Medulloblastoma in Children

พญ. ชนม์นิภา นันทวิทยา

สาขารังสีรักษาและมะเร็งวิทยา
ภาควิชารังสีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

โรค medulloblastoma เป็นโรคมะเร็งในสมองที่พบมากเป็นอันดับหนึ่งในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น โดยการรักษาหลักจะเป็นการรักษาร่วมทั้ง การผ่าตัด การฉายรังสี และยาเคมีบำบัด การฉายรังสีมีบทบาทสำคัญเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และลดการกลับมาเป็นซ้ำของโรค ขอบเขตการฉายรังสีจะเป็นลักษณะ craniospinal axis (CSI) เนื่องจากพบการแพร่กระจายไปตาม subarachnoid space ได้บ่อย อย่างไรก็ตามต้องระวังผลข้างเคียงจากการฉายรังสี จึงมีการศึกษาพัฒนาวิธีการรักษาและเทคนิคการฉายรังสี เช่น การลดปริมาณรังสีโดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด รวมถึงการฉายรังสี multiple field หรือการฉายรังสีโปรตอนเพื่อลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

อุบัติการณ์

Medulloblastoma เป็นมะเร็งในสมอง embryonal tumor ซึ่งพบมากที่สุดในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น คิดเป็น 15-20% ของจำนวนเนื้องอกในสมองในผู้ป่วยเด็กทั้งหมด และพบเป็น 30-40% ของ posterior fossa tumor ในเด็ก มากกว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 10 ปี median age ที่พบคือ 5-6 ปี พบมากกว่าในเพศชาย โดยอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงอยู่ที่ 2-4:1[1-4]

ชนิด และสาเหตุการเกิดโรค

ผลพยาธิวิทยาพบเป็น small round blue cell เช่นเดียวกับ embryonal tumor ชนิดอื่นๆ เกิดบริเวณ cell lines บริเวณ posterior medullary velum (roof of 4th ventricle) และ external granular layer ของ cerebellum โดยแบ่งตามลักษณะทาง histological subtype ได้เป็น classic, desmoplastic, extensively nodular with advanced neuronal differentiation, large cell และ anaplastic โดยถือว่าเป็น high grade tumor (WHO grade IV) ทั้งหมด ชนิดที่พบมากที่สุดคือ classic ส่วนการพยากรณ์โรคในกลุ่ม desmoplastic และ extensive nodular จะมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่าชนิดอื่นในขณะที่กลุ่ม large cell และ anaplastic มีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่าและมีโอกาสเกิด subarachnoid seeding ได้มากกว่า นอกจากนี้ยังมีการศึกษาระดับ gene และ molecular pathway พบกว่ามีความเกี่ยวข้องกับ 17p,

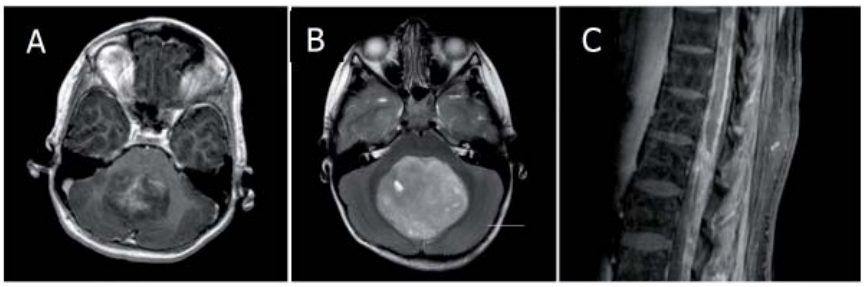
10q, 16q, 8q24, MYC amplification, hedgehogs pathway, WNT pathway, p53 และ erbB2 เป็นต้น[5] (รายละเอียดตามตารางที่ 1) โดยมีการศึกษา Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium discover subgroups in childhood brain cancer (M.A.G.I.C) [6] ที่ศึกษา genome sequence ของ DNA, RNA และ micro RNA ในโรค medulloblastoma โดยแบ่งเป็น 4 subgroups ได้แก่ group WNT, group SHH, group 3 และ group 4 โดย group 3และ 4 มี prognosis แย่กว่า group WNT และ group SHH ในขณะที่ group WNT ตอบสนองต่อการรักษาดีที่สุด ส่วนgroup SHH ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับยา targeted therapy ที่สามารถใช้ได้ อย่างไรก็ตามการรักษามาตรฐานปัจจุบันยังใช้ตาม clinical risk classification เดิม โดยการรักษาอิงตามความแตกต่างของ gene และ pathway เหล่านี้ ยังอยู่ในการศึกษาเพิ่มเติม ดังเช่นใน phase II study ของ St. Judes' children research hospital (SJMB12)[7] ที่พิจารณาทั้งในแง่ clinical risk และ molecular subtype (WNT, SHH, or non-WNT/non-SHH) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการลดปริมาณรังสีในกลุ่ม low risk ที่ตรวจพบ WNT biomarker positive, ศึกษาการเพิ่ม targeted chemotherapy Vismodegib ในกลุ่มผู้ป่วย SHH-positive tumors รวมถึงศึกษาผลการรักษาจากการเพิ่มยาเคมีบำบัด Premetrexate และ Gemcitabine ในกลุ่ม intermediate และ high-risk ที่ไม่พบ WNTหรือ SHH

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะผู้ป่วยและการพยากรณ์โรคตาม pathway ของ medulloblastoma [5]

Characteristic	Wnt	Hh	c-MYC Amplification	Other
Prognosis	Excellent	Good	Dismal	Fair
Age (years)	Distributed across ages	Primarily in infants < 3 and adults > 16	Children 3-10	Distributed across ages
Male to female ratio	1:1.7	2:1	1:0.7	1:0.5
Frequency (all ages) %	10	33	27	28
Metastatic disease %	0	7	75	31
Histologic subtype		Desmoplastic	Anaplastic/large cell	
Genomic abnormality	Monosomy 6		c-MYC amplification	
Elevated gene Expression	-Wnt pathway -c-MYC	-Hh pathway -n-MYC	-Photoreceptor pathways -Neuronal differentiation pathways -c-MYC	-Neuronal differentiation pathways
Immunomarker	DKK1	SFRP1	NPR3	KCNA1

อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการและอาการแสดงของความดันภายในกระโหลกศีรษะเพิ่มสูงขึ้น (increased intracranial pressure) เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน และหากเป็นในเด็กที่ cranial suture ยังไม่ปิดสมบูรณ์อาจตรวจพบ macrocephaly ได้ โดยเฉพาะในทารก นอกจากนี้ยังอาจพบอาการและอาการแสดงอื่นๆตามตำแหน่งที่ก้อนกดเบียด เช่น cerebellar sign abnormality, motor deficit, visual defect, cranial nerve palsy และหากมีการกระจายไปตามเส้นประสาทไขสันหลัง อาจตรวจพบอาการปวดหลัง อาการอ่อนแรง ชา และ อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ ผิดปกติตามตำแหน่งที่มีการกระจายไป โดยอาการที่พบมักมีการเปลี่ยนแปลงรวดเร็ว รวมถึงยังสามารถพบ medulloblastoma ร่วมกับ syndrome ต่างๆ ได้แก่ Gorlin (Nevoid



ภาพที่ 1

A : MRI brain แสดง medulloblastoma ที่ posterior fossa T1 with Gd, B: T2WI, C : MRI spine T1 with Gd แสดง seeding
อ้างอิงจาก radiopaedia.org(8)

basal cell carcinoma) syndrome, Li-Fraumeni symdrome, Turcot syndrome, Gardner syndrome, Cowden syndrome เป็นต้น

การตรวจเพิ่มเติม

ภาพเอกซเรย์ MRI เป็นภาพถ่ายทางรังสีที่ดีที่สุด สำหรับ medulloblastoma[8-9] โดยตำแหน่งที่พบมักเป็นบริเวณ cerebellum โดยเฉพาะ cerebellar vermis และตำแหน่ง roof of 4th ventricle (โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย จะพบบริเวณ roof of 4th ventricle ได้บ่อย) โดยจากตำแหน่งที่พบ อาจต้องวินิจฉัยแยกโรคจากกลุ่มเนื้องอกในสมองในเด็กอื่นๆ ได้แก่ Ependymoma (ส่วนมากมักกำเนิดจากบริเวณ floor ของ 4th ventricle และไปตาม foramen of Luschka), Choroid plexus papiloma (CPP) (ส่วนมากพบบริเวณ lateral ventricle), Pilocytic astrocytoma (มักพบในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่าและ อาจพบ cystic lesion ร่วมด้วย), Atypical teratoid rhabdoid tumor (มักพบในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า อย่างไรก็ตามอาจไม่สามารถแยกได้กับ Medulloblastoma จาก imaging), Brainstem glioma (จากภาพ MRI จะพบว่า originate มาจากบริเวณ brainstem)

จากภาพ MRI ใน sequence T1WI มักพบลักษณะ hypointense lesion เมื่อเทียบกับ signal ของ normal grey matter ส่วนใน sequence T2WI จะพบ intensity ใกล้เคียงกับ grey matter สำหรับ sequence T1 with Gd มากกว่า 90% จะพบ enhancing lesion โดยส่วนมากมักเป็น heterogeneous enhancement ใน sequence DWI/ADC จะพบ restricted diffusion (low ADC values) และ MR spectroscopy จะพบการเพิ่มขึ้นของ choline ลดลงของ NAA และอาจพบ taurine peak ร่วมด้วย และหากมีการแพร่กระจายไปตาม subarachnoid space จะพบ enhancing lesion ใน sequence T1 with Gd แสดงถึง leptomeningeal seeding (subarachnoid metastasis) (ภาพที่ 1, A-C)

ในกรณีที่ไม่สามาถตรวจด้วย MRI ได้ การตรวจด้วย CT scan สามารถพอช่วยบอกลักษณะของก้อนในศีรษะได้ โดยใน CT non contrast มักพบ hyperdense lesion และอาจพบ calcified lesion (พบได้ถึง 20%), hemorrhage, cyst, necrosis ร่วมด้วย ส่วนใน CT with contrast มากกว่า 90% จะพบ enhancing mass, relatively homogeneous แต่ CT scan จะไม่สามารถแสดง leptomeningeal seeding ได้

เนื่องจากมีโอกาสเกิด leptomenigeal seeding (subarachnoid metastasis) ได้ประมาณ 30-35% ตั้งแต่ช่วงรับการวินิจฉัย ดังควรทำ Gadolinium-enhanced MRI ของ spinal axis เพื่อตรวจหา seeding ร่วมกับ CSF cytology ด้วยทุกราย และควรตรวจทั้ง CSF cytology และ MRI spine ร่วมกัน เพื่อเพิ่มความไวของการวินิจฉัย หากทำเพียงอย่างใดอย่างหนึ่ง โอกาสเกิดผลลบลวงอยู่ที่ 14-18% [9] และช่วงเวลาที่เหมาะสมในการตรวจ MRI spine ควรทำก่อนการผ่าตัด หรือหลังการผ่าตัดภายใน 48-72 ชั่วโมง เพื่อลดการอ่านผลที่ผิดพลาดจาก postoperative change ส่วน CSF cytology จาก lumbar puncture ควรทำก่อนผ่าตัดหรือหลังการผ่าตัดไปแล้ว 2 สัปดาห์ เพื่อหลีกเลี่ยง ผลลบลวง จาก contamination จากการผ่าตัด อย่างไรก็ตามส่วนมากมักหลีกเลี่ยงการทำก่อนผ่าตัด เนื่องจากอาจมี increase intracranial pressure ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิด herniation ได้

การกระจายของ medulloblastoma ไปนอกเหนือ CNS (เช่นต่อมน้ำเหลือง, กระดูก) พบได้น้อยมาก (< 5%) ดังนั้น การตรวจเพิ่มเติมอื่นๆเช่น bone scan, bone marrow biopsy จึงแนะนำให้ทำเฉพาะราย ที่มีอาการแสดง หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สงสัยว่ามีการแพร่กระจายของโรค

ระยะของโรค (Staging) ปัจจัยต่อการพยากรณ์โรค (Risk classication)

เดิมมีการพยายามแบ่งระยะของโรค ตาม Chang staging[3] (ตารางที่2) ซึ่งแบ่งโดย ขนาด, การลุกลามของโรค และการกระจาย อย่างไรก็ตาม การแบ่งระยะของโรคนี้ได้ตั้งขึ้นในช่วงปี 1969 ซึ่งเป็นยุคก่อนการใช้ CT imaging และมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างกับปัจจุบัน ดังนั้นปัจจุบันนี้จึงไม่ได้ใช้การแบ่งระยะของโรคนี้เพื่อบ่งบอกแนวทางการรักษาแต่อย่างใด

ในปัจจุบันการรักษา และการพยากรณ์โรค (prognosis) ของ medulloblastoma ใช้การแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น standard risk (average risk) และ high risk ซึ่งประมาณ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยจะจัดอยู่ในกลุ่ม standard risk และ อีก 1 ใน 3 จัดอยู่ใน high risk โดยขึ้นกับปัจจัยต่อไปนี้ (หากมีข้อใดข้อหนึ่ง จัดอยู่ในกลุ่ม high risk)

- อายุ: ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุ ≤ 3 ปีถือว่าอยู่ในกลุ่ม high risk โดยเฉพาะกลุ่มเด็กทารก (น้อยกว่า1 ปี) จากการศึกษา CCG 921[10] พบว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 4 ปี 5 year event free survival (EFS) อยู่ที่ 32% ในขณะผู้ป่วยอายุ 4-14 ปี 5 year EFS อยู่ที่ 50-70% ทั้งนี้อาจเกิดจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสพบ subarachnoid metastasis ได้มากกว่า, ทนผลข้างเคียงจากการรักษาได้ไม่ดี และไม่สามารถรักษาตามการรักษามาตรฐานได้

- Subarachnoid metastasis: ผู้ป่วยที่ตรวจพบ leptomeningeal seeding ไม่ว่าจาก MRI spinal axis หรือ CSF cytology จะถูกจัดอยู่ในกลุ่ม high risk

- Completeness of surgical resection: ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือผ่าตัดแล้ว แต่มีก้อนเนื้อหลงเหลือมากกว่า 1.5 ตารางเซนติเมตร จากการตรวจ MRI หลังการผ่าตัดภายใน 48-72 ชั่วโมง (เพื่อลดpostoperative change ซึ่งอาจสับสนกับ residual tumor ได้) จัดอยู่ในกลุ่ม high risk อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปแล้ว ประมาณ 80% ของผู้ป่วย สามารถผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกได้หมด หรือเหลือก้อนเนื้อน้อยกว่า 1.5 ตารางเซนติเมตร

ตารางที่ 2 แสดง T, M staging (Chang staging)

T staging	Classification
T1	Tumor < 3 cm in diameter
T2	Tumor ≥ 3 in diameter
T3a	Tumor ≥ 3 cm with extension into aqueduct of sylvius or foramen of Lushka
T3b	Tumor ≥ 3cm with unequivocal extension into brainstem
T4	Tumor ≥ 3 cm with extension pass aqueduct of sylvius or down pass foramen magnum

M staging	Classification
M0	No evidence of gross subarachnoid or hematogenous metastasis
M1	Microscopic tumors cells found in CSF
M2	Gross nodular seeding intracranially beyond the primary site (incerebellar/cerebral subarachnoid space or in third or lateral ventricle)
M3	Gross nodular seeding in spinal subarachnoid space
M4	Metastasis outside cerebrospinal axis

ตารางที่ 3 สรุปการแบ่ง High risk และ Low risk

Factors	Low risk	High risk
Age	>3 years old	≤ 3 years old
Residual tumor	<1.5 cm2	≥1.5 cm2
Metastasis	No evidence of metastasis	Craniospinal seeding
+/-Histology	Classic, Desmoplastic, Nodular	Analplastic, Large cell

ในปัจจุบัน มีหลายๆ การศึกษา ที่ได้นำเรื่อง histology มาใช้ในการแบ่ง risk classification และแนวทางการรักษาร่วมด้วย (ตารางที่ 3) เนื่องจากการศึกษาต่างๆที่เก็บรวบรวมข้อมูลเพิ่มมากขึ้น พบว่ากลุ่ม anaplastic histology และ large cell histology มีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า histology อื่นๆ ที่ได้รับการรักษาในรูปแบบเดียวกัน ดังนั้นในหลายๆ สถาบัน และการศึกษาที่ ongoing ในปัจจุบัน จะถือว่า anaplastic และ large cell histology เป็นกลุ่ม high riskส่วนการพิจารณาการรักษาตาม gene และ molecular อยู่ในการศึกษาดังที่กล่าวไปข้างต้น

การรักษา

ปัจจุบันการรักษาทั้งในกลุ่ม standard risk และ high risk เป็นการรักษาร่วมทั้งการผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัด โดยเริ่มต้นด้วยการผ่าตัด maximal safe tumor resection เพื่อให้ไม่หลงเหลือก้อนเนื้อ หรือเหลือน้อยที่สุด ซึ่งกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด gross total resection (GTR) จะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า อย่างไรก็ตามมีการศึกษาตั้งแต่ช่วงปี 1925[11] พบว่า แม้สามารถผ่าตัด gross total resection แล้วก็ตาม แต่ไม่มี adjuvant treatment ร่วมด้วย มีผู้ป่วยเพียง 1 คน จาก 61 คน ที่มีชีวิตอยู่รอดหลัง 3 ปีที่ได้รับการวินิจฉัย ซึ่งพบว่าการฉายรังสีสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดได้ ดังนั้นทุกรายหลังการผ่าตัดจึงควรตามด้วยการฉายรังสี ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดต่อไปตาม risk ของผู้ป่วย โดยการฉายรังสีควรเริ่มภายใน 28 วันหลังการผ่าตัด จากการศึกษาของ Rieken และคณะ[12] พบว่าผู้ป่วยที่เริ่มการฉายรังสีหลังการผ่าตัดเกิน 28 วัน จะมีอัตราการรอดชีวิต (overall survival, OS), local control และ distant control แย่กว่ากลุ่มที่ฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดใน 28 วันอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนี้ระยะเวลาในการฉายรังสีก็ส่งผลต่อผลการรักษาเช่นกัน โดยระยะเวลาในการฉายรังสีที่นานกว่าจะมี ผลการรักษาที่แย่กว่า อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจำนวนหนึ่งโดยเฉพาะผู้ป่วยอายุน้อย อาจได้รับผลข้างเคียงต่อระบบโลหิต จากไขกระดูกได้รับรังสีจาก CSI จนต้องเลื่อนระยะเวลาช่วงการฉายรังสีออกไป ดังนั้นจึงควรมีแนวทางในการรักษาเพื่อประคับประคองและบรรเทาอาการในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างระมัดระวัง เช่น การพิจารณาให้เลือดในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะซีด หรือ การพิจารณาให้ G-CSF ในผู้ป่วยทีมีเม็ดเลือดขาวต่ำ เพื่อช่วยลดระยะเวลาการพักการฉายรังสี และลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่างๆ เช่น febrile neutropenia หรืออาจพักการฉายรังสีบริเวณ CSI ซึ่งทำให้เกิด cytopenia ได้มาก และฉายบริเวณ posterior fossa boost หรือ tumor bed boost ก่อน เพื่อให้ระยะเวลาการฉายรังสีทั้งหมดเท่าเดิมหรือเพิ่มน้อยที่สุด หรืออาจพิจารณาปรับปริมาณรังสีต่อครั้ง เหลือ 1.5 Gy/Fx ในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อย โดยเฉพาะกลุ่มอายุน้อยกว่า 3 ปี

Standard Risk

การรักษากลุ่ม standard risk ในช่วงก่อนปี 1990 คือ การผ่าตัด ร่วมกับ adjuvant treatment ด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียว โดยฉายบริเวณ craniospinal axis (CSI) ปริมาณรังสีรวม 35-36 Gy เพื่อป้องกัน leptomeningeal seeding และตามด้วยการฉายรังสีบริเวณ posterior fossa ถึง 54-55.8 Gy โดยพบว่าการรักษารูปแบบนี้ มี event free survival (EFS) อยู่ที่ 60-65% ต่อมาเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study [13] พบว่า การให้ยาเคมีบำบัด (vincristine, carboplatin, cyclophosphamide) ก่อนการฉายรังสี (CSI 36 Gy และ posterior fossa boost

อีก 20 Gy) มี 5 year EFS ดีกว่ากลุ่มรับการฉายรังสีหลังการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (74.2% และ 59.8% ตามลำดับ) ดังนั้นจึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดมากขึ้น

อย่างไรก็ตาม มักพบผลข้างเคียงที่ตามมาจากการฉายรังสีได้มาก[14,15] เช่น ปัญหาต่อระบบโลหิตวิทยา, ความผิดปกติของฮอร์โมน, การเจริญเติบโตของกระดูกผิดปกติ, neurocognitive function และ การได้ยินลดลง ซึ่งปัญหาเหล่านี้ สัมพันธ์กับอายุ และปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัญหาเกี่ยวกับ neurocognitive function จากเหตุผลดังกล่าวจึงมีหลายๆการศึกษาที่พยายามหาแนวทางลดปริมาณรังสีเพื่อลดผลข้างเคียงเหล่านี้ โดยการศึกษาของทางอเมริกา CCG-923/POG8631[16] ได้ศึกษาการเปรียบเทียบปริมาณรังสี CSI 36 Gy (standard dose ในช่วงนั้น) กับ CSI 23.4 Gy ในกลุ่มผู้ป่วย low risk (T1-2, T3a, อายุมากกว่า 3 ปี, complete resection) โดยทั้งสองกลุ่มทดลอง ได้รับ posterior fossa boost ต่อจาก CSI จนถึง 54 Gy เท่ากัน และไม่ได้รับยาเคมีบำบัด อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้ปิดลงก่อนกำหนด เนื่องจากพบว่าการฉายรังสี CSI ปริมาณ 23.4 Gy เพิ่ม neural axis failure โดย 5 year EFS ของ standard arm (36 Gy) เทียบกับ experimental arm 23.4 Gy อยู่ที่ 67% และ 52% (p=0.080) และ 8 year EFS ใน standard arm อยู่ที่ 67% และ experimental arm อยู่ที่ 52% ซึ่งผลการศึกษานี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ SIOP II [17] ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการให้หรือไม่ให้ยาเคมีบำบัด สูตร vincristine, methotrexateและ procarbazine (แต่ไม่มีการให้ concurrent chemotherapy) ก่อนการฉายรังสี และเปรียบเทียบการฉายรังสี CSI 35Gy และ 25 Gy ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ฉายรังสี CSI 25 Gy มี EFS แย่กว่า อยู่ที่ 55% เทียบกับ การฉายรังสี CSI 36 Gy มี EFS 68% และแม้ในกลุ่ม 25 Gy ที่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีร่วมด้วย ก็ยังพบว่าแย่กว่ากลุ่ม 36 Gy ดังนั้น การรักษามาตรฐานหลังการผ่าตัดในช่วงนั้นจึงเป็นการฉายรังสี CSI 36 Gy ตามด้วย posterior fossa boost ถึง 54Gy (รวมถึงยังคงเป็นการรักษาหลักในกลุ่ม standard risk ในปัจจุบัน ที่ไม่สามารถให้ concurrent chemotherapy ร่วมด้วย)

จากการศึกษาข้างต้น จึงมีศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการ ใช้ concurrent chemotherapy เพื่อลดปริมาณรังสีของ CSI โดยมีการศึกษา non randomized pilot study ของ CCG[18] โดยลดปริมาณรังสี CSI เหลือ 23.4 Gy ต่อด้วย posterior fossa boost ถึง 55.8 Gy ร่วมกับการให้ concurrent chemotherapy ด้วยยา Vincristine ทุกๆสัปดาห์ในช่วงการฉายรังสี และต่อด้วย adjuvant chemotherapy ภายหลังการฉายรังสีครบ (สูตร vincristine 1.5 mg/m2, CCNU 75mg/m2 และ cisplatin 75 mg/m2) ซึ่งพบว่าการรักษาวิธีนี้ มี 3 year progression free survival (PFS) 86% และ 5 year PFS 79% ไม่ได้ด้อยกว่าผลการฉายรังสี CSI 36 Gy จากการศึกษาก่อนๆหน้านี้ ดังนั้นปัจจุบันการรักษารูปแบบนี้จึงกลายเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยกลุ่ม standard risk เพื่อลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการฉายรังสี CSI โดยเฉพาะเรื่อง neurocognitive function โดยมีการศึกษา POG study[19] พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มอายุเดียวกัน (ทั้งในกลุ่มมากกว่าและน้อยกว่า 8.85 ปี) การฉายรังสี reduced dose CSI (23.4 Gy) มี neuropsychologic test scores ดีกว่ากลุ่ม standard dose cranial irradiation (36 Gy) ทั้งในแง่ performance Intelligence Quotient (IQ), full scale IQ, attention, reading, และ arithmetic อย่างไรก็ตามจากการศึกษา CCG โดย Ris และคณะ[20] พบว่าแม้ลดการฉายรังสี CSI เหลือเพียง 23.4 Gy แล้วก็ตาม Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ), Verbal IQ (VIQ), และ Nonverbal IQ (NVIQ) ยังแตกต่างจากกลุ่มเด็กปกติอย่างมีนัยสำคัญ โดยอัตราการเปลี่ยนแปลงอยู่ที่ -4.3 FSIQ points, -4.2 VIQ points และ -4.0 NVIQ points ต่อปี และพบว่าเพศหญิงจะมีการลดลงของ VIQ มากกว่าเพศชาย และผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 7 ปี จะได้รับผลข้างเคียง Intelligence Quotient มากกว่าผู้ป่วยที่อายุมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสูตรยา adjuvant chemotherapy ในกลุ่ม standard risk โดยการศึกษา CCG A9961[21] ทั้งสองกลุ่มทดลองได้รับการฉายรังสี CSI 23.4 Gy ต่อด้วย posterior fossa boost ถึง 55.8 Gy ร่วมกับ concurrent chemotherapy vincristine ตาม CCG pilot study ข้างต้นในขณะที่ adjuvant chemotherapy หลังการฉายรังสี control arm ได้รับ CCNU, cisplatin และ vincristine (ตาม pilot study CCG) เทียบกับ experimental

arm ได้รับcyclophosphamide, cisplatin และ vincristine ซึ่งผล 5 year EFS ทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อยู่ที่82% และ 80% รวมถึง 5 year OS ก็ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ อยู่ที่ 87% และ 85% ตามลำดับ ดังนั้น adjuvant chemotherapy ปัจจุบันอาจใช้ได้ทั้งสูตร vincristine, CCNU และ cisplatin หรือ vincristine, cyclophosphamide และ cisplatin

นอกจากการลดปริมาณรังสีการฉาย CSI แล้ว ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีชนิด hyperfractionation เพื่อลดผลข้างเคียง โดยการศึกษา HIT-SIOP PNET-4[22] ได้เปรียบเทียบระหว่าง conventional fractionation คือ ฉาย CSI 23.4 Gy ต่อด้วย posterior fossa boost ถึง 54 Gy โดยฉาย 1.8 Gy/Fx สัปดาห์ละ 5 วัน ระยะเวลาฉายรังสีทั้งหมด 42 วัน เทียบกับ hyperfractionation โดยปริมาณรังสีรวมของ CSI คือ 36 Gy และ posterior fossa boost ถึง 60 Gy และ boost tumor bed ถึง 68 Gy โดยฉาย 1 Gy/Fx bid ห่างกัน 8 ชั่วโมง ระยะเวลาการฉายรังสีทั้งหมด 48 วัน และทั้งสองกลุ่ม ได้รับ concurrent vincristine และ adjuvant chemotherapy cisplatin, lomustine และ vincristine ซึ่งพบว่า median follow up 4.8 ปี 5 year event free survival rate ทั้ง 2 วิธี ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ อยู่ที่ 74% ใน conventional technique และ 78% ใน hyperfractionation technique สำหรับ 5 year OS ทั้งสองวิธีก็ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกันอยู่ที่ 87% และ 85% ตามลำดับ รวมถึงผลข้างเคียงเรื่องการได้ยินลดลง ก็ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญดังนั้นการรักษามาตรฐานในปัจจุบันจึงยังคงเป็นการฉายรังสี conventional fraction

นอกจากผลข้างเคียงจาก CSI แล้ว การฉายรังสี boost ที่บริเวณ posterior fossa ที่มีปริมาณรังสีสูงถึง 54-55.8 Gy ซึ่งอาจมีผลข้างเคียงแก่อวัยวะใกล้เคียงได้แก่ cochlea, temporal lobe, infratemporal fossa, pituitary, hypothalamus และ parotid glands ซึ่งทำให้เกิด late toxicity เช่น หูตึง, neurocognitive function, ระดับฮอร์โมนลดลงและภาวะน้ำลายแห้ง จึงมีการศึกษาเพื่อลดปริมาณรังสีบริเวณ posterior fossa โดย Wolden และคณะ[23] ในปี 2003 ศึกษาในผู้ป่วย 32 ราย (standard risk 27 ราย และ high risk 5 ราย) โดยภายหลังการผ่าตัด ผู้ป่วยจะได้รับการฉายรังสี CSI 23.4-39.6 Gy ร่วมกับ concurrent weekly vincristine โดยไม่ต้อง boost ที่ posterior fossa แต่ boost เฉพาะตำแหน่ง tumor bed ถึง 54-59.4 Gy พบว่า 5 year disease free survival (DFS) และ 5 year OS อยู่ที่ 84 และ 85% ตามลำดับส่วน 5 year และ 10 year freedom from posterior fossa failure อยู่ที่ 100% และ 86% ตามลำดับ และสามารถลดปริมาณรังสีที่ cochlea, temporal lobe, parotid glands, pituitary และ hypothalamus ได้อย่างมีนัยสำคัญนอกจากนี้ยังมีการศึกษา Multi institution prospective trial[24] ปี 2007 ในกลุ่มผู้ป่วย standard risk โดยฉายรังสี CSI 23.4 Gy ต่อด้วย posterior fossa boost ถึง 36 Gy และต่อด้วย tumor bed boost ถึง 55.8 Gy ร่วมกับ adjuvant chemotherapy cisplatin, vincristine และ cyclophosphamide พบว่ามี 5 year EFS 83% และมี posterior fossa failure เพียง 5% รวมถึงสามารถลดปริมาณรังสีบริเวณ cochlea, temporal lobe และ hypothalamus ได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังนั้นในปัจจุบันแม้ยังไม่มีผลการศึกษา phase III study ในเรื่องปริมาณรังสีบริเวณ posterior fossa แต่หลายๆสถาบันก็ได้นำการฉายรังสีรูปแบบ CSI 23.4 Gy ต่อด้วย posterior fossa boost ถึง 36Gy และต่อด้วย tumor bed boost ถึง 54-55.8 Gy มาใช้ในผู้ป่วยกลุ่ม standard risk medulloblastoma

จากข้อมูลข้างต้น ปัจจุบันมีการศึกษา randomized trial phase III ACNS0331[25] ที่ยังอยู่ในช่วงเก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อศึกษาการลดปริมาณรังสี CSI ในผู้ป่วยอายุ 3-7 ปี เนื่องจากผู้ป่วยอายุน้อยเป็นกลุ่มที่เกิดผลข้างเคียงจากการฉาย CSI ได้มากและศึกษาการลดปริมาณรังสีที่ posterior fossa โดย randomization แรก แบ่งเป็น กลุ่มควบคุมคือ CSI standard treatment 23.4 Gy concurrent ด้วย Vincristine กับ กลุ่มทดลองคือ CSI 18 Gy และ randomization ที่สอง คือ ดูปริมาณรังสีบริเวณ posterior fossa ว่าจำเป็นต้อง boost ถึง 54 Gy หรือไม่ โดย กลุ่มควบคุมคือ ภายหลัง CSI 23.4 Gy หรือ 18 Gy ต่อด้วย posterior fossa boost ถึง 54 Gy ส่วนในกลุ่มทดลอง ไม่ต้อง boost posterior fossa แต่ boost เพียง tumor bed ถึง 54 Gy (ในกรณีที่ randomization แรกอยู่ในกลุ่มทดลองได้ CSI 18 Gy ให้ boost posterior fossa

แผนภาพที่ 1 แสดงการทดลองระยะที่ 3 ของ ACNS 0331

ถึง 23.4 Gy) ส่วนในผู้ป่วยอายุ 8-21 ปี จะไม่มีการ randomization ปริมาณรังสี CSI โดยทุกรายจะได้รับ 23.4Gy แบบstandard treatment แต่จะ randomize ปริมาณรังสี posterior fossa boost ระหว่าง 54 Gy กับ boost เฉพาะ tumor bed 54 Gy ดังแผนภาพที่ 1

High risk ที่อายุมากกว่า 3 ปี

การรักษาผู้ป่วย high risk กลุ่มที่มี craniospinal seeding หรือมี residual tumor ภายหลังการผ่าตัดมากกว่า 1.5 cm2 มีการรักษาที่ต่างออกไปจากกลุ่ม standard risk คือ ปริมาณรังสี CSI ยังคงเป็น 36 Gy ร่วมกับ concurrent chemotherapy (ต่างกับ standard risk หากให้ concurrent chemotherapy ร่วมด้วย สามารถลดปริมาณรังสีเหลือเพียง 23.4 Gy) เนื่องจากมีโอกาสการกลับมาของโรคบริเวณ subarachnoid space ได้มากกว่า ส่วนปริมาณรังสีที่ posterior fossa ยังคงเป็น 54-55.8 Gy หรืออาจ boost เพียง tumor bed ถึง 54-55.8 Gy และ posterior fossa ได้เพียง 36 Gy เช่นเดียวกับในกลุ่ม standard risk นอกจากนี้ หลังการฉายรังสี CSI แล้ว ยังมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยการศึกษา CCG942[26] พบว่าsubgroup analysis ในผู้ป่วย medulloblastoma T3-T4 หรือ M1-3 ที่ได้รับยาเคมีบำบัด vincristine, CCNU และ prednisone ภายหลังการฉายรังสี (concurrent chemoradiation CSI 35-40 Gy และ posterior fossa boost ถึง 50-55 Gy ร่วมกับยาเคมีบำบัด vincristine) มี 5 year EFS ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาเคมีบำบัดภายหลัง concurrent chemoradiation CSI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อยู่ที่ 46% และ 0% ตามลำดับ (p value = 0.006) ตามลำดับ นอกจากนี้การศึกษา SIOP I[27] ยังให้ผลที่สอดคล้องกัน โดยพบว่าภายหลังการผ่าตัด การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (concurrent vincristine ร่วมกับ adjuvant CCNU และ vincristine) มี DFS มากกว่ากลุ่มที่ฉายรังสีเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value 0.005) อย่างไรก็ตาม แม้ใน late relapse พบว่าการให้และไม่ให้ยาเคมีบำบัดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่ subgroup high risk ของการศึกษานี้ ได้แก่ subgroup residual tumor, subgroup brain stem involvement และ subgroup T3-T4 (Chang staging) กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด ยังคงพบ late relapse น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.007, 0.001, 0.002 ตามลำดับ) ดังนั้นจากสองการศึกษานี้ การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ทั้ง concurrent และ adjuvant จึงเป็นการรักษามาตรฐานในกลุ่ม high risk

นอกจากนี้ มีการศึกษาเกี่ยวกับลำดับการรักษา โดยการศึกษา German Trial HIT 91[28] เปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดก่อน หรือหลัง การฉายรังสี โดยในกลุ่มแรก ให้ยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสี ด้วยยาเคมีบำบัดสูตร ifosfamide, etoposide, intravenous high-dose methotrexate, cisplatin, และ cytarabine ส่วนกลุ่มที่ 2 ได้ยาเคมีบำบัดหลังฉายรังสี ด้วยยาเคมีบำบัด concurrent vincristine ช่วงรับการฉายรังสี และยาเคมีบำบัด adjuvant cisplatine, vincristine และ CCNU โดยพบว่า กลุ่มแรก ทำให้เกิด myelotoxicity ในช่วงได้รับการฉายรังสีมากกว่า ทำให้ต้องมีการหยุดพักการฉายรังสีกลางคันสูงกว่า และระยะเวลาการฉายรังสีนานกว่ากลุ่ม adjuvant chemotherapy ซึ่งส่งผล negative impact ได้ และการศึกษา POG 9031[29] เทียบการให้ยาเคมีบำบัด cisplatine และ etoposide หลังการผ่าตัดตามด้วย CSI และcyclophosphamide และ vincristine เทียบกับกลุ่มมาตรฐานคือ ฉายรังสี CSI หลังการผ่าตัด ตามด้วย cisplatin, etoposide, cyclophosphamide และ vincristine โดยทั้งสองกลุ่มให้ CSI 35.2 Gy สำหรับ M0-1 และ 40 Gy สำหรับ M2-3 และ posterior fossa boost ถึง 53.2 Gy สำหรับ M0-1 และ 54.4 Gy สำหรับ M2-3 อย่างไรก็ตามพบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ 2 ปี ของกลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด

ก่อนและกลุ่มที่ฉายรังสีก่อน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 83% และ 90% ตามลำดับ นอกจากนี้ การศึกษา Taylor และคณะ[30] ที่ได้นำสูตรยาเคมีบำบัดของ SIOP/UKCSSG PNET-3 มาใช้ ในกลุ่มผู้ป่วย high risk M2-3 พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด (vincristine, etoposide, carboplatin, cyclophosphamide) 4 cycle ภายหลังการผ่าตัด 28 วัน และรับก่อนการฉายรังสี (CSI 35 Gy ร่วมกับ posterior fossa boost 20 Gy) 5 year OS อยู่ที่ 43.9% และ 5 year EFS อยู่ที่ 34.7% ซึ่งไม่ได้ดีไปกว่าการศึกษาอื่นๆ ก่อนหน้านี้ ดังนั้นการให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการฉายรังสีจึงเป็นการรักษามาตรฐานในปัจจุบัน

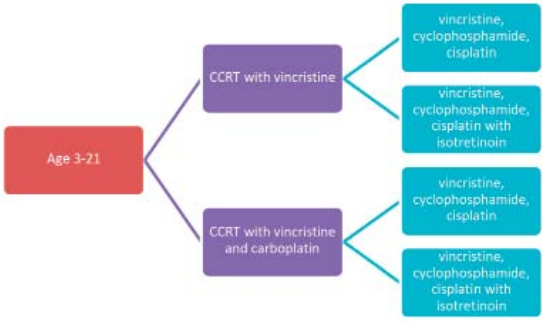
อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการรักษาด้วย concurrent chemoradiation ตามด้วยยาเคมีบำบัด 1 ปี ภายหลังการผ่าตัดในผู้ป่วยกลุ่ม high risk ยังไม่ให้ผลการรักษาที่เป็นที่น่าพอใจ จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับสูตรยาเคมีบำบัด โดยการศึกษาของ SJMB 96[31] ศึกษาเกี่ยวกับdose-intense chemotherapy โดยรับ topotecan หลังการผ่าตัด ต่อด้วยการฉายรังสี (CSI 36 Gy สำหรับ M1 และ 39.6 Gy สำหรับ M2, tumor bed boost 55.8 Gy) และตามด้วยยาเคมีบำบัด cisplatin, cyclophosphamide และ vincristine 4 cycle, cycle ละ 4 สัปดาห์ (รวม 16 สัปดาห์) โดย 5 year OS ในกลุ่ม high risk อยู่ที่ 70% อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ ผู้ป่วยต้องได้รับ peripheral blood stem cell หรือ bone marrow stem cell ร่วมด้วยในทุกๆ cycle ของยาเคมีบำบัด

ปัจจุบันมีการศึกษาของ ACNS0332[32] เรื่องการเพิ่มยาเคมีบำบัด concurrent carboplatin เพิ่มเติมจาก vincristine ในช่วงรับการฉายรังสี CSI รวมถึงการเพิ่ม isotretionin จากยาเคมีบำบัด vincristine, cyclophosphamide และ cisplatin ในช่วง adjuvant treatment ดังที่แสดงในแผนภาพที่ 2 อย่างไรก็ตามงานวิจัยยังอยู่ระหว่างการศึกษาต้องรอผลการศึกษาต่อไป

การรักษาในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 3 ปี และทารก

Medulloblastoma พบได้ 20-40% ของ brain tumor ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 ปี (ทารก) และมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างออกไปซึ่งแม้ว่าเกินครึ่งของกลุ่มนี้จะมีลักษณะทางพยาธิที่ดี เช่น desmoplastic/nodular หรือ ชนิด extensive nodularity แต่การพยากรณ์โรคในกลุ่มเด็กอายุน้อยมักแย่กว่าเด็กที่อายุมากกว่าเนื่องจากหลายๆปัจจัย ทั้งการผ่าตัดให้ได้ complete resection ทำได้ยากกว่า, โอกาสที่จะพบ leptomeningeal seeding มากถึงราว 50% โดยเฉพาะกลุ่มเด็กทารก รวมถึงผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาได้มากกว่า[33] ทั้งในช่วงรับการรักษา ทำให้ไม่สามารถรับการรักษาจนครบภายในระยะเวลาที่เหมาะสมได้ รวมถึงผลข้างเคียงหลังการรักษาครบ โดยเฉพาะneurocognitive functionsรวมถึง growth failure และการเกิด leukoencephalopathy จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการเลื่อนการฉายรังสี โดยการศึกษา Baby POG I[34] ในผู้ป่วย malignant brain tumor ที่อายุน้อยกว่า 3 ปี (132/198 คนอายุน้อยกว่า 2 ปี) โดย 31% ของผู้ป่วยเป็น medulloblastoma รักษาโดยให้ยาเคมีบำบัด 2 cycle ของ cyclophosphamide และ vincristine สลับกับ 1 cycle ของ cisplatine และ etoposide ซึ่งจะให้ยาเคมีบำบัดจนกว่ามี disease progression หรือจนให้ยาครบ 2 ปี หลังจากนั้นจึงหยุดยาเคมีบำบัดและฉายรังสี โดยในกลุ่มที่ผ่าตัด gross total removal (GTR) และ M0 ฉายรังสี CSI 24 Gy และ posterior fossa boost ถึง 50 Gy (ลดปริมาณรังสีเหลือเพียง 90% ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 2 ปี) ผลพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มี 5 year OS 69% ใกล้เคียงกับผู้ป่วย standard risk ทั่วไป และสำหรับกลุ่มที่ผ่าตัด subtotal tumor removal (STR), M1 หรือมี disease progression ในช่วงได้รับยาเคมีบำบัด จะได้รับการฉายรังสี CSI 35.2 Gy และ boost ที่ tumor bed ถึง 54 Gy โดยพบว่า response rate ต่อยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวสูงถึง 42% (รวมทั้ง complete response และ partial response) และมี 1 year PFS ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 2 ปี อยู่ที่ 39% และ กลุ่มอายุ 2-3

แผนภาพที่ 2 แสดงการทดลองระยะที่ 3 ตาม ACNS 0332



ปี ที่41% โดยรวมมี 5 year PFS 32% และ 5 year OS 40% ในแง่ผลข้างเคียงจากการรักษา การตรวจวัด cognitive function หลังการได้รับยาเคมีบำบัดแล้ว 1 ปี เทียบกับประชากรปกติที่อายุเท่ากัน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นจากการศึกษานี้ จึงสรุปได้ว่า การเลื่อนการฉายรังสีโดยให้ยาเคมีบำบัดไปก่อน สามารถทำได้ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการฉายรังสีในช่วงอายุนี้ และผลการรักษาที่ได้เป็นที่น่าพอใจ อย่างไรก็ตามเมื่อมี progression of disease หรือเมื่อได้รับยาเคมีบำบัดจนครบ 2 ปี หรืออายุถึง 3 ปี ควรมารับการฉายรังสี

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Rutkowski และคณะ[35] เกี่ยวกับการให้ intraventricular methotrexate และ intravenous methotrexate ร่วมกับ cyclophosphamide, leucovorin, vincristine, carboplatin และ etoposide หากหลังการให้ยาเคมีบำบัด 3 cycles ยังไม่ complete response จะมีการฉายรังสีต่อไป โดยพบว่า 5 year OS และ PFS อยู่ที่ 66% และ 58% ตามลำดับ โดยเมื่อแบ่ง subgroup แล้ว พบว่ากลุ่ม GTR มี 5 year OS 93% และ PFS 82% ในขณะที่กลุ่ม STR 5 year OS อยู่ที่ 56% และ PFS อยู่ที่ 50%และอัตราการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวอยู่ที่ 62% (ศึกษาในกลุ่ม STR ที่สามารถวัดขนาด tumor ได้) อย่างไรก็ตามการให้ intraventricular methotrexate ต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงเรื่อง neurocognitive function ด้วย ซึ่งในการศึกษานี้พบว่า 19 จาก 23 คน ตรวจพบ asymptomatic leukoencephalopathy จาก MRI นอกจากนี้พบว่าหลังการรักษาครบ ค่าเฉลี่ย IQ ต่ำกว่าค่ามาตรฐานเด็กที่มีอายุใกล้เคียงกันอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่ายังคงมากกว่าเด็กอายุใกล้เคียงที่ได้รับการฉายรังสีจากข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้

จากการศึกษาข้างต้นเมื่อพิจารณาถึงผลการรักษาและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 3 ปี(โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 ปี) จึงนิยมให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดจนกว่าผู้ป่วยจะมี progression of disease หรือผู้ป่วยอายุมากกว่า 3 ปี แล้วจึงให้การรักษาด้วยการฉายรังสี แต่อาจมีการปรับเปลี่ยนปริมาณรังสีตามอายุของผู้ป่วย (นับจากอายุวันที่เริ่มรับการฉายรังสี) โดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย (ThaiPOG)[36] ได้จัดทำแนวทางการรักษาปริมาณรังสี CSI ตามอายุเด็กดังที่แสดงในตารางที่ 4 และสรุปการรักษาผู้ป่วย Medulloblastoma ในตารางที่ 5

เทคนิคการฉายรังสี

Craniospinal irradiation (CSI) photon technique

การจัดท่าผู้ป่วย สามารถทำได้ทั้งท่า supine หรือ prone โดยข้อดีของท่า supine คือ ผู้ป่วยมีความสะดวกสบายมากกว่าโดยเฉพาะการฉายรังสีที่ต้องใช้ระยะเวลานานเช่น CSI สามารถจัดท่าในตำแหน่งเดิมได้ง่ายกว่า ข้อเสียคือ ไม่สามารถเห็นขอบเขต field แท้จริงของ CSI ได้ ในขณะที่ท่า prone จะสามารถเห็นของเขต field CSI และเห็นรอยต่อ (gap) ของ field CSI แต่ผู้ป่วยอาจมีความไม่สบายตัวในท่านี้มากกว่า นอกจากนี้ควรมี immobilization โดยผู้ป่วยควรใส่หน้ากากยาว เพื่อให้ตำแหน่งศีรษะและลำคอของผู้ป่วยอยู่ใกล้เคียงเดิมมากที่สุด

ตารางที่ 4 สรุปปริมาณรังสี CSI และ boost ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 3 ปี อ้างอิงจาก Thai POG [36]

Age	M0	M+
12-18 mo	Posterior fossa or tumor bed 54-60 Gy	CSI 12 Gy Posterior fossa or tumor bed 54-60 Gy
18-24 mo	CSI 12 Gy Posterior fossa or tumor bed 54-60 Gy	CSI 18 Gy Posterior fossa or tumor bed 54-60 Gy
24-36 mo	CSI 18 Gy Posterior fossa or tumor bed 54-60 Gy	CSI 24 Gy Posterior fossa or tumor bed 54-60 Gy
>36 mo	CSI 24 Gy Posterior fossa or tumor bed 54-60 Gy	CSI 36 Gy Posterior fossa or tumor bed 54-60 Gy

ตารางที่ 5 สรุปการรักษาผู้ป่วย Medulloblastoma

	Surgery	Radiation	Adjuvant CMT
Standard risk และ อายุ> 3 ปี, M0, residual tumor <1.5 cm^2	Maximal Safe resection	1. CSI 23.4 Gy with vincristine → PF boost to 54-55.8 Gy or PF boost to 36 Gy with tumor bed boost to 54-55.8 Gy 2. CSI 36 Gy (no concurrent CMT) with tumor bed boost to 54-55.8 Gy	Cisplatine Based CMT
High risk (M1, residual tumor >1.5cm^2)	Maximal Safe resection	CSI 36 Gy concurrent with vincristine → PF boost to 54-55.8 Gy or Tumor bed and residual tumor boost to 54-55.8 Gy	Cisplatin Based CMT
≤ 3 ปี	Maximal Safe resection	Delay radiation (Until progression of disease during CMT or 3 yr old or complete 2 years of CMT) หมายเหตุ : Radiation dose ตาม Thai POG	

- ***ขอบเขต field spine***

Standard field ในปัจจุบัน คือ single posterior field (gantry 180 องศา) หรืออาจใช้ multiple fieldsเพื่อเพิ่ม homogeneity และ conformity ร่วมถึงลดปริมาณ high dose ต่ออวัยวะข้างเคียง อย่างไรก็ตามปริมาณ low dose ต่ออวัยวะข้างเคียงจะเพิ่มมากขึ้นด้วย

Inferior border : ขอบล่างของ thecal sac จาก sagittal view ของ MRI spine มักอยู่ที่ตำแหน่ง ขอบล่างของ S2 (อาจสูงหรือต่ำกว่านี้ ขึ้นกับอายุของผู้ป่วย)

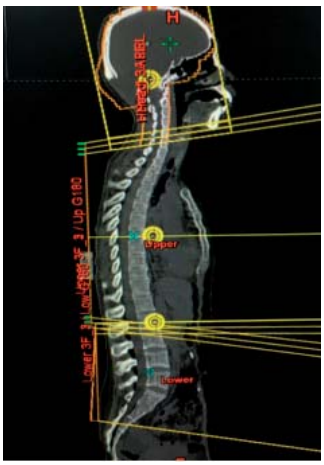
Superior border : ขอบบนอยู่บริเวณ C5-6 (มักให้ต่ำที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ แต่ไม่ติดไหล่) เพื่อให้ปริมาณรังสีจากบริเวณรอยกับ field whole brain โดนบริเวณศีรษะ และช่องปากน้อยที่สุด

Lateral border : 1 ซม. ด้านข้างต่อ vertebral body และ ครอบคลุม sacral nerve root

หมายเหตุ : หากความยาวของ field spine มากเกิน maximal field length ของเครื่องฉายรังสี จำเป็นต้องมี 2 isocenters มักใช้การต่อ field แบบ feathering technique เพื่อลดปริมาณ hot spot หรือ cold spot ที่อาจเกิดได้บริเวณต่อ field โดยการเปลี่ยนขนาด field ในทุกๆสัปดาห์, 5 fractions (มักเพิ่มหรือลด สัปดาห์ละ 1 ซม.) ตามภาพที่ 2

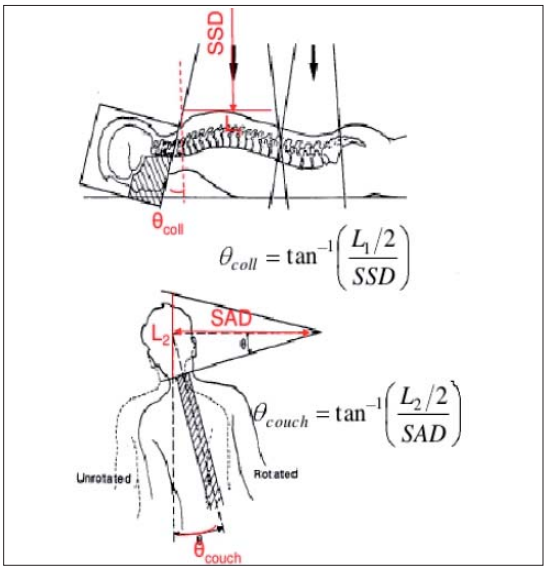
- ***ขอบเขต field whole brain***

การฉายรังสีเพื่อคลุม brain parenchyma ทั้งหมด และ C spine จนถึงรอยต่อกับขอบบนของ field spine บริเวณ C



ภาพที่ 2 แสดงการต่อ fields โดย feathering technique

5-6 level โดยใช้ right lateral และ left lateral opposed fields แต่อาจมีการเอียง gantry ขนานไปกับเลนส์ และ จอประสาทตา เพื่อลดปริมาณรังสีที่อาจ divergent ไป รวมถึงมีการบิด collimator เพื่อให้ขนานไปกับรังสีจาก spine field ที่ divergence ขึ้นมา โดยคิดองศา collimator ตามสูตร



ภาพที่ 3 แสดงการคำนวนองศามุม collimator และ couch ที่ต้องปรับเพื่อลดการซ้อนทับของ divergent beam

(arctan(L/2)/SSD) และบิด couch angle เพื่อลด divergence beam ของ field whole brain ที่อาจไปตกกระทบบริเวณ spine ได้โดยคิดมุมตามสูตร (arctan(L/2)/SAD) (ตามที่แสดงในภาพที่ 3)

- ***ขอบเขต Posterior fossa boost***

CTV

Inferior margin : C1

Superior margin : Tentorium cerebella

Lateral margin : Bones of occiput และ temporal bone

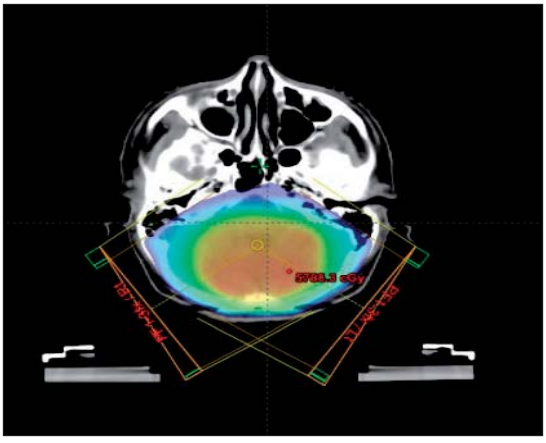
PTV

3-5 มิลลิเมตร margin จาก CTV ขึ้นอยู่กับ ชนิดและความถี่ของการตรวจสอบตำแหน่งในห้องฉายรังสีที่ใช้ในช่วงฉายรังสี โดยควรคลุมถึง posterior clinoid และ C1/C2 เทคนิค field ที่ใช้ อาจเป็น wedge pair โดยให้ขนานไปกับ temporal bone และใส่ wedge เพื่อลด hot spot บริเวณ posterior และเพิ่ม homogeneity ตามภาพที่ 4

- ***ขอบเขต Tumor bed boost***

Tumor bed : อ้างอิงจากขอบเขตของก้อนมะเร็งก่อนผ่าตัด แต่ปรับเปลี่ยนตามกายวิภาคที่เปลี่ยนไปหลังการผ่าตัด และครอบคลุม resection cavity และ ก้อนมะเร็งที่หลงเหลืออยู่

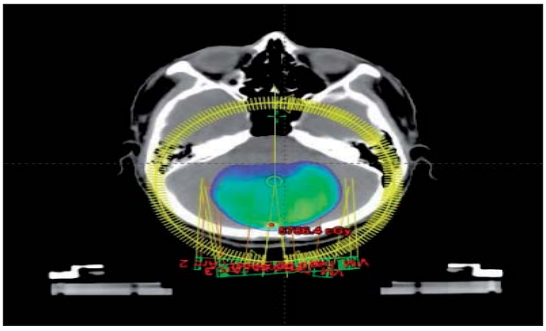
CTV : เพิ่มขอบเขต 1-2 ซม. จาก tumor bed แต่ไม่คลุมกระดูก และส่วนที่เลย tentorium cerebella (ตามการศึกษา SJMB 96 CTV ขยาย 2 เซนติเมตร จาก tumor bed โดยปริมาณรังสี 54-55.8Gy ในขณะที่การศึกษา SJMB 03 CTV ขยาย 1 เซนติเมตร จาก tumor bed ใช้ปริมาณรังสี 54 Gy[37])



ภาพที่ 4 แสดงการฉายรังสี posterior fossa boost และใช้ wedge เพื่อปรับการกระจายรังสี

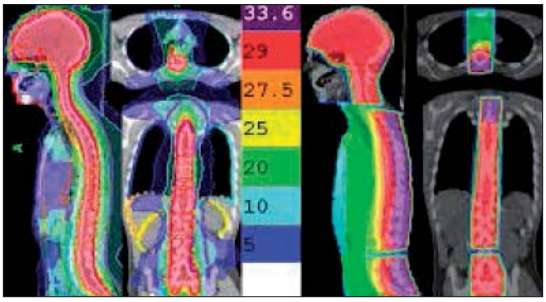
PTV : เพิ่มขอบเขต 3-5 มม. จาก CTV ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดและความถี่ของการตรวจสอบตำแหน่งในห้องฉายรังสีที่ใช้ในช่วงฉายรังสี

โดยเทคนิคการฉาย เนื่องจาก tumor bed มักใกล้กับ brain stem, spinal cord รวมถึง cochlear ดังนั้นต้องระวังปริมาณรังสีต่ออวัยวะเหล่านี้ หาก 3D-CRT ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่เหมาะสมได้ อาจพิจารณา inverse planning technique เช่น IMRT หรือ VMAT ใน boost plan เพื่อเพิ่ม conformity และลดปริมาณรังสีสูงสู่อวัยวะข้างเคียงที่ได้กล่าวมาข้างต้น (ภาพที่ 5)

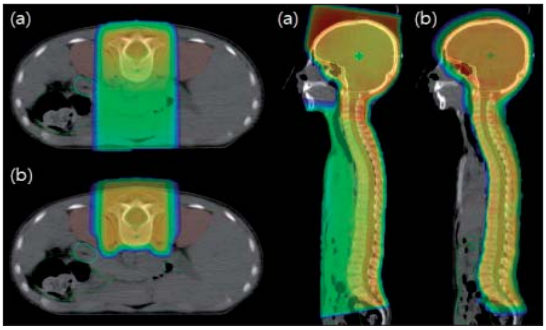


ภาพที่ 5 แสดงการฉายรังสี tumor bed boost โดยใช้เทคนิค VMAT

ปัญหาจากการฉายรังสี CSI ด้วย conventional technique คือ dose inhomogeneity และ inconformity ทั้งในบริเวณ spine, posterior fossa และ tumor bed จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสี multiple field, IMRT, helical tomotherapy[38-40] (ภาพที่ 6) ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่ม homogeneity และ conformity ได้มากขึ้น รวมถึงลดปริมาณรังสีสูงต่ออวัยวะปกติข้างเคียง สามารถลดผลข้างเคียงรุนแรง



ภาพที่ 6 เปรียบเทียบการฉายรังสีด้วย tomotherapy (ด้านซ้าย) และ Linacs based (ด้านขวา)[38]



ภาพที่ 7 แสดงปริมาณรังสีที่โดนอวัยวะเนื้อเยื่อข้างเคียงจากการฉายรังสี craniospinal irradiation[44]
ภาพ a : การฉายรังสีด้วยโฟตอน, ภาพ b : การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน

ได้ดีกว่า รวมถึง field size ที่กว้างกว่า สามารถลดปัญหาเรื่องการต่อ field ได้อย่างไรก็ตามพบว่าการฉายวิธี IMRT จะพบ low dose ที่ organ at risk เพิ่มมากขึ้นด้วยเช่นกัน

การฉายรังสีด้วยโปรตอน

แม้การรักษา Medulloblastoma ด้วยการฉายรังสี CSI ภายหลังการผ่าตัด จะให้ผลการรักษาในการควบคุมโรคได้ค่อนข้างน่าพอใจ แต่การรักษาก็ก่อให้เกิดผลข้างเคียงกับผู้ป่วยได้มากเช่นกัน เนื่องจาก fields CSI มีขนาดใหญ่ ทั้งผลข้างเคียงระยะเฉียบพลัน เช่น ผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตวิทยา (โดยเฉพาะการฉายรังสี CSI ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด), อ่อนเพลีย, คลื่นไส้, อาเจียน, กลืนลำบาก และที่สำคัญคือ ผลข้างเคียงระยะยาว เช่น ปัญหาทาง neurocognitive function, ระบบต่อมไร้ท่อ, ความสูง, พัฒนาการ, ผลต่อหัวใจ และหูตึง เป็นต้น รวมถึงอาจเกิดมะเร็งแห่งที่สองจากผลกระทบของรังสีต่ออวัยวะปกติ จึงเป็นเรื่องที่ต้องพึงระวัง เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีอายุยืนยาว และอาจต้องเผชิญกับผลข้างเคียงระยะยาวเหล่านี้ในอนาคต ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยตรง จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีชนิดโปรตอนซึ่งมีคุณสมบัติ bragg peak ที่สามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติข้างเคียง การศึกษา dosimetric study ของ Clair WH[41] และคณะ ในปี 2004 พบว่า การฉายรังสีโปรตอน ในผู้ป่วย medulloblastoma สามารถลดปริมาณรังสีต่ออวัยวะปกติข้างเคียงได้อย่างมีนัยสำคัญ เทียบกับการฉายรังสีด้วย photon ไม่ว่าจะเป็น 3D-CRT หรือ IMRT โดยปริมาณรังสีที่ cochlear (D90) ลดจาก 101.2% ของ prescribe dose ใน conventional 3D-CRT photon และ 33.4% ใน IMRT เหลือเพียง 2.4% ใน proton treatment ปริมาณรังสีที่หัวใจ (D50) ลดลงจาก 72.2% และ 29.5% ของ prescribed dose ใน 3D-CRT และ IMRT photon treatment เหลือ 0.5% สำหรับ proton treatment การศึกษา dosimetric study ร่วมกับ clinical study ของ Yuh GE และคณะในปี 2004[42] พบว่า ปริมาณรังสีบริเวณ cochlear, vertebral body และ exit dose ของ CSI บริเวณช่องอก อุ้งเชิงกราน จากการฉายรังสีชนิดโปรตอนน้อยกว่าโฟตอน อย่างมีนัยสำคัญ รวมถึงไม่พบภาวะเม็ดเลือดขาว lymphocyte ต่ำ จนต้องพักการฉายรังสีในการฉายด้วยโปรตอน แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาเคมีบำบัดระหว่างฉายรังสีด้วยก็ตาม นอกจากนี้ผลข้างเคียงเฉียบพลันอื่นๆ เช่น คลื่นไส้

อาเจียน เบื่ออาหาร เจ็บปาก เจ็บคอ ที่พบ ล้วนเป็นชนิดไม่รุนแรง และไม่มีผู้ป่วยที่ต้องพักการฉายรังสีจากผลข้างเคียงดังกล่าว นอกจากนี้ยังมีการศึกษา systematic review ของ Fossati P. และคณะ[43] เกี่ยวกับผลข้างเคียงระยะยาว ได้แก่ ระบบต่อมไร้ท่อ, การเจริญเติบโตของร่างกายและกระดูก, การพัฒนาการทางสมองและสติปัญญา, การเกิดมะเร็งแห่งที่สอง, การได้ยิน, ผลต่อระบบสืบพันธ์, สุขภาพของบุตรของผู้ป่วย, ผลต่อหัวใจ และ ปอด ในการฉายรังสี CSI ซึ่งการศึกษานี้เสนอว่า intensity modulated spot scanning proton therapy with multiportal simultaneous optimization (IMPT) อาจเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถลดผลข้างเคียงระยะยาวเหล่านี้ได้ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงระยะยาวยังต้องรอการศึกษาทางคลินิคต่อไป แต่อาจสรุปจากการศึกษา dosimetric study และข้อมูลทางคลินิคที่ได้กล่าวไปข้างต้นว่า การฉายรังสี CSI ด้วยโปรตอนอาจเป็นทางเลือกที่ดีทางเลือกหนึ่งเพื่อลดผลข้างเคียงทั้งระยะสั้นและระยะยาวที่อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วย Medulloblastoma

การรักษาการกลับมาของโรค Medulloblastoma (Recurrent medulloblastoma)

แม้ปัจจุบันการรักษา Medulloblastoma จะเป็นที่น่าพอใจ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยประมาณ 20-30% ยังคงพบการกลับมาของโรค โดย 1 ใน 3 จะพบการกำเริบเฉพาะที่ และ 1 ใน 3 พบ การแพร่กระจาย และ อีก 1 ใน 3 พบทั้งสองอย่างร่วมกัน โดยส่วนมากแล้วการกลับมาจะเกิดภายใน 3 ปีแรกหลังการวินิจฉัย โดยอาจพบการกระจายไปยังกระดูกหรือไขกระดูกได้มากขึ้น[45] การรักษาหลักคือการให้ยาเคมีบำบัด เช่น high dose cyclophosphamide, melphalan, carboplatin, thiotepa, etoposide เป็นต้น ร่วมกับการปลูกถ่ายไขกระดูก ปัจจุบันมีหลายๆ การศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ บางการศึกษาพบว่า สามารถเพิ่ม disease free survival ได้ถึง 20-25% ของผู้ป่วย[46-47]

เอกสารอ้างอิง

1. MacDonald SM. Central Nervous System Tumor in Children. In:Bogart JA, Buchholz TA, Foote RL, Kun LE, Mehta MP, editors. Clinical Radiation Oncology. 4rdedition. Philadephia:Elsevier Saunders;2016.
2. Carolyn RF, Jean PF, Roger ET. Central Nervous System Tumors in Children Chapter. In:Halperin EC, Perez CA, Brady LW, editors. Principle and Practice of Radiation Oncology. 6th edition. Philadephia:Lippincott Williams and Wilkins;2013.
3. Kun EL, MacDonald S, Tarbel NJ. Tumor in the posterior fossa and spinal canal. In:Halperin EC, Constine LS, Tarbel NJ, Kun EL, editors. Pediatric Radiation Oncology. 5thedition:Lippincott Williams and Wilkins;2010.
4. Jones BV. Neoplasm and Tumor like Lesions. In:Osborn AG, Blaser S, Salzman KL, Katzman GL, Provenzale J, editors. Diagnostic imaging brain. Canada:Amirsys;2004.
5. Monje J, Beachy PA, Fisher PG.Hedgehogs, flies, Wnts and MYCs: the time has come for many things in medulloblastoma.J Clin Oncol 2011;29:1395-8.
6. Northcott PA, Shih DJH, Peacock J, Garzia L, Morrissy AS, Zichner T, et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. Nature 2012;488:49-56.
7. Gajjar A., Doyley TE. SJMB12: A Clinical and Molecular Risk-Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma/PNET. 2016 [cited 2016 Feb 15]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01878617
8. Gaillard F.Medulloblastoma. 2015 [cited 2015 Dec 1]. Available from: http://radiopaedia.org/articles/medulloblastoma

9. Fouladi M, Gajjar A, Boyett JM, Walter AW, Thompson SJ, Merchant TE, et al. Comparison of CSF cytology and spinal magnetic resonance imaging in the detection of leptomeningeal disease in pediatric medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. J Clin Oncol 1999;17:3234-3237.
10. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the children's cancer group 921 Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 1999;17:832-45.
11. Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma cerebelli. A common type of midcerebellar glioma of childhood. Arch Neurol Neurosurg Psychiatry.1925;14:192–224.
12. Rieken S, Mohr A, Habermehl D, Welzel T, Lindel K, Witt O, et al. Outcome and prognostic factors of radiation therapy for medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81:e7-e13.
13. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versusradiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. J Clin Oncol. 2003;21:1581-91.
14. Kieffer-Renaux V, Bulteau C, Grill J, Kalifa C, Viguier D, Jambaque I.Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospatial irradiation doses. Dev Med Child Neurol. 2000;42:741-5.
15. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, Perilongo G, Kishnani P, Fridman M, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. J Clin Oncol. 1992;10:1390-6.
16. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. J Clin Oncol. 2000;18:3004.
17. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology. Med Pediatr Onc. 1995; 25:166-78.
18. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, Vezina LG, Allen JC, Ris MD,et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol. 1999;17:2127-36.
19. Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR, Armstrong FD, Friedman HS, Kun LE. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol. 1998;16:1723-1728
20. Ris MD, Packer R, Goldwein J, Wallace DJ, Boyett JM. Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: A Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol. 2001;19:3470-3476.
21. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Adams LR, Burger PC, Patricia L,et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol. 2006;24:4202-8.

22. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial.J Clin Oncol. 2012;30:3187-3193.
23. Wolden SL, Dunkel IJ, Souweidane MM, Happersett L, Khakoo Y, Schupak,et al. Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. J Clin Oncol. 2003;21:3079-83.
24. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, Wallace D, Chintagumpala MM, Woo SY, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70:782-7.
25. Michalski J, Bell AA. Study evaluating limited target volume boost irradiation and reduced dose craniospinal radiotherapy (18 Gy) and chemotherapy in children with newly diagnosed standard risk medulloblastoma: A Phase III Double Randomized Trial. Children Oncology Group (ACNS0331). 2016 [cited 2016 Feb 15]. Available from: https://childrensoncologygroup.org/index.php/acns0331
26. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W,et al. The treatment of medulloblastoma results of a prospective randomized Trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. Neurosurg. 1990; 72:572-582.
27. Tait DM, Thornton-Jonesb H, Bloom HJ, Lemerlec J, Morris-Jonesd P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology. Eur J Cancer. 1990;26:464-9.
28. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46:269-79.
29. Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, Yock T, Zhou T, Chen Z, et al. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). J Clin Oncol. 2013;31:2936-41
30. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, Weston CL, Walker DA, Ellison D, et al. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. Eur J Cancer. 2005;41:727-34
31. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE , et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. Lancet Oncol. 2006;7:813-20.
32. Olsen J, Black K. Efficacy of Carboplatin Administered Concomitantly With Radiation and Isotretinoin as a Pro-Apoptotic Agent in Other Than Average Risk Medulloblastoma/PNET Patients (ACNS0332). 2016 [cited 2016 Feb 15]. Available from: https://childrensoncologygroup.org/index.php/acns0332
33. Copeland DR, deMoor C, Moore BD 3rd, Ater JL. Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study. J Clin Oncol. 1999;17:3476-86.

34. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Burger PC, Cohen ME, Sanford RA, et al. The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. Neuro Oncol. 1999;1:152-61.
35. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. N Engl J Med. 2005;352:978-86.
36. The Thai Pediatric Oncology Group, The Thai Society of Hematology, National Health Security Office. National protocol for the treatment of childhood cancers 2014. Bangkok: mprint; 2014.
37. Xu H, Robinson GW, Huang J, Lim JY, Zhang H, Bass JK, et al. Common variants in ACYP2 influence susceptibility to cisplatin-induced hearing loss. Nature genetics. 2015:47;263-266
38. Sugie C, Shibamoto Y, Ayakawa S, Mimura M, Komai K, Ishii M, et al. Craniospinal Irradiation Using Helical Tomotherapy: Evaluation of Acute Toxicity and Dose Distribution. Technol Cancer Res Treat. 2011;10:187-195.
39. Lopez Guerra JL, Marrone I, Jaen J, Bruna M, Sole C, Sanchez-Reyes A, et al. Outcome and toxicity using helical tomotherapy for craniospinal irradiation in pediatric medulloblastoma. Clin Transl Oncol.2014;16:96-101.
40. Kunos CA, Dobbins DC, Kulasekere R, Latimer B, Kinsella TJ.Comparison of helical tomotherapy versus conventional radiation to deliver craniospinal radiation. Technol Cancer Res Treat. 2008;7:227-33.
41. St Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58:727-34.
42. Yuh GE, Loredo LN, Yonemoto LT, Bush DA, Shahnazi K, Preston W,et al. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children. Cancer J. 2004;10:386-90.
43. Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. Cancer Treat Rev. 2009;35:79-96.
44. National Cancer Center Proton Therapy Center. Proton Therapy Clinical Cases Craniospinal Irradiation. 2015 [cited 2015 Nov 30]. Available from: http://www.nccproton.com
45. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, Louis DN, Frosch MP, Ancukiewicz M, et al.Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse.Neurosurgery. 2000;47:623.
46. Kadota RP, Mahoney DH, Doyle J, Duerst R, Friedman H, Holmes E, et al. Dose intensive melphalan and cyclophosphamide with autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma. Pediatr Blood Cancer. 2008;51:675.
47. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JH Jr, Goldman S, Shi W, Finlay JL. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma.Neuro Oncol. 2010;12:297.