

เนื้องอกสมองชนิด Diffuse Brain stem glioma (DIPG) ในผู้ป่วยเด็ก

พญ. ชนม์นิภา นันทวิทยา

สาขา รังสีรักษาและมะเร็งวิทยา,

ฝ่าย รังสีวิทยา, โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์, สภากาชาดไทย

บทนำ

เนื้องอกบริเวณก้านสมองเป็นคำรวมของกลุ่มเนื้องอกหลายๆชนิดที่มีตำแหน่งเกิดบริเวณก้านสมอง ซึ่งส่วนมากเป็นเนื้องอกชนิดไกลิโอมา (glioma) โดยสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มเนื้องอกก้านสมองเฉพาะจุด (focal tumors) และเนื้องอกก้านสมองชนิดแทรกซึมโดยทั่ว (diffuse infiltrating tumors) ซึ่งในแบบหลังมักพบบริเวณก้านสมองส่วนพอน (Pons) จึงมักเรียกว่า Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) โดย DIPG เป็นเนื้องอกที่มีการพยากรณ์โรคไม่ดี ไม่สามารถผ่าตัดเอาก้อนออกทั้งหมดได้ ดังนั้นการฉายรังสีจึงเป็นการรักษาหลักที่มีบทบาทสำคัญ เพื่อบรรเทาอาการจากโรค และเพิ่มมัยฐานระยะเวลาการรอดชีวิต (median survival) อย่างไรก็ตาม ค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตของเนื้องอก DIPG นั้นอยู่ที่เพียงประมาณหนึ่งปี ปัจจุบันจึงมีการศึกษาทางชีววิทยาโมเลกุลและพยาธิวิทยาของเนื้องอกชนิดนี้มากขึ้น เพื่อพัฒนาการรักษาที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคต

อุบัติการณ์

เนื้องอกบริเวณก้านสมอง พบได้ประมาณ 10-15% ของเนื้องอกสมองในผู้ป่วยเด็ก โดยมีหลากหลายชนิด เช่น เนื้องอกก้านสมองเฉพาะจุด และ เนื้องอกชนิดแทรกซึมก้านสมองโดยทั่ว^[1, 2] โดยเนื้องอกไกลิโอมาชนิดแทรกซึมโดยทั่วก้านสมองส่วนพอน (Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, DIPG) พบได้ประมาณ 70-80% ของเนื้องอกบริเวณก้านสมองในเด็ก^[3, 4] โดยพบมากในกลุ่มเด็กอายุ 5-10 ปี ค่ามัธยฐานของอายุที่พบโรคนี้อยู่ที่ประมาณ 7 ปี พบได้เท่า ๆ กันในเพศชายและเพศหญิง ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีงานวิจัยที่สามารถยืนยันได้ว่าพันธุกรรมเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคนี้นี้

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยโรค DIPG มักมีอาการนำก่อนมาพบแพทย์ระยะเวลาไม่นานนัก โดยทั่วไปมักไม่เกิน 6 เดือน และค่ามัธยฐานระยะเวลาที่มีอาการนำก่อนมาพบแพทย์อยู่ที่ 1 เดือน^[5] กลุ่มอาการที่มักพบใน DIPG เรียกว่า “classic triad”^[6] ได้แก่

1. ความผิดปกติของเส้นประสาทสมอง (cranial nerve, CN) ไม่ว่าจะเป็นข้างเดียว หรือสองข้าง โดยเส้นประสาทสมองที่มักพบความผิดปกติได้บ่อย ได้แก่เส้นประสาทสมองคู่ที่หก และ เจ็ด (CN VI, CN VII)
2. อาการแสดงความผิดปกติของ fiber tracts ที่ผ่านจากสมองลงมายังไขสันหลัง (long tract sign) เช่น อาการ

แสดงการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นของเซลล์ประสาทโดยอัตโนมัติ (reflex) ผิดปกติ ได้แก่ อาการแสดง Barbinski เป็นต้น

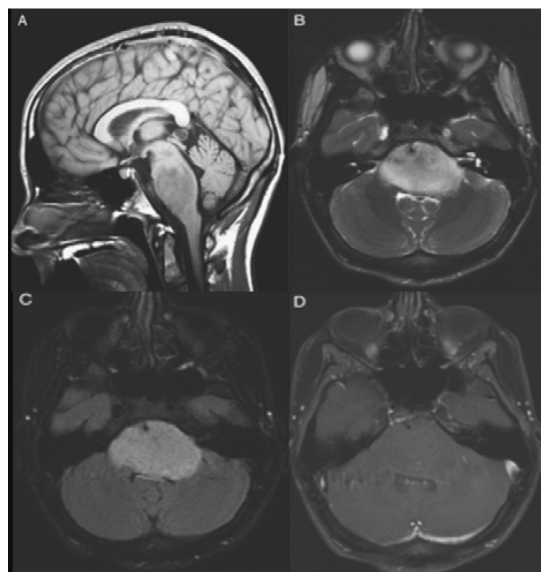
3. อาการและอาการแสดงจากความผิดปกติของสมองบริเวณ cerebellum เช่น เซ ซุนย์เสียการทรงตัว การพูดผิดปกติ

นอกเหนือจากอาการและอาการแสดงข้างต้นแล้ว ผู้ป่วยบางรายยังอาจพบอาการที่เกิดร่วมกับภาวะความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มมากขึ้นได้ แต่โดยทั่วไปพบได้น้อยกว่า 10%

การตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติม

การตรวจภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance imaging, MRI) บริเวณสมอง เป็นการตรวจทางรังสีที่ดีที่สุดในการดูภาพความผิดปกติของโรค DIPG และผลการตรวจมีลักษณะจำเพาะต่อโรคนี้ ซึ่งสามารถใช้แยกโรค DIPG จากเนื้องอกบริเวณก้านสมองอื่น ๆ ได้^[7] โดยจะเห็นลักษณะความผิดปกติบริเวณก้านสมองส่วนพอน และมีการแทรกซึมทั่ว ๆ ทำให้ง้านสมองส่วนพอนมีขนาดโตขึ้น รวมถึงตัวก้อนอาจโอบล้อมเส้นเลือดแดง basilar โดยความผิดปกตินี้ จะเห็นสัญญาณความเข้มต่ำ (hypointense) ในภาพ T1 และเห็นสัญญาณความเข้มสูง (hyperintense) ในภาพ T2 (ภาพที่ 1) แม้ไม่มีการฉีดสารทึบรังสี gadolinium ก็ตาม โดยหลังการฉีดสารทึบรังสี gadolinium แล้ว ประมาณ 30-70% ของผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบว่าก้อนมีสัญญาณความเข้มมากขึ้น (enhancement) ในภาพ T1 ซึ่งอาจบ่งบอกว่าเป็นเนื้องอกชนิด high grade^[5] และในผู้ป่วยบางราย อาจมีความเข้มมากขึ้นภายหลังการฉีดสารทึบรังสีเพียงส่วนเล็ก ๆ ของตัวก้อน หรือเป็นวงแหวนล้อมรอบ ซึ่งอาจบ่งบอกถึงตัวก้อนมีภาวะเลือดออก หรือมีซิสต์ (cyst) ร่วมด้วย^[8, 9] โดยในกลุ่มผู้ป่วยที่อาการเข้าได้กับโรค DIPG และมีภาพเอ็มอาร์ตามที่กล่าวไปข้างต้นนั้น สามารถวินิจฉัยว่าเป็นโรค DIPG ได้โดยไม่จำเป็นต้องอาศัยการตัดชิ้นเนื้อออกตรวจ (biopsy) เพื่อยืนยัน^[10] แต่ในผู้ป่วยที่อาการและอาการแสดงมีความคล้ายคลึงกับโรค DIPG แต่ภาพเอ็มอาร์มีความแตกต่างจากที่กล่าวมาข้างต้น ควรพิจารณาถึงโรคอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น กลุ่มโรค primitive neuroectodermal tumor (PNET) และควรได้รับการตรวจผลชิ้นเนื้อเพื่อยืนยัน

นอกเหนือจากการตรวจภาพเอ็มอาร์บริเวณสมองแล้ว ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงบ่งบอกถึงการกระจายของโรคไปยังบริเวณไขสันหลัง (spinal metastasis) และ/หรือเยื่อหุ้มไขสันหลัง (leptomeningeal metastasis) ควรได้รับการตรวจภาพเอ็มอาร์บริเวณไขสันหลัง เพื่อดูว่ามีการกระจายไปยังบริเวณดังกล่าวหรือไม่ ร่วมกับการเจาะน้ำไขสันหลัง (lumbar puncture, LP) เพื่อตรวจว่าพบเซลล์มะเร็งในน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid, CSF) หรือไม่ ซึ่งภาวะนี้สามารถพบได้เพียงประมาณ 5% ของผู้ป่วย DIPG ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องทำการตรวจในผู้ป่วยทุกราย โดยการเจาะน้ำไขสันหลังเพื่อตรวจน้ำไขสันหลังเป็นสิ่งที่ต้องระมัดระวังเนื่องจากประมาณ 10% ของผู้ป่วย DIPG พบว่ามีความดันในกะโหลกศีรษะสูง ร่วมด้วย ซึ่งการเจาะน้ำไขสันหลังในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจทำให้เกิดการเคลื่อนของสมองลงมาบริเวณช่องเชื่อมระหว่างสมองและไขสันหลังได้ (brain herniation)



ภาพที่ 1: ภาพเอ็มอาร์ในผู้ป่วย DIPG; ภาพ A แสดงภาพ T1 โดยเห็นก้อนบริเวณพอนมีลักษณะ hyposignal intensity, ภาพ B แสดงภาพ T2, ภาพ C แสดงภาพ T2 FLAIR โดยทั้งภาพ B และ C จะเห็นก้อนมีลักษณะ hypersignal intensity และกดเบียด 4th ventricle, ภาพ D แสดงภาพ T1 หลังฉีด Gadolinium ซึ่งพบว่าก้อนไม่มีสัญญาณความเข้มมากขึ้น (enhancement)^[11]

การตรวจชิ้นเนื้อ และพยาธิวิทยา

เนื่องจากการวินิจฉัยหลักของโรค DIPG ในปัจจุบันสามารถทำได้ด้วยการตรวจภาพเอ็มอาร์ร่วมกับการชักประวัติและตรวจร่างกาย ดังนั้นการเจาะตรวจผลชิ้นเนื้อจึงไม่ใช่ข้อบ่งชี้สำหรับกรวินิจฉัย อย่างไรก็ตาม หากอาการ อาการแสดง การดำเนินโรค และภาพเอ็มอาร์ ไม่สอดคล้องกับที่ได้กล่าวมาข้างต้น^[12] เช่น ผู้ป่วยเริ่มอาการของโรคนานกว่า 3-6 เดือน, ตรวจไม่พบ classic triad หรือ ภาพเอ็มอาร์พบก้อนครอบคลุมน้อยกว่า 50-60% ของพอน, intensity ในภาพ T1 และ T2 ต่างกับที่ได้กล่าวมาข้างต้น หรือพบส่วนที่ยื่นออกไปด้านนอกของตัวก้อน การเจาะชิ้นเนื้อเพื่อตรวจวินิจฉัยอาจมีความจำเป็นในผู้ป่วยกลุ่มนี้^[13] เนื่องจากจะต้องวินิจฉัยแยกโรคกับเนื้องอกในสมองอื่น ๆ เช่น atypical teratoid rhabdoid tumor (ATRT), primitive neuroectodermal tumor (PNET) และโรคที่ไม่ใช่เนื้องอกอื่น ๆ ได้แก่ภาวะติดเชื้อ หรือ hemangioblastoma^[4]

การศึกษาพยาธิวิทยา พบว่าเนื้องอก DIPG ส่วนมากเป็นชนิด fibrillary astrocytoma ซึ่งมีความคล้ายคลึงกับ astrocytoma ชนิด high grade ในตำแหน่งอื่น ๆ^[6, 14] อย่างไรก็ตาม การจำแนกเกรดตาม WHO classification อย่างจำเพาะเจาะจงต่อ DIPG นั้นอาจทำได้ยาก เนื่องจากการศึกษาพบว่า DIPG สามารถพบได้ตั้งแต่ WHO เกรด 2 ถึง เกรด 4^[15-17] แต่ไม่พบ เกรด 1 ซึ่งแตกต่างกับก้อนเนื้อบริเวณก้านสมองเฉพาะจุดที่สามารถพบ WHO เกรด 1 ร่วมด้วยได้^[6] นอกจากนี้ยังพบว่ามีหลากหลายของเกรด WHO ของเนื้องอก DIPG ในผู้ป่วยรายเดียวกัน รวมถึงการตัดชิ้นเนื้อ มักทำบริเวณผิวโดยรอบของเนื้องอก ดังนั้นผลชิ้นเนื้อจึงอาจไม่สามารถอธิบายลักษณะพยาธิวิทยาของก้อนทั้งหมด โดยเฉพาะบริเวณใจกลางก้อนซึ่งเกรด WHO อาจแตกต่างกัน^[18] รวมถึงมีการศึกษาพบว่า เกรด WHO ของ โรคDIPG นั้น ไม่มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย หรือเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาแต่อย่างใดในปัจจุบัน ดังนั้นการศึกษาในปัจจุบันที่มีการตรวจชิ้นเนื้อร่วมด้วย จึงมุ่งเน้นเกี่ยวกับความจำเพาะระดับโมเลกุลของโรค DIPG

จากการศึกษาการตรวจผลชิ้นเนื้อระดับโมเลกุลและยีนที่มีมากขึ้นในปัจจุบัน ทำให้มีความเข้าใจมากขึ้นเกี่ยวกับพยาธิวิทยาของโรค DIPG โดยพบว่า 78% ของ DIPG จะมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ประกอบด้วยฮิสโตน (histones) โดย 60-70%

พบใน H3F3A (H3 histone, family 3A) โดยมีการแทรกโปรตีนไลซีน (lysine) ด้วยโปรตีนเมทไธโอนีน (methionine) ที่ตำแหน่ง 27 (K27M) คือ มีการกลายพันธุ์ K27M-H3 ซึ่งส่งผลตามมาทำให้ transcription ของเซลล์เพิ่มมากขึ้น โดยการกลายพันธุ์ K27M-H3 นี้ จะพบในเฉพาะเนื้องอก astrocytoma WHO เกรด II-IV^[6] และเชื่อว่าอาจมีความเกี่ยวข้องกับ TP53 และ/หรือ การกลายพันธุ์ของตัวรับ growth factor ซึ่งเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของสมอง การบอกลักษณะของ DIPG จากการศึกษาเกี่ยวกับยาพุ่งเป้า (targeted therapy) ต่อไปในอนาคต

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทั้งจากภาพเอกซเรย์ และจากการชันสูตรศพ (autopsy) พบว่า ผู้ป่วย DIPG เกินครึ่งพบการกระจายของโรคไปตาม white matter tract ไปยัง สมองส่วน thalamus และ cerebellum ร่วมด้วย นอกจากนี้ ยังมีผู้ป่วยบางกลุ่มที่ตรวจพบการกระจายไปยังเยื่อหุ้มสมอง (leptomeningeal dissemination), บริเวณ subventricular, frontal horn ของ lateral ventricle ได้ ดังนั้นการฉายรังสีเฉพาะจุดเพียงอย่างเดียว อาจไม่เพียงพอในผู้ป่วยกลุ่มนี้

การรักษา

ในปัจจุบัน การรักษาหลักสำหรับโรค DIPG คือการฉายรังสี^[20] โดยการผ่าตัดยังไม่มียกเว้นในโรคนี้ เนื่องจากก้อนแทรกซึมกระจายอยู่ทั่วก้านสมอง ดังนั้นการผ่าตัดเอาก้อนเนื้อมากทั้งหมดจะทำให้เกิดความเสียหายถึงแก่ชีวิตกับผู้ป่วย จึงไม่สามารถทำได้

การรักษาเบื้องต้น

การรักษาเบื้องต้นนั้นมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อบรรเทาอาการผู้ป่วยได้แก่ การให้ยาสเตียรอยด์ (steroids) ไม่ว่าจะเป็นในรูปแบบฉีด หรือรูปแบบกิน โดยส่วนมากแล้ว การให้ยาสเตียรอยด์สามารถทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นได้ชั่วคราว สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงร่วมด้วย อาจพิจารณาการผ่าตัดเพื่อทำ CSF shunt เพื่อบรรเทาอาการดังกล่าว

การฉายรังสี

การฉายรังสีเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วย DIPG และถือว่าเป็นภาวะกึ่งเร่งด่วน (semi urgent) ซึ่งการฉายรังสีสามารถเพิ่มค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตได้ประมาณ 3-6

เดือน^[4, 11] โดยผู้ป่วยควรได้รับการจำลองการฉายรังสีด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography simulation) และนำภาพที่ได้ไปรวม (co-registered) กับภาพเอ็มอาร์ (MRI) หรืออาจทำการจำลองการฉายรังสีทั้งเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ และภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance simulation) และนำภาพทั้งสองมารวมกัน สำหรับวางแผนการฉายรังสี (treatment planning) ต่อไป

บริเวณเป้าหมาย (target volume) สำหรับการฉายรังสีควรอ้างอิงจากภาพเอ็มอาร์ โดยภาพ T2-weighted MRI หรือ T2-FLAIR MRI จะเป็นภาพที่สามารถเห็นขอบเขตก้อนเป้าหมาย (gross tumor volume, GTV) สำหรับการฉายรังสีได้ดีที่สุดและเห็นภาพก้อนเป้าหมายใหญ่ที่สุด โดยเป้าหมายทางคลินิก (clinical target volume, CTV) ควรขยายจาก GTV โดยรอบประมาณ 1-2 เซนติเมตร เพื่อให้ครอบคลุมเซลล์เนื้องอกที่มีขนาดเล็กเกินที่จะแสดงให้เห็นได้ในภาพเอ็มอาร์ โดยหลังจากขยาย 1-2 เซนติเมตรแล้ว ควรลบเป้าหมายทางคลินิกส่วนที่เลยเข้าไปใน strong barrier ใกล้เคียง ได้แก่ กระดูกหรือเลย tentorium สำหรับเป้าหมายในการวางแผน (planning target volume, PTV) ควรขยายจากเป้าหมายทางคลินิกโดยรอบประมาณ 0.3-0.5 เซนติเมตร ขึ้นอยู่กับชนิดรังสีภาพนำวิถี (imaged guide radiotherapy, IGRT) ว่าสามารถบอกตำแหน่งในการฉายรังสีแต่ละครั้งได้ถูกต้องแม่นยำเพียงใด

เทคนิคในการฉายรังสีสำหรับ DIPG นั้นสามารถทำได้หลายวิธีตามความเหมาะสมของแต่ละสถาบัน ซึ่งในปัจจุบันการฉายรังสีชนิดปรับความเข้มปริมาณรังสี (intensity modulated radiotherapy, IMRT) หรือ การฉายรังสีสามมิติปรับความเข้มและหมุนรอบตัวผู้ป่วย (volumetric arc therapy, VMAT) (ภาพที่ 2) นั้น เป็นที่นิยมเพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การฉายรังสีสองมิติ (2D technique) และการฉายรังสีสามมิติทั่วไป (3D conformal technique) ก็เป็นการรักษาที่เหมาะสมหากสามารถลดระยะเวลาในการส่งตัวผู้ป่วย การจำลองการฉายรังสี การวางแผนการฉายรังสี และการเริ่มการฉายรังสี ของการฉายรังสีชนิด IMRT หรือ VMAT ได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยรายที่มีอาการและอาการแสดงของโรคมามากและควรได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน สำหรับการฉายรังสีโปรตอนในผู้ป่วย DIPG นั้น ปัจจุบันยังไม่มีการวิจัยที่บ่งชี้ว่าสามารถเพิ่มอัตราการควบคุมโรค อัตราการรอดชีวิต หรือลดผลข้างเคียงในผู้ป่วยได้ เนื่องจากผู้ป่วย DIPG มีมีระยะเวลารอด

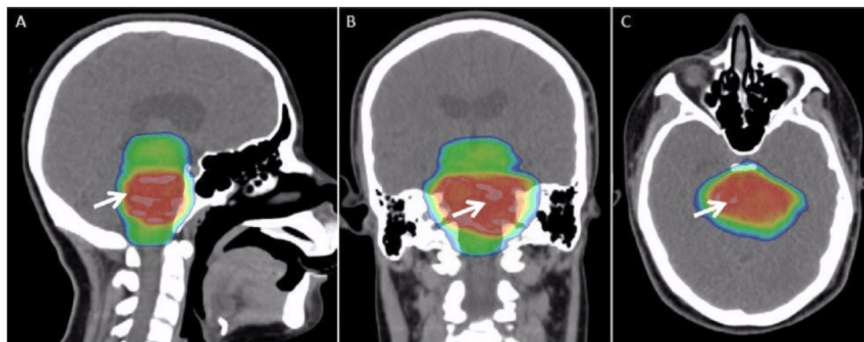
ชีวิต (median survival) สั้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีโอกาสน้อยมากที่จะได้รับผลกระทบจากผลข้างเคียงระยะยาวอันเกิดจากการฉายรังสีชนิดโฟตอน เช่น การประมวลผลความรู้ด้านระบบประสาท (neurocognitive function), ระดับสติปัญญา (Intelligent Quotient, IQ) และมะเร็งชนิดอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นจากการฉายรังสี (second primary tumor)

ปริมาณรังสีสำหรับโรค DIPG ที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันคือการฉายรังสีชนิดจำนวนครั้งมาตรฐาน (conventional fractionation) ปริมาณรังสี 54-55.8 Gy โดยให้ปริมาณรังสีจำนวน 1.8 Gy ต่อครั้ง และฉายรังสีทั้งหมด 30-31 ครั้ง ภายในระยะเวลาประมาณ 6 สัปดาห์ โดยปริมาณรังสีข้างต้นมักไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีขั้นรุนแรง (grade 3-5 toxicity) ในผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับปริมาณรังสีและจำนวนครั้งการฉายรังสีเพื่อเพิ่มอัตราการควบคุมโรค (local control) และมีระยะเวลารอดชีวิต โดยมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีชนิด hyperfractionated radiotherapy ในหลาย ๆ สถาบัน ดังเช่นการศึกษาระยะที่ I/II ในกลุ่มประเทศอเมริกาเหนือ^[26] โดยให้ปริมาณรังสีประมาณ 1-1.26 Gy ต่อครั้ง ฉายรังสีวันละสองครั้ง และปริมาณรังสีรวมอยู่ที่ตั้งแต่ 64.8 ถึง 78 Gy เพิ่มสูงกว่าปริมาณรังสีรวมที่ใช้เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาข้างต้น คำมาตรฐานระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยอยู่ที่ 10-11 เดือน ไม่มีความแตกต่างเมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการฉายรังสีมาตรฐาน, กลุ่มที่ได้รับรังสีปริมาณ 70.2-72 Gy และกลุ่มที่ได้รับรังสีปริมาณ 75.6-78 Gy (p-value = 0.39) และยังเพิ่มผลข้างเคียงต่อผิวหนังมากขึ้นตามปริมาณรังสีที่เพิ่มขึ้น รวมถึงยังเพิ่มผลข้างเคียงอันเกิดจากการใช้ยาสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานานขึ้น และพบว่ามีผลข้างเคียงเกี่ยวกับหลอดเลือดสมองร่วมด้วย โดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับปริมาณรังสี 75.6-78 Gy ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาระยะที่ III จาก Pediatric Oncology Group (POG 9239)^[27] ที่เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีมาตรฐาน 54 Gy ปริมาณ 1.8 Gy ต่อครั้ง กับการฉายรังสีปริมาณ 70.2 Gy ปริมาณรังสี 1.17 Gy ต่อครั้ง ฉายรังสีวันละสองครั้ง ซึ่งผลการศึกษาพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี ของกลุ่มที่ฉายรังสีมาตรฐาน อยู่ที่ 30.9% และ 7.1% ตามลำดับ และอัตราการรอดชีวิตที่ 1 และ 2 ปี ของกลุ่มที่ฉายรังสีปริมาณ 70.2 Gy อยู่ที่ 27% และ 6.7% ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.65) นอกจากนี้ก็ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับ

การฉายรังสีชนิด accelerated radiotherapy ในประเทศสหราชอาณาจักร โดยให้ปริมาณรังสี 48.6-50.4 Gy ปริมาณ 1.8 Gy ต่อครั้ง แต่ฉายรังสีวันละสองครั้ง โดยใช้ระยะเวลาในการฉายรังสีทั้งหมดเพียงประมาณ 3 สัปดาห์ ซึ่งสั้นกว่าระยะเวลาทั้งหมดในการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน โดยวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ หวังว่าจะสามารถลดการกลับมาของเนื้องอกได้ ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีวิต, อัตราการอยู่รอดที่ 1 ปี และ 2 ปี อยู่ที่ 8.5 เดือน และ 32% และ 11% ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างจากการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงจากการรักษาได้ดี และสามารถลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลเพื่อรับการรักษาของผู้ป่วยได้^[28]

จากการศึกษาในประเทศสหราชอาณาจักรที่ได้กล่าวไปข้างต้นนี้ จึงทำให้การรักษาที่สามารถลดระยะเวลาในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เช่น การฉายรังสีชนิด accelerated hypofractionated radiotherapy ได้รับความสนใจและให้ความสำคัญกันมากขึ้น เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว โดยมีการศึกษาจากประเทศเนเธอร์แลนด์ เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีชนิด hypofractionation กับ การฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน โดยในกลุ่มการฉายรังสี hypofractionation ปริมาณรังสีที่ให้ ได้แก่ 39 Gy โดยให้ปริมาณ 3 Gy ต่อครั้ง หรือ ปริมาณรังสี 44.8 Gy ให้ปริมาณ 2.8 Gy ต่อครั้ง ภายในระยะเวลา 3-4 สัปดาห์ สำหรับกลุ่มการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐานนั้น ให้ปริมาณรังสี 54 Gy โดยให้ครั้งละ 1.8 Gy ซึ่งผลการศึกษาพบว่า อัตราการอยู่รอดที่ 6, 9, และ 12 เดือนของการฉายรังสี hypofractionation อยู่ที่ 74%, 44% และ 22% ตามลำดับ และค่ามัธยฐานระยะ

เวลารอดชีวิตของการฉายแบบ hypofractionation และการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน อยู่ที่ 9 และ 9.4 เดือน ตามลำดับ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.84) รวมถึงค่ามัธยฐานระยะเวลากลับมาพัฒนาของโรค (median time to progression) ในกลุ่มที่ฉายแบบ hypofractionation และ การฉายจำนวนครั้งมาตรฐาน อยู่ที่ 5 และ 7.6 เดือน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (p-value = 0.24)^[29] การศึกษาจากประเทศฝรั่งเศสที่พบว่า การฉายรังสี 45 Gy โดยให้ปริมาณรังสี 3 Gy ต่อครั้ง มีค่ามัธยฐานระยะเวลากลับมาพัฒนาของโรค และค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีวิต อยู่ที่ 5.7 เดือน และ 7.6 เดือน ซึ่งผลการรักษาเป็นที่ยอมรับได้ และไม่มีผลข้างเคียงชนิดรุนแรง ($\geq$ grade 3) จากการฉายรังสี^[30] นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาควบคุมการแบ่งกลุ่ม (randomized controlled study) ในประเทศอิตาลี ซึ่งเทียบการฉายรังสี hypofractionation ปริมาณรังสีรวม 39 Gy โดยให้ปริมาณรังสี 3 Gy ต่อครั้ง และ การฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน 54 Gy ปริมาณรังสี 1.8 Gy ต่อครั้ง ซึ่งผลการศึกษาที่สอดคล้องกับสองการศึกษาที่ได้กล่าวไปด้านบน กล่าวคือ ค่ามัธยฐานระยะเวลารอดชีวิตในการฉาย hypofraction และ การฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน อยู่ที่ 7.8 เดือน และ 9.5 เดือน ตามลำดับ อัตราการอยู่รอดที่หนึ่งปี อยู่ที่ $36.4 \pm 8.2\%$ และ $26.2 \pm 7.4\%$ ตามลำดับ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.59)^[31] ดังนั้น จากการศึกษาที่ได้กล่าวมาข้างต้น การฉายแบบ hypofractionation จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่ง ในการรักษา DIPG ซึ่งให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกับการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน และยังอาจลดระยะเวลาการรักษาในโรงพยาบาลเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตแก่ผู้ป่วยและครอบครัวได้



ภาพที่ 2: แสดงการกระจายปริมาณรังสี (dose distribution) ในการฉายรังสีเทคนิคปรับความเข้มรังสี (IMRT) ในผู้ป่วย DIPG ในภาพมุม sagittal (A), ภาพ coronal (B), และภาพ axial (C)^[32]

โดยทั่วไป ภายหลังจากฉายรังสีครบแล้ว อาการของผู้ป่วยส่วนมากจะดีขึ้น โดยหากอาการผู้ป่วยดีขึ้น ทางทีมแพทย์สามารถลดปริมาณยาสเตียรอยด์ได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2-3 ของการฉายรังสี และส่วนมากสามารถหยุดยาสเตียรอยด์ได้ก่อนฉายรังสีครบ โดยผลข้างเคียงจากการฉายรังสี เช่น รอยแดงของผิวหนังบริเวณฉายรังสี มักจะดีขึ้นภายใน 1 สัปดาห์หลังฉายรังสีครบ ภาพเอ็มอาร์หลังการฉายรังสีครบประมาณ 1 เดือน มักจะแสดงให้เห็นถึงการตอบสนองต่อการรักษา โดยควรตรวจติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย รวมถึงภาพเอ็มอาร์อย่างต่อเนื่องทุก ๆ 3-4 เดือน

ยา systemic treatment

ในปัจจุบัน การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดยังไม่มียาที่พบในผู้ป่วย DIPG [20] โดยมีหลาย ๆ การศึกษา ที่เปรียบเทียบระหว่างการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว และการฉายรังสีควบคู่กับการให้ยาเคมีบำบัด และ/หรือ ยา systemic ชนิดอื่น ๆ เช่น lomustine (CCNU) และ vincristine [33], cisplatin [34] หรือ cisplatin ร่วมกับ cyclophosphamide [35], etoposide (VP-16) และ thiopeta [36], temozolamide [37], topotecan [38], thalidomide [39], carboplatin [40], methotrexate [41] เป็นต้น พบว่าการเพิ่มยาเหล่านี้ไม่ได้ช่วยเพิ่มอัตราการอยู่รอดหรืออัตราการควบคุมโรคแต่อย่างใด [4, 20] อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ยา nimotuzumab ซึ่งเป็นแอนติบอดีต้าน epidermal growth factor receptor (EGFR) (anti-EGFR monoclonal antibody) ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดชนิด vinorelbine พร้อม ๆ กับการฉายรังสีจำนวนครั้งมาตรฐาน 54 Gy และให้ยา nimotuzumab และ vinorelbine ต่อเนื่องจนกว่าจะมีการกลับมาของโรค พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาถึง 96% และสามารถยืดระยะเวลาการกลับมาของโรคได้นานถึง 8.5 เดือน รวมถึงผลข้างเคียงเป็นที่ยอมรับได้ ไม่พบผลข้างเคียงระยะสั้นในการศึกษานี้ [42] อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมเพียง 25 คน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องรอผลการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากกว่านี้ และการศึกษาชนิดที่มีการแบ่งกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบ เพื่อยืนยันผลการศึกษา ดังนั้นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน จึงเป็นการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวเป็นหลัก

จากการค้นพบการกลายพันธุ์ของยีนในโรค DIPG ที่ได้กล่าวไปข้างต้น ทำให้ปัจจุบันมีการศึกษาที่สนใจเกี่ยวกับยาพุ่งเป้ามากขึ้น เช่น ยาต้าน EGFR, PDGFRA, VEGF, mTOR,

Farnesyl transferase, Integrins และ Histone deacetylase เป็นต้น อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดที่สามารถยืนยันได้ว่า การเพิ่มยาเหล่านี้จะสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้เมื่อเทียบกับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาในระยะที่ 1 เกี่ยวกับการรักษาชนิดภูมิคุ้มกัน (immunotherapy) โดยมีการฉีดวัคซีนที่มีส่วนประกอบของแอนติเจนไกลโอม่า ได้แก่ EphA2, interleukin-13 receptor alpha2 (IL-13R α 2) และ survivin ในผู้ป่วยเด็กไกลโอม่าที่ได้รับการรักษามาตรฐาน ซึ่งในกลุ่มนี้มีผู้ป่วย DIPG ร่วมด้วย พบว่าผู้ป่วยสามารถทนผลข้างเคียงจากการรักษาได้ดี จึงอาจเป็นแนวทางในการศึกษาแบ่งกลุ่มระยะที่ 2, 3 ต่อไปในอนาคต [43]

การพยากรณ์โรค

ในกลุ่มเนื้องอกในสมอง และเนื้องอกก้านสมองทุกชนิด ในผู้ป่วยเด็ก พบว่าโรค DIPG มีการพยากรณ์โรคที่แย่ที่สุด [7, 44] โดยจากหลาย ๆ การศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานระยะเวลาการรอดชีวิตอยู่ที่ประมาณ 8-14 เดือน และน้อยกว่า 10% ของผู้ป่วยที่สามารถมีชีวิตรอดได้นานเกิน 2 ปี ภายหลังจากวินิจฉัย [20, 45, 46] ผู้ป่วยประมาณ 80% พบว่ามีการตอบสนองต่อการฉายรังสีที่ดี และมีอาการดีขึ้นในช่วงการฉายรังสี และหลังการฉายรังสีครบ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยส่วนมากจะมีการกลับมาของโรค โดยค่ามัธยฐานระยะเวลาการกลับมาพัฒนาของโรค อยู่ที่ประมาณ 5-6 เดือน [47] อย่างไรก็ตาม การพยากรณ์โรคในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 3 ปี พบว่าดีกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 3 ปี เล็กน้อย รวมถึงผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคนานกว่า จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าผู้ป่วยที่มีการดำเนินโรคไม่นาน รวมถึงผู้ป่วยที่ภาพเอ็มอาร์ (MRI) พบ ring enhancement ในช่วงวินิจฉัย อาจพบว่าการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า [48]

การรักษาเมื่อมีการกลับมาของโรค (recurrence)

อาการ อาการแสดง และภาพเอ็มอาร์ของผู้ป่วยที่มีการกลับมาของโรค (recurrence) จะมีลักษณะใกล้เคียงกับ อาการ อาการแสดง และภาพเอ็มอาร์เมื่อวินิจฉัยโรค DIPG ครั้งแรก แต่ในผู้ป่วยบางราย การตรวจภาพเอ็มอาร์อาจพบลักษณะการตายของเซลล์ภายในตัวก้อน (intraleSIONAL necrosis) หรือลักษณะ enhancement ที่เปลี่ยนแปลงไปได้ภายหลังการรักษา

เมื่อมีการกลับมาของโรคภายหลังการรักษา การให้ยา สเตียรอยด์จะสามารถช่วยลดอาการของผู้ป่วยได้ รวมถึงอาจ พิจารณาการฉายรังสีซ้ำในผู้ป่วยบางราย โดยเฉพาะกลุ่มที่มี ระยะเวลาดังแต่สิ้นสุดการรักษาจนมีการกลับมาของโรคนาน มากกว่า 6-9 เดือน โดยมีการศึกษา pilot (pilot study) พบว่า การฉายรังสี 20 Gy ปริมาณรังสีครั้งละ 2 Gy ในผู้ป่วย DIPG ที่มีการกลับมาของโรค สามารถทำให้อาการดีขึ้น^[47, 49] รวมถึง มีการศึกษาในประเทศอิตาลีเกี่ยวกับการฉายรังสีครั้งแรก 54 Gy ร่วมกับการให้ยา nimotuzumab และ vinorelbine และ มีการฉายรังสีซ้ำหลังจากมีการกลับมาของโรคเฉพาะตำแหน่ง (local relapse) ในผู้ป่วยบางราย โดยปริมาณรังสีที่ให้อยู่ที่ 19.8 Gy ครั้งละ 1.8 Gy พบว่าค่ามัธยฐานระยะเวลารอด ชีวิตหลังการฉายรังสีซ้ำอยู่ที่ 6 เดือน และค่ามัธยฐานระยะ

เวลารอดชีวิตรวมอยู่ที่ 16 เดือน ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีการ กลับมาของโรคแต่ไม่ได้รับการฉายรังสีซ้ำมีค่ามัธยฐานระยะ เวลารอดชีวิตรวมอยู่ที่ 12 เดือน ซึ่งมีความแตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.03)^[42]

สำหรับการรักษาเมื่อมีการกลับมาของโรคด้วยยาเคมี บำบัด หรือยา systemic treatment อื่น ๆ นั้น ในปัจจุบัน พบว่าประมาณ 80% ของผู้ป่วย DIPG จะมีการกลายพันธุ์ของ histone ในยีนตามที่ได้กล่าวไปข้างต้น ดังนั้น ในปัจจุบันจึงมี การศึกษาเกี่ยวกับการรักษาที่มุ่งเน้นไปยังการกลายพันธุ์ เหล่านี้ โดยเฉพาะกลุ่มยาพุ่งเป้า ซึ่งยังต้องติดตามผลการรักษา ต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Donaldson SS, Laningham F, Fisher PG. Advances toward an understanding of brainstem gliomas. J Clin Oncol 2006;24:1266-72.
2. Fisher PG, Breiter SN, Carson BS, Wharam MD, Williams JA, Weingart JD, et al. A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities. Cancer 2000;89:1569-76.
3. Warren KE. Diffuse intrinsic pontine glioma: poised for progress. Front Oncol 2012;2:205.
4. Vanan MI, Eisenstat DD. DIPG in Children - What Can We Learn from the Past? Front Oncol 2015;5:237.
5. Perez C, Brady L, Halperin E, Wazer D. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Wolters Kluwer; 2013.
6. Johung TB, Monje M. Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: New Pathophysiological Insights and Emerging Therapeutic Targets. Curr Neuropharmacol 2017;15:88-97.
7. Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, Packer R, Zimmerman RA, Freeman CR, et al. Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging. Pediatr Neurosurg 1990;16:73-83.
8. Poussaint TY, Kocak M, Vajapeyam S, Packer RI, Robertson RL, Geyer R, et al. MRI as a central component of clinical trials analysis in brainstem glioma: a report from the Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTCT). Neuro Oncol 2011;13:417-27.
9. Jansen MH, Veldhuijzen van Zanten SE, Sanchez Aliaga E, Heymans MW, Warmuth-Metz M, Hargrave D, et al. Survival prediction model of children with diffuse intrinsic pontine glioma based on clinical and radiological criteria. Neuro Oncol 2015;17:160-6.
10. Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. Neurosurgery 1993;33:1026-9; discussion 9-30.

11. Haas-Kogan DA, Banerjee A, Poussaint TY, Kocak M, Prados MD, Geyer JR, et al. Phase II trial of tipifarnib and radiation in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro Oncol* 2011;13:298-306.
12. Janssens GO, Gandola L, Bolle S, Mandeville H, Ramos-Albiac M, van Beek K, et al. Survival benefit for patients with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) undergoing re-irradiation at first progression: A matched-cohort analysis on behalf of the SIOP-E-HGG/DIPG working group. *European Journal of Cancer* 2017;73:38-47.
13. Kieran MW. Time to rethink the unthinkable: upfront biopsy of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG). *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:3-4.
14. Roujeau T, Machado G, Garnett MR, Miquel C, Puget S, Geoerger B, et al. Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. *J Neurosurg* 2007;107:1-4.
15. Schumacher M, Schulte-Monting J, Stoeter P, Warmuth-Metz M, Solymosi L. Magnetic resonance imaging compared with biopsy in the diagnosis of brainstem diseases of childhood: a multicenter review. *J Neurosurg* 2007;106:111-9.
16. Grigsby PW, Garcia DM, Ghiselli R. Analysis of autopsy findings in patients treated with irradiation for thalamic and brain stem tumors. *Am J Clin Oncol* 1989;12:255-8.
17. Yoshimura J, Onda K, Tanaka R, Takahashi H. Clinicopathological study of diffuse type brainstem gliomas: analysis of 40 autopsy cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003;43:375-82; discussion 82.
18. Warren KE, Killian K, Suuriniemi M, Wang Y, Quezado M, Meltzer PS. Genomic aberrations in pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro Oncol* 2012;14:326-32.
19. Laigle-Donadey F, Doz F, Delattre JY. Brainstem gliomas in children and adults. *Curr Opin Oncol* 2008;20:662-7.
20. Hargrave D, Bartels U, Bouffet E. Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 2006;7:241-8.
21. Edwards MS, Wara WM, Urtasun RC, Prados M, Levin VA, Fulton D, et al. Hyperfractionated radiation therapy for brain-stem glioma: a phase I-II trial. *J Neurosurg* 1989;70:691-700.
22. Buczkowicz P, Bartels U, Bouffet E, Becher O, Hawkins C. Histopathological spectrum of paediatric diffuse intrinsic pontine glioma: diagnostic and therapeutic implications. *Acta Neuropathol* 2014;128:573-81.
23. Caretti V, Bugiani M, Freret M, Schellen P, Jansen M, van Vuurden D, et al. Subventricular spread of diffuse intrinsic pontine glioma. *Acta Neuropathol* 2014;128:605-7.
24. Mahajan A, Paulino A. *Radiation Oncology for Pediatric CNS Tumors*. Cham: Springer Nature; 2018.
25. Gunderson L, Tepper J, Bogart J. *Clinical radiation oncology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
26. Freeman CR. Hyperfractionated radiotherapy for diffuse intrinsic brain stem tumors in children. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:103-10.
27. Mandell LR, Kadota R, Freeman C, Douglass EC, Fontanesi J, Cohen ME, et al. There is no role for hyperfractionated radiotherapy in the management of children with newly diagnosed diffuse intrinsic brainstem tumors: results of a Pediatric Oncology Group phase III trial comparing conventional vs. hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:959-64.

28. Lewis J, Lucraft H, Gholkar A. UKCCSG study of accelerated radiotherapy for pediatric brain stem gliomas. United Kingdom Childhood Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:925-9.
29. Janssens GO, Jansen MH, Lauwers SJ, Nowak PJ, Oldenburger FR, Bouffet E, et al. Hypofractionation vs conventional radiation therapy for newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma: a matched-cohort analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:315-20.
30. Negretti L, Bouchireb K, Levy-Piedbois C, Habrand JL, Dhermain F, Kalifa C, et al. Hypofractionated radiotherapy in the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma in children: a single institution's experience. *J Neurooncol* 2011;104:773-7.
31. Zaghoul MS, Eldebawy E, Ahmed S, Mousa AG, Amin A, Refaat A, et al. Hypofractionated conformal radiotherapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a randomized controlled trial. *Radiother Oncol* 2014;111:35-40.
32. Sison J, Tran H, Margol A, Tiwari N, Garcia KM, Cotter J, et al. Palliative Care Options for a Young Adult Patient with a Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cureus* 2017;9:e1580.
33. Jenkin RD, Boesel C, Ertel I, Evans A, Hittle R, Ortega J, et al. Brain-stem tumors in childhood: a prospective randomized trial of irradiation with and without adjuvant CCNU, VCR, and prednisone. A report of the Childrens Cancer Study Group. *J Neurosurg* 1987;66:227-33.
34. Freeman CR, Kepner J, Kun LE, Sanford RA, Kadota R, Mandell L, et al. A detrimental effect of a combined chemotherapy-radiotherapy approach in children with diffuse intrinsic brain stem gliomas? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:561-4.
35. Kretschmar CS, Tarbell NJ, Barnes PD, Krischer JP, Burger PC, Kun L. Pre-irradiation chemotherapy and hyperfractionated radiation therapy 66 Gy for children with brain stem tumors. A phase II study of the Pediatric Oncology Group, Protocol 8833. *Cancer* 1993;72:1404-13.
36. Dunkel IJ, Garvin JH, Jr., Goldman S, Ettinger LJ, Kaplan AM, Cairo M, et al. High dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue for children with diffuse pontine brain stem tumors. Children's Cancer Group. *J Neurooncol* 1998;37:67-73.
37. Bailey S, Howman A, Wheatley K, Wherton D, Boota N, Pizer B, et al. Diffuse intrinsic pontine glioma treated with prolonged temozolomide and radiotherapy – Results of a United Kingdom phase II trial (CNS 2007 04). *European Journal of Cancer* 2013;49:3856-62.
38. Bernier-Chastagner V, Grill J, Doz F, Bracard S, Gentet JC, Marie-Cardine A, et al. Topotecan as a radiosensitizer in the treatment of children with malignant diffuse brainstem gliomas: results of a French Society of Paediatric Oncology Phase II Study. *Cancer* 2005;104:2792-7.
39. Turner CD, Chi S, Marcus KJ, MacDonald T, Packer RJ, Poussaint TY, et al. Phase II study of thalidomide and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas and glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2007;82:95-101.
40. Doz F, Neuenschwander S, Bouffet E, Gentet JC, Schneider P, Kalifa C, et al. Carboplatin before and during radiation therapy for the treatment of malignant brain stem tumours: a study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *Eur J Cancer* 2002;38:815-9.

41. Frappaz D, Schell M, Thiesse P, Marec-Berard P, Mottolese C, Perol D, et al. Preradiation chemotherapy may improve survival in pediatric diffuse intrinsic brainstem gliomas: final results of BSG 98 prospective trial. *Neuro Oncol* 2008;10:599-607.
42. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavello E, Warmuth-Metz M, Modena P, et al. Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *J Neurooncol* 2014;118:305-12.
43. Pollack IF, Jakacki RI, Butterfield LH, Hamilton RL, Panigrahy A, Potter DM, et al. Antigen-specific immune responses and clinical outcome after vaccination with glioma-associated antigen peptides and polyinosinic-polycytidylic acid stabilized by lysine and carboxymethylcellulose in children with newly diagnosed malignant brainstem and nonbrainstem gliomas. *J Clin Oncol* 2014;32:2050-8.
44. Grill J, Bhangoo R. Recent development in chemotherapy of paediatric brain tumours. *Curr Opin Oncol* 2007;19:612-5.
45. Jansen MH, van Vuurden DG, Vandertop WP, Kaspers GJ. Diffuse intrinsic pontine gliomas: a systematic update on clinical trials and biology. *Cancer Treat Rev* 2012;38:27-35.
46. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:2716-36.
47. Wolff JE, Rytting ME, Vats TS, Zage PE, Ater JL, Woo S, et al. Treatment of recurrent diffuse intrinsic pontine glioma: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Neurooncol* 2012;106:391-7.
48. Broniscer A, Laningham FH, Sanders RP, Kun LE, Ellison DW, Gajjar A. Young age may predict a better outcome for children with diffuse pontine glioma. *Cancer* 2008;113:566-72.
49. Fontanilla HP, Pinnix CC, Ketonen LM, Woo SY, Vats TS, Rytting ME, et al. Palliative reirradiation for progressive diffuse intrinsic pontine glioma. *Am J Clin Oncol* 2012;35:51-7.

