

## การรักษามะเร็งของไตในเด็กชนิดเนื้องอกของวิล์มส

สืบสันต์ สิงห์ศักดิ์\*

**Singhapakdi S. Therapeutic approach of Wilms' tumor. Chula Med J 1990 Oct; 34(10) : 789-800**

*Wilms' tumor is the second most common abdominal tumor in childhood. It shows a strong association with certain congenital anomalies, notably aniridia, hemihypertrophy and malformations of the genitalia. National Wilms' Tumor Study (NWTs) divides the tumors into two groups according to histology pattern, favorable and unfavorable, the later of which comprises of anaplasia, clear cell sarcoma of kidney and malignant rhabdoid tumors. Surgical removal of the tumor should be tried but care should be taken not to rupture the tumor and spill the tumor cells into the peritoneal cavity. The extent of the tumor should be assessed, the liver, periaortic area, vena cava and surrounding lymph nodes palpated and biopsied if suspicious. The contralateral kidney should be examined before dissection of the tumor. Further therapeutic plan depends upon the stage and histology of the tumor, with radiation therapy indicated in all cases except for the patients with stage I and II of the favorable histology group and except for stage I only of the anaplastic variety. Chemotherapy must be given to all patients, comprising of actinomycin-D, cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine. With adequate treatment, the prognosis is generally very good even in patients with advanced stages of the disease.*

Reprint request : Singhapakdi S, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. July 13, 1990.

Wilms' tumor เป็นมะเร็งที่พบได้ค่อนข้างบ่อยในเด็กเล็ก พบได้บ่อยเป็นอันดับสองในพวกก้อนเนื้อออกชนิดต่าง ๆ ในช่องท้องของเด็ก<sup>(1)</sup> ก้อนเนื้อชนิดนี้เกิดจากตัวเนื้อของไตเอง และเกิดมาได้จากเซลล์ทั้งสามชนิดของไตคือ blastema, epithelium และ stroma ก้อนเนื้อ Wilms' tumor พบได้ในทุกเผ่าพันธุ์ในโลก ในประเทศสหรัฐอเมริกาสามารถพบได้ 7.6 ราย ต่อเด็กล้านคนต่อปี<sup>(1,2)</sup> พบได้บ่อยที่สุดในระหว่างอายุ 2-5 ปี และพบได้เท่า ๆ กันในเพศหญิงและชาย นอกจากนี้ยังพบว่ามีความผิดปกติเกี่ยวกับยีน เพราะสามารถพบก้อนเนื้อออกชนิดนี้มากขึ้นในหมู่ญาติบางครอบครัว โดยเฉพาะอย่างยิ่งก้อนชนิดที่เกิดพร้อมกันที่ไตทั้งสองข้าง<sup>(3,4)</sup>

## อาการทางคลินิก

อาการเริ่มต้นที่ตรวจพบได้มักเป็นเรื่องก้อน ก้อนนี้มักจะค่อนข้างแข็ง ผิวอาจเป็นลอน (lobulated) กดไม่เจ็บ อาจพบความดันโลหิตสูงได้ในหนึ่งในสามของผู้ป่วย ซึ่งบางครั้งความดันโลหิตนี้อาจสูงมาก จนถึงมีหัวใจวาย (congestive heart failure) ทั้งนี้เป็นเพราะมีระดับเร็นนินในเลือดสูง (Hyperreninemia)<sup>(5,6)</sup> ก้อนอาจโตอย่างรวดเร็ว เพราะมีเลือดออกเข้าภายในก้อนได้<sup>(7)</sup> สามารถพบความผิดปกติตั้งแต่กำเนิดหลายอย่างในผู้ป่วยที่เป็น Wilms' tumor โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่มีก้อนที่ไตทั้งสองข้าง จะพบความผิดปกตินี้ได้มากขึ้น ความผิดปกติแต่กำเนิดที่พบได้บ่อยทั้งหลายนี้ได้ถูกรายงานอย่างละเอียดโดยกลุ่มศึกษาในอเมริกา National Wilms' Tumor Study (NWTs)<sup>(8)</sup> ความผิดปกติเหล่านี้แบ่งเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่

1. ความผิดปกติของขนาดของร่างกาย
  - 1.1 Beckwith-Wiedemann syndrome<sup>(9,10)</sup>
  - 1.2 Hemihypertrophy<sup>(8,11)</sup>
  - 1.3 Klippel-Trenaunay syndrome
2. ความผิดปกติของโครงสร้างของร่างกาย
  - 2.1 Clubfeet<sup>(8)</sup>
  - 2.2 Klippel Feil<sup>(8)</sup>
3. ความผิดปกติของไต
  - 3.1 Nephroblastomatosis<sup>(12)</sup>
  - 3.2 Drash syndrome<sup>(13)</sup>
  - 3.3 Multicystic Kidney<sup>(8)</sup>
  - 3.4 Glomerular Disease<sup>(8)</sup>

4. ความผิดปกติของระบบขับถ่ายปัสสาวะ<sup>(8,14)</sup>
  - 4.1 Hypospadias
  - 4.2 Cryptorchidism
  - 4.3 Pseudohermaphroditism
  - 4.4 Double Collecting System
  - 4.5 Ambiguous Genitalia
5. อื่น ๆ
  - 5.1 Sporadic Aniridia<sup>(10,15-18)</sup>
  - 5.2 Hamartomas nevi<sup>(8)</sup>

ความผิดปกติที่สำคัญมากคือ sporadic aniridia ซึ่งถ้าพบความผิดปกตินี้ จะสามารถพบ Wilms' tumor ได้ถึง 33% จึงต้องติดตามเด็กกลุ่มนี้อย่างใกล้ชิดเป็นพิเศษ เนื่องจากบนแขนสั้นของโครโมโซมที่ 11 มีจุดควบคุมภาวะ Aniridia, Beckwith - Weidemann, Harvey ras oncogene<sup>(19)</sup> และ Wilms' tumor เมื่อมีสภาวะขาดบางส่วนของโครโมโซม (11 p deletion) จึงทำให้เกิด Wilms' tumor ร่วมกับความผิดปกติเหล่านั้นได้<sup>(10)</sup>

## การแบ่งระยะโรค

เนื่องจากในปัจจุบัน สามารถรักษามะเร็งชนิดนี้ได้ผลดีมาก จึงมีความพยายามจะแบ่งกลุ่มของผู้ป่วยตามระยะโรคให้ละเอียดมากขึ้น เพื่อที่จะพยายามลดการรักษาลงในผู้ป่วยที่เป็นโรคระยะต้น เพื่อลดค่าใช้จ่ายและผลแทรกซ้อนของการให้ยา และเพื่อจะเพิ่มการรักษาให้มากขึ้นในผู้ป่วยที่มีโรคระยะเป็นมาก การแบ่งกลุ่มตามระยะโรคใหม่นี้เป็นไปตาม staging system ของ NWTs 3 และ 4<sup>(20)</sup>

### ระยะที่ 1

เป็นมะเร็งของไตข้างเดียว และสามารถตัดออกได้ทั้งหมด เยื่อหุ้มไตไม่ฉีกขาดก่อนหรือระหว่างผ่าตัด ไม่มีเนื้อมะเร็งเหลือเลยขอบก้อนเนื้อที่ตัดออก

### ระยะที่ 2

มะเร็งกระจายออกนอกขอบเขตของไตข้างเดียวนั้น แต่ตัดออกได้หมด

การกระจายของมะเร็งอยู่ใกล้และรอบ ๆ ก้อนมะเร็งเท่านั้น ได้แก่ การลุกลามทะลุเยื่อหุ้มไตไปยังเนื้อเยื่อรอบไต เส้นเลือดนอกไตอาจมี tumor thrombus หรือเคยมีการตัดผ่านก้อนเนื้อ และมีเนื้อมะเร็งบางส่วนตกลงในช่องท้องเฉพาะส่วนนั้น (local spillage) ไม่มีเนื้อมะเร็งเหลือเลยขอบเขตของการผ่าตัด

### ระยะที่ 3

ผ่าตัดแล้วยังมีเนื้องอกมะเร็งเหลือในช่องท้องเท่านั้น และต้องเป็นเนื้องอกมะเร็งที่ไม่เกิดจากการกระจายทางกระแสโลหิต ได้แก่ สถานการณ์หนึ่งหรือหลายอย่าง ดังต่อไปนี้

1. พบเนื้องอกมะเร็งที่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณหัวใจ peri-aortic chain หรือเลยกว่านั้น
2. มีเนื้องอกมะเร็งกระจายในช่องท้องเลยบริเวณขอบไต จากการแตกของก้อนเนื้องอกมะเร็งก่อนหรือระหว่างการผ่าตัด หรือจากการโคทะลุเยื่อหุ้มของเนื้องอกมะเร็งเอง
3. มีการฝังตัวของเนื้องอกมะเร็งบนเยื่อช่องท้อง
4. มีเนื้องอกมะเร็งเหลือในท้อง เมื่อตรวจดูด้วยตาเปล่า หรือด้วยกล้องจุลทรรศน์
5. มีเนื้องอกมะเร็งเหลือบนอวัยวะสำคัญในช่องท้อง ซึ่งตัดออกได้ไม่หมด

### ระยะที่ 4

มีการกระจายของเนื้องอกมะเร็งไปทางกระแสโลหิต เช่น ไปที่ปอด ตับ กระดูก และสมอง

### ระยะที่ 5

เป็นมะเร็งที่โตทั้งสองข้างขณะที่ได้รับการวินิจฉัยโรค

## พยาธิวิทยา

NWTS แยก Wilms' tumor ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ เพื่อความง่ายในการวางแผนรักษาโรค ได้แก่ กลุ่ม Favorable และ Unfavorable Histology<sup>(21)</sup> จะจัดอยู่ในกลุ่ม Unfavorable ต่อเมื่อมีลักษณะขึ้นเนื้อแบบ

1. Anaplasia
2. Clear cell sarcoma of kidney (CCSK)
3. Malignant rhabdoid tumor (MRT)

กลุ่ม Favorable Histology คือ Wilms' tumor ที่ไม่มีลักษณะขึ้นเนื้อทั้งสามแบบที่กล่าวมานี้

## การวินิจฉัยโรคก่อนรักษา

ในการรักษามะเร็งทุกชนิด จำเป็นต้องพยายามหาให้แน่นอนว่าผู้ป่วยมีมะเร็งอยู่ในระยะใดลูกกลมแล้วหรือไม่ ถ้ายังไม่ลูกกลมคิดว่าจะสามารถผ่าตัดเอาเนื้องอกได้หมดหรือไม่ แต่การตรวจชนิดต่าง ๆ เหล่านี้มักมีราคาแพง จึงขึ้นอยู่กับแพทย์จะพิจารณาความเป็นไปได้ในผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากการทำ complete blood count ซึ่งอาจพบว่าซีด และการตรวจปัสสาวะซึ่งอาจพบเม็ดเลือดแดงแล้ว การตรวจอย่างอื่นได้แก่

1. ภาพรังสีของท้อง อาจพบมีหินปูนจับ
2. IVP มักพบมี calyceal system บิดเบี้ยวไป ต้องพยายามสังเกตขนาดของก้อนมะเร็งนั้นและต้องพยายามหาก้อนมะเร็งรวมทั้งการทำงานของไตอีกข้างหนึ่งด้วย
3. Ultrasonography เพื่อยืนยันขนาดของก้อน หา tumor thrombus ในเส้นเลือดใหญ่และตรวจต่อมน้ำเหลืองในช่องท้อง<sup>(22)</sup>
4. CT scan ของช่องท้อง ไม่จำเป็นถ้าสามารถทำ ultrasonography ได้ อาจมีข้อดีเพิ่มบ้าง ที่สามารถหาการกระจายของเนื้องอกมะเร็งไปยังตับได้ด้วย
5. ภาพรังสีของปอด เพื่อหาการกระจายของมะเร็ง

## การรักษา

การรักษาต้องใช้ทั้งการผ่าตัด ฉายรังสี และเคมีบำบัดร่วมกัน แนะนำให้ใช้แบบอย่างตาม NWTS แต่อาจต้องลดขนาดหรือเปลี่ยนแปลงกำหนดการ และวิธีบ้างตามความสามารถของแต่ละแห่ง

## การผ่าตัด

การผ่าตัดเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่สุดของ Wilms' tumor<sup>(23)</sup> ศัลยแพทย์ต้องพยายามตรวจหาว่าเนื้องอกกระจายไปมากน้อยขนาดใด และต้องพยายามทุกวิถีทางที่จะนำก้อนเนื้องอกออกมาทั้งหมดโดยที่ก้อนไม่แตก ซึ่งอาจจะทำให้มีเนื้องอกมะเร็งกระจายในช่องท้องได้ ถ้ามีต่อมน้ำเหลืองนำสงสัยให้ทำ biopsy ด้วย ควรตรวจดูไตอีกข้างทั้งด้านหน้าและด้านหลัง ถึงแม้ต้องยกลำไส้ใหญ่และตัดผ่าน Gerota's fascia ถ้ามีส่วนที่นำสงสัยให้ตัดส่วนนั้นออก ทำ partial nephrectomy ในไตอีกข้างนั้นได้

ถ้ามี tumor thrombus ต้องพยายามเอาออก ถ้าทำ ultrasonography แล้วไม่พบ หรือไม่ได้ทำ ขณะผ่าตัดให้ตรวจ renal vein ให้ดี เพราะอาจพบ thrombus ให้พยายามผูก renal vessels ก่อนเคลื่อนย้ายก้อนเนื้องอกเพื่อลดความเสี่ยงในการกระจายของมะเร็ง

ถ้าเนื้องอกมะเร็งลามไปติดอวัยวะส่วนอื่น ๆ ในช่องท้อง และศัลยแพทย์คิดว่าจะสามารถเอาก้อนเนื้องอกได้หมด แม้ต้องตัดอวัยวะเหล่านั้นออกบางส่วน เช่น ลำไส้ กระเพาะ บางส่วน หางตับอ่อน ม้าม หรือกล้ามเนื้อ ก็แนะนำให้ทำ แต่ถ้าคิดว่าไม่สามารถจะตัดออกได้ทั้งหมดอยู่แล้วก็ควรทำเพียงตัดชิ้นเนื้อไปตรวจเพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่แน่นอนเท่านั้น และใช้ metallic clips ทำเครื่องหมายไว้เพื่อประโยชน์การรักษาต่อไป



การแตกของก้อนเนื้องอกหรือชิ้นเนื้องอกเปื้อนปรอระในช่องท้องขณะผ่าตัด การตัดผ่านเนื้องอกหรือแม้แต่การทำ biopsy ก็ต้องถือว่ามีการตกกระจายของเนื้อมะเร็งในช่องท้องแล้ว ศัลยแพทย์ต้องบันทึกไว้ให้แน่นอน เพราะถ้าเป็นเฉพาะที่ (Local spillage) ยังถือว่าผู้ป่วยมีโรคระยะที่ 2 ซึ่งไม่จำเป็นต้องรับการฉายแสง แต่ถ้าคิดว่าเป็นการเปื้อนปรอระของเนื้องอกไปทั่วช่องท้อง ผู้ป่วยต้องรับการฉายแสงทั่วทั้งช่องท้องลงไปถึงช่องเชิงกราน

**Bilateral Wilms' tumor** ยังมีโอกาสรักษาจนหายขาดได้มาก<sup>(24-26)</sup> ถึงแม้จะต้องทำการผ่าตัดครั้งที่ 2 ศัลยแพทย์ควรพยายามตัดก้อนมะเร็งออกให้หมด เมื่อคิดว่าทำได้โดยให้มีเนื้อไตส่วนดีเหลือข้างเดียวหรือสองข้างรวมกันทำงานพอให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ต่อไปได้ ในกรณีที่เกิดที่ตัดได้ไม่หมดอยู่แล้ว ให้เพียงแต่ทำ biopsy แล้วเริ่มการรักษาด้วยเคมีบำบัดตาม Regimen K (รูปที่ 2) ไปประมาณ 10 สัปดาห์ จึงทำการตรวจดูใหม่ แล้วทำการผ่าตัดครั้งที่สอง ถ้าพบว่ายังมีก้อนมะเร็งที่ใดทั้งสองข้างให้พยายามตัดก้อนออกทั้งหมดในไตข้างที่มีก้อนมะเร็งเล็กและเหลือเนื้อไตให้มากที่สุด ถ้าพบว่าเนื้อไตที่เหลือในไตข้างนั้นดูดีและทำงานได้พอ จึงพยายามตัดก้อนจากไตอีกข้างหนึ่ง ในกรณีที่ไม่พบเนื้อมะเร็งเหลือในการผ่าตัดครั้งที่สอง ให้รักษาด้วยเคมีบำบัดต่อ ตาม Regimen K จนครบ 65 สัปดาห์

ถ้าการผ่าตัดครั้งที่สองพบว่าก้อนมะเร็งยังไม่ใหญ่และไม่สามารถผ่าตัดออกได้ ให้ทำการรักษาด้วยการฉายแสงตามรายละเอียดที่จะกล่าวต่อไป และให้เปลี่ยนยาเคมีบำบัดเป็น Regimen DD เริ่มสัปดาห์ที่ 19 ด้วย Doxorubicin

### Inoperable tumor

ในกรณีที่ศัลยแพทย์คิดว่าเนื้องอกนั้นใหญ่หรือลุกลามเกินกว่าจะตัดออกได้ในครั้งแรก พบว่าการให้เคมีบำบัดก่อนผ่าตัดมักทำให้ก้อนเนื้อเล็กลงและสามารถผ่าตัดเอาเนื้องอกออกทั้งหมดได้<sup>(28)</sup> แนะนำให้ใช้ Actinomycin D 15 mcg/kg/day x 5 days iv พร้อม vincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup> iv (maximum dose 2.0 mg) ให้พร้อม Actinomycin D วันแรก และซ้ำได้ทุก 7 วัน ในสัปดาห์ที่ 2 หลังให้เคมีบำบัดให้ดูว่าสามารถผ่าตัดได้หรือไม่ ถ้ายังไม่ได้ให้เริ่มฉายรังสี 1200 centi Gray (cGy) โดยให้วันละ 150 cGy ควรพยายามทำการผ่าตัดให้เร็วที่สุด และต้องมีความระวังว่าเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดอาจต่ำลงจากผลของทั้งเคมีบำบัด

และฉายแสงได้ การให้การรักษาล่วงหน้านั้นควรใช้ในกรณีจำเป็นเท่านั้น เพราะการวินิจฉัย Wilms' tumor โดยใช้อาการทางคลินิกและรังสีโดยไม่มีชิ้นเนื้ออาจเกิดการผิดพลาดได้

### รังสีรักษา

ควรเริ่มให้รังสีรักษาภายใน 10 วันหลังผ่าตัด โดยฉายรังสีให้ได้วันละ fraction fraction ละ 180-200 cGy ยกเว้นถ้าต้องฉายรังสีเป็นพื้นที่กว้าง เช่น Total abdomen อาจลดเหลือวันละ 150 cGy และควรฉายเมื่อ Absolute neutrophil count (ANC) มากกว่า 1000/ul เท่านั้น วิธีการฉายต่าง ๆ และขนาดขึ้นอยู่กับระยะของโรคและชนิดของชิ้นเนื้อ

#### Favorable Histology

ถ้าอยู่ในระยะโรคที่ I และ II ไม่จำเป็นต้องรับการฉายรังสี ถ้าอยู่ในระยะโรคที่ III และ IV ให้ได้ดังนี้

1. พบเนื้อมะเร็งที่ Hilar nodes หรือที่ Para-aortic nodes หรือมีมะเร็งเหลืออยู่ในช่องท้องด้านเดียว และบริเวณไตเท่านั้น ให้ฉายรังสีที่บริเวณแอ่งไตและข้ามไปคลุม Para-aortic node ทั้งสองข้าง
2. มะเร็งลามไปที่อื่นในช่องท้อง กระจายระหว่างผ่าตัด (spillage) ก้อนเนื้อแตกก่อนผ่าตัดหรือมีเนื้อมะเร็งเหลืออยู่ในช่องท้องมาก ให้ฉายรังสีทั่วทั้งช่องท้อง (whole abdomen) ขนาดของการฉายรังสี ให้ฉาย 1080 cGy โดยให้ครั้งละ 180 cGy รวม 6 ครั้ง
3. มะเร็งกระจายไปที่ตับและตัดไม่ได้ ให้ฉายรังสีได้ถึง 1980 cGy โดยให้วันละ 180 cGy ทั้งนี้ต้องระวังกันไม่ให้ไตข้างที่เหลือได้รับรังสีมากเกินไป
4. มะเร็งกระจายไปที่ปอด ไม่ว่าข้างเดียวหรือสองข้าง ต้องฉายแสงปอดทั้งสองข้างโดยให้ครั้งละ 150 cGy รวม 8 ครั้ง และต้องฉายรังสีที่ปอดก่อนช่องท้อง ถ้าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 เดือน และมะเร็งลามไปที่ปอด ควรพยายามให้เคมีบำบัดก่อน ถ้าก้อนในปอดไม่หายไปประมาณ 4 สัปดาห์ จึงทำการฉายรังสี โดยให้ 150 cGy จำนวน 6 ครั้ง

#### Anaplastic Wilms' Tumor

ผู้ป่วยที่มีระยะโรคที่ I ไม่ต้องรับการฉายรังสี ส่วนระยะโรคอื่น ๆ นั้น ต้องรับการฉายรังสีด้วยหลักการคล้ายในกลุ่มของ Favorable histology แต่ให้เพิ่มขนาดของรังสีขึ้นตามอายุดังนี้

| Age                | Total Tumor Does (cGy) |
|--------------------|------------------------|
| Birth to 12 months | 1260-1800              |
| 13 to 18 months    | 2160                   |
| 19 to 30 months    | 2700                   |
| 31 to 40 months    | 3240                   |
| 41 months or more  | 3780                   |

**Clear cell sarcoma**

ผู้ป่วยทุกคนต้องได้รับการฉายรังสี โดยผู้ป่วยที่มีระยะโรคที่ I และ II ควรได้รับการฉายรังสีเหมือนผู้ป่วยที่มี Favorable Histology ระยะ III ที่มีมะเร็งบริเวณไตเท่านั้น ส่วนระยะโรคที่ III และ IV ให้ใช้หลักการเดียวกับ Favorable Histology ระยะที่ III และ IV ทุกประการ

ในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพทุกชนิด ถ้าพบว่ามีเนื้อมะเร็งเหลืออยู่ในท้องมาก อาจเพิ่มการฉายรังสีขึ้นได้อีก 1080 cGy ในบริเวณที่มีก้อนนั้น

**การให้ยาเคมีบำบัด**

การให้ยาเคมีบำบัดใน Wilms' tumor ได้ผลดีมาก ถึงแม้ว่าเนื้อมะเร็งจะอยู่ในระยะลุกลาม Actinomycin D เป็นยาตัวแรกที่พบว่าได้ผลในเนื้องอกชนิดนี้<sup>(29)</sup> ต่อมา มีการศึกษาและทดลอง การให้ยาอีกหลายอย่างซึ่งพบว่าได้ผลดี ในที่นี้จะยกแบบอย่างการรักษาตาม NWTS-4<sup>(30)</sup> มาเป็นหลักเพราะเป็นกลุ่มใหญ่ที่ทำการรักษาในผู้ป่วยมามากและให้ผลดี และใน NWTS-4 นี้ได้พยายามปรับปรุงจาก NWTS-3 เพื่อลดความเป็นพิษของการรักษาต่อผู้ป่วย และพยายามลดค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยด้วย

การให้ยาเคมีบำบัดแก่ผู้ป่วยนั้น แพทย์ผู้ทำการรักษาต้องพยายามทำความเข้าใจแผนผังการให้ยาแต่ละแบบเสียก่อน พร้อมทั้งพยายามรู้จักยาแต่ละชนิดรวมทั้งรู้ถึงผลข้างเคียงของมัน อีกทั้งพยายามคิดถึงฐานะทางเศรษฐกิจ สังคมและความรู้ของผู้ปกครองของผู้ป่วยนั้น เมื่อตกลงใจว่า

จะให้ยาตามแผนใดแล้วแพทย์ผู้นั้นต้องพยายามอธิบายให้ผู้ปกครองของผู้ป่วยทราบถึงรายละเอียดของแผนการรักษา และให้ตารางการนัดพบแพทย์เป็นสมุดคู่มือ ให้ผู้ปกครองถือกลับไปบ้านด้วย เพื่อจะได้พาผู้ป่วยมาพบแพทย์ได้ตามเวลาพร้อมกับแนะนำถึงวิธีการดูแลผู้ป่วยซึ่งมีโอกาสติดเชื้อและเลือดออกได้ง่าย

จากประสบการณ์พบว่า ผู้ป่วยในประเทศไทยมักไม่สามารถทนขนาดยาเคมีบำบัดได้สูงเท่าเด็กในประเทศยุโรปหรืออเมริกา ฉะนั้นในการให้ยา แพทย์ผู้รักษาต้องดูหาผลข้างเคียงโดยใกล้ชิด เช่น นับเม็ดเลือดขาวทุกสัปดาห์ ถ้า ANC < 1000/wl จำเป็นต้องหยุดยา Actinomycin D และอาจต้องลดยา Actinomycin D นี้ลง 25-50% ในครั้งต่อไป ส่วน Vincristine ไม่มีผลต่อเม็ดโลหิตขาวเมื่อเริ่มให้ยาเคมีบำบัดแล้ว แพทย์ผู้รักษาจึงจำเป็นต้องดูแลอย่างใกล้ชิดในแง่ความแข็งแรงและภาวะโภชนาการของผู้ป่วยนั้น ผู้ป่วยมักน้ำหนักลด และมีความอยากรับประทานอาหารน้อยลงเพราะยา แต่แพทย์ต้องพยายามตรวจหาสาเหตุอื่นที่อาจทำให้รับประทานอาหารน้อยลง เช่น แผลในปากหรือการติดเชื้อราในปาก และหลุดอาหารด้วย

การให้ยาเคมีบำบัดนี้ จะยึดหลักของ NWTS-4 เป็นหลัก และตีพิมพ์แผนการให้ยาโดยละเอียดเพื่อเป็นเอกสารอ้างอิง NWTS-4 ต่างกับ NWTS-3 ใหญ่ ๆ คือ จะพยายามลดเวลาการให้ยาลง เช่น ในระยะโรคที่ I ของกลุ่ม Favorable และ Anaplastic Histology (Fig 1) และทดลองเปรียบเทียบในกลุ่มระยะโรคที่ II ขึ้นไป ของ Favorable Histology และทุกระยะโรคของ Clear cell sarcoma Histology ว่าการให้ยาระยะสั้นและยาวจะให้ผลดีเท่ากันหรือไม่ (Fig 2,3) ส่วนการให้นายนั้นก็จะมีการเปรียบเทียบว่าการให้ยา Actinomycin D ทางหลอดเลือดดำด้วยขนาดสูงขึ้นเป็น 45 mcg/kg ครั้งเดียวจะดีเท่ากับการให้ 15 mcg/kg ต่อวันเป็นเวลา 5 วันหรือไม่ ทั้งนี้เพื่อพยายามลดการเสียเวลาและค่าใช้จ่ายต่าง ๆ ของทั้งทีมแพทย์และของครอบครัวผู้ป่วยเอง (ดูรายละเอียดใน Fig 1,2,3,4)

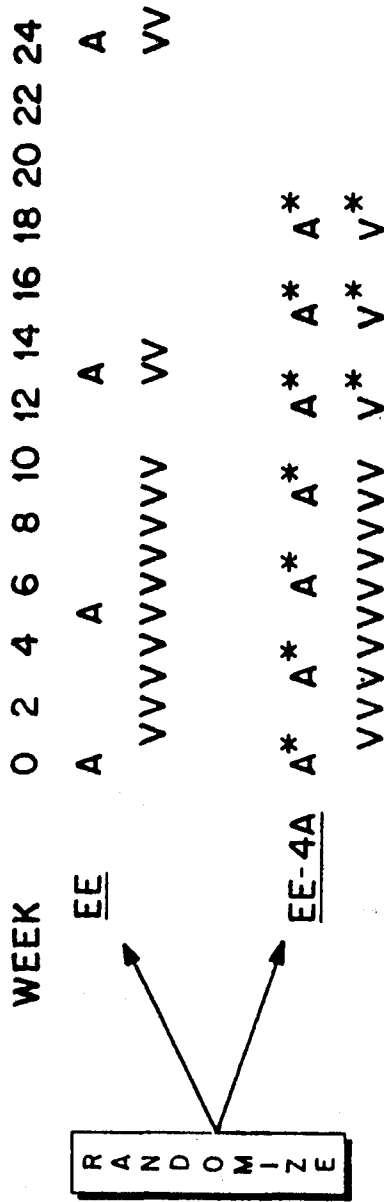


Figure 1. National Wilms' Tumor Study - 4 stage I/favorable or anaplastic histology.

- A - ACTINOMYCIN D (15MG/KG/DAY x 5 DAYS, IV)
- V - VINCRIStINE (1.5MG/M<sup>2</sup>, IV; MAXIMUM DOSE = 2.0 MG)
- A\* - ACTINOMYCIN D (45 MCG/KG, IV)
- V\* - VINCRIStINE (2.0 MG/M<sup>2</sup>, IV; MAXIMUM DOSE = 2.0 MG)

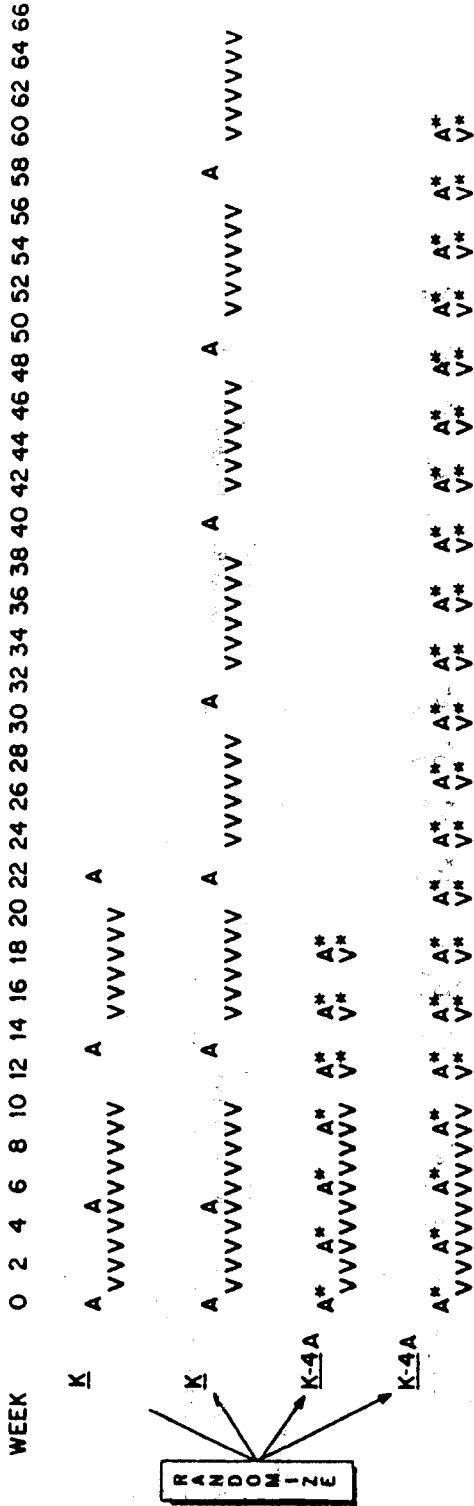


Figure 2. National Wilms' Tumor Study - 4 stage II/favorable histology.

- A — ACTINOMYCIN D (15MCG/KG/DAY × 5 DAYS, IV)
- V — VINCRIStINE (1.5MG/M<sup>2</sup>, IV; MAXIMUM DOSE = 2.0 MG)
- A\* — ACTINOMYCIN D (45 MCG/KG, IV)
- V\* — VINCRIStINE (2.0 MG/M<sup>2</sup>, IV; MAXIMUM DOSE = 2.0 MG)

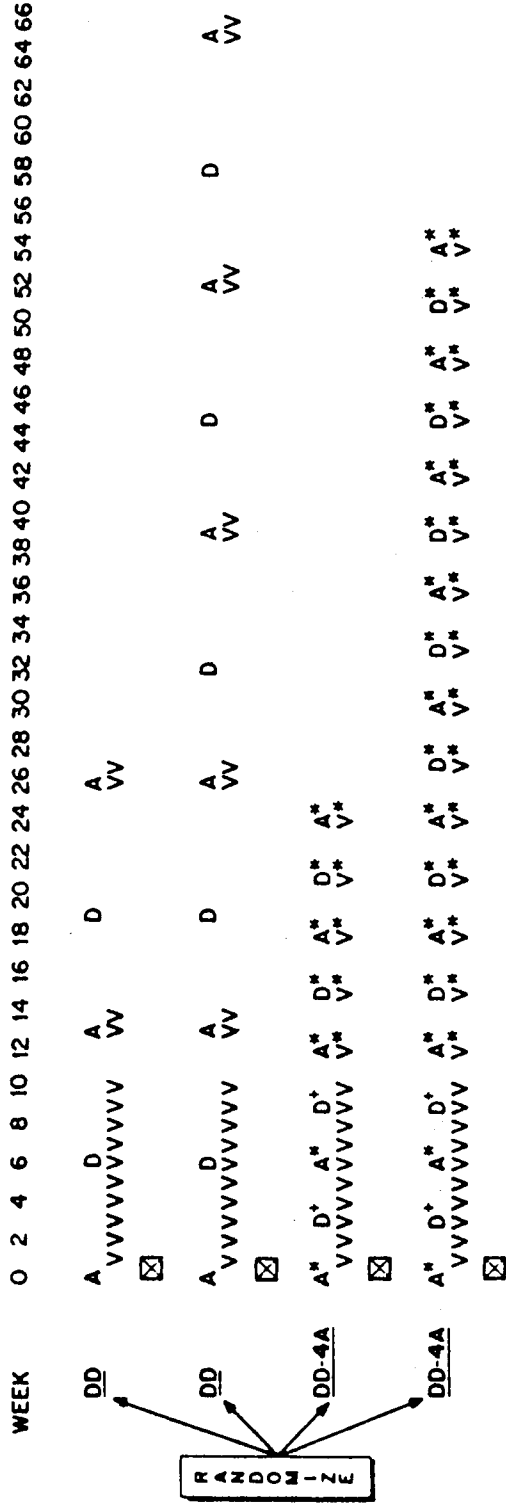
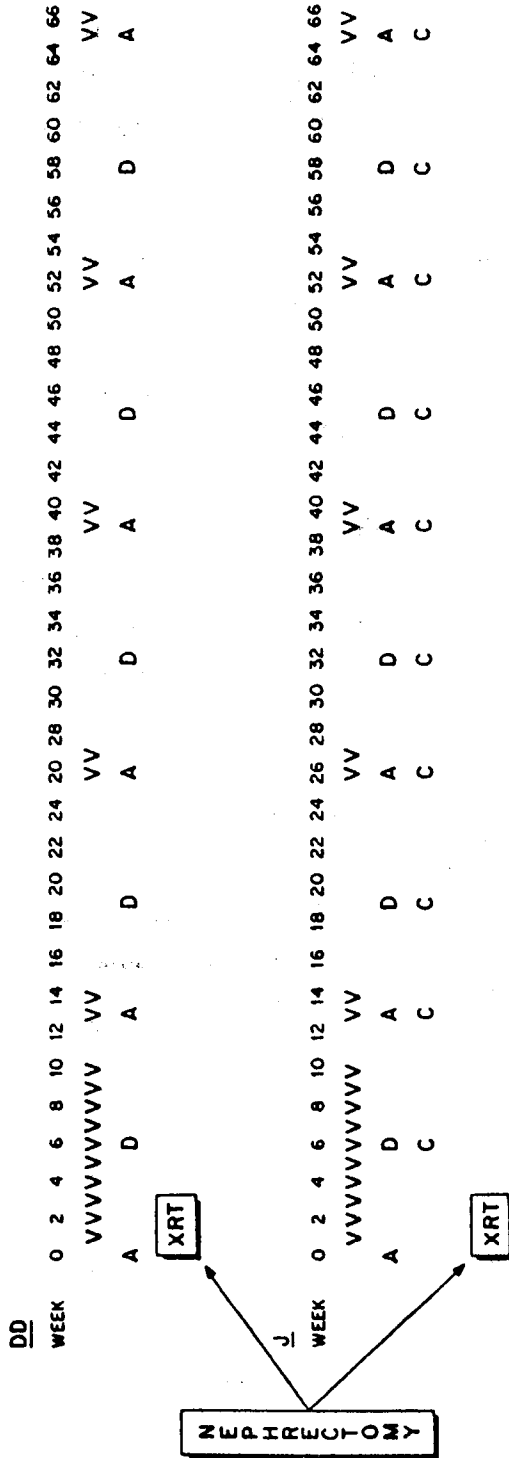


Figure 3. National Wilms' Tumor Study - 4 stage III and IV/clear cell.

- A — ACTINOMYCIN D (15MCG/KG/DAY X 5 DAYS, IV)
- A\* — ACTINOMYCIN D (45MCG/KG, IV)
- D — DOXORUBICIN (20MG/M<sup>2</sup> DAY X 3 DAYS, IV)
- V — VINCRISTINE (1.5MG/M<sup>2</sup>, IV; MAXIMUM DOSE = 2.0 MG)
- V\* — VINCRISTINE (2.0 MG/M<sup>2</sup>, IV; MAXIMUM DOSE = 2.0 MG)
- D<sup>+</sup> — DOXORUBICIN (45MG/M<sup>2</sup>, IV)
- D\* — DOXORUBICIN (30MG/M<sup>2</sup>, IV)
- ☒ — ABDOMINAL IRRADIATION





**Figure 4.** National Wilms' Tumor Study - 4 stage II-IV/anaplastic histology.  
 V - VINCRISTINE (2.0MG/M<sup>2</sup>, IV, MAXIMUM DOSE = 2.0 MG)  
 A - ACTINOMYCIN D (15 MICROGRAMS/KG/DAY x 5 DAYS, IV)  
 D - DOXORUBICIN (20MG/M<sup>2</sup>/DAY x 3 DAYS, IV)  
 C - CYCLOPHOSPHAMIDE (10MG/KG/DAY x 3.DAYS, IV)

## รายละเอียดการให้ยา

**Actinomycin D** 15 mcg/kg/วัน รวม 5 วัน ต่อกัน หรือ 45 mcg/kg ครั้งเดียว โดยให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ต้องใช้น้ำเกลือต่อเข็มในการเริ่มสอดเข็ม และหลังฉีดยาแล้วต้องใช้น้ำเกลือดันยาในเข็มเข้าให้หมดก่อนถอนเข็ม เพื่อป้องกันการไหลของยาไปนอกเส้นเลือด ซึ่งอาจทำให้มีการตายของเนื้อรอบเส้นเลือด ควรให้ยาป้องกันการอาเจียรก่อนให้ยา

**Cyclophosphamide** 10 mg/kg/วัน รวม 3 วัน ต่อกัน (Fig 4) โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือหยดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ก็ได้ ต้องให้ผู้ป่วยได้รับน้ำมากเพียงพอและกระตุ้นให้ถ่ายปัสสาวะบ่อย ๆ เพื่อป้องกันการเลือดออกจากกระเพาะปัสสาวะอักเสบ

**Doxorubicin** 20-45 mg/m<sup>2</sup>/วัน รวม 3 วัน ต่อกัน โดยให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Fig 3) ทั้งนี้ต้องระวังการตายของเนื้อรอบเส้นเลือดเช่นเดียวกับ Actinomycin D

**Vincristine sulfate** 1.5-2 mg/m<sup>2</sup> และไม่ให้เป็น 2.0 mg (Fig 1,2,3,4) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ทั้งนี้ต้องระวังการตายของเนื้อรอบเส้นเลือดเช่นเดียวกับ Actinomycin D

## การติดตามดูแลผู้ป่วย

โดยธรรมชาติของมะเร็งชนิดนี้ หลังจากเริ่มการรักษาไปแล้วเกินสองปี โอกาสที่มะเร็งจะกลับมาเป็นอีกมีน้อยมาก อย่างไรก็ตาม มีการรายงานการกลับมาใหม่บ้างในบางครั้ง แม้ระยะเวลาจะเลยไปถึง 7 ปี<sup>(31)</sup>วิธีการติดตามโรคที่สำคัญคือ การถ่ายภาพรังสีปอด ตรวจปัสสาวะ และการทำ ultrasonography ของช่องท้อง ทั้งหมดนี้ควรทำเมื่อหยุดการรักษา และทำต่อทุกระยะ 6 เดือน ในช่วง 2 ปีแรก

## การพยากรณ์โรค

Wilms' tumor เป็นมะเร็งที่ได้ผลดีจากการรักษา มากที่สุดชนิดหนึ่ง<sup>(32)</sup> ถึงแม้ผู้ป่วยจะมีเนื้องอกมะเร็งลุกลามไปแล้ว<sup>(33)</sup> หรือเป็นไตทั้งสองข้าง<sup>(25,26,34)</sup> ก็ยังทำการรักษาได้ผลดีมาก พอจะสรุปผลการรักษาใน NWTS-3 ได้ดังตารางที่ 1 เชื่อว่าการรักษาในประเทศไทยจะได้ผลดีเท่าต่างประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสถาบันที่ศัลยแพทย์ รังสีแพทย์ และแพทย์ผู้ให้เคมีบำบัด สามารถร่วมดูแลวางแผนการรักษาให้ผู้ป่วยร่วมกันได้

**Table 1** National Wilms' tumor Study - 3

| Stage/Histology | Regimen        | Two-year relapse free survival (%) |
|-----------------|----------------|------------------------------------|
| I/Favorable     | V:10 wks       | 90                                 |
|                 | V:6 mos        | 93                                 |
| II/Favorable    | A+V:15 mos     | 91                                 |
|                 | A+V+Adr:15 mos | 90                                 |
| II/Favorable    | A+V+Adr        | 90                                 |
|                 | A+V+Adr+RT     | 91                                 |
| III/Favorable   | A+V+RT         | 77                                 |
|                 | A+V+Adr+RT     | 88                                 |
| IV/Favorable    | A+V+Adr        | 63                                 |
| All Unfavorable | A+V+Adr+C      | 69                                 |

- A = actinomycin D  
 Adr = Adriamycin  
 RT = Radiation therapy  
 V = Vincristine  
 C = Cyclophosphamide

## อ้างอิง

1. Young JL, Miller RW. Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J Pediatr* 1975 Feb; 86(2) : 245-8
2. D'Angio GJ. Wilms' tumor and neuroblastoma in children. *Pediatr Rev* 1984 Jul; 6(1) : 10-9
3. Maurer HS, Pendergrass TW, Borges W, Honig GR. The role of genetic factors in the etiology of Wilms' tumor. *Cancer* 1979 Jan; 43(1) : 205-8
4. Cordero JF, Li FP, Holmes LB, Gerald PS. Wilms' tumor in five cousins. *Pediatrics* 1980 Nov; 66 : 716-9
5. Sukarochana K, Tolentino W, Kiesewetter WB. Wilms' tumor and hypertension. *J Pediatr Surg* 1972 Oct-Nov; 7(5) : 573-8
6. Stine KC, Goertz KK, Poisner AM, Lowman JT. Congestive heart failure, hypertension, and hyperreninemia in bilateral Wilms' tumor : successful medical management. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14(1) : 63-6
7. Ramsay NK, Dehner LP, Coccia PF, D'Angio GJ, Nesbit ME. Acute hemorrhage into Wilms' tumor. *J Pediatr* 1977 Nov; 91(5) : 763-5
8. Breslow NE, Beckwith JB : Epidemiological features of Wilms' tumor : Results of the National Wilms' Tumor Study. *J Natl Cancer Inst* 1982 Mar; 68(3) : 429-37
9. Waziri M, Patil SR, Hanson JW, Bartley JA. Abnormality of chromosome 11 in patients with features of Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr* 1983 Jun; 102(6) : 873-6
10. Schmickel RD. Contiguous gene syndromes : a component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986 Aug; 109(2) : 231-41
11. Ringrose RE, Jabbour JT, Keele DK. Hemihypertrophy. *Pediatrics* 1965 Sep; 36(3) : 434-48
12. Ganick DJ. Wilms' tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987 Dec; 1(4) : 695-719
13. Jensen JC, Ehrlich RM, Hanna MK, Fine RN, Grunberger I. A report of 4 patients with the Drash syndrome and a review of the literature. *J Urol* 1989 May; 141(5) : 1174-6
14. Beheshti M, Churchill BM, Mancor JFK, Bailey JD, Hardy BE. External genital abnormalities associated with Wilms' tumor. *Urology* 1984 Aug; 24(2) : 130-3
15. Riccardi VM, Sujansky E, Smith AC, Francke U. Chromosomal imbalance in the aniridia-Wilms' tumor association : 11 p interstitial deletion. *Pediatrics* 1978 Apr; 61(4) : 604-10
16. Kaneko Y, Egues MC, Rowley JD. Interstitial deletion of short arm of chromosome 11 limited to Wilms' tumor cells in a patient without aniridia. *Cancer Res* 1981 Nov; 41 : 4577-8
17. Ricardi VM, Hittner HM, Strong LC, Fernbach DJ, Lebo R, Ferrell RE. Wilms tumor with aniridia/iris dysplasia and apparently normal chromosomes. *J Pediatr* 1982 Apr; 100(4) : 574-7
18. Friedman AL. Wilms' tumor detection in patients with sporadic aniridia. *Am J Dis Child* 1986 Feb; 140 : 173-4
19. Reeve AE, Housiaux PJ, Gardner RJM, Chewings WE, Grindley RM, Millow LJ. Loss of a Harvey ras allele in sporadic Wilms' tumour. *Nature* 1984 May 10; 309(5964) : 174-6
20. D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith B, Evans A, Baum E, deLorimier A, Fernbach D, Hrabovsky E, Jones B, Kelalis P, Othersen HB, Tefft M, Thomas PRM. Treatment of Wilms' tumor. Results of The Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989 Jul; 64(2) : 349-60
21. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms' tumor. *Cancer* 1978 May; 41(5) : 1937-48
22. Slovis TL, Philippart AI, Cushing B, Das Lakshmi, Perlmutter AD, Reed JO, Wilner HI, Kroovand RL, Farooki ZQ. Evaluation of the inferior vena cava by sonography and venography in children with renal and hepatic tumors. *Radiology* 1981 Sep; 140 : 767-72
23. Leape LL, Breslow NE, Bishop HC. The surgical treatment of Wilms' tumor : results of the National Wilms' Tumor Study. *Ann surg* 1978 Apr; 187(4) : 351-6
24. Wasiljew BK, Besser A, Raffensperger. Treatment of bilateral Wilms' tumor - a 22-yr experience. *J Pediatr Surg* 1982 Jun; 17(3) : 265-8
25. Kay R, Tank E. The current management of bilateral Wilms' tumor. *J Urol* 1986 May; 135(5) : 983-5
26. Coppes MJ, de Kraker J, van Dijken PJ, Perry HJM, Delemarre JFM, Tournade MF, Lemerle J, Voute PA. Bilateral Wilms' Tumor : long-term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol* 1989 Mar; 7(3) : 310-5
27. Grosfeld JL, West KW, Weber TR. Second-look laparotomy for Wilms' tumor : indications and results in 19 patients. *J Pediatr Surg* 1985 Apr; 20(2) : 145-9
28. Bracken RB, Sutow WW, Jaffe N, Ayala A, Guarda

- L. Preoperative chemotherapy for Wilms tumor. *Urology* 1982 Jan; 19(1) : 55-60
29. Farber S. Chemotherapy in the treatment of leukemia and Wilms' tumor. *JAMA* 1966 Nov 20; 198(8) : 154-64
30. National Wilms' Tumor Study-4. National Wilms' Tumor Study, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington, 1986.
31. Kim TH, Zaatari GS, Baum ES, Jaffe N, Cushing B, Chard RL, Zwiren GT, Beckwith JB. Recurrence of Wilms tumor after apparent cure. *J Pediatr* 1985 Jul; 107(1) : 44-9
32. Hammond GD. The cure of childhood cancers. *Cancer (Suppl)* 1986 Jul; 58(2) : 407-13
33. Breslow NE, Churchill G, Nesmith B, Thomas PRM, Beckwith B, Othersen B, D'Angio GJ. Clinicopathologic features and prognosis for Wilms' tumor patients with metastases at diagnosis. *Cancer* 1986 Dec; 58(11) : 2501-11
34. Bishop HC, Tefft M, Evans AE, D'Angio GJ. Survival in bilateral Wilms' tumor-review of 30 National Wilms' tumor study cases. *J Pediatr Surg* 1977 Oct; 12(5) : 631-8