

Thai J Neurological Surg 2026: 17(2): 129-140

บทความปริทัศน์/Review Article

ความก้าวหน้าในการรักษา Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG): กลยุทธ์และนวัตกรรมใหม่

สุวิชาญ ภิบาลวงศ์, จิระพร อมรณี

หน่วยประสาทศัลยศาสตร์ ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) เป็นเนื้องอกสมองในเด็กที่มีความรุนแรงสูงและมีพยากรณ์โรคไม่ดี แม้ว่าความก้าวหน้าทางชีววิทยาระดับโมเลกุลจะช่วยให้เข้าใจกลไกการเกิดโรคมมากขึ้น แต่ยังไม่มียาที่สามารถทำให้หายขาดได้ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนองค์ความรู้ปัจจุบันเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดระดับโมเลกุล การวินิจฉัย การรักษามาตรฐาน และแนวทางการรักษาใหม่ของ DIPG โดยพบว่าความผิดปกติของ H3K27 ได้แก่ H3.3K27M, H3.1K27M และ EZHIP ร่วมกับการกลายพันธุ์ของ TP53, PDGFRA และ ACVR1 มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรค และการต่อการรักษา การตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้ายังคงเป็นเครื่องมือหลักในการวินิจฉัย ขณะที่การตัดชิ้นเนื้อแบบ stereotactic biopsy มีบทบาทเพิ่มขึ้นในการวิเคราะห์ระดับโมเลกุล การฉายรังสียังคงเป็นการรักษามาตรฐาน แต่ประโยชน์ของยา temozolomide ต่อการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตยังมีจำกัด ปัจจุบันมีการพัฒนาแนวทางการรักษาใหม่ ได้แก่ CAR-T cell therapy, oncolytic virotherapy, วัคซีน SurVaxM และ immune checkpoint inhibitors ซึ่งให้ผลเบื้องต้นที่น่าสนใจ อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกและการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และพัฒนาการรักษาแบบจำเพาะที่สามารถเพิ่มผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วย DIPG ในอนาคต

คำสำคัญ: diffuse intrinsic pontine glioma, diffuse midline glioma, H3K27 alteration, CAR-T cell therapy, oncolytic virotherapy, immunotherapy

Received: February 3, 2026 | Revised: July 10, 2026 | Accepted: July 12, 2026

*Corresponding Author: Suvichan Phibalwong

Email: suvichan16@gmail.com

Thai J Neurological Surg 2026: 17(2): 129-140

บทความปริทัศน์/Review Article

Advancement in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) treatment: Emerging strategies and innovations

Suvichan Phibalwong, Jiraporn Amornfa

*Division of Neurosurgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

Abstract

Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG), currently classified within diffuse pediatric-type high-grade gliomas, is one of the most aggressive pediatric brain tumors and is associated with an extremely poor prognosis despite advances in neuro-oncology. This review summarizes current knowledge regarding the molecular pathogenesis, diagnosis, standard treatment, and emerging therapeutic strategies for DIPG. Recent molecular studies have identified H3K27 alterations, including H3.3K27M, H3.1K27M, and EZHIP, together with abnormalities in TP53, PDGFRA, and ACVR1, as key drivers of tumor development and treatment resistance. Magnetic resonance imaging remains the cornerstone of diagnosis, while stereotactic biopsy has become increasingly important for molecular characterization and treatment planning. Radiotherapy remains the standard treatment, providing temporary clinical improvement, whereas the survival benefit of temozolomide remains limited. Novel therapeutic approaches, including chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, oncolytic virotherapy, survivin peptide vaccination (SurVaxM), and immune checkpoint inhibitors, have demonstrated encouraging preliminary results in early-phase studies. Although these emerging therapies offer promising opportunities for improving outcomes, further translational research and well-designed clinical trials are required to establish their long-term efficacy and safety and to develop more effective personalized treatment strategies for patients with DIPG.

Keywords: Cerebral hyperperfusion syndrome; STA-MCA bypass, Direct bypass; Moyamoya disease; Intracranial Internal carotid artery stenosis

Received: February 3, 2026 | Revised: July 10, 2026 | Accepted: July 12, 2026

*Corresponding Author: **Suvichan Phibalwong**

Email: suvichan16@gmail.com

บทนำ

Diffuse intrinsic pontine gliomas (DIPG) เป็นเนื้องอกสมองชนิดรุนแรงที่มักพบในเด็ก ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม Diffuse midline glioma ที่มีต้นกำเนิดมาจากสมองส่วน Pons ซึ่งมีหน้าที่สำคัญต่อระบบการหายใจ อัตราการเต้นของหัวใจ และทักษะการเคลื่อนไหวพื้นฐาน DIPG คิดเป็นประมาณ 10-15% ของเนื้องอกในสมองของเด็กทั้งหมด และพบได้ในเด็กมากกว่ากลุ่มวัยอื่น โดยอุบัติการณ์การเกิดโรคอยู่ที่ประมาณ 1.78 ต่อประชากรเด็ก 100,000 คนต่อปี¹ อาการแสดงของ DIPG มักปรากฏด้วยกลุ่มอาการที่สัมพันธ์กับตำแหน่งของเนื้องอกบริเวณสมองส่วน Pons ได้แก่อาการของเส้นประสาทสมองที่ผิดปกติ (Cranial neuropathies) อาการผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (Long tract signs) และภาวะเสียสมดุลของการเคลื่อนไหว (Ataxia)² ซึ่งอาการอื่น ๆ ที่อาจพบได้ร่วมกันเช่น ปวดศีรษะ (35%), คลื่นไส้อาเจียน (27%), กลืนลำบาก (25%), พูดลำบาก (23%) และใบหน้าเบี้ยวครึ่งซีก (22%)¹ ในขณะที่ได้รับการวินิจฉัย ผู้ป่วยมักจะแสดงอาการแย่ลงเร็ว เนื่องจากเนื้องอกได้แพร่กระจายเข้าไปในเนื้อเยื่อรอบข้างอย่างรวดเร็ว

ในปัจจุบันแม้จะมีความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็ง แต่ DIPG ยังคงเป็นหนึ่งในมะเร็งที่มีความท้าทายที่สุดในการรักษา โดยมีอายุเฉลี่ยในการรอดชีวิตน้อยกว่า 12 เดือน³ และมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีนัก โดยการรอดชีวิตที่ไม่มีการลุกลามของโรค (Progression-Free Survival - PFS) ที่ 6 เดือน อยู่ที่ 64% และมีเพียง 11% ของผู้ป่วยที่สามารถมีชีวิตอยู่ได้เกิน 2 ปี³ ปัจจุบันได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดโรค DIPG พบว่าเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมและโมเลกุลที่เฉพาะเจาะจง รวมถึงการกลายพันธุ์ของยีน H3.3K27M และ H3.1K27M⁴ การกลายพันธุ์เหล่านี้มีบทบาทสำคัญต่อพฤติกรรมของเนื้องอกและการพยากรณ์โรคของผู้ป่วย โดยการกลายพันธุ์ของยีน H3.3K27M มักสัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตที่สั้นลง⁴ และนอกจากนี้ยังพบว่ามียีนอื่น ๆ ที่มีบทบาทต่อการเกิด DIPG เช่น TP53, PDGFRA และ ACVR1 ซึ่งส่งผลต่อการเจริญเติบโตของเนื้องอกและการดื้อยาเคมีบำบัด⁴

พยาธิกำเนิดและกลไกการเกิดโรค

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิคในการผ่าตัดเพื่อให้ได้ชิ้นเนื้อมาประกอบการวินิจฉัยโรค นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโดยการชันสูตรชันเนื้องอกจากผู้ป่วย DIPG จึงทำให้ปัจจุบันมีองค์ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับตัวโรคมมากขึ้น² ซึ่งในอดีตเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคของ DIPG มาตั้งแต่ปี 2012 และได้เริ่มมีการจัดแบ่งกลุ่มตาม WHO Classification of CNS Tumor ในปี 2016 เข้าไปในกลุ่ม Diffuse midline glioma, H3K27M mutation และยังมีการแบ่งกลุ่มย่อยเป็นกลุ่ม Adult-type และ Pediatric-type ตั้งในปัจจุบันอันเนื่องมาจากการศึกษาระดับ Epigenetic ยังไม่ละเอียดพอ และในปัจจุบันได้มีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค และการเปลี่ยนแปลงระดับยีนที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างโปรตีนระดับโมเลกุล⁵ ซึ่งล่าสุดในปี 2021 องค์การอนามัยโลกได้มีการจัดกลุ่ม Diffuse midline glioma เข้าไปอยู่ในกลุ่ม H3 K27M-altered แทนที่ H3 K27M-mutation⁵ และ DIPG ถูกจัดเข้าไปในกลุ่ม Diffuse pediatric-type high-grade glioma โดยจะแบ่งกลุ่มย่อยตามลักษณะของยีนที่สร้างโปรตีน Histone mutation

สำหรับโรคกลุ่ม Diffuse midline glioma เกิดจากการที่มียีน H3K27M alteration ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มย่อยคือ H3.3 และ H3.1 โดย DIPG ส่วนใหญ่จะเป็น H3.3K27M mutation พบประมาณ 63%⁴ และยังเกี่ยวข้องกับอายุการรอดชีวิตที่สั้นลง (อายุเฉลี่ยในการรอดชีวิต 11 เดือน) ในทางตรงกันข้ามการกลายพันธุ์ของ H3.1K27M ที่พบในบริเวณ Pons มีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ดีขึ้น (อายุเฉลี่ยในการรอดชีวิต 15 เดือน)⁴ แต่ก็ยังมีส่วนน้อยที่ไม่ได้เกิดจาก H3K27M mutation แต่เกิดจาก EZHIP mutation ซึ่งมีกลไกที่ทำให้เกิดการสร้างโปรตีน Histone ที่ผิดปกติเหมือนกับ H3K27M mutation โดยในภาวะปกติ การสร้างโปรตีน Histone จะอาศัยการทำงานของโปรตีนระดับ Epigenetic ที่มีชื่อว่า PRC2 (Polycomb Repressor Complex 2) ซึ่งจะมีส่วนประกอบย่อยหลัก ๆ คือ EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2) โดย PRC2 จะไปทำให้เกิดการสร้างโปรตีน Histone เรียกว่า ภาวะ Trimethylation ที่ตำแหน่ง Lysine 27 แล้วจะได้เซลล์ที่ปกติ⁵ เมื่อมี H3K27M mutation จะเข้าไป

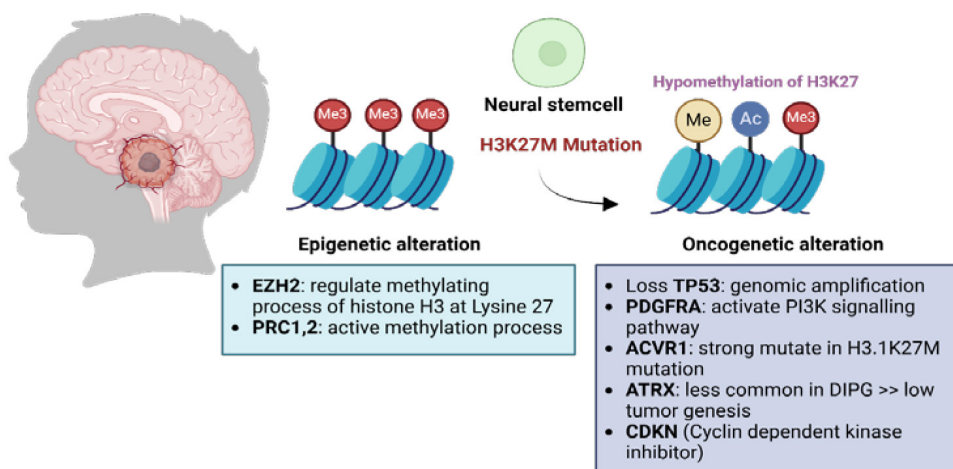
ยับยั้งการเกิด Trimethylation ซึ่งการสะสมของ H3K27M hypomethylation เป็นผลทำให้เซลล์สูญเสียความสามารถในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ (Differentiation ability) และเพิ่มความสามารถในการแบ่งเซลล์ (Proliferation potential) ซึ่งส่งผลทำให้เกิดเป็นเนื้อร้ายได้ (high-grade tumor)^{2,5} มากไปกว่านั้น เนื่องจาก PRC2 มีส่วนประกอบหลักเป็น EZH2 ซึ่งการเกิด EZHIP mutation จึงสามารถทำให้ไปยับยั้งการเกิด Trimethylation ได้เหมือนกับ H3K27M mutation ได้เช่นกัน จึงเป็นเหตุผลว่า DIPG ไม่ได้เกิดจาก H3.3K27M mutation ได้เพียงอย่างเดียว

การเกิด H3K27M mutation เป็นผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของยีนที่ทำให้เกิดเซลล์มะเร็งได้ดังนี้ การกลายพันธุ์ของ TP53 ทำให้เซลล์สูญเสียการควบคุมวัฏจักรของการแบ่งเซลล์, การเพิ่มจำนวนของ PDGFRA จะกระตุ้นเส้นทางส่งสัญญาณ PI3K ที่ช่วยเพิ่มการเจริญเติบโตของเซลล์และเนื้องอก, การกลายพันธุ์ของ ACVR1 มักพบร่วมกับการกลายพันธุ์ของ H3.1K27M ส่งผลต่อเส้นทางสัญญาณโปรตีน BMP (bone morphogenetic protein) ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ใน, PI3K/AKT/mTOR pathway มีผลทำสนับสนุนการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง, การกลายพันธุ์ของ ATRX พบได้น้อยใน DIPG แต่มีบทบาทในกระบวนการปรับโครงสร้างโครมาติน ซึ่งจะส่งผลให้เกิดความหลากหลายในเนื้องอก, การเปลี่ยนแปลงในกลุ่มยีน CDKN ซึ่งเป็นตัวควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์² และอีกทั้งยังพบว่ามีการกลายพันธุ์ของ BRAF

V600E แม้จะพบได้น้อย แต่มีความเกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ที่ดีขึ้นและเป็นเป้าหมายที่มีศักยภาพสำหรับการรักษาแบบเฉพาะเจาะจง⁴

การวินิจฉัย

การวินิจฉัย DIPG อาศัยการประเมินอาการทางคลินิกและทางรังสีวิทยาเป็นหลัก เนื่องจากเนื้องอกชนิดนี้มีตำแหน่งเฉพาะในบริเวณ Pons ดังนั้นอาการที่มักพบได้ เช่น อาการของเส้นประสาทสมองที่ผิดปกติ (Cranial neuropathies) อาการผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลาง (Long tract signs) และภาวะเสียสมดุลของการเคลื่อนไหว (Ataxia)² โดยระยะเวลาการดำเนินโรคมักสั้น (ประมาณ 3-6 เดือน)⁶ ร่วมกับลักษณะของ MRI คือ เนื้องอกที่มีจุดศูนย์กลางอยู่ที่สมองส่วน Pons, เนื้องอกครอบคลุมมากกว่า 50% ของ Pons ทำให้มีการขยายตัวของ Pons พบลักษณะ Hypointensity ใน T1 และ Hyperintensity ใน T2⁷ ในกรณีฉีดสารทึบรังสีอาจพบ Gadolinium enhancement ได้เล็กน้อยหรืออาจไม่พบ ซึ่งช่วยให้สามารถแยกแยะจากเนื้องอกก้านสมองชนิดอื่นที่มักมี enhancement ได้มากกว่า, Basilar artery อาจถูกล้อมรอบด้วยเนื้อสมองส่วน Pons ที่โตขึ้น^{2,7} ซึ่งจากลักษณะ MRI เบื้องต้นดังที่กล่าวมา เป็นลักษณะที่สนับสนุนการวินิจฉัย DIPG และสามารถพิจารณาให้การรักษาโดยการสันนิษฐานได้ (Presumptive treatment) ในกรณีที่ไม่มีผลชิ้นเนื้อ⁸



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดโรค DIPG และยีนที่เกี่ยวข้อง

(Created with BioRender.com)

แม้การตรวจด้วย MRI ในบางกรณีสามารถใช้วินิจฉัย DIPG ได้ แต่การตรวจชิ้นเนื้อในบางกรณีเพื่อยืนยันการวินิจฉัย และตรวจหาข้อมูลเพิ่มเติมระดับโมเลกุล การตรวจชิ้นเนื้อของเนื้องอกที่ก้านสมอง โดยเฉพาะ DIPG ต้องทำด้วยความระมัดระวังเนื่องจากความเสี่ยงที่จะเกิดผลเสียตามมาได้ แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน การผ่าตัดเก็บชิ้นเนื้อ แบบ Stereotactic biopsy สามารถช่วยเพิ่มความแม่นยำ และลดโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

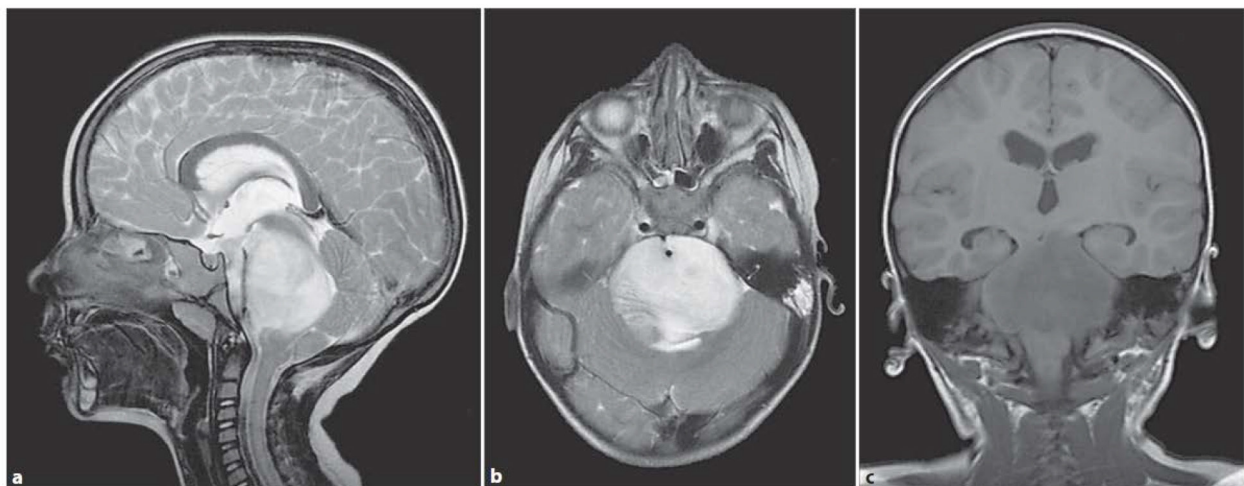
จากการศึกษาพบว่า Stereotactic biopsy สำหรับ DIPG มีอัตราการภาวะแทรกซ้อนต่ำ⁹ โดยมีอัตราการเจ็บป่วยอยู่ที่ 0.6% และอัตราการเสียชีวิตที่ 0.6%¹⁰ นอกจากนี้การศึกษาแบบ Meta-analysis ในปี 2023 รายงานว่าอัตราการภาวะแทรกซ้อนอยู่ที่ประมาณ 13.02% โดยภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ Cranial nerve palsy (โดยเฉพาะ CN VII พบได้ 4.2%) และเลือดออกระหว่างหรือหลังการผ่าตัดพบได้ 3.6%¹¹ และจากข้อมูลที่เปรียบเทียบการผ่าตัดระหว่างเทคนิค Transfrontal และ Transcerebellar พบว่าไม่มี ความแตกต่างในด้านผลลัพธ์ในเชิงสถิติในด้านอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อน¹⁰

การรักษาในปัจจุบัน

แนวทางการรักษามาตรฐานในปัจจุบันสำหรับ DIPG คือ การให้ยา Temozolomide ซึ่งเป็นกลุ่ม Chemotherapy

ร่วมกับการฉายรังสี 54-60 Gy โดยมีการแบ่งส่วนในการฉายรังสีมาตรฐาน (Conventional fractionation) วันละ 1.8-2.0 Gy, 5 วันต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 6 สัปดาห์^{5,6} ซึ่งมีจุดมุ่งหมายเพื่อลดอาการชั่วคราวและลดขนาดของเนื้องอก เพิ่มคุณภาพชีวิตในระยะสั้น งานวิจัยชี้ให้เห็นว่ารังสีบำบัดสามารถเพิ่มอายุเฉลี่ยในการรอดชีวิตได้ประมาณ 9-12 เดือน แต่ไม่สามารถรักษาได้หายขาดได้ ในส่วนการผ่าตัดเพื่อตัดเนื้องอกอาจเป็นไปได้ยาก เนื่องจากตำแหน่งของเนื้องอกที่อยู่บริเวณก้านสมอง และธรรมชาติของเนื้องอกที่แพร่กระจายเข้าไปในเนื้อสมอง⁶

Temozolomide (TMZ) มีการศึกษาอย่างกว้างขวางในแง่การรักษา Glioblastoma ซึ่งเป็นเนื้องอกในสมองที่มีความรุนแรง และได้มีใช้ในการรักษา DIPG เนื่องจากมีผลการรักษาออกฤทธิ์ต่อเซลล์ Glioma โดย Temozolomide ทำงานโดยการเติมหมู่เมทิลลงใน DNA นำไปสู่การตายของเซลล์เนื้องอกผ่านกระบวนการ Apoptosis และการหยุดวงจรเซลล์ อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของ TMZ ใน DIPG โดยเฉพาะยังเป็นที่ถกเถียงกันเนื่องจาก มีการศึกษา Meta-analysis ในปี 2017³ เกี่ยวกับการใช้ TMZ โดยศึกษาถึงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย DIPG ที่ได้รับ TMZ พบว่าไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติในอัตราการรอดชีวิตโดยรวมระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับ TMZ เทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับ ดังนั้น แม้ว่า Temozolomide จะได้รับการอนุมัติให้เป็น



รูปที่ 2 แสดงลักษณะของ DIPG ใน MRI **a.** Sagittal-T2 แสดงลักษณะ Hyperintense signal ที่สมองส่วน Pons ร่วมกับการขยายตัวของ Pons, **b.** Axial-T2 พบลักษณะแทรกซึมเข้าไปในเนื้อสมองส่วน Pons, **c.** Coronal-T1 พบลักษณะ Hypointense signal ร่วมกับการกระจายตัวขึ้นไปที่สมองส่วน Midbrain⁷

First line สำหรับ Glioblastoma แต่บทบาทของมันใน DIPG ยังคงจำกัดและถูกใช้เป็นกรณีไป โดยไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิภาพ¹²

สำหรับข้อจำกัดของการรักษา DIPG โดยใช้ยาเคมีบำบัดสามารถอธิบายได้ด้วยปัจจัยหลายประการ¹³

- Blood-Brain Barrier เป็นตัวขัดขวางการผ่านของยาหลายชนิด รวมถึงยาเคมีบำบัดที่เข้าสู่สมอง ทำให้ประสิทธิภาพในการกำจัดเซลล์ DIPG ถูกจำกัด
- กลไกการต้านทานภายใน (Intrinsic Resistance Mechanisms) เซลล์ DIPG มี promotor MGMT ส่งผลให้ลดการ Methylation ส่งผลให้เซลล์สามารถซ่อมแซมความเสียหายของ DNA ที่เกิดจาก TMZ ได้ ซึ่งทำให้ประสิทธิภาพของยา TMZ ลดลง

ในแง่ของการฉายรังสี มีการทดลองแบบ RCT หลายการศึกษาเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของรูปแบบการฉายรังสีที่แตกต่างกัน

- Hypo-fractionated RT เทียบกับ Conventional RT : การทดลองที่เปรียบเทียบ Hypo-fractionated RT (39 Gy, 13 ครั้งใน 2.6 สัปดาห์) กับ Conventional RT โดยมีสมมติฐานว่าหากใช้รังสีปริมาณน้อยอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการฉายรังสีน้อยกว่า และการใช้รังสีปริมาณมากอาจได้ผลดีกว่า พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติในอัตราการรอดชีวิตโดยรวม โดยมีระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย 7.8 และ 9.5 เดือนตามลำดับ อย่างไรก็ตาม กลุ่ม Hypo-fractionated RT มีผลข้างเคียงน้อยกว่า ซึ่งแสดงให้เห็นว่าอาจเป็นทางเลือกที่เหมาะสมในกรณีที่ต้องการให้ลดผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นตามมา¹⁴

- Temozolomide (TMZ) ร่วมกับ RT: การทดลองอีกการศึกษาทดลองการใช้ Temozolomide ร่วมกับ RT พบว่าไม่ได้เพิ่มอัตราการรอดชีวิตโดยรวม และมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงจากยา Temozolomide ที่สูงขึ้น ดังนั้นการใช้ Temozolomide ร่วมกับ RT ยังไม่ได้แสดงประโยชน์ที่ชัดเจนสำหรับผู้ป่วย DIPG^{1,15}

กล่าวโดยสรุป แม้ว่าการรักษาแบบดั้งเดิม (เคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี) จะยังคงเป็น First line ในการรักษา DIPG ในปัจจุบัน แต่ประโยชน์ของการรักษายังคงจำกัดอยู่เพียงการบรรเทาอาการมากกว่าการรอดชีวิตในระยะยาวและการตอบสนองของการรักษาโดย Temozolomide ที่

ยังไม่มีหลักฐานชัดเจนในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ทำให้ในปัจจุบันมีการทดลองและศึกษาแนวทางการรักษาแบบใหม่ที่สามารถผ่าน BBB และจำเพาะเจาะจงกับลักษณะโมเลกุลเฉพาะของ DIPG

แนวทางการรักษาใหม่ของ DIPG

เนื่องจาก DIPG เป็นมะเร็งที่รักษายากและการรักษาในปัจจุบันยังคงจำกัดอยู่เพียงการบรรเทาอาการ และยังมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำ ในปัจจุบันมีการศึกษากลยุทธ์ในการรักษาแบบใหม่หลายรูปแบบ โดยกลยุทธ์เหล่านี้มุ่งเน้นไปที่การรักษาแบบมุ่งเป้า และการปรับภูมิคุ้มกันที่เป็นนวัตกรรมใหม่เพื่อเอาชนะข้อจำกัดของการรักษาในปัจจุบัน

1. CAR-T cell Therapy (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy)

CAR-T cell คือ T lymphocyte ที่มีการกระตุ้นให้มีการแสดง receptor ที่เกิดจากการรวมตัวของ antibody ขนาดเล็กหลายๆสายมารวมกันเรียกว่า Chimeric antigen receptor ที่มีการส่งสัญญาณกระตุ้นการทำงานของ T cell ผ่าน CD3ζ chain ซึ่งกระตุ้นการเกิด CAR โดยใช้ viral vectors (retrovirus หรือ lentivirus) โดยปกติ T cell จะมีกระบวนการในการกำจัดเซลล์โดยการถูกกระตุ้นผ่าน MHC แต่ทว่าในเซลล์มะเร็งต่างๆโดยเฉพาะ DIPG จะมีการ down regulation MHC ทำให้สามารถหลบจากการทำงานของ T cell ได้ แต่เนื่องจาก CAR-T cell สามารถทำลายเซลล์มะเร็งโดยใช้วิธี MHC-independent antibody จึงสามารถจัดการกับเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹⁶

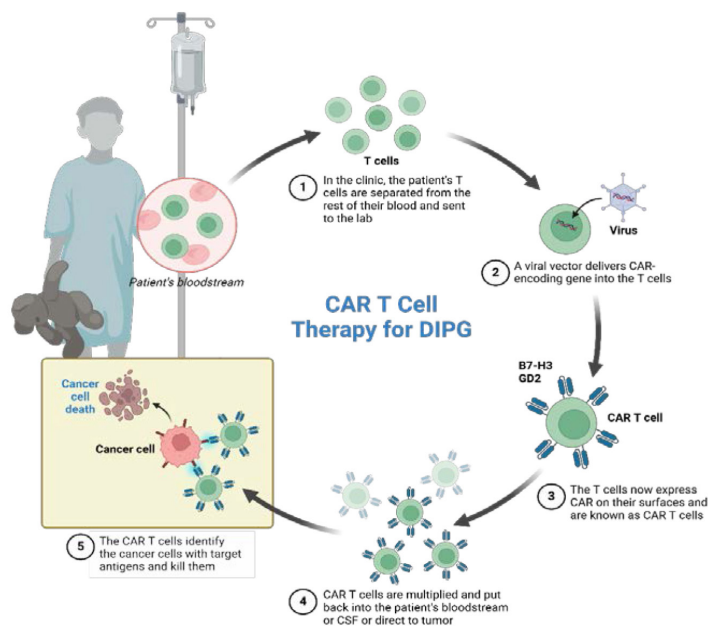
ปัจจุบัน CAR-T cell therapy เป็นแนวทางการรักษาแบบใหม่ที่มีการใช้ภูมิคุ้มกันในการรักษาโรคมะเร็ง โดยมีจุดเริ่มต้นจากการใช้รักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลุ่ม Chronic Lymphoid Leukemia โดยการศึกษาแรกที่แสดงถึงประสิทธิภาพการรักษาโดยวิธีนี้ถูกตีพิมพ์เมื่อปี 2011¹⁷ และหลังจากนั้นได้มีการพัฒนาเพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็งชนิดอื่นที่มี Cell-surface antigen จำเพาะที่สามารถเป็นเป้าหมายของการรักษาได้ ปัจจุบันมีการศึกษาพบว่า DIPG มีการแสดง Cell-surface antigen ที่จำเพาะนั่นก็คือ B7-H3 และ GD2¹⁸ ที่สามารถนำมาเป็นเป้าหมายของการรักษาโดย CAR-T cell ได้

ขั้นตอนการสร้างและกลไกการทำงานของ CAR-T cell (รูปที่ 3)

- ขั้นตอนที่ 1: การเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย และแยกเซลล์ T cell ออกโดยกระบวนการ Leukapheresis
- ขั้นตอนที่ 2: ดัดแปลงทางพันธุกรรม โดยการใส่ยีน CAR เพื่อให้ T cell แสดงโปรตีน Chimeric Antigen Receptor (CAR) ที่จำเพาะต่อ Cell-surface antigen โดยใช้ไวรัสประเภท Lentivirus หรือ Retrovirus¹⁶
 - โครงสร้างของ CAR: มีองค์ประกอบดังนี้ (รูปที่ 4)
 - ส่วนภายนอกเซลล์ (Extracellular domain): Antigen-Binding Domain (scFv) โดเมนนี้ได้มาจากส่วนของแอนติบอดีที่สามารถจำแนก Cell-surface antigen ได้อย่างจำเพาะเจาะจง โดยใน DIPG จะมีเป้าหมายเป็น Disialoganglioside (GD2) และ B7-H3 ซึ่งแสดงออกมากในเซลล์เนื้องอกแต่แสดงออกน้อยในเซลล์ปกติ¹⁸
 - Hinge และ Transmembrane Domain: โดเมนนี้ช่วยให้โครงสร้างมีความยืดหยุ่นและยึดตัวรับบริเวณเยื่อหุ้มของ T Cell
 - ส่วนส่งสัญญาณภายในเซลล์ (Intracellular Domain): CD28 หรือ 4-1BB เป็นส่วนกระตุ้นการทำงานของ T cell

◦ CAR-T cell ในรุ่นที่แรก เป็นลักษณะโครงสร้างพื้นฐานที่มีความสามารถในการกระตุ้น T cell หลังจากนั้นในรุ่นถัดมาได้มีการพัฒนาโดยการเติมส่วนกระตุ้นการทำงานเพิ่มเติม (Costimulatory domain) ยกตัวอย่างเช่น 41BB, CD28 หรือ OX40 เพื่อช่วยในการกระตุ้นการหลั่ง cytokine¹⁶

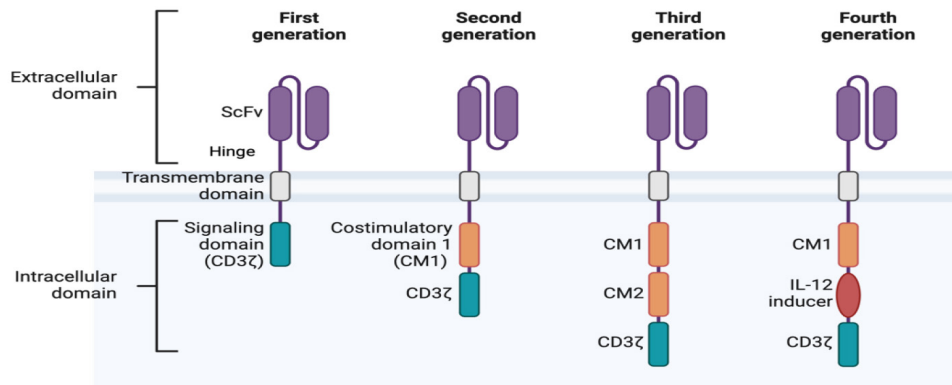
- ขั้นตอนที่ 3: การเพิ่มจำนวน T cell ที่ถูกดัดแปลง จะถูกเพิ่มจำนวนในห้องปฏิบัติการโดยใช้ cytokine เช่น IL-2 หรือ IL-7 เพื่อให้ได้จำนวนที่เพียงพอสำหรับการรักษา
- ขั้นตอนที่ 4: การเตรียมตัวผู้ป่วยและการฉีดกลับเข้าตัวผู้ป่วย โดยผู้ป่วยจะได้รับการลดเซลล์ภูมิคุ้มกันบางส่วน (Lymphodepletion) ด้วยยาเคมีบำบัด เช่น Cyclophosphamide และ Fludarabine เพื่อเพิ่มความสามารถในการทำงานของ CAR-T cell หลังจากนั้นจึงทำการฉีด CAR-T cell กลับเข้าตัวผู้ป่วย
- ขั้นตอนที่ 5: หลังจาก CAR-T cell เข้าสู่ร่างกาย ตัวรับ CAR จะจับกับ Cell-surface antigen ของ DIPG เช่น GD2 หรือ B7-H3 หลังจากนั้นจะมีการกระตุ้น T cell โดยการส่งสัญญาณผ่าน CD3ζ และ Costimulatory domain ทำให้ T cell ถูกกระตุ้นและหลั่ง cytokine ซึ่งเซลล์ DIPG จะเกิด apoptosis



รูปที่ 3 แสดงกระบวนการการสร้าง CAR-T cell

(Created with BioRender.com)

(Created with BioRender.com)



รูปที่ 4 แสดงโครงสร้างของ CAR-T cell

(scFv (Single-Chain Variable Fragment), ζ (Immunoglobulin Heavy Chain))

(Created with BioRender.com)

วิธีการให้ CAR-T cell

1. การให้ผ่านทางหลอดเลือดดำ (IV)

ในปัจจุบัน CAR-T cell therapy สำหรับมะเร็งเม็ดเลือด มักถูกฉีดทางหลอดเลือดดำ โดย CAR-T cell จะไหลเวียนในระบบไหลเวียนเลือดและมุ่งเป้าไปยังเซลล์มะเร็ง แต่อย่างไรก็ตาม การให้ CAR-T cell ผ่านทางหลอดเลือดดำในกรณีของเนื้องอกในสมอง เช่น DIPG มีข้อจำกัดเนื่องจากหลอดเลือดสมองมี Blood-Brain Barrier ซึ่งทำให้การเข้าถึงของยาสู่นเนื้องอกในสมองเข้าถึงได้น้อยมาก ปัจจุบันการให้ CAR-T cell ผ่านทาง IV ใน DIPG จึงไม่เป็นวิธีที่นิยม

2. การให้น้ำในโพรงสมอง

(Cerebrospinal fluid injection)

วิธีการนี้เป็นการส่ง CAR-T cell เข้าสู่ CSF โดยตรงผ่านช่องทางที่มีการเตรียมไว้ (Reservoir) ซึ่งช่วยให้ CAR-T cell กระจายตัวผ่านระบบ CSF ไปทั่วสมองและไขสันหลัง โดยข้อดีคือช่วยให้ CAR-T cell เข้าถึงบริเวณก้นสมองและโครงสร้างโดยรอบได้ดีขึ้นเพิ่มโอกาสในการสัมผัสกับเซลล์ DIPG ที่อาจกระจายตัวอยู่ในบริเวณต่าง ๆ ของสมอง¹⁹

3. การให้โดยตรงในเนื้องอก (Intarcerebrotumoral)

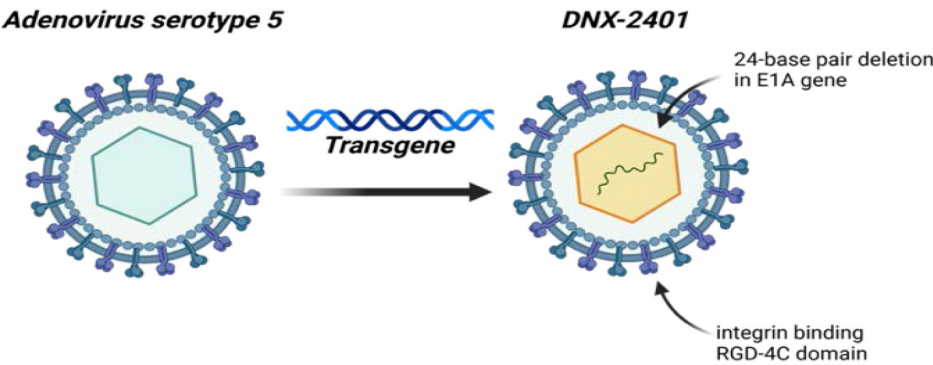
เป็นวิธีที่มีการฉีด CAR-T cell ตรงเข้าไปในเนื้องอกที่ Pons ซึ่งช่วยให้ CAR-T cell มีความเข้มข้นสูงในตำแหน่งเป้าหมายโดยตรง และหลีกเลี่ยง systemic effects เช่น Cytokine Release Syndrome (CRS)

ผลข้างเคียงของ CAR-T cell therapy

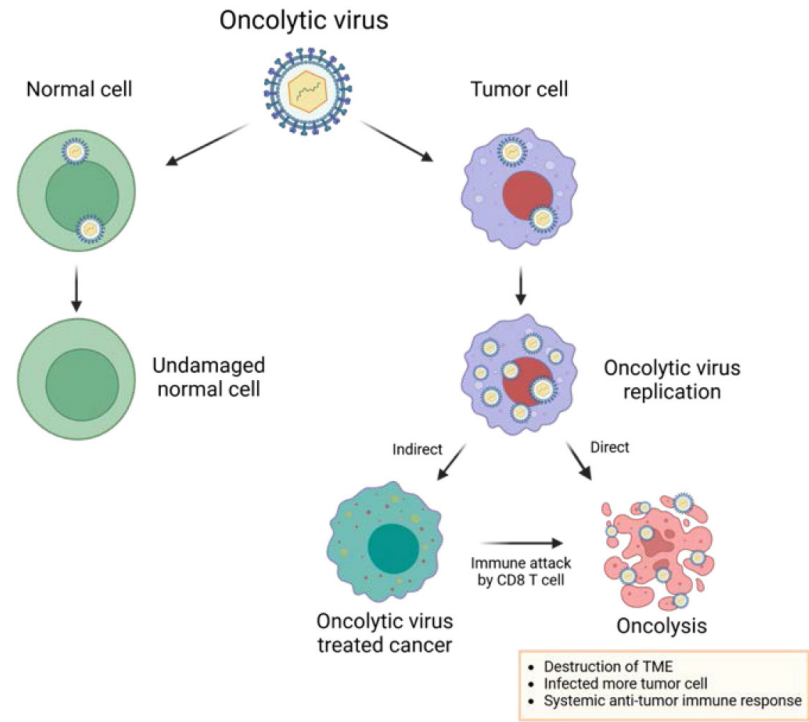
CAR-T cell therapy มีผลข้างเคียงสำคัญสองประการ¹⁶ ได้แก่ Cytokine Release Syndrome (CRS) และ CAR T-cell-Related Encephalopathy Syndrome (CRES) โดยอาการของ CRS ประกอบไปด้วย ไข้ ความดันโลหิตต่ำ และอวัยวะล้มเหลวเฉียบพลันหลายระบบ ในขณะที่ CRES จะมีอาการที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาททั่วด้วย เช่น อาการซึมสับสน ภาวะเพ้อ และบางครั้งอาจมีอาการชัก โดยใน CAR-T cell therapy ทั้ง GD2 และ B7H3 CAR T-cell มีความเสี่ยงของผลข้างเคียงที่คล้ายคลึงกัน ที่มุ่งเป้าไปที่ Cell-surface antigen ของ DIPG อาจกระตุ้นให้เกิดการอักเสบภายในเนื้อเยื่อสมอง ช่องน้ำไขสันหลัง และเยื่อหุ้มสมอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริเวณก้นสมอง ซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะน้ำคั่งในสมอง (Hydrocephalus) CRES มักแสดงอาการเป็นสองระยะ คือ ระยะแรกในช่วงห้าวันแรกของการบำบัดซึ่งมีอาการคล้าย CRS เช่น ไข้สูง และระยะที่สองอาจเกิดขึ้นในเวลาต่อมา ซึ่งมีผลกระทบต่อระบบประสาท เช่น อาการชักหรือสับสน การอักเสบอาจเพิ่มแรงดันในกะโหลกศีรษะซึ่งเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนที่ร้ายแรง เช่น Brain Herniation ตามมาได้

2. ไวรัสทำลายเซลล์มะเร็ง (Oncolytic Virotherapy)

Oncolytic virotherapy เป็นการใช้ไวรัสที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรมเพื่อให้สามารถโจมตีและทำลายเซลล์มะเร็งได้อย่างจำเพาะ ในขณะที่เนื้อเยื่อปกติไม่ถูกทำลาย ในกรณี



รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างของ Oncolytic virus (DNX-2401)
(Created with BioRender.com)

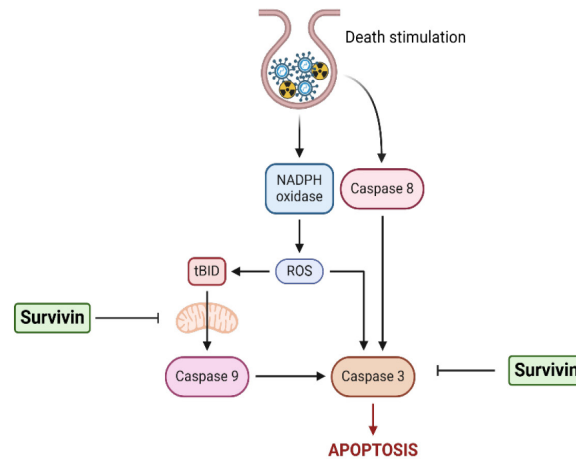


รูปที่ 6 แสดงกลไกการทำงานของ Oncolytic virus (DNX-2401)
(Created with BioRender.com)

ของ DIPG จะใช้ Adenovirus ที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรม ซึ่งมุ่งเป้าไปที่เซลล์ DIPG ผ่านโปรตีน E1A (รูปที่ 5) ซึ่งมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ Oncolytic virus และมีชื่อเรียกว่า DNX-2401 โดยหลังจากฉีด Oncolytic virus เข้าสู่ CSF ตัวไวรัสจะสามารถติดเชื้อในเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง และในเซลล์ปกติไวรัสจะไม่สามารถเพิ่มจำนวนและทำอันตรายต่อเซลล์ได้ ในทางกลับกันในเซลล์มะเร็ง ไวรัสจะมีการเพิ่มจำนวนและมีการทำลายเซลล์มะเร็งผ่านกระบวนการ apoptosis และยังกระตุ้นการทำงานของ Cytotoxic T-cell

มาช่วยในการทำลายเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ เมื่อเซลล์มะเร็งถูกทำลาย ไวรัสก็ยังสามารถแพร่กระจายไปติดเซลล์มะเร็งที่เหลือและทำลายเซลล์ได้ (รูปที่ 6)

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ DNX-2401 ที่ถูกฉีดผ่านสายสวนเข้าสู่ CSF ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีอายุการรอดชีวิตเฉลี่ย 17.8 เดือนโดยมีอัตราการรอดชีวิตโดยรวมที่ 18 เดือนถึง 50% อย่างไรก็ตาม ขนาดกลุ่มตัวอย่างยังมีขนาดเล็ก จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลลัพธ์เหล่านี้



รูปที่ 7 แสดงกลไกการทำงานของ Survivin ใน Caspase pathway
(Created with BioRender.com)

3. วัคซีน Survivin (SurVaxM)

Survivin เป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ในการยับยั้งการตายของเซลล์ (Apoptosis) ซึ่งสามารถพบได้เยอะในเซลล์มะเร็ง พบมากที่สุด ในมะเร็งเต้านม รวมถึง DIPG²⁰ โดย Survivin จะยับยั้งกระบวนการ Apoptosis ผ่าน Caspase pathway (รูปที่ 8) มากไปกว่านั้น Survivin ยังสัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคซ้ำ (recurrent rate) และการดื้อต่อยาเคมีบำบัดอีกด้วย²¹ วัคซีน Survivin (SurVaxM) เป็นการรักษาที่ใช้วัคซีนกระตุ้น Cytotoxic T-cell²¹ ให้โจมตีเซลล์ที่มีโปรตีน Survivin ซึ่งทำให้เกิด Apoptosis และช่วยลดการเติบโตของเนื้องอก

ปัจจุบันมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ SurVaxM ซึ่งเป็น Single center clinical trial phase 1 โดยได้ศึกษาในผู้ป่วย Glioma รวมถึง DIPG (N=9) ซึ่งได้รับ SurVaxM 500 μ g ทุก 2 สัปดาห์ ทั้งหมด 4 ครั้ง พบว่าอัตราการรอดชีวิตโดยรวมอยู่ที่ 86.6 สัปดาห์²¹ แต่อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องมีการศึกษาขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อประเมินประสิทธิภาพใน DIPG โดยเฉพาะต่อไป

4. Immune checkpoint inhibitors

Immune checkpoint inhibitors เป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่มุ่งเป้าไปยังโปรตีน ที่ปกติแล้วโปรตีนตัวนี้จะยับยั้งการทำงานของ T cell ดังนั้นผลจึงช่วยเสริมความสามารถของระบบภูมิคุ้มกันในการต่อสู้กับเซลล์มะเร็ง โดย PD-L1, PD-L2 และ CTLA-4 เป็นโปรตีนที่แสดงออกสูงในเนื้องอกหลายประเภทและยับยั้งการทำงานของ T cell ซึ่งในปัจจุบัน FDA ของสหรัฐอเมริกา ได้มีการอนุมัติให้ใช้ Immune

checkpoint inhibitor ได้แก่ Anti PD-1 (Pembrolizumab) และ Anti CTLA-4 (Ipilimumab) ในการรักษามะเร็ง แม้ว่ายาดังกล่าวจะประสบความสำเร็จในมะเร็งชนิดอื่น แต่การใช้งานใน DIPG ยังคงมีข้อจำกัด ปัจจุบันมีการศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่เนื้องอกในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งผลของการศึกษาไม่สามารถสรุปได้ว่า Immune checkpoint inhibitor สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้ ด้วยข้อจำกัดของงานวิจัย²²

สรุป (Conclusions)

Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) เป็นเนื้องอกสมองในเด็กที่มีความรุนแรงสูงและมีพยากรณ์โรคที่แย่ โดยปัจจุบันยังไม่มีแนวทางการรักษาที่สามารถหายขาดได้ ในปัจจุบันการรักษามาตรฐานคือการฉายรังสีร่วมกับยาเคมีบำบัด temozolomide ซึ่งให้ผลจำกัด เนื่องจากเซลล์มะเร็งมีการแสดง MGMT promoter ทำให้ดื้อต่อยา ปัจจุบันมีความพยายามในการพัฒนาแนวทางการรักษาใหม่ เช่น CAR-T cell therapy, oncolytic virotherapy, วัคซีน survivin (SurVaxM) และ immune checkpoint inhibitors ซึ่งมุ่งเน้นการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้จำเพาะต่อเซลล์ DIPG แม้ผลลัพธ์เบื้องต้นจากการศึกษาในปัจจุบันดูไปในทางที่ดี แต่ยังคงอยู่ในระยะเริ่มต้นและต้องการการทดลองทางคลินิกเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาว ทั้งนี้ การทำความเข้าใจกลไกระดับโมเลกุลของ DIPG อย่างลึกซึ้งจะมีบทบาทสำคัญในการพัฒนาการรักษาแบบจำเพาะเจาะจงในอนาคตต่อไป

References

1. Fonseca A, Afzal S, Bowes L, Crooks B, Larouche V, Jabado N, et al. Pontine gliomas: a 10-year population-based study: a report from the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium (CPBTC). *J Neurooncol*. 2020;149(1):45–54. doi:10.1007/s11060-020-03568-8.
2. Cohen KJ, Jabado N, Grill J. Diffuse intrinsic pontine gliomas—current management and new biologic insights. Is there a glimmer of hope? *Neuro Oncol*. 2017;19(8):1025–34. doi:10.1093/neuonc/nox021.
3. Hassan H, Pinches A, Picton SV, Phillips RS. Survival rates and prognostic predictors of high-grade brain stem gliomas in childhood: a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol*. 2017;135(1):13–20. doi:10.1007/s11060-017-2546-1.
4. Mackay A, Burford A, Carvalho D, Izquierdo E, Fazal-Salom J, Taylor KR, et al. Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell*. 2017;32(4):520–37.e5. doi:10.1016/j.ccell.2017.08.017.
5. Weisbrod LJ, Thiraviyam A, Vengoji R, Shonka N, Jain M, Ho W, et al. Diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG): a review of current and emerging treatment strategies. *Cancer Lett*. 2024;590:216876. doi:10.1016/j.canlet.2024.216876.
6. Gallitto M, Lazarev S, Wasserman I, Stafford JM, Wolden SL, Terezakis SA, et al. Role of radiation therapy in the management of diffuse intrinsic pontine glioma: a systematic review. *Adv Radiat Oncol*. 2019;4(3):520–31. doi:10.1016/j.adro.2019.03.009.
7. Recinos PF, Sciubba DM, Jallo GI. Brainstem tumors: where are we today? *Pediatr Neurosurg*. 2007;43(3):192–201. doi:10.1159/000098831.
8. Leach JL, Roebker J, Schafer A, Baugh J, Chaney B, Fuller C, et al. MR imaging features of diffuse intrinsic pontine glioma and relationship to overall survival: report from the International DIPG Registry. *Neuro Oncol*. 2020;22(11):1647–57. doi:10.1093/neuonc/noaa140.
9. Sheikh SR, Patel NJ, Recinos VM. Safety and technical efficacy of pediatric brainstem biopsies: an updated meta-analysis of 1000+ children. *World Neurosurg*. 2024;189:428–38.e2. doi:10.1016/j.wneu.2024.06.163.
10. Hamisch C, Kickingeder P, Fischer M, Simon T, Ruge MI. Update on the diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for pediatric brainstem tumors: a systematic review and meta-analysis of 735 cases. *J Neurosurg Pediatr*. 2017;20(3):261–8. doi:10.3171/2017.2.EDS1665.
11. Dalmage M, LoPresti MA, Sarkar P, Ranganathan S, Abdelmageed S, Pagadala M, et al. Survival and neurological outcomes after stereotactic biopsy of diffuse intrinsic pontine glioma: a systematic review. *J Neurosurg Pediatr*. 2023;32(6):665–72. doi:10.3171/2023.7.PEDS22462.
12. Shi S, Lu S, Jing X, Liao J, Li Q. The prognostic impact of radiotherapy in conjunction with temozolomide in diffuse intrinsic pontine glioma: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*. 2021;148:e565–71. doi:10.1016/j.wneu.2021.01.024.
13. Van Gool SW, Makalowski J, Fiore S, Sprenger T, Prix L, Schirrmacher V, et al. Randomized controlled immunotherapy clinical trials for GBM

- challenged. *Cancers* (Basel). 2021;13(1):32. doi:10.3390/cancers13010032.
14. Zaghloul 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(1):35–40. doi:10.1016/j.radonc.2014.01.013.
 15. Izzuddeen Y, Gupta S, Haresh KP, Sharma D, Giridhar P, Rath GK. Hypofractionated radiotherapy with temozolomide in diffuse intrinsic pontine gliomas: a randomized controlled trial. *J Neurooncol*. 2020;146(1):91–5. doi:10.1007/s11060-019-03340-7.
 16. Das AK, Sinha M, Singh SK, Chaudhary A, Boro AK, Agrawal M, et al. CAR T-cell therapy: a potential treatment strategy for pediatric midline gliomas. *Acta Neurol Belg*. 2024;124(4):1251–61. doi:10.1007/s13760-024-02519-8.
 17. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2011;365(8):725–33. doi:10.1056/NEJoa1103849.
 18. Haydar D, Houke H, Chiang J, Yi Z, Odé Z, Caldwell K, et al. Cell-surface antigen profiling of pediatric brain tumors: B7-H3 is consistently expressed and can be targeted via local or systemic CAR T-cell delivery. *Neuro Oncol*. 2021;23(6):999–1011. doi:10.1093/neuonc/noaa278.
 19. Donovan LK, Delaidelli A, Joseph SK, Bielamowicz K, Fousek K, Holgado BL, et al. Locoregional delivery of CAR T cells to the cerebrospinal fluid for treatment of metastatic medulloblastoma and ependymoma. *Nat Med*. 2020;26(5):720–31. doi:10.1038/s41591-020-0827-2.
 20. Jaiswal PK, Goel A, Mittal RD. Survivin: a molecular biomarker in cancer. *Indian J Med Res*. 2015;141(4):389–97. doi:10.4103/0971-5916.159250.
 21. Fenstermaker RA, Ciesielski MJ, Qiu J, Yang N, Frank CL, Lee KP, et al. Clinical study of a survivin long peptide vaccine (SurVaxM) in patients with recurrent malignant glioma. *Cancer Immunol Immunother*. 2016;65(11):1339–52. doi:10.1007/s00262-016-1890-x.
 22. Cacciotti C, Choi J, Alexandrescu S, Zimmerman MA, Cooney TM, Chordas C, et al. Immune checkpoint inhibition for pediatric patients with recurrent/refractory CNS tumors: a single-institution experience. *J Neurooncol*. 2020;149(1):113–22. doi:10.1007/s11060-020-03578-6.