แนวทางการรักษาและการพยากรณ์โรค Medulloblastoma

พญ.พิมพ์ขวัญ กำเนิดศุภผล[1], **นพ.วิชาญ หล่อวิทยา**[1],
นันทา เลียววิริยะกิจ[2], **พญ.วิมล สุขถมยา**[1]

[1] หน่วยรังสีรักษาและมะเร็งวิทยา ภาควิชารังสีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่,
[2] ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะพยาบาลศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โรค medulloblastoma เป็นโรคมะเร็งสมองเด็กชนิดที่พบมากที่สุด โดยพบประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยใหม่โรคเนื้องอกมะเร็งสมองเด็กทั้งหมด ซึ่งจะพบได้ประมาณ 350–400 รายต่อปีในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยร้อยละ 70 ของผู้ป่วยโรค medulloblastoma จะได้รับการวินิจฉัยในช่วงก่อนอายุ 20 ปี และมีอุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 5–9 ปี โรค medulloblastoma นี้จะพบได้น้อยมากในกลุ่มผู้ที่มีอายุมากกว่า 40 ปี

ปัจจัยพยากรณ์โรค

ปัจจัยที่สำคัญที่สุดต่อการรักษาโรค medulloblastomaได้แก่ การลุกลามของโรค และอายุของผู้ป่วยแรกรับ ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ molecular markers ต่างๆ ซึ่งกำลังได้รับความสนใจและอยู่ในระหว่างการศึกษา โดยอาจมีความเป็นไปได้ในอนาคตที่จะสามารถใช้ปัจจัยทางด้าน molecular markers เหล่านี้ในการเลือกวิธีการรักษาให้ผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างจำเพาะเฉพาะบุคคลได้

1. การลุกลามของโรค จากตารางที่ 1 แสดงถึง the Modified Chang Criteria ซึ่งเป็น criteria สำหรับการแบ่งระยะของโรค medulloblastoma โดยอาศัยพื้นฐานการแยกโรคในเรื่องของการลุกลามของโรค และการแพร่กระจายของโรคในการพยากรณ์โรค medulloblastoma ซึ่งจะเห็นได้ว่า ยิ่งมีการลุกลามของโรคมาก การพยากรณ์โรคก็จะยิ่งแย่ลง[1] ไขสันหลัง (spinal cord) คือตำแหน่งที่พบว่าโรค medulloblastoma แพร่กระจายไปได้บ่อยที่สุด โดยจะพบได้ประมาณร้อยละ 20-25 ของผู้ป่วยใหม่โรค medulloblastoma ที่มาพบแพทย์ การตรวจด้วยภาพถ่ายทางรังสีโดยเครื่องแม่เหล็กไฟฟ้า (Magnetic resonance imaging: MRI) และการตรวจน้ำไขสันหลังทางพยาธิวิทยา (cerebrospinal fluid cytology) เป็นวิธีที่ใช้ในการประเมิน craniospinal axis ซึ่งการใช้ทั้งสองวิธีดังกล่าวนี้ร่วมกันในปัจจุบันถือเป็นมาตรฐานและได้รับการยอมรับให้ใช้แทนที่การตรวจด้วยวิธี myelography[2-4] วิธีการตรวจหาการแพร่กระจายของโรคเพื่อแบ่งระยะของโรค ซึ่งหมายถึงการตรวจ spinal MRI ร่วมกับ cerebrospinal fluid cytology มักจะกระทำภายในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ หลังการผ่าตัดและหากมีความจำเป็นที่จะทำให้ได้รับน้ำไขสันหลัง เพื่อนำมาตรวจภายหลังการผ่าตัด ก็จำเป็นต้องรอระยะเวลาประมาณ 2

สัปดาห์หลังการผ่าตัดก่อนที่จะทำการเจาะเอาน้ำไขสันหลังออกมาตรวจเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนของ surgical debris ที่มีโอกาสเกิดขึ้นได้และอาจเป็นสาเหตุให้มีการแบ่งระยะของโรคผิดพลาดได้ ความสำคัญของการพบมีการแพร่กระจายของโรค medulloblastoma แสดงให้เห็นได้จากการศึกษาหนึ่งซึ่งได้รวบรวมผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma จำนวน 188 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการแพร่กระจายของโรค (M0) มีอัตราการรอดชีวิตแบบปลอดโรคที่ระยะเวลา 5 ปี สูงกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีการกระจายของโรคแล้วอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็นร้อยละ 70 ใน M0 เทียบกับร้อยละ 57 ใน M1 และ ร้อยละ 40 ใน M2, M3 หรือ M4 ร่วมกันตามลำดับ[5] ซึ่งผลการศึกษาที่ได้นี้ก็เป็นไปในแนวเดียวกันกับอีกการศึกษาหนึ่งที่ได้รวบรวมผู้ป่วยโรค medulloblastoma จำนวน 173 รายซึ่งร้อยละ 84 ของผู้ป่วยในการศึกษานี้มีอายุน้อยกว่า 15 ปี [6] พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่ระยะ 5 ปีในกลุ่มผู้ป่วย M0 หรือ M1 คิดเป็นร้อยละ 78 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วย M2 หรือ M3 มีเพียงร้อยละ 21

2. อายุของผู้ป่วยเมื่อได้รับการวินิจฉัยโรค กลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยเมื่อได้รับการวินิจฉัยจะมีผลการรักษาที่ไม่ดีทั้งในแง่ของการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้รอดชีวิตจากการรักษาโรค medulloblastoma โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 5 ปี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 3 ปี จะมีการพยากรณ์โรคที่ด้อยกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยแสดงให้เห็นในการศึกษาหนึ่งซึ่งประเมินได้ว่าอัตราการรอดชีวิตปลอดโรคที่ระยะเวลา 5 ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุระหว่าง 1.5 - 3 ปีคิดเป็นร้อยละ 32 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 3 ปี จะคิดเป็นร้อยละ 58 ตามลำดับ (5)

ตารางที่ 1 การแบ่งระยะของโรค medulloblastoma โดยระบบ Modified Chang system [1]

	Extent of tumor
T1	Tumor less than 3 cm in diameter
T2	Tumor greater than 3 cm in diameter
T3a	Tumor greater than 3 cm in diameter with extension into the aqueduct of Sylvius and/or the foramen of Luschka
T3b	Tumor greater than 3 cm in diameter with unequivocal extension into the brain stem
T4	Tumor greater than 3 cm in diameter with extension up past the aqueduct of Sylvius and/or down past the foramen magnum No consideration is given to the number of structures invaded or the presence of hydrocephalus. T3b can be defined by intraoperative demonstration of tumor extension into the brain stem in the absence of radiographic evidence.
	Degree of metastasis
M0	No evidence of gross subarachnoid or hematogenous metastasis
M1	Microscopic tumor cells found in the cerebrospinal fluid
M2	Gross nodular seeding demonstrated in the cerebellar/cerebral subarachnoid space or in the third or lateral ventricles
M3	Gross nodular seeding in the spinal subarachnoid space
M4	Metastasis outside the cerebrospinal axis

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยโรค medulloblastoma ที่มีอายุแรกรับน้อยกว่า 3 ปี มักจะได้รับการรักษาในแนวทางที่พยายามจะหลีกเลี่ยงการฉายแสงบริเวณสมองและไขสันหลัง (craniospinal radiotherapy) หรือพยายามจะยืดระยะเวลาของการฉายแสงให้นานออกไปเท่าที่จะทำได้ เพราะเนื่องจากว่ารังสีรักษามีความ

สามารถในการทำลายระบบประสาทที่กำลังเจริญเติบโตในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยได้เป็นอย่างดี กลุ่มผู้เชี่ยวชาญจึงมีความเห็นตรงกันว่า การลดปริมาณรังสีรักษาหรือการงดเว้นการฉายรังสีไปเลยในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยอาจจะช่วยให้การพยากรณ์โรคที่ค่อนข้างแย่นั้นให้ดีขึ้นได้บ้าง แม้ว่าโดยทั่วไปแล้วการเพิ่มปริมาณของรังสีรักษาให้สูงขึ้นจะให้ผลในการเพิ่มอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ แต่แนวทางการรักษาด้วยวิธีการเพิ่มปริมาณรังสีรักษานี้ไม่ได้ให้ผลในการเพิ่มการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรค medulloblastoma วัยทารกที่มีอายุแรกรับน้อยกว่า 3 ปี เพราะการให้ปริมาณรังสีรักษาในบริเวณสมองและไขสันหลังที่กำลังเจริญเติบโตในขนาดที่สูงเพื่อหวังผลในการเพิ่มการควบคุมโรคจะทำให้ผลกระทบของรังสีรักษาที่มีต่อระบบประสาทแย่ลง ดังนั้นแล้วแนวทางการพัฒนาการรักษาโรค medulloblastoma ให้ได้ผลดีสำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยๆจำเป็นต้องมีการพัฒนาวิธีการรักษาใหม่ๆที่มีประสิทธิภาพดีและในขณะเดียวกันจะต้องไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อระบบประสาทที่กำลังเจริญเติบโตอีกด้วย ซึ่งการจำกัดปริมาตรของสมองและไขสันหลังที่จะได้รับรังสีรักษาให้มีขนาดลดลง อาจเป็นแนวทางหนึ่งที่จะช่วยได้

ธรรมชาติของโรคและการดำเนินโรครวมทั้งการตอบสนองต่อการรักษาของโรค medulloblastoma อาจมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อย จากการศึกษาแยยย้อนหลังหนึ่งที่ได้รวบรวมผู้ป่วยโรค medulloblastoma จำนวน 72 ราย ที่มีอายุเมื่อแรกรับระหว่าง 10-20 ปี พบว่ามีอัตราการรอดชีวิตที่ระยะ 5 ปี ร้อยละ 78 และอัตราการรอดชีวิตโดยปราศจากโรคกลับเป็นซ้ำร้อยละ 70 ซึ่งอัตราทั้งสองที่กล่าวถึงนี้มีความใกล้เคียงกับค่าที่พบในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า[7] อย่างไรก็ตาม สำหรับกลุ่มศึกษาที่มีอายุระหว่าง 10-20 ปีนี้จะพบว่ามีระยะเวลาเฉลี่ยของการกลับเป็นซ้ำของโรคที่ยาวนานกว่าโดยมีค่าเฉลี่ยประมาณ 3 ปี และยิ่งไปกว่านั้นการรักษาในการศึกษาระยะแรกๆ มักจะมีรายงานถึงผลข้างเคียงที่รุนแรงในอัตราที่สูงกว่าการศึกษาในระยะหลังโดยพบว่า ในการศึกษาระยะแรกนั้นผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตจะพบได้สูงถึงร้อยละ 95 และการมีน้ำหนักลดลงพบได้ร้อยละ 73 ตามลำดับ

ปัจจัยทางด้าน Molecular Markers:

สำหรับผู้ป่วยโรค medulloblastoma ที่อยู่ระหว่างรับการรักษานั้นมีข้อมูลว่าลักษณะทางด้านโมเลกุลของตัวโรคในผู้ป่วยมีแนวโน้มว่าจะมีอิทธิพลต่อผลการรักษาโรคได้ โรค medulloblastoma ที่มีการพยากรณ์โรคที่ดีจะตรวจพบว่ามี neurotropin-3 receptor Trkc ในระดับที่สูง [8-10] มี myc oncogene transcription ในระดับต่ำ [11,12] และมี erbB-2 receptor expression ในระดับต่ำเช่นกัน[13,14]

การวิเคราะห์ถึง Gene Expression Profile (GEP) โดยใช้เทคนิควิธีการตรวจโดย DNA microarray techniques อาจจะช่วยให้ข้อมูลเกี่ยวกับการพยากรณ์โรคที่แม่นยำขึ้นกว่าการตรวจหา gene markers ต่างๆ ทีละชนิด เช่นในการตรวจหา erbB-2 เพียงตัวเดียว จะให้ข้อมูลที่ค่อนข้างจำกัด อีกทั้งการศึกษา ถึง GEP อาจจะมีความน่าเชื่อถือมากกว่าในการที่จะช่วยทำนายผลการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับการอาศัยแต่เพียงข้อมูลพื้นฐานทั่วไป เช่น ระยะของโรค ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาหรืออายุ[15-17] เพียงเท่านั้น ซึ่งการศึกษาถึงการประยุกต์เอา GEP มาใช้ในทางคลินิกจึงน่าจะเป็นสิ่งจำเป็นในการรักษาโรค medulloblastoma ในอนาคตอันใกล้

หลักในการรักษาโรค medulloblastoma

วิธีการรักษาโรค medulloblastoma ในขั้นแรกที่เหมาะสมคือการรักษาภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงอย่างมีประสิทธิภาพก่อนแล้วจึงตามด้วยการรักษาที่จำเพาะต่อโรค medulloblastoma เป็นลำดับต่อไป

ผลการศึกษาจากหลายงานวิจัยของกลุ่ม cooperative groupพบว่า วิธีการรักษาโดยตรงที่จำเพาะต่อโรค medulloblastoma ประกอบไปด้วยการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอก medulloblastoma ออกอย่างปลอดภัยให้ได้มากที่สุด การฉายรังสีทั้งที่บริเวณก้อนเนื้องอกแรกเริ่มและส่วนของสมองและไขสันหลังทั้งหมด รวมทั้งการให้ยาเคมีบำบัดในการรักษาเชิงระบบ ได้มีการประยุกต์เอาวิธีการรักษาต่างๆ ดังกล่าวมาใช้ในการรักษาโรค medulloblastoma ที่จำแนกตามกลุ่มอายุของผู้ป่วยแต่ละวัยอย่างเหมาะสม

ภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูง

สำหรับผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma นั้นพบว่าไม่บ่อยนักที่จะมาพบแพทย์ด้วยปัญหาการมีความดันในกะโหลกศีรษะสูง อันเนื่องมาจากการอุดตันของการไหลเวียนน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลังภายในสมอง อันเป็นผลจากแรงกดดันของก้อนเนื้องอก medulloblastoma จนเบียดดันส่วนของ fourth ventricle ที่ค่อยๆ ขยายตัวออก สำหรับวิธีการติดตั้ง shunt เพื่อระบายน้ำหล่อเลี้ยงสมองและไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) และบรรเทาภาวะสมองบวมน้ำ (hydrocephalus) มักจะถูกเลื่อนไปทำในครั้งเดียวกันกับการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอก medulloblastoma ออกเลย เพราะบ่อยครั้งที่โรคนี้จะรักษาได้ด้วยการผ่าตัดเพียงอย่างเดียวปัญหาจากการมีภาวะสมองบวมเฉพาะที่จากก้อนเนื้องอกสามารถทำให้เกิดอาการแสดงต่างๆ ของภาวะความดันในกะโหลกศีรษะสูงขึ้นได้ด้วยเช่นกันและภาวะการบวมของ vasogenic tumor นี้โดยทั่วไปจะรักษาหรือบรรเทาได้ด้วยการใช้ยากลุ่ม corticosteroids

การรักษาด้วยการผ่าตัด

การผ่าตัดคือวิธีการกำจัดก้อนเนื้องอก medulloblastoma ด้วยการผ่าตัดออกให้ได้มากที่สุดโดยที่ไม่ก่อให้เกิดผลกระทบต่อระบบสมองและประสาทตามมาภายหลังการผ่าตัด อันได้แก่ ภาวะ ataxia และภาวะ cranial nerve deficits เป็นต้น และเนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทภายหลังการผ่าตัด ดังนั้นการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอก medulloblastoma ในสมองออกได้หมดหรือเรียกว่า “radical resection” จึงไม่สามารถทำได้เสมอไปในผู้ป่วยทุกๆ ราย[18] มีรายงานการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรค medulloblastoma ที่มีโรคจำกัดอยู่เฉพาะที่ คือยังไม่มีการแพร่กระจายลุกลามออกไปนั้น หากได้รับการผ่าตัดด้วยวิธี gross total หรือ subtotal resection จะมีผลการรักษาที่ดีเหนือกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเพียงการตัดตรวจชิ้นเนื้อ (biopsy) แล้วตามด้วยการฉายรังสี[18-22] และสามารถยืนยันได้จากสองรายงานการศึกษาที่พบว่า อัตราการรอดชีวิตที่แท้จริงที่ระยะเวลา 5 ปี ในผู้ป่วยโรค medulloblastoma ซึ่งได้รับการผ่าตัดแบบสมบูรณ์ หรือ subtotal gross resection จะสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตัดตรวจชิ้นเนื้อเพียงอย่างเดียว โดยการศึกษาแรกพบว่าอัตราการรอดชีวิตที่แท้จริงที่ระยะเวลา 5 ปีสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสมบูรณ์ หรือ subtotal gross resection คิดเป็นร้อยละ 69 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการตัดตรวจชิ้นเนื้อเพียงอย่างเดียวคิดเป็นร้อยละ 40[21] ส่วนการศึกษาที่สองพบว่า อัตราการรอดชีวิตที่แท้จริงที่ระยะเวลา 5 ปีสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสมบูรณ์ หรือ subtotal gross resection คิดเป็นร้อยละ 78 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการตัดตรวจชิ้นเนื้อเพียงอย่างเดียวคิดเป็นร้อยละ 43 [22] นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่บริเวณ posterior fossa ในผู้ป่วยโรค medulloblastoma ซึ่งได้รับการผ่าตัดแบบสมบูรณ์ หรือ subtotal gross resection จะสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับการตัดตรวจชิ้นเนื้อเพียงอย่างเดียวด้วยเช่นกัน โดยพบว่าอัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ที่บริเวณ posterior fossa ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบสมบูรณ์ คิดเป็นร้อยละ 83 ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดแบบ subtotal gross resection คิดเป็นร้อยละ 89 ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการตัดตรวจชิ้นเนื้อเพียงอย่างเดียวคิดเป็นร้อยละ 27[22]

วิธีการรักษาด้วยการฉายรังสีหรือรังสีรักษา (Radiation Therapy)

รังสีรักษาถือเป็นส่วนสำคัญหนึ่งของการรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยโรค medulloblastoma ทั้งในแง่ของการควบคุมโรคที่หลงเหลืออยู่ในบริเวณ posterior fossa ภายหลังการผ่าตัดและในแง่ของการรักษารอยโรคที่กระจายหรือมีโอกาสแพร่กระจายไปในบริเวณ craniospinal axis อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงของรังสีรักษาต่อสมองและไขสันหลังถือเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้มีข้อจำกัดของปริมาณรังสีรักษาที่จะให้แก่ผู้ป่วยในบริเวณสมองและไขสันหลัง และถือว่ามีความสำคัญอย่างยิ่งในกรณีที่จะให้รังสีรักษาแก่ผู้ป่วยเด็กเล็กที่มีอายุน้อยๆ ซึ่งเป็นกลุ่มที่การฉายรังสีด้วยเทคนิค craniospinal radiation ควรหลีกเลี่ยงหรือเลื่อนออกไป ด้วยเหตุผลจากโอกาสการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงของรังสีรักษาที่มีต่อระบบประสาทส่วนกลางที่กำลังมีการเจริญเติบโตอย่างรวดเร็วในวัยเด็กอ่อน

เทคนิคของรังสีรักษา

ภายหลังจากการผ่าตัดเอาก้อนเนื้องอก medulloblastoma ออกแล้ว ลำดับต่อไปผู้ป่วยก็จะได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีไปยังบริเวณของสมองและไขสันหลังทั้งหมด แล้วตามด้วยการ boost รังสีรักษาไปในบริเวณที่เคยมีเนื้องอกอยู่มาก่อนการผ่าตัดซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่ในบริเวณ posterior fossa [21,23,24] โดยเหตุผลสนับสนุนของการเพิ่มหรือ boost รังสีรักษาไปยังบริเวณ tumor bed นี้ได้จากรายงานการศึกษาที่พบว่าร้อยละ 50-70 ของการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำจะเกิดขึ้นในบริเวณ posterior fossa [25,26] แม้ว่าผู้ทำการศึกษาวิจัยบางรายเลือกที่จะ boost รังสีรักษาครอบคลุมบริเวณของ posterior fossa ทั้งหมดแล้วก็ตาม ยังพบว่าการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำก็ยังพบได้บ่อยในบริเวณตำแหน่งของ tumor bed เดิมและ การเกิดโรคกลับเป็นซ้ำที่บริเวณ posterior fossa นี้ยัง สัมพันธ์กับการเกิดโรคแพร่กระจายในบริเวณ leptomeningeal area อีกด้วย นั่นหมายถึงว่าการเกิดโรค medulloblastoma กลับเป็นซ้ำภายหลังการรักษาที่เกิดขึ้นในบริเวณ posterior fossa ที่อยู่นอกบริเวณ tumor bed เดิมโดยปราศจากโรคในบริเวณ leptomeningeal area ร่วมด้วยนั้นพบได้น้อยมาก [25,26]

ปัจจุบันแนวทางในการรักษาที่กำลังอยู่ในช่วงทำการศึกษาวิจัยในด้านเทคนิคของรังสีรักษาสำหรับโรค medulloblastoma นี้ได้แก่ การใช้รังสีโปรตอน (proton) และเทคนิคการใช้รังสีแปรความเข้ม (intensity modulated radiotherapy: IMRT) [27-29] สำหรับเทคนิคการฉายรังสีรักษามาตรฐานในบริเวณสมองและไขสันหลังนั้นจะแยกการฉายรังสีในส่วนของสมองและส่วนไขสันหลังออกจากกัน โดยตำแหน่งรอยต่อที่เชื่อมระหว่างขอบเขตของการฉายรังสีทั้งสองส่วนจำเป็นต้องทำด้วยความระมัดระวังและต้องได้รับการตรวจสอบที่แม่นยำ โดยทั่วไปรอยต่อระหว่างขอบเขตของการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลังจะได้รับการปรับ 2 หรือ 3 ครั้งในช่วงของการฉายรังสีเพื่อลดโอกาสการเกิดปริมาณรังสีรักษาซ้ำซ้อนในบริเวณไขสันหลังที่ตำแหน่งรอยต่อของขอบเขตการฉายรังสี อย่างไรก็ตาม ความพยายามในการใช้เทคนิคต่างๆ เพื่อลดปริมาณรังสีรักษาในส่วนของไขสันหลังลงนี้ อาจส่งผลให้เกิดการเพิ่มขึ้นของปริมาณรังสีในส่วนของต่อมไธรอยด์ กระดูกกราม กล่องเสียงและสายเสียงแก่ผู้ป่วยได้ ในกรณีผู้ป่วยเด็กเล็กที่อยู่ในวัยที่การเจริญเติบโตของส่วนต่างๆ เหล่านี้ยังไม่เสร็จสิ้นสมบูรณ์ จึงมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะ late hypothyroidism รวมทั้งภาวะ mandibular hypoplasia[30] ได้เทคนิคการฉายรังสีด้วยวิธีใหม่ๆ ดัง เช่น เทคนิครังสีแปรความเข้ม (IMRT) จึงได้มีการนำมาศึกษาและกำลังอยู่ในช่วงทำการศึกษาวิจัยในด้านการลดหรือจำกัดปริมาณรังสีรักษาต่อเนื้อเยื่อปกติต่างๆ [29]

ผลข้างเคียงของรังสีรักษา

แม้จะมีข้อมูลยืนยันว่าปริมาณรังสีรักษาที่สูงขึ้นจะเพิ่มอัตราการควบคุมโรคให้สูงขึ้น [21, 31] แต่ขณะเดียวกันก็มีข้อมูลว่าการฉายรังสีรักษาไปยังบริเวณสมองและไขสันหลังในเด็กเล็กจะก่อให้เกิดอันตรายต่อระบบประสาทอันได้แก่ การบกพร่องในส่วนของความสามารถในการจดจำ ดังนั้นหากเป็นไปได้ ควรพิจารณาเลื่อนการฉายรังสีในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 3 ปี ออกไป เพื่อให้ระบบประสาทส่วนกลางของผู้ป่วยได้มีโอกาสเจริญเติบโตต่อไปได้อีกระยะ ส่วนในกรณีผู้ป่วยเด็กที่มีอายุเกิน 3 ปี ก็ควรพิจารณาจำกัดปริมาณรังสีรักษาที่จะใช้ให้น้อยที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ผลกระทบทางด้านลบจากทั้งตัวเนื้องอกเองและจากวิธีการรักษาได้แสดงให้เห็นจากรายงานการศึกษาหนึ่งที่ได้รวบรวมผู้ป่วยเด็กจำนวน 222 ราย ที่ได้รับการฉายรังสีในบริเวณสมองเมื่ออายุน้อยกว่า 4 ปี พบว่า มีเพียง 1 ใน 3 ของผู้ที่รอดชีวิตจนถึงวัยผู้ใหญ่ที่สามารถทำงานได้เต็มเวลาและมีการดำเนินชีวิตที่เป็นปกติ [32] และด้วยเหตุนี้เองจึงทำให้มีความพยายามต่างๆ ที่จะจำกัดปริมาณรังสีในการฉายแสงบริเวณของสมองและไขสันหลังเท่าที่จะเป็นไปได้ และได้กลายเป็นแนวทางการรักษาที่เป็นมาตรฐาน

ผลกระทบของการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลังที่นอกเหนือจากผลกระทบต่อการเจริญเติบโตของระบบประสาทและความจำแล้ว ยังสามารถส่งผลให้เกิดการเจริญเติบโตในส่วนของกระดูกลดลงอีกด้วย ซึ่งในที่สุดจะทำให้เกิดการลดลงของส่วนสูงของผู้ป่วยในวัยผู้ใหญ่อย่างมีนัยสำคัญ [33] ซึ่งผลกระทบนี้เกิดจากการลดลงของระดับ growth hormone ซึ่งอาจหลีกเลี่ยงได้บางส่วนโดยการลดปริมาณรังสีรักษาลง [34] ความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงระยะยาวจากการฉายรังสีอันได้แก่ ภาวะ hypothyroidism ภาวะ adrenal insufficiency และภาวะ hypogonadism ต่างก็อาจลดลงได้ด้วยการลดปริมาณรังสีรักษาลงเช่นกัน เนื่องจากความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงต่างๆ จากรังสีรักษาดังได้กล่าวไปข้างต้นนี้เองจึงทำให้การรักษาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma ได้มีการใช้ยาเคมีบำบัดเสริม (adjuvant chemotherapy) ร่วมกับการลดปริมาณรังสีรักษาในผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma ที่จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงระดับปานกลาง (average-risk) หรือการให้ยาเคมีบำบัดแทนการฉายรังสีในการรักษาเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยโรค medulloblastoma ที่อยู่ในวัยทารก

วิธีการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด (Chemotherapy)

ยาเคมีบำบัดได้มีบทบาทสำคัญสำหรับการรักษาในรูปแบบ multimodality management แก่ผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma ในหลายสถานการณ์ด้วยกันดังต่อไปนี้

1) ในกรณีผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma ที่จัดอยู่ในกลุ่ม average-risk จะมีการให้ยาเคมีบำบัดเสริมภายหลังการผ่าตัดและการฉายรังสีรักษาเสร็จสิ้น เพื่อหวังผลในการลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคกลับเป็นซ้ำ และลดปริมาณรังสีรักษาที่บริเวณสมองและไขสันหลังให้น้อยลง
2) ในกรณีผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma ที่มีอายุน้อยจะให้ยาเคมีบำบัดตามหลังการผ่าตัดเพื่อยืดระยะเวลาของการฉายรังสีออกไป และเปิดโอกาสให้สมองและไขสันหลังได้มีการเจริญเติบโตต่อไปอีกระยะ
3) การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีในกรณีโรค medulloblastoma อยู่ในระยะลุกลามซึ่งไม่สามารถเปลี่ยนให้เป็นโรคที่สามารถผ่าตัดออกได้

ผลข้างเคียงระยะยาวจากการรักษาโรค Medulloblastoma

วิธีการรักษาแต่ละชนิดไม่ว่าจะเป็น การผ่าตัดการฉายรังสี หรือการให้ยาเคมีบำบัด ล้วนมีส่วนก่อให้เกิดผลข้างเคียงระยะยาวแก่ผู้ป่วยได้ทั้งสิ้น ซึ่งผลข้างเคียงเหล่านั้นล้วนส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่รอดชีวิต

แม้ว่าผลข้างเคียงระยะยาวที่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเกิดจากการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลัง แต่ก็มีรายงานการศึกษาหนึ่งที่พบว่ายาเคมีบำบัดมีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการเพิ่มความรุนแรงของผลข้างเคียงจากรังสีรักษาเหล่านี้ [24, 36] จากรายงานการศึกษาที่ได้รวบรวมผู้รอดชีวิตที่ปลอดโรค medulloblastoma แล้ว จำนวน 108 ราย หลังการผ่าตัดพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัดมีสุขภาพทั่วไปที่ด้อยกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวที่ระยะเวลาการติดตามผู้ป่วยเฉลี่ย 7 ปี[36] ผลข้างเคียง จากการรักษาโรค medulloblastoma ที่สำคัญ ได้แก่

I. ความบกพร่องของระบบประสาทและสมอง

ความบกพร่องของระบบประสาทและสมองนี้สามารถพบได้ในผู้ป่วยโรค medulloblastoma ภายหลังการรักษาด้วยการผ่าตัดแล้วตามด้วยการฉายรังสี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยเด็กเล็กอาจพบในขั้นรุนแรงได้ และความบกพร่องของระบบประสาทและสมองนี้มีโอกาสพบในระดับที่รุนแรงขึ้นได้หากผู้ป่วยได้รับยาเคมีบำบัด methotrexate ร่วมด้วย

II. การสูญเสียการได้ยิน

การสูญเสียการได้ยินอาจเกิดได้จากทั้งรังสีรักษาเอง หรือจากยาเคมีบำบัดสูตรที่มียา cisplatin ร่วมด้วย อันตรายต่อการได้ยินและต่อระบบประสาทหู จะสัมพันธ์กับปริมาณของรังสีรักษาที่ให้แก่ผู้ป่วยในการรักษาโรค medulloblastoma และมีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงของอันตรายต่อระบบประสาทหูมากขึ้น เมื่อมีการใช้รังสีรักษาร่วมกับยาเคมีบำบัด cisplatin

III. ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อ

ความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อชนิดต่างๆ ภายหลังการฉายรังสีในโรค medulloblastoma พบได้หลากหลายรูปแบบ การฉายรังสีครอบคลุมบริเวณ pituitary hypothalamic axis สามารถทำให้ระดับของฮอร์โมนชนิดต่างๆ ลดลง ได้แก่ growth hormone (GH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) และ thyroid stimulating hormone (TSH)[37] นอกจากนี้การฉายรังสีผ่านไปยังบริเวณตำแหน่งของต่อมไธรอยด์ สามารถทำให้เกิดภาวะ primary hypothyroidism ได้ สำหรับภาวะ hypogonadism และ early puberty ก็พบว่ามีรายงานด้วย เช่นกัน [34]

IV. มะเร็งทุติยภูมิ

อุบัติการณ์ของมะเร็งทุติยภูมิ จะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยเด็กโรคมะเร็งของระบบประสาทส่วนกลางชนิดต่างๆ ภายหลังจากการรักษาด้วยรังสีรักษาและ/หรือยาเคมีบำบัด[38,35,38-41] สำหรับการตรวจพบและการวินิจฉัยโรคมะเร็งทุติยภูมิต่างๆ อาจใช้เวลานานหลายปีหลังจากการตรวจพบโรคมะเร็งปฐมภูมิได้ อีกทั้งความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งทุติยภูมินี้ปัจจุบันยังไม่เป็นที่ระบุได้แน่ชัด

V. ภาวะ cerebellar mutism

ภาวะ cerebellar mutism คือ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นได้ภายหลังจากการผ่าตัด ซึ่งเกิดจากความบอบช้ำในบริเวณสมองส่วน cerebellar vermis หรือ dentate nuclei โดยอาการแสดงของภาวะ cerebellar mutism ได้แก่ ความบกพร่องในด้านภาษาที่สัมพันธ์กับการแสดงออกทางอารมณ์[42-44] ภาวะ cerebellar mutism สามารถพบได้ตั้งแต่ 1-2 วันภายหลังการผ่าตัด และอาการต่างๆ มักจะใช้เวลาหลายสัปดาห์จนถึงหลายเดือนในการฟื้นตัวและในผู้ป่วยบางรายที่มีความผิดปกติของทักษะทางด้านภาษาอาจไม่สามารถฟื้นตัวให้ดีดังเดิมได้แม้จะใช้เวลานานเป็นปี ส่วนความผิดปกติอื่นๆ ที่พบได้ภายหลังการผ่าตัดได้แก่ การเริ่มเคลื่อนไหวลำบาก การมีภาวะ cranial nerve palsies และ bowel หรือ bladder incontinence [45]

ข้อแนะนำเชิงปฏิบัติและบทสรุป

สำหรับโรค medulloblastoma แล้ว การรักษาเชิงสหสาขาอันประกอบไปด้วย การผ่าตัด การฉายรังสีรักษาบริเวณสมองและไขสันหลังรวมทั้งยาเคมีบำบัด ซึ่งถือว่าเป็นแนวทางการรักษามาตรฐานสำหรับทั้งผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม หากเป็นไปได้ผู้ป่วยโรค medulloblastoma ควรได้รับการรักษาภายใต้โครงการศึกษาวิจัย

I. กรณีผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma ที่จัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง ที่เรียกว่า average risk ซึ่งมีนิยามของผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 3 ปีขึ้นไปซึ่งได้รับการผ่าตัดแบบ complete หรือ near complete resection โดยมีผลการตรวจ cerebrospinal fluid cytology เป็น negative และไม่พบมีรอยโรคแพร่กระจายไปที่อื่นๆ หากผู้ป่วยเด็กไม่สามารถรับการรักษาภายใต้โครงการศึกษาวิจัยได้จะแนะนำให้รับการรักษาเชิงสหสาขาอันประกอบไปด้วยการผ่าตัดตามด้วยการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลังและยาเคมีบำบัดเสริม (Grade 1B) ซึ่งในปัจจุบันถือว่าการรักษาโดยอาศัยพื้นฐานจาก งานวิจัยของ Children's Oncology Group (Medulloblastoma trial) เป็นการรักษามาตรฐาน โดยมีรายละเอียดดังนี้ คือ ภายหลังการผ่าตัดแบบ gross total resection แล้วผู้ป่วยจะได้รับการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลังในปริมาณรังสีรักษา 23.4 Gy ตามด้วยการให้รังสีรักษา boost ที่บริเวณ tumor bed อีก 32.4 Gy แล้วจึงให้ยาเคมีบำบัด cisplatin, vincristine ร่วมกับ cyclophosphamide หรือ CCNU จำนวน 8 cycles

II. กรณีผู้ป่วยโรค medulloblastoma ในเด็กเล็กหรืออยู่ในวัยทารก สำหรับผู้ป่วยโรค medulloblastoma ที่มีอายุต่ำกว่า 3 ปีนั้น ถือว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดความบกพร่องของระบบประสาทและสมอง ภายหลังการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลัง ข้อแนะนำเชิงปฏิบัติในการรักษาสำหรับผู้ป่วยในกลุ่มอายุนี้ ที่เป็นที่ยอมรับ คือการให้ยาเคมีบำบัด เพื่อหวังผลในการยืดระยะเวลาของการเริ่มฉายรังสีรักษาออกไป หรือเพื่อหลีกเลี่ยงการใช้รังสีรักษาในบริเวณสมองและไขสันหลังในผู้ป่วยวัยนี้ (Grade 1B)

III. กรณีโรค medulloblastoma อยู่ในระยะ advanced-stage ที่ไม่สามารถผ่าตัดออกได้ การรักษาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma ที่มีโรคแพร่กระจาย ไม่สามารถผ่าตัดออกได้หรือมีโรคกลับเป็นซ้ำ แท้จริงแล้วก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด หากเป็นไปได้ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการรักษาภายใต้โครงการศึกษาวิจัย แต่ในกรณีที่ไม่มีโครงการศึกษาวิจัยรองรับจะแนะนำให้รักษาด้วยการฉายรังสีรักษาบริเวณสมองและไขสันหลัง ตามด้วยยาเคมีบำบัด (Grade 2B)

IV. กรณีผู้ป่วยโรค medulloblastoma ในผู้ใหญ่ ประสบการณ์ทางคลินิกในการรักษาโรค medulloblastoma ในผู้ใหญ่มีอยู่ค่อนข้างจำกัด แนวทางในการรักษาจะอาศัยรูปแบบของการรักษาโรค medulloblastoma ในเด็ก

a) กรณีผู้ป่วยโรค medulloblastoma ในผู้ใหญ่ที่มีความเสี่ยงระดับปานกลาง (average risk) ซึ่งหมายถึง โรคในระยะ T1-3a, M0 และปราศจากรอยโรคหลงเหลืออยู่ภายหลังการผ่าตัดจะแนะนำให้รักษาด้วยการฉายรังสีรักษาบริเวณสมองและไขสันหลังในปริมาณรังสี 23.4 Gy แล้วตามด้วยการ boost รังสีรักษาที่บริเวณ tumor bed ให้ได้ปริมาณรังสีรักษารวม 55.8 Gy ที่บริเวณที่เคยมีก้อนเนื้องอกอยู่ แล้วจึงให้ยาเคมีบำบัดเสริม (Grade 2B)
b) กรณีผู้ป่วยโรค medulloblastoma ในผู้ใหญ่ที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) ซึ่งหมายถึง โรคในระยะ T3b-4 และ M4 หรือมี residual tumor เหลืออยู่หลังการผ่าตัดจะแนะนำให้รักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดตามด้วยการฉายรังสีรักษาบริเวณสมองและไขสันหลัง (Grade 2B) ในกรณีที่มีโรคในระยะ M1, M2 หรือ M3 เมื่อแรกรับ นอกจากจะให้การรักษาดังได้กล่าวไปข้างต้นนี้แล้ว ยังมีข้อบ่งชี้ในการให้ maintenance chemotherapy ต่ออีกด้วย

แนวโน้มของแนวปฏิบัติในอนาคต

เนื่องจากเหตุผลของความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงที่อันตรายต่อระบบประสาทและสมองจากรังสีรักษาที่สัมพันธ์กับปริมาณของรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ จากรายงานผลการศึกษาต่างๆ ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

ในปัจจุบันกำลังมีการศึกษาวิจัยโดยกลุ่ม Children Oncology Group (COG) ด้วยวิธีการสุ่มแยกผู้ป่วยโรค medulloblastoma ที่มีอายุระหว่าง 3-7 ปี หลังจากได้รับการผ่าตัดให้รับการฉายรังสีบริเวณสมองและไขสันหลัง โดยกลุ่มแรกให้ปริมาณรังสี 18 Gy และกลุ่มที่สองให้ปริมาณรังสี 23.4 Gy ซึ่งเป็นปริมาณรังสีรักษามาตรฐาน ส่วนผู้ป่วยเด็กที่มีอายุมากกว่า 7 ปี ยังคงให้รับปริมาณรังสีรักษา23.4 Gy เช่นเดิม แล้วหลังจากนั้นผู้ป่วยทุกรายรวมกันโดยไม่แยกอายุจะถูกสุ่มแยกอีกครั้งให้รับรังสีรักษาเพื่อ boost โดยกลุ่มที่หนึ่งจะให้รังสีรักษา boost ที่บริเวณ posterior fossa ทั้งหมด และกลุ่มที่สองจะให้รังสีรักษา boost จำกัดอยู่เฉพาะที่บริเวณที่เคยมีเนื้องอกอยู่เดิม (tumor bed) โดยที่ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับปริมาณรังสีรักษารวมบริเวณตำแหน่ง ที่ boost เป็น 54 Gy และแน่นอนว่าภายหลังจากการฉายรังสีเสร็จสิ้นผู้ป่วยก็จะได้รับยาเคมีบำบัดเสริมมาตรฐานเช่นเดียวกัน การศึกษาครั้งนี้มีเป้าหมายในการเปรียบเทียบทั้งในด้านอัตราการรอดชีวิต รวมทั้งผลข้างเคียงต่างๆ จากการฉายรังสี ซึ่งน่าจะช่วยให้คำตอบได้ว่าสามารถลดปริมาณรังสีรักษาในการฉายแสงบริเวณสมองและไขสันหลังในผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma จาก 23.4 Gy ลงเหลือ 18 Gy ในผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 7 ปี ได้โดยประสิทธิภาพของการรักษาไม่ลดลงได้หรือไม่ และช่วยตอบคำถามด้วยว่าปริมาตรของสมองที่ได้รับการ boost นั้นจำเป็นหรือไม่ที่จะต้อง boost ส่วนของ posterior fossa ทั้งหมด เราสามารถ boost เฉพาะส่วนของ tumor bed เดิมได้หรือไม่ โดยที่อัตราการควบคุมโรคเฉพาะที่ไม่ลดลง อย่างไรก็ตามความเห็นของผู้เชี่ยวชาญยังคงแนะนำว่า หากเป็นไปได้ผู้ป่วยเด็กโรค medulloblastoma ทุกรายควรได้รับการรักษาภายใต้โครงการศึกษาวิจัย

REFERENCES

1. Chang, CH, Housepian, EM, Herbert, C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. Radiology 1969; 93:1351.
2. Deutsch, M, Laurent, JP, Cohen, ME. Myelography for staging medulloblastoma. Cancer 1985; 56:1763.
3. Flannery, AM, Tomita, T, Radkowski, M, McLone, DG. Medulloblastomas in childhood: postsurgical evaluation with myelography and cerebrospinal fluid cytology. J Neurooncol 1990; 8:149.
4. O'Reilly, G, Hayward, RD, Harkness, WF. Myelography in the assessment of children with medulloblastoma. Br J Neurosurg 1993; 7:183.
5. Zeltzer, PM, Boyett, JM, Finlay, JL, 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.
6. Jenkin, D, Al Shabanah, M, Al Shail, E, et al. Prognostic factors for medulloblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47:573.

7. Tabori, U, Sung, L, Hukin, J, et al. Medulloblastoma in the second decade of life: A specific group with respect to toxicity and management. Cancer 2005; 103:1874.
8. Kim, JY, Sutton, ME, Lu, DJ, et al. Activation of neurotrophin-3 receptor TrkC induces apoptosis of medulloblastomas. Cancer Res 1999; 59:711.
9. Grotzer, MA, Janss, AJ, Fung, K, et al. TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. J Clin Oncol 2000; 18:1027.
10. Segal, RA, Goumnerova, LC, Kwon, YK, et al. Expression of the neurotrophin receptor TrkC is linked to a favorable outcome in medulloblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1994; 91:12867.
11. Grotzer, MA, Hogarty, MD, Janss, AJ, et al. MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. Clin Cancer Res 2001; 7:2425.
12. Aldosari, N, Bigner, SH, Burger, PC, et al. MYCC and MYCN oncogene amplification in medulloblastoma. A fluorescence in situ hybridization study on paraffin sections from the Children's Oncology Group. Arch Pathol Lab Med 2002; 126:540.
13. Gilbertson, R, Wickramasinghe, C, Hernan, R, et al. Clinical and molecular stratification of disease risk in medulloblastoma. Br J cancer 2001; 85:705.
14. Gajjar, A, Hernan, R, Kocak, M, et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. J Clin Oncol 2004; 22:984.
15. Pomeroy, SL, Tamayo, P, Gaasenbeek, M, et al. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. Nature 2002; 415:436.
16. Fernandez-Teijeiro, A, Betensky, RA, Sturla, LM, et al. Combining gene expression profiles and clinical parameters for risk stratification in medulloblastomas. J Clin Oncol 2004; 22:994.
17. Liu, R, Wang, X, Chen, GY, et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. N Engl J Med 2007; 356:217.
18. Raimondi, AJ, Tomita, T. Medulloblastoma in childhood. Acta Neurochir (Wien) 1979; 50:127.
19. Park, TS, Hoffman, HJ, Hendrick, EB, et al. Medulloblastoma: clinical presentation and management. Experience at the Hospital for Sick Children, Toronto, 1950-1980. J Neurosurg 1983; 58:543.
20. Berry, MP, Jenkin, RD, Keen, CW, et al. Radiation treatment for medulloblastoma. A 21-year review. J Neurosurg 1981; 55:43.
21. Hughes, EN, Shillito, J, Sallan, SE, et al. Medulloblastoma at the Joint Center for Radiation Therapy between 1968 and 1984. The influence of radiation dose on the patterns of failure and survival. Cancer 1988; 61:1992.

22. del Charco, JO, Bolek, TW, McCollough, WM, et al. Medulloblastoma: time-dose relationship based on a 30-year review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42:147.
23. Tarbell, NJ, Loeffler, JS, Silver, B, et al. The change in patterns of relapse in medulloblastoma. Cancer 1991; 68:1600.
24. Taylor, RE, Bailey, CC, Robinson, K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy 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.
25. Fukunaga-Johnson, N, Lee, JH, Sandler, HM, et al. Patterns of failure following treatment for medulloblastoma: is it necessary to treat the entire posterior fossa?. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42:143.
26. Wolden, SL, Dunkel, IJ, Souweidane, MM, et al. Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. J Clin Oncol 2003; 21:3079.
27. St Clair, WH, Adams, JA, Bues, M, 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.
28. Yuh, GE, Loredo, LN, Yonemoto, LT, et al. Reducing toxicity from craniospinal irradiation: using proton beams to treat medulloblastoma in young children. Cancer J 2004; 10:386.
29. Huang, E, Teh, BS, Strother, DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:599.
30. Narayana, A, Jeswani, S, Paulino, AC. The cranial-spinal junction in medulloblastoma: does it matter?. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44:81.
31. Thomas, PR, Deutsch, M, Kepner, JL, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. J Clin Oncol 2000; 18:3004.
32. Jenkin, D, Danjoux, C, Greenberg, M. Subsequent quality of life for children irradiated for a brain tumor before age four years. Med Pediatr Oncol 1998; 31:506.
33. Goldwein, JW, Radcliffe, J, Johnson, J, et al. Updated results of a pilot study of low dose craniospinal irradiation plus chemotherapy for children under five with cerebellar primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 34:899.
34. Xu, W, Janss, A, Packer, RJ, et al. Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy. Neuro-oncol 2004; 6:113.

35. Duffner, PK, Krischer, JP, Horowitz, ME, et al. Second malignancies in young children with primary brain tumors following treatment with prolonged postoperative chemotherapy and delayed irradiation: a Pediatric Oncology Group study [see comments]. Ann Neurol 1998; 44:313.
36. Bull, KS, Spoudeas, HA, Yadegarfar, G, Kennedy, CR. Reduction of health status 7 years after addition of chemotherapy to craniospinal irradiation for medulloblastoma: a follow-up study in PNET 3 trial survivors on behalf of the CCLG (formerly UKCCSG). J Clin Oncol 2007; 25:4239.
37. Laughton, SJ, Merchant, TE, Sklar, CA, et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. J Clin Oncol 2008; 26:1112.
38. Garwicz, S, Anderson, H, Olsen, JH, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. Int J Cancer 2000; 88:672.
39. Stavrou, T, Bromley, CM, Nicholson, HS, et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23:431.
40. Neglia, JP, Friedman, DL, Yasui, Y, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. J Natl Cancer Inst 2001; 93:618.
41. Devarahally, SR, Severson, RK, Chuba, P, et al. Second malignant neoplasms after primary central nervous system malignancies of childhood and adolescence. Pediatr Hematol Oncol 2003; 20:617.
42. Wisoff, JH, Epstein, FJ. Pseudobulbar palsy after posterior fossa operation in children. Neurosurgery 1984; 15:707.
43. Rekate, HL, Grubb, RL, Aram, DM, et al. Muteness of cerebellar origin. Arch Neurol 1985; 42:697.
44. Janssen, G, Messing-Junger, AM, Engelbrecht, V, et al. Cerebellar mutism syndrome. Klin Padiatr 1998; 210:243.
45. Siffert, J, Poussaint, TY, Goumnerova, LC, et al. Neurological dysfunction associated with postoperative cerebellar mutism. J Neurooncol 2000; 48:75.