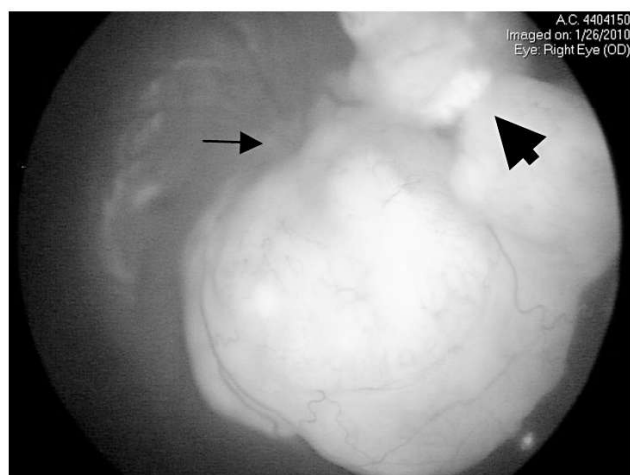
Stage 0	Intraocular tumor only*
Stage I	Tumor completely removed** by enucleation
Stage II	Residual*** orbital tumor
Stage III	Overt regional disease**** 1. Overt orbital extension 2. Preauricular or cervical lymph node extension
Stage IV	Metastatic disease 1. Hematogenous metastasis without CNS disease a. Single lesion b. Multiple lesions 2. CNS disease a. Prechiasmatic lesion b. CNS mass c. Leptomeningeal disease

* No evidence of regional or metastatic disease; patient may not have had an enucleation

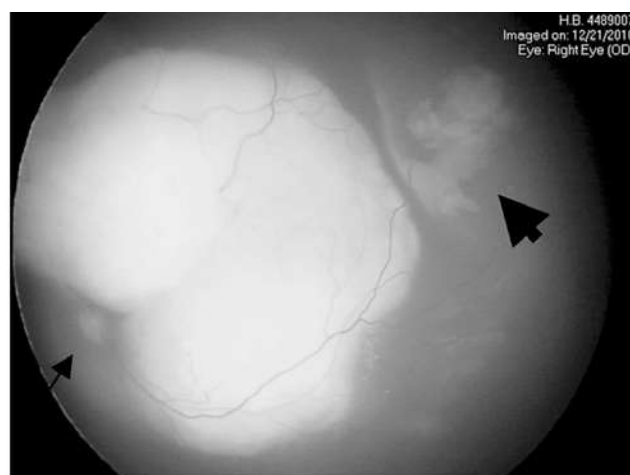
** Retinoblastoma may be present in the nonenucleated eye. High-risk pathology may be present within the enucleated specimen

*** Microscopic tumor present in the optic nerve at the site of surgical resection (cut end of nerve)

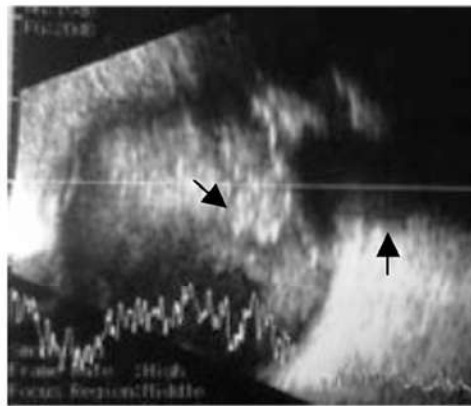
**** Orbital or node involvement diagnosed clinically or by neuroimaging



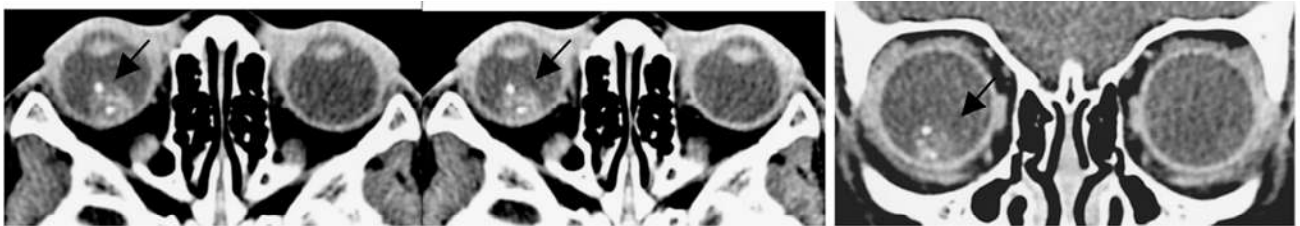
รูปที่ 3 ภาพจากตรวจจอประสาทตาด้วย fundoscope แสดง endophytic retinoblastoma ใกล้กับ optic nerve head (ลูกศรพอม) ลูกศรหนาแสดง calcification ของเนื้องอก



รูปที่ 4 ภาพจากตรวจจอประสาทตาด้วย fundoscope แสดง retinoblastoma ใกล้กับ optic nerve head (ลูกศรพอม) ร่วมกับ extensive subretinal fluid และ subretinal seeds (ลูกศรหนา)



รูปที่ 5 ภาพ ultrasound แสดง intraocular mass ลูกศรชี้ hyperechoic foci with posterior acoustic shadow ซึ่งแสดงถึง calcifications



รูปที่ 6 แสดงภาพ CT ของ retinoblastoma ที่ลูกตาขวาในเด็กเพศชายอายุ 2 ปี มีลักษณะเป็น hyperdense mass ร่วมกับ calcific foci (ลูกศร)

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI เป็นการตรวจทางภาพวินิจฉัยที่ดีที่สุดเนื่องจากให้ soft tissue contrast สูง สามารถประเมินขอบเขตของเนื้องอกในลูกตาและนอกลูกตาได้ดี ประเมิน optic nerve invasion, การแพร่ของ retinoblastoma ไปตาม leptomeninges (รูปที่ 8 และ 9) การมีเนื้องอกที่ suprasellar หรือ pineal gland ร่วมด้วย

(Trilateral retinoblastoma) แม้ว่า MRI มี sensitivity ต่ำกว่า CT ในการตรวจหา calcification แต่เมื่อใช้ข้อมูลร่วมกันทั้งข้อมูลจาก ophthalmoscopy, US และ MRI, พบว่าสามารถพบ calcification เท่ากับที่พบ ใน CT⁽¹⁶⁾

ในภาพ MRI Retinoblastoma มีลักษณะ intermediate signal intensity ในภาพ T1 และ hyposignal intensity ในภาพ T2 และมี enhancement ปานกลาง หลังจาก

ได้รับ Gadolinium contrast ทางเส้นเลือดดำ (รูปที่ 7) อย่างไรก็ตาม MRI สามารถตรวจพบ retinoblastoma ที่มีขนาดใหญ่กว่า 2-3 mm ขึ้นไป ซึ่งสามารถตรวจและติดตามด้วย ophthalmoscopy โดยจักษุแพทย์ได้อยู่แล้ว การตรวจด้วย ophthalmoscope สามารถเห็น retinoblastoma ที่เล็กถึงขนาด 50 μ m ได้ แต่ MRI มีประโยชน์ในการประเมินการแพร่กระจายของโรคออกนอกลูกตา หรือในกรณี atypical retinoblastoma ซึ่งต้องแยกออกจากโรคอื่นที่คล้ายกัน

Intraocular Conditions Mimicking Retinoblastoma

โรคของลูกตาที่ทำให้เกิด leukocoria คล้ายกับ retinoblastoma มีมาก ดังตารางที่ 4⁽²⁰⁾

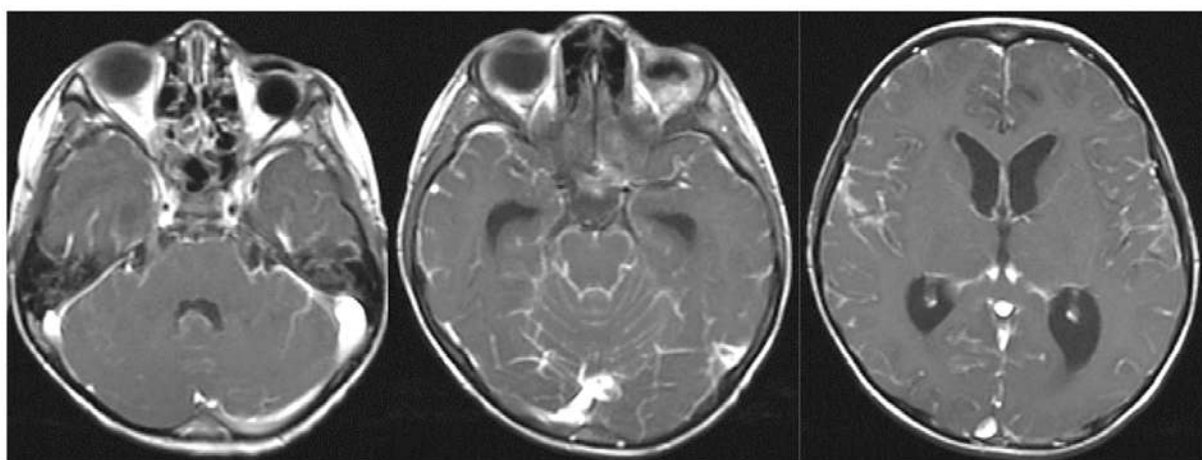
จากการศึกษาของ Howard และ Ellsworth พบว่า ในจำนวนเด็ก 500 คนที่มาด้วย leukocoria มี 235 คน (47%)



รูปที่ 7 ภาพ MRI (axial T1W with fat saturation, T2W with fat saturation, และ post gadolinium enhanced T1W with fat saturation จากซ้ายมาขวา) ของเด็กเพศหญิงอายุ 7 เดือน แสดง retinoblastoma ในลูกตาซ้าย แพร่มาที่ optic nerve head (ลูกศรพอม) ร่วมกับ total retinal detachment (ลูกศรหนา)



รูปที่ 8 ภาพ MRI (axial T1W with fat saturation, T2W with fat saturation, และ post gadolinium enhanced T1W with fat saturation จากซ้ายมาขวา) ของเด็กเพศชาย อายุ 5 ปี แสดง retinoblastoma ในลูกตาซ้าย แพร่อกนอกลูกตามาที่ optic nerve (ลูกศร), extraocular muscle, retroorbital fat, left preseptal soft tissue



รูปที่ 9 ภาพ MRI brain (axial postgadolinium enhanced T1W) ของผู้ป่วย retinoblastoma (ผู้ป่วยรายเดียวกันกับรูปที่ 8) 1 ปี หลัง left enucleation และ chemotherapy พบว่ามี diffuse leptomeningeal enhancement แสดงถึง diffuse leptomeningeal seeding metastasis



ตารางที่ 4 แสดง โรคทางตาที่ทำให้มีอาการ leukocoria⁽²⁰⁾

Intraocular mass and mass-like lesions	- Medulloepithelioma - Retinal astrocytoma - Combined hamartoma of the retinal pigment epithelium and retina - Von Hippel-Lundau retinal angiomas - Choroidal hemangioma - Juvenile xanthogranuloma - Mesoectodermal leiomyoma - Intraocular foreign body - Choroidal osteoma - Retinal gliosis
Loss of red reflex because of media opacities	- Congenital cataract - Infantile glaucoma - Hyphema - Hypopyon - Cornea opacity - Vitreous hemorrhage - Uveitis - Endophthalmitis - Toxocariasis - Myiasis
Leukocoria from retinal detachments	- Coats disease - PHPV - ROP - Incontinentia pigmenti - Familial exudative vitreoretinopathy - X-linked retinoschisis - Retinal dysplasia - Organized subretinal hemorrhage - Rhegmatogenous retinal detachment - Developmental retinal cyst - Stickler syndrome
Leukocoria from retinal white-appearing pathologic findings without mass or retinal detachment	- Myelinated nerve fibers - Papillitis - Optic nerve head drusen - Chorioretinal coloboma - Optic disc coloboma - Morning glory disc - Staphyloma of the optic disc - Staphyloma of the posterior pole - Subretinal neovascular membrane

ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดจาก retinoblastoma⁽²¹⁾ โดยสาเหตุของ leukocoria ที่พบบ่อยในเด็กคือ retinoblastoma, persistent hyperplastic primary vitreous, retinopathy of prematurity, Coats disease, posterior cataract, coloboma of choroid or optic disc, uveitis, Toxocariasis เป็นต้น

Persistent Hyperplastic Primary Vitreous

Persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV) คือ ความผิดปกติของพัฒนาการของเส้นเลือดใน vitreous โดยมีการคงอยู่ของ embryonic hyaloids artery ใน primary vitreous ซึ่งโดยปกติจะหายไป และถูกแทนที่ด้วย secondary vitreous ในเด็กอายุครรภ์ 5-6 เดือน primary vitreous ที่คงอยู่จะหดขนาดอยู่ตรงกลาง secondary หรือ adult vitreous ใน posterior chamber เรียกว่า Cloquet's canal ซึ่งมี embryonic hyaloids artery อยู่ และจะมีการหนาตัว (hyperplasia) ของ embryonic connective tissue เกิดขึ้นด้วย⁽²²⁾

PHPV เป็นสาเหตุของ leukocoria ในเด็กที่พบบ่อยอันดับสองรองจาก retinoblastoma⁽²³⁾ ในทางคลินิกเด็กมักจะมาด้วยอาการ leukocoria ของตาข้างเดียวและตาข้างนั้นมักมีขนาดเล็กกว่าปกติ (microphthalmia) โดยเด็กกลุ่มนี้จะเป็นเด็กที่คลอดตามกำหนด ในการตรวจร่างกาย นอกจากขนาดของลูกตาที่เล็กกว่าปกติ (microphthalmia) แล้วยังอาจพบ small dysplastic lens, anterior chamber เล็กกว่าปกติ, angle-closure glaucoma และ fibrovascular stalk ระหว่าง posterior capsule ของ lens และ optic disc

ภาวะต้อกระจก (cataract) และ retrolental tissue ทำให้เกิดข้อจำกัดในการตรวจด้วย ophthalmoscope กรณีนี้ CT และ MRI จะมีประโยชน์ในการวินิจฉัยโรคนี้

CT ของ PHPV จะพบ microphthalmia พบ vitreous ที่มี density สูงกว่าปกติซึ่งเกิดจาก exudates หรือเลือดใน subretinal และ หรือ subhyaloid space โดยที่ไม่พบ calcification (รูปที่ 10)

MRI ของ PHPV จะพบ hyperintensity ใน T1 และ T2 ของ vitreous chamber ในลูกตาที่เล็ก อาจพบชั้นของเลือดได้

หลังฉีดสารทึบรังสี (iodinated contrast or gadolinium based contrast) เข้าทางเส้นเลือดดำจะพบว่ามี enhancing tissue ที่มีรูปร่างเหมือนท่อ (tubular) หรือ

กระสวย (cylindrical) หรือ สามเหลี่ยม (triangular) ซึ่งแสดงถึง persistent fetal tissue (Cloquet's canal) หรือ nonattached retina (รูปที่ 11)

Retinopathy of Prematurity

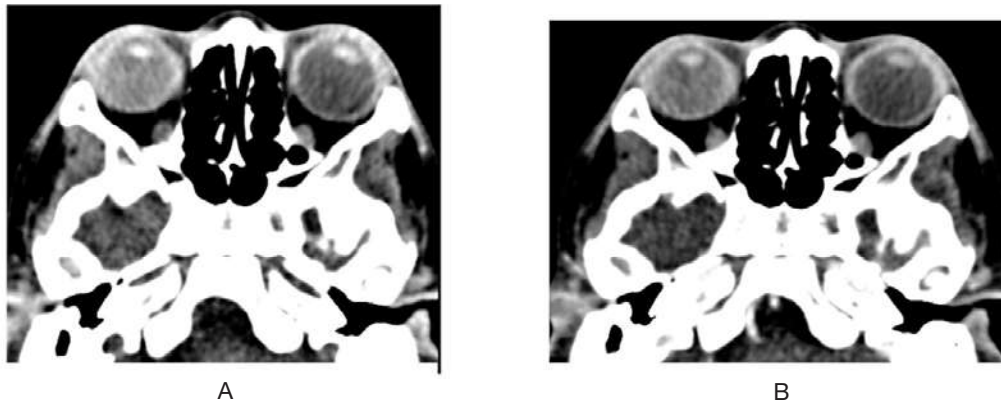
Retinopathy of prematurity (ROP) หรือ retrolental fibroplasia หรือ retinal fibroplasia เป็นโรคของเส้นเลือดของจอประสาทตา (retina) ที่พบในเด็กที่คลอดก่อนกำหนดโดยเป็นที่ตาทั้งสองข้างเท่าๆกัน สาเหตุเกิดจากการตอบสนองของเส้นเลือดที่จอประสาทตาต่อการได้รับออกซิเจนเป็นเวลานาน โดยจะเกิดการเพิ่มขึ้นของ peripheral retinal vessels ที่ผิดปกติ ทำให้เกิดเลือดออก มีพังผืดหรือแผลเป็น (cicatriziation) ดึงรั้งให้เกิด retinal detachment ตาอาจจะเล็กหรือปกติก็ได้ พบ calcification ได้ไม่บ่อยโดยอาจพบ calcification ในกรณี advanced stage ของ ROP (รูปที่ 12)

Coats Disease

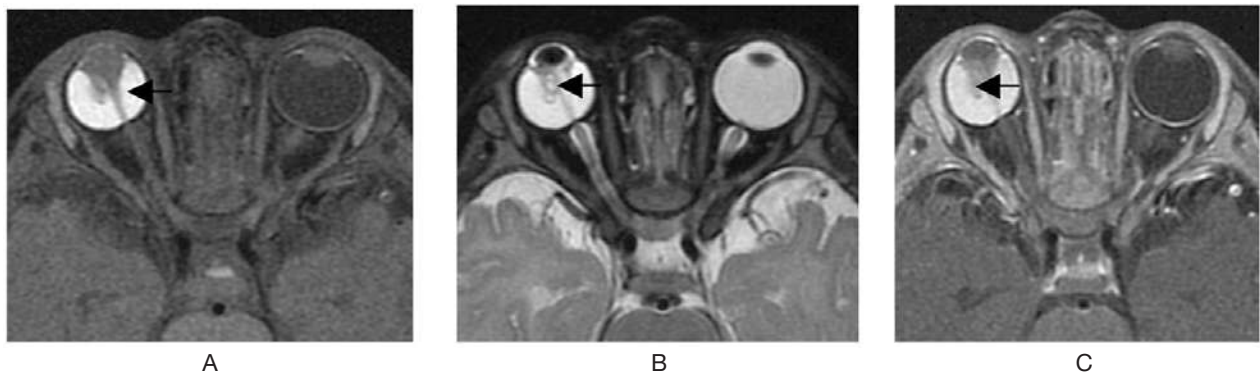
Coats disease (primary retinal telangiectasia) คือโรคที่มีการขยายขนาดขึ้น ของเส้นเลือดเส้นเล็กที่จอประสาทตา (retina) โดยเป็นความผิดปกติโดยกำเนิดที่ไม่ทราบสาเหตุทำให้เกิด exudative retinopathy จากการซึมของสารน้ำร่วมกับโปรตีน, ไขมัน, เลือด ออกจากเส้นเลือดที่ผิดปกติ⁽²⁴⁾ โรคนี้มักไม่แสดงอาการตั้งแต่กำเนิด จนกว่าจะเกิด retinal detachment โรคนี้มักเกิดในเด็กผู้ชาย มักมีอาการก่อนอายุ 20 ปี ส่วนใหญ่เกิดในช่วงอายุ 4 ถึง 8 ปี เป็นเพียงข้างเดียวของลูกตาเกือบทุกราย ส่วนมากสามารถวินิจฉัยโรคนี้โดยการตรวจด้วย ophthalmoscope และ ultrasound แต่ในกรณีที่มียืดออกมากทำให้ไม่สามารถตรวจพบเส้นเลือดที่ผิดปกติด้วย ophthalmoscope และ ultrasound ได้ ก็สามารถใช้ CT หรือ MRI มาช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้นอกจาก retinoblastoma

ลักษณะทาง CT และ MRI ของ Coats disease จะขึ้นกับระยะของโรค ในระยะแรกอาจไม่พบความผิดปกติ แต่ในระยะหลังจะพบการหนาตัวขึ้นของชั้น retina และอาจพบ retinal detachment ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ซึ่งจะเห็นเป็น homogeneous hyperdensity ใน CT และ T1 and T2 hypersignal ใน MRI

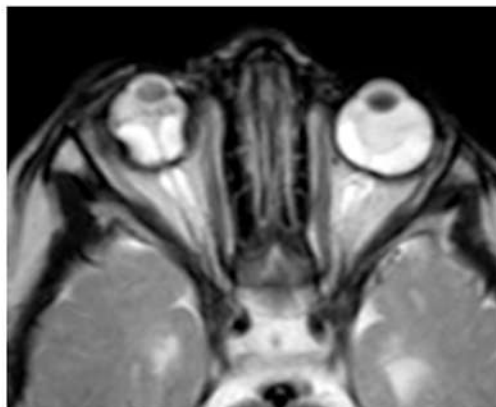
มักไม่พบ calcification ในโรคนี้ contrast enhancement มีความสำคัญมากในการวินิจฉัยโรคนี้นอกจาก retino-



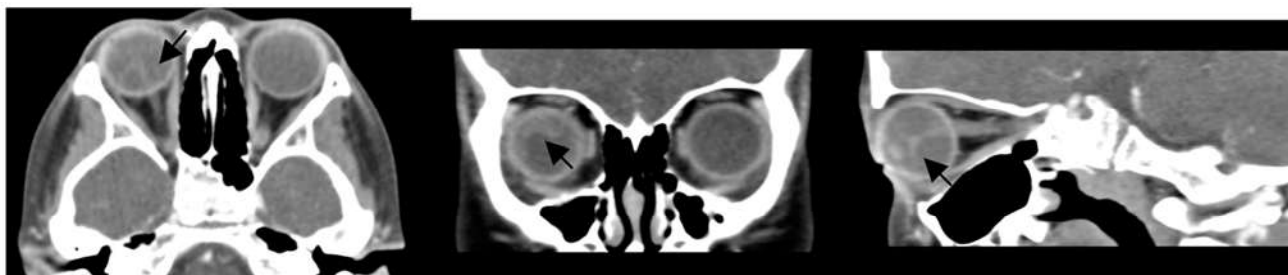
รูปที่ 10 แสดง ภาพ CT (A-precontrast, B-postcontrast) ของ PHPV ในเด็กชายวัย 5 ปี พบ microphthalmia และ hyperdense subretinal หรือ subhyaloid fluid โดยที่ไม่พบ calcification ที่ตาขวา



รูปที่ 11 ภาพ axial T1W with fat saturation (a), T2W with fat saturation (b), postgadolinium enhanced T1W with fat saturation (c) แสดง PHPV ในเด็กชายอายุ 6 เดือน พบ microphthalmia ความผิดปกติของ vitreous, retrolental soft tissue และ Cloquet's canal (ลูกศร)



รูปที่ 12 แสดงภาพ axial T2W ของ ROP ในเด็กชายอายุ 18 เดือน ซึ่งเป็นเด็กที่คลอดก่อนกำหนดและได้รับออกซิเจนเป็นเวลานาน ลูกตาทั้งสองข้างมีขนาดเล็กและมี retinal detachment



รูปที่ 13 แสดงภาพ CT ของ Coats disease ที่ตาขวาของเด็กผู้ชายอายุ 5 ปี ลูกศรชี้ linear enhancement ซึ่งอาจแสดงถึง detached retina หรือ retinal telangiectasia หรือทั้งสองอย่าง mild hyperdensity ของน้ำในลูกตาขวาเกิดจาก subretinal exudates

blastoma โดยใน Coats disease จะไม่พบก้อน แต่อาจพบ enhancement ที่ retina หรือขอบระหว่าง vitreous และ subretinal exudates ซึ่งก็คือเส้นเลือดที่ผิดปกติที่ retina นั้นเอง (รูปที่ 13)

Ocular Toxocariasis

Ocular Toxocariasis คือ การอักเสบของชั้น choroid และ retina ที่เกิดจากปฏิกิริยาของร่างกายต่อพยาธิตัวกลมที่ชื่อว่า *Toxocara canis* ในลูกตา โดยปกติแล้วโรคนี้เป็นเพียงช่วงเดียวของลูกตาและเป็นในเด็กโต เพราะเด็กวัยนี้มักเล่นซนจึงอาจได้รับพยาธิชนิดนี้จากการบังเอิญไปกินไข่ของพยาธิชนิดนี้ที่เปื้อนมากับดินโดยสุนัขที่มีตัวแก่ของพยาธิชนิดนี้ในลำไส้จะขับถ่ายอุจจาระที่มีไข่พยาธิปนออกมาอาการแสดงอาจเป็นลักษณะของการอักเสบของลูกตา (endophthalmitis) หรือ retinal granuloma และอาจมี tractional retinal detachment ร่วมด้วย⁽²⁵⁾ การวินิจฉัยโรคนี้ทางพยาธิวิทยา อาจต้องใช้การสันนิษฐานจากการพบลักษณะ sclerosing endophthalmitis ในกรณีที่ไม่พบตัวอ่อนของพยาธิชนิดนี้ ปัจจุบันสามารถส่งตรวจ vitreous fluid ด้วย enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

ภาพทาง CT มีลักษณะ irregularity of uveoscleral coat with diffuse or locally thickened slightly enhanced

uveoscleral coat มีรายงานว่า MRI สามารถพบ larval granuloma ได้ โดยทั่วไปจะพบ proteinaceous subretinal exudate ซึ่งเกิดจาก inflammatory response ต่อตัวอ่อนของพยาธิโดยจะเห็นเป็น hyperintensity ในภาพ T1-weighted, proton density และ T2-weighted

บางครั้ง ลักษณะทาง CT และ MRI ของ ocular toxocariasis อาจแยกยากจาก Coats' disease และ non-calcified retinoblastoma

สรุป

การวินิจฉัยโรค retinoblastoma โดยส่วนใหญ่แล้วอาศัยเพียงข้อมูลการตรวจทาง ophthalmoscope อย่างไรก็ตามการตรวจทางภาพวินิจฉัยด้วย CT หรือ MRI ก็มีประโยชน์ในการประเมินขอบเขตและการกระจายของเนื้องอกและยังช่วยแยกจากพยาธิสภาพที่อาจมีอาการคล้าย retinoblastoma

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผศ. นพ. กิตติกุล ลีละวงศ์ ภาควิชาจักษุวิทยา รศ. นพ. นพดล ลาภเจริญทรัพย์ ภาควิชา พยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาล รามาธิบดี และ พญ. บังอรรัตน์ เกตุราพันธุ์ กลุ่มงานจักษุวิทยา สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ที่เอื้อเฟื้อรูปภาพประกอบ



เอกสารอ้างอิง

1. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol* 2009;93:1129-31.
2. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of Retinoblastoma in the United State: 1975-2004. *Br J Ophthalmol* 2009;93:21-3.
3. Murphree A, Benedict WF. Retinoblastoma. Clue to human oncogenesis. *Science* 1984;223:1028-33.
4. Francke V, Kung F. Sporadic bilateral retinoblastoma in 13q-chromosomal deletion. *Med Pediatr Oncol* 1976;2:379-85.
5. Grabowski EF, Abramson DH. Retinoblastoma. In: Fernbach DJ, Vietti TJ, eds. *Clinical pediatric oncology*. 4th ed. St. Louis: Mosby Year Book 1991:427-35.
6. Jakobiec FA, Tso MO, Zimmerman LE, et al. Retinoblastoma and intracranial malignancy. *Cancer* 1977;39:2048-58.
7. Donaldson SS, Egbert PR, Lee WH. Retinoblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2nd ed. Philadelphia : JB Lippincott 1993:683-96.
8. Tso MOM, Zimmerman LE, Fine BS. The nature of retinoblastoma. II. Photoreceptordifferentiation : An electron microscopic study. *Am J Ophthalmol* 1970;69:350-9.
9. Zimmerman LE. Retinoblastoma and retinocytoma. In : Spencer WH, ed. *Ophthalmicpathology : An Atlas and textbook*, 3rd ed. vol 2. Philadelphia : WB Saunders 1985:1292-351.
10. Lee W-H, Bookstein R, Lee YH-P. Molecular biology of the human retinoblastoma gene. In : Klein G, ed. *Tumor suppressor genes*. New York : Marcel Dekker 1990:169-200.
11. Chen JA, O'brien JM. Current management of retinoblastoma. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*, 3rd ed. Vol. 4. Philadelphia: WB Saunders 2008:5053-8.
12. Reese A, Ellsworth R. Evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Opththalmol Otolaryngol* 1963;67:164-72.
13. Shields CL, Shield JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:228-34.
14. Chantada GL, Doz F, Antoneli CBG, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:801-5.
15. Kaste SC, Jenkins JJ III, Pratt CB, et al. Retinoblastoma: sonographic findings with pathologic correlation in pediatric patients. *Am J Roentgenol* 2000;175:495-501.
16. Galluzzi P, Hadjistilianou T, Cerase A, et al. Is CT still useful in the study protocol of retinoblastoma? *Am J Neuroradiol* 2009;30:1760-5.
17. Roth DB, Scott IU, Murray TG, et al. Echography of retinoblastoma: histopathologic correlation and serial evaluation after globe-conserving radiotherapy or chemotherapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2001;38:136-43.
18. Beets-Tan RG, Hendriks MJ, Ramos LM, et al. Retinoblastoma: CT and MRI. *Neuroradiology* 1994;36:59-62.
19. Brisse HJ, Guesmi M, Aerts I, et al. Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison. *Pediatr Radiol* 2007;37:649-56.
20. Kaufman LM, Mafee MF, Song CD. Retinoblastoma and simulating lesions. Role of CT, MR imaging and use of Gd-DTPA contrast enhancement. *Radiol Clin N Am* 1998;36:1101-17.



21. Howard GM, Ellsworth RM. Differential diagnosis of retinoblastoma: a statistical survey of 500 children. I. Relative frequency of the lesions which simulate retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1965;60:610-8.
22. Manshot WA. Persistent hyperplastic primary vitreous: special reference to preretinal glial tissue as a pathologic characteristic and to the development of the primary vitreous. *Arch Ophthalmol* 1958;59: 188-203.
23. Goldberg MF. Persistent fetal vasculature (PVF): an integrated interpretation of signs and symptoms associated with persistent hyperplastic primary vitreous (PHPV). LIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 1997;124:587-626.
24. Haik BG. Advanced Coats' disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1991;89:371-476.
25. Shields JA. Ocular toxocariasis: a review. *Surv Ophthalmol* 1984;28:361-81.



Retinoblastoma: Role of Imaging

Wirojtananugoon C, MD.

Department of Radiology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

Abstract

Retinoblastoma (Rb) is the most common intraocular tumor of childhood, which arises from the immature retina. It may present in hereditary or sporadic form. Children with hereditary Rb present as bilateral disease in 85% of cases and are at risk of trilateral Rb. Progress in management has been made in the past few years with excellent tumor control. Early detection of retinoblastoma is very important as conservative treatment or eye-preserving therapy can be successful. Clinical and imaging studies are very important in Rb because it is one of the few cancers for which treatment decision is made based on findings of the clinical examination and imaging studies without a confirmed histopathologic diagnosis. We herein review retinoblastoma with emphasis on role of imaging.

Corresponding Author: Wirojtananugoon C, MD.

Department of Radiology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand