

# Medulloblastoma in Children

พญ. ชนม์นิภา นันทวิทยา

## บทคัดย่อ

โรค medulloblastoma เป็นโรคมะเร็งในสมองที่พบบ่อยเป็นอันดับหนึ่งในกลุ่มผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่น โดยการรักษาลักษณะจะเป็นการรักษาพร้อมทั้ง การผ่าตัด การฉายรังสี และยาเคมีบำบัด โดยการฉายรังสีมีบทบาทสำคัญเพื่อเพิ่มอัตราการรอดชีวิต และลดการกลับมาเป็นซ้ำของโรค ขอบเขตการฉายรังสีจะเป็นลักษณะ Craniospinal axis (CSI) เนื่องจากพบการแพร่กระจายไปตาม Subarachnoid space ได้บ่อย อย่างไรก็ตามต้องระวังผลข้างเคียงจากการฉายรังสี จึงมีการศึกษาพัฒนาวิธีการรักษาและเทคนิคการฉายรังสี เช่น การลดปริมาณรังสีโดยให้ร่วมกับยาเคมีบำบัด รวมถึงการฉายรังสี multiple field หรือการฉายรังสีโปรตอน เพื่อลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

## อุบัติการณ์

Medulloblastoma เป็นมะเร็งในสมอง Embryonal tumor ซึ่งพบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเด็กและวัยรุ่นคิดเป็น 15-20% ของจำนวนเนื้องอกในสมองผู้ป่วยเด็กทั้งหมด และพบเป็น 30-40% ของ posterior fossa tumor ในเด็ก มากกว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยก่อนอายุ 10 ปี Median age ที่พบคือ 5-6 ปี พบมากกว่าในเพศชาย โดยอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงอยู่ที่ 2-4:1<sup>(1-4)</sup>

## ชนิด และสาเหตุการเกิดโรค

ผลพยาธิวิทยาพบเป็น small round blue cell เช่นเดียวกับ embryonal tumor ชนิดอื่นๆ เกิดบริเวณ cell lines บริเวณ posterior medullary velum (Roof of 4<sup>th</sup> 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 ชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ ชนิด classic ส่วนการพยากรณ์โรคในกลุ่ม desmoplastic และ extensive nodular จะมีการพยากรณ์

โรคที่ตีกว่าชนิดอื่นในขณะที่ยังมีกลุ่ม large cell และ anaplastic มีการพยากรณ์โรคที่แยกว่าและมีโอกาสเกิด subarachnoid seeding ได้มากกว่า นอกจากนี้ยังมีการศึกษาระดับ gene และ molecular pathway พบกว่ามีความเกี่ยวข้องกับ 17p, 10q, 16q, 8q24, MYC amplification, hedgehogs pathway, WNT pathway, p53 และ erbB2 เป็นต้น<sup>(5)</sup> โดยมี การศึกษา Medulloblastoma Advanced Genomics International Consortium discover subgroups in childhood brain cancer (M.A.G.I.C.)<sup>(6)</sup> ที่ศึกษา genome sequence ของ DNA, RNA และ micro RNA ในโรค medulloblastoma โดยแบ่งเป็น 4 subgroups ได้แก่ group WNH, group SHH, group 3 และ group 4 โดย Group 3 และ 4 มี prognosis แยกว่า group WNH และ group SHH ในขณะที่ group WNH ตอบสนองต่อการรักษาที่ดีที่สุด ส่วน group SHH ปัจจุบันมี การศึกษาเกี่ยวกับยา Targeted therapy ที่สามารถใช้ได้ อย่างไรก็ตาม การรักษา Standard ปัจจุบันยังใช้ตาม Clinical Risk classification เดิม โดยการรักษาอิงตามความแตกต่างของ gene และ pathway เหล่านี้ ยังอยู่ในการศึกษาเพิ่มเติม ดังเช่นใน Phase II study ของ St. Judes' children research hospital (SJMB12)<sup>(7)</sup> ที่พิจารณาทั้งในแง่ clinical risk และ molecular subtype (WNT, SHH, or non-WNT/non-SHH) โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาการลดปริมาณรังสี ในกลุ่ม low risk ที่ตรวจพบ WNT biomarker positive, ศึกษาการเพิ่ม targeted chemotherapy Vismodegib ในกลุ่มคนไข้ SHH-positive tumors รวมถึงศึกษาผลการรักษา จากการเพิ่มยาเคมีบำบัด Premetrexate และ Gemcitabine ในกลุ่ม intermediate และ high-risk ที่ไม่พบ WNT หรือ SHH

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 pathways
Immunomarker	DKK1	SFRP1	NPR3	KCNA1

ตารางแสดงลักษณะผู้ป่วยและการพยากรณ์โรคตาม pathway ของ medulloblastoma<sup>(5)</sup>

### อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการและอาการแสดงของความดันภายในกะโหลกศีรษะเพิ่มสูงขึ้น (Increased intracranial pressure) เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียนและหากเป็นในเด็กที่ cranial suture ยังไม่ปิดสมบูรณ์อาจตรวจพบ Macrocephaly ได้ โดยเฉพาะใน infant นอกจากนี้ยังอาจพบอาการและอาการแสดงอื่นๆตามตำแหน่งที่ก้อนกดเบียดเช่น cerebellar sign abnormality, motor deficit, visual defect, cranial nerve palsy และหากมีการกระจายไปตาม neural axis อาจตรวจพบอาการปวดหลัง motor, sensory และ autonomic function ผิดปกติตามตำแหน่งที่มีการกระจายไปโดยอาการที่พบบ่อยมีการเปลี่ยนแปลงรวดเร็ว รวมถึงยังสามารถพบ Medulloblastoma ร่วมกับ syndrome ต่างๆ ได้แก่ Gorlin

(Nevoid basal cell carcinoma) Syndrome, Li-Fraumeni syndrome, Turcot syndrome, Gardner syndrome, Cowden syndrome เป็นต้น

### การตรวจเพิ่มเติม

ภาพเอ็กซเรย์ MRI เป็น imaging of choice สำหรับ medulloblastoma<sup>(8-9)</sup> โดยตำแหน่งที่พบบ่อยมักเป็นบริเวณ cerebellum โดยเฉพาะ cerebellar vermis และตำแหน่ง roof of 4<sup>th</sup> ventricle (โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยจะพบบริเวณ Roof of 4<sup>th</sup> ventricle ได้บ่อย) โดยจากตำแหน่งที่พบ อาจต้อง differential diagnosis กับ pediatric brain tumors อื่นๆ ได้แก่ Ependymoma (ส่วนมากมักกำเนิดจากบริเวณ Floor ของ 4<sup>th</sup> ventricle และไปตาม foramen of Luschka), Choroid plexus papilloma (CPP) (ส่วนมากพบบริเวณ lateral ventricle), Pilocytic astrocytoma (มักพบในกลุ่มคนไข้ อายุมากกว่าและ อาจพบ cystic lesion ร่วมด้วย), Atypical teratoid rhabdoid tumor (มักพบในกลุ่มคนไข้ อายุต่ำกว่า อย่างไรก็ตาม อาจไม่สามารถแยกได้กับ 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 จะพบ การเพิ่มขึ้นของ choline ลดลงของ NAA และ อาจพบ taurine peak ร่วมด้วย และหากมีการแพร่กระจายไปตาม Subarachnoid space จะพบ enhancing lesion ใน sequence T1 with Gd แสดงถึง leptomeningeal seeding (subarachnoid metastasis)



ภาพแรก MRI brain แสดง medulloblastoma ที่ posterior fossa T1 with Gd, ภาพสอง T2WI,

ภาพสาม MRI spine T1 with Gd แสดง seeding อ้างอิงจากรadiopaedia.org<sup>(8)</sup>

ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจด้วย MRI ได้ การตรวจด้วย CT scan สามารถพอช่วยบอกลักษณะของก้อนในศีรษะได้ โดยใน CT non contrast มักพบ hyperdense lesion และอาจพบ calcified lesion (พบได้ถึง20%), hemorrhage, cyst, necrosis ร่วมด้วย ส่วนใน CT with contrast มากกว่า 90% จะพบ enhancing mass, relatively homogeneous แต่ CT scan จะไม่สามารถแสดง leptomeningeal seeding ได้

เนื่องจากมีโอกาสเกิด leptomeningeal seeding (subarachnoid metastasis) ได้ประมาณ 30-35% ตั้งแต่ช่วงรับการรักษา จึงควรทำ Gadolinium-enhanced MRI ของ Spinal axis เพื่อตรวจหา seeding ร่วมกับ CSF cytology ด้วยทุกราย และควรตรวจทั้ง CSF cytology และ MRI spine ร่วมกัน เพื่อเพิ่ม sensitivity หากทำเพียงอย่างใดอย่างหนึ่ง โอกาสเกิด False negative อยู่ที่ 14-18%<sup>(9)</sup> และช่วงเวลาที่เหมาะสมในการตรวจ MRI spine ควรทำก่อนการผ่าตัด หรือหลังการผ่าตัดภายใน 48-72 ชั่วโมง เพื่อลดการอ่านผลที่ผิดพลาดจาก postoperative change ส่วน CSF cytology จาก lumbar puncture ควรทำก่อนผ่าตัดหรือหลังการผ่าตัดไปแล้ว 2 สัปดาห์ เพื่อหลีกเลี่ยง false positive จาก contamination จากการผ่าตัดอย่างไรก็ตามส่วนมากมักหลีกเลี่ยงการทำก่อนผ่าตัด เนื่องจากอาจมี increase intracranial pressure ซึ่งมีความเสี่ยงต่อการเกิด herniation ได้

การกระจายของ medulloblastoma ไปนอกเหนือ CNS (เช่นต่อมน้ำเหลือง, กระดูก) พบได้น้อยมาก (< 5%) ดังนั้นการตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ เช่น Bone scan, Bone marrow Biopsy จึงแนะนำให้ทำเฉพาะราย ที่มีอาการ อาการแสดง หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สงสัยว่ามีการแพร่กระจายของโรค

## ระยะของโรค (Staging) ปัจจัยต่อการพยากรณ์โรค (Risk classification)

เดิมมีการพยายามแบ่ง staging ตาม Chang staging<sup>(3)</sup> ซึ่งแบ่งโดย size, extension ของโรค และการกระจาย อย่างไรก็ตาม staging นี้ได้ตั้งขึ้นในช่วงปี 1969 ซึ่งเป็นยุคก่อนการใช้ CT imaging และมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างกับปัจจุบัน ดังนั้นปัจจุบันจึงไม่ได้ใช้การแบ่ง staging นี้ เพื่อบ่งบอกแนวทางการรักษาแต่อย่างใด

T staging	Classification
T1	Tumor < 3 cm in diameter
T2	Tumor $\geq$ 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	Noevidenceofgrossubarachnoidorhematogenousmetastasis
M1	Microscopic tumor cells found in CSF
M2	Gross nodular seeding intracranially beyond the primary site (in cerebellar/cerebral subarachnoid space or in third or lateral ventricle)
M3	Gross nodular seeding in spinal subarachnoid space
M4	Metastasis outside cerebrospinal axis

ตารางแสดงราย T, M staging (Chang staging)

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  $\leq$  3 ปี ถือว่าอยู่ในกลุ่ม High risk โดยเฉพาะกลุ่มเด็กทารก (น้อยกว่า 1 ปี) จากการศึกษา CCG 921<sup>(10)</sup> พบว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 4 ปี 5yr. EFS อยู่ที่ 32% ในขณะที่ผู้ป่วยอายุ 4-14 ปี 5yr EFS อยู่ที่ 50-70% ทั้งนี้ อาจเกิดจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสพบ subarachnoid metastasis ได้มากกว่า, ทนผลข้างเคียงจากการรักษาได้ไม่ดี และไม่สามารถรักษาตาม standard treatment ได้
- **Subarachnoid metastasis :** ผู้ป่วยที่ตรวจพบ leptomeningeal seeding ไม่ว่าจะจาก 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 (เพื่อลด postoperative change ซึ่งอาจสับสนกับ residual tumor ได้) จัดอยู่ในกลุ่ม High risk อย่างไรก็ตาม โดยทั่วไปแล้ว ประมาณ 80% ของผู้ป่วย สามารถผ่าตัดเอาก้อนเนื้อออกได้หมด หรือเหลือก้อนเนื้อน้อยกว่า 1.5 ตารางเซนติเมตร

อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน มีหลายๆการศึกษา ที่ได้นำเรื่อง Histology มาใช้ในการแบ่ง risk classification และแนวทางการรักษาร่วมด้วย เนื่องจากการศึกษาต่างๆที่เก็บรวบรวมข้อมูลเพิ่มมากขึ้น พบว่ากลุ่ม anaplastic histology และ large cell histology มีการพยากรณ์โรคที่แยกว่า histology อื่นๆที่ได้รับการรักษาในรูปแบบเดียวกัน ดังนั้นในหลายๆสถาบัน และการศึกษาที่ ongoing ในปัจจุบัน จะถือว่า Anaplastic และ large cell histology เป็นกลุ่ม high risk ส่วนการพิจารณาการรักษาตาม gene และ molecular อยู่ในการศึกษาดังที่กล่าวไปข้างต้น

Factors	Low risk	High risk
Age	>3 years old	< 3 years old
Residual tumor	<1.5cm <sup>2</sup>	≥1.5 cm <sup>2</sup>
Metastasis	No evidence of metastasis	Craniospinal seeding
+/-Histology	Classic, Desmoplastic, Nodular	Anaplastic, Large cell

ตารางสรุปการแบ่ง High risk และ Low risk

## การรักษา

ปัจจุบันการรักษาทั้งในกลุ่ม Standard Risk และ High Risk เป็น Trimodality treatment มีทั้งการผ่าตัด การฉายรังสี และการให้ยาเคมีบำบัดโดยเริ่มต้นด้วยการผ่าตัด Maximal Safe Tumor Resection เพื่อให้ไม่หลงเหลือก้อนเนื้อหรือเหลือน้อยที่สุด ซึ่งกลุ่มที่ได้รับการผ่าตัด Gross total resection (GTR) จะมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า อย่างไรก็ตามมีการศึกษาตั้งแต่ช่วงปี 1925<sup>(11)</sup> พบว่า แม้สามารถผ่าตัด Gross total resection แล้วก็ตาม แต่ไม่มี adjuvant treatment ร่วมด้วย มีคนไข้เพียง 1 คน จาก 61 คน ที่มีชีวิตอยู่รอดหลัง 3 ปีที่ได้รับการวินิจฉัย ซึ่งพบว่าการฉายรังสีสามารถเพิ่มอัตราการอยู่รอดได้ ดังนั้นทุกรายหลังการผ่าตัดจึงควรตามด้วยการฉายรังสี ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดต่อไปตาม Risk ของ

ผู้ป่วย โดยการฉายรังสีควรเริ่มภายใน 28 วันหลังการผ่าตัด จากการศึกษาของ Rieken และคณะ<sup>(12)</sup> พบว่าคนไข้ที่เริ่มการฉายรังสีหลังการผ่าตัดเกิน 28 วัน จะมีอัตราการรอดชีวิต (Overall Survival, OS), Local control และ Distant control แย่กว่ากลุ่มที่ฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดใน 28 วันอย่างมีนัยสำคัญ

นอกจากนี้ระยะเวลาในการฉายรังสีก็ส่งผลต่อผลการรักษาเช่นกัน โดยระยะเวลาในการฉายรังสีที่นานกว่าจะมี outcome การรักษาที่แย่กว่า อย่างไรก็ตามคนไข้จำนวนหนึ่งโดยเฉพาะคนไข้อายุน้อย อาจได้รับผลข้างเคียง hematologic toxicity จากที่ไขกระดูกได้รับรังสีจาก CSI จนต้องเลื่อนระยะเวลาช่วงการฉายรังสีออกไป ดังนั้นจึงควรมีแนวทางในการรักษาเพื่อประคับประคองและบรรเทาอาการในคนไข้กลุ่มนี้อย่างระมัดระวัง เช่น การพิจารณาให้เลือดในกรณีผู้ป่วยมีภาวะซีด หรือ การพิจารณาให้ G-CSF ในผู้ป่วยที่มี leukopenia เพื่อช่วยลดระยะเวลาการพักการฉายรังสี และลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงต่างๆ เช่น Febrile neutropenia หรืออาจพักการฉายรังสีบริเวณ CSI ซึ่งทำให้เกิด cytopenia ได้มาก และฉายบริเวณ posterior fossa boost หรือ tumor bed boost ก่อน เพื่อให้ระยะเวลาการฉายรังสีทั้งหมดเท่าเดิมหรือเพิ่มน้อยที่สุด หรืออาจพิจารณาปรับปริมาณรังสีต่อครั้ง เหลือ 1.5Gy/Fx ในกลุ่มคนไข้อายุน้อย โดยเฉพาะกลุ่มอายุน้อยกว่า 3 ปี

## Standard Risk

การรักษาในกลุ่ม Standard risk ในช่วงก่อนปี 1990 คือการผ่าตัด ร่วมกับ adjuvant treatment ด้วยการฉายรังสีเพียงอย่างเดียวโดยฉายบริเวณ Craniospinal axis (CSI) total dose 35-36 Gy เพื่อป้องกัน leptomeningeal seeding และตามด้วยการฉายรังสีบริเวณ posterior fossa โดย boost ถึง 54-55.8 Gy โดยพบว่าการรักษาแบบนี้ มี event free survival อยู่ที่ 60-65% ต่อมาเริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสี โดยการศึกษา The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study<sup>(13)</sup> พบว่า การให้ยาเคมีบำบัด (vincristine, carboplatin, cyclophosphamide) ก่อนการฉายรังสี (CSI 36 Gy และ posterior fossa boost อีก 20 Gy) มี 5 year EFS ดีกว่ากลุ่มรับการฉายรังสีหลังการผ่าตัดเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (74.2% และ 59.8% ตามลำดับ) ดังนั้นจึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายรังสีภายหลังการผ่าตัดมากขึ้น



อย่างไรก็ตามมักพบผลข้างเคียงที่ตามมาจากการฉายรังสีได้มาก<sup>(14,15)</sup> เช่น ปัญหาเรื่องHematotoxicity, hormonal deficit, การเจริญเติบโตของกระดูกผิดปกติ, neurocognitive function และ hearing deficit ซึ่งปัญหาเหล่านี้สัมพันธ์กับอายุ และปริมาณรังสีที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัญหาเกี่ยวกับ neurocognitive จากเหตุผลดังกล่าวจึงมีหลายๆการศึกษาที่พยายามหาแนวทางลดปริมาณรังสีเพื่อลดผลข้างเคียงเหล่านี้ โดยการศึกษาของทางอเมริกา CCG-923/POG8631<sup>(16)</sup> ได้ศึกษาการเปรียบเทียบปริมาณรังสี CSI 36 Gy (standard dose ในช่วงนั้น) กับ CSI 23.4 Gy ในกลุ่มคนไข้ Low risk (T1-2, T3a, อายุมากกว่า 3 ปี, complete resection) โดยทั้งสอง arm ได้รับ posterior fossa boost ต่อจาก CSI จนถึง 54Gy เท่ากัน และไม่ได้รับ chemotherapy ใดๆก็ตามการศึกษานี้ได้ปิดลงก่อนกำหนด เนื่องจากพบว่าการฉายรังสีCSI dose 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)และ8 year EFS ใน standard arm อยู่ที่ 67%และ experimental armอยู่ที่ 52% ซึ่งผลการศึกษานี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ SIOP II<sup>(17)</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบการให้ หรือไม่ให้ chemotherapy สูตร vincristine, methotrexateและ procarbazine (แต่ไม่มีให้ concurrent CMT) ก่อนการฉายรังสี และ เปรียบเทียบการฉายรังสี CSI 35Gy และ 25 Gy ซึ่งพบว่า arm ที่ฉายรังสี CIS 25 Gy มี EFS แย่กว่า อยู่ที่ 55% เทียบกับ การฉายรังสี CSI 36 Gy มี EFS 68% และแม้ในกลุ่ม 25Gy ที่ได้รับยาเคมีบำบัดก่อนการฉายรังสีร่วมด้วย ก็ยังพบว่าแยกว่ากลุ่ม 36 Gy ดังนั้น standard treatment หลังการผ่าตัดในช่วงนั้นจึงเป็นการฉายรังสี CSI 36 Gy ตามด้วย posterior fossa boost ถึง 54Gy (รวมถึงยังคงเป็นการรักษาหลัก ในกลุ่ม standard risk ในปัจจุบัน ที่ไม่สามารถให้ concurrent CMT ร่วมด้วย)

จากการศึกษาข้างต้น จึงมีศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการใช้concurrent chemotherapyเพื่อลด dose ของ CSI โดยมีการศึกษา non randomized pilot study ของ CCG<sup>(18)</sup> โดยลดปริมาณรังสี CSIเหลือ 23.4 Gy ต่อด้วย Posterior fossa boost ถึง 55.8 Gy ร่วมกับการให้concurrent chemotherapy Vincristine ทุกๆสัปดาห์ในช่วงการฉายรังสี และต่อด้วยadjuvant chemotherapy ภายหลังการฉายรังสีครบ (สูตรVincristine 1.5 mg/m<sup>2</sup>, CCNU 75mg/m<sup>2</sup> และ cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>) ซึ่งพบว่าการรักษาวิธีนี้มี 3 yr PFS 86% และ5 year PFS 79% ไม่ได้ดีไปกว่าผลการฉายรังสี CSI 36Gy จากการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังนั้นปัจจุบันการรักษารูปแบบนี้ จึงกลายเป็นการรักษามาตรฐาน ในผู้ป่วยกลุ่ม standard risk เพื่อลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการฉายรังสีCSI โดยเฉพาะเรื่อง neurocognitive function โดยมีการศึกษา POG study<sup>(19)</sup> พบว่าในคนไข้กลุ่มอายุเดียวกัน (ทั้งในกลุ่มมากกว่าและน้อยกว่า 8.85ปี) การฉายรังสี reduced dose CSI

(23.4 Gy) มี neuropsychologic test scores ดีกว่ากลุ่ม Standard dose cranial irradiation (36Gy) ทั้งในแง่ Performance Intelligence Quotient (IQ), Full Scale IQ, Attention, Reading, และ Arithmetic อย่างไรก็ตามจากการศึกษา CCG โดย Ris และคณะ<sup>(20)</sup> 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

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาสุตรยา adjuvant chemotherapy ในกลุ่ม standard risk โดยการศึกษา CCG A9961<sup>(21)</sup> ทั้งสอง arm ได้รับการฉายรังสี CSI 23.4 Gy ต่อด้วย posterior fossa boost ถึง 55.8 Gy ร่วมกับ concurrent chemotherapy vincristine ตาม CCG pilot study ข้างต้น ในขณะที่ adjuvant chemotherapy หลังการฉายรังสี control arm ได้รับ CCNU, cisplatin และ vincristine (ตาม Pilot study CCG) เทียบกับ experimental arm ได้รับ cyclophosphamide, cisplatin และ vincristine ซึ่งผล 5 year EFS ทั้งสอง arm ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อยู่ที่ 82% 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<sup>(22)</sup> ได้เปรียบเทียบระหว่าง arm conventional fractionation คือ ฉาย CSI 23.4 Gy ต่อด้วย posterior fossa boost ถึง 54 Gy โดยฉาย 1.8Gy/Fx สัปดาห์ละ 5 วัน ระยะเวลาฉายรังสีทั้งหมด 42 วันเทียบกับ hyper fractionation arm โดย total dose ของ CSI คือ 36 Gy และ Posterior fossa boost ถึง 60 Gy และ boost tumor bed ถึง 68 Gy โดยฉาย 1Gy/Fx bid ห่างกัน 8 ชั่วโมง ระยะเวลาการฉายรังสีทั้งหมด 48 วัน และทั้งสอง arm 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 ทั้งสองวิธีก็ไม่มีความ

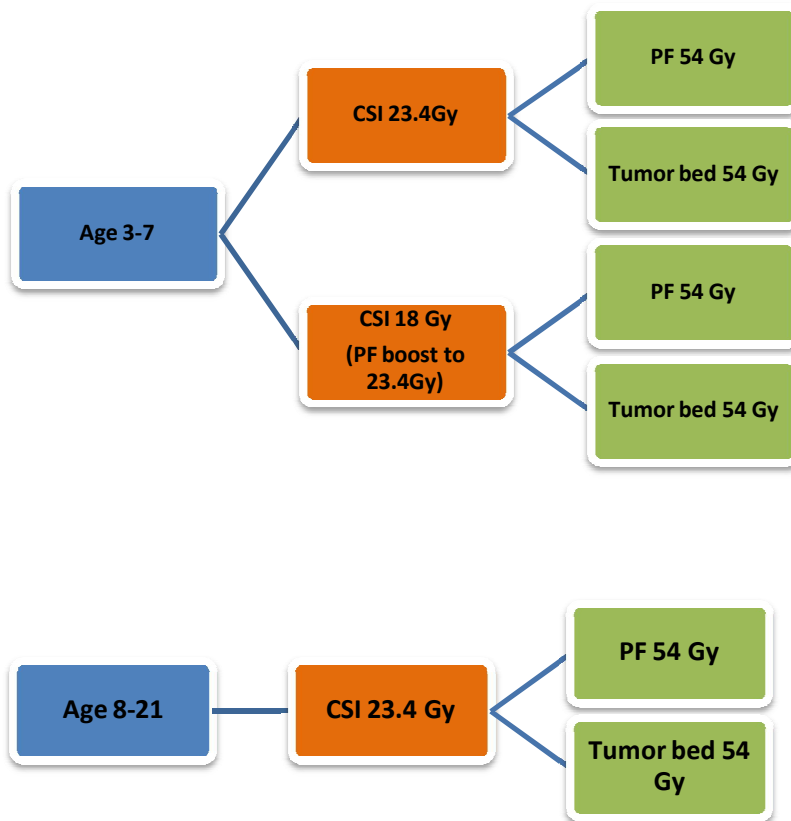
แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเช่นกันอยู่ที่ 87% และ 85% ตามลำดับ รวมถึงผลข้างเคียงเรื่อง hearing loss ก็ไม่มีความ

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น standard treatment ในปัจจุบันจึงยังคงเป็นการฉายรังสี conventional fraction

นอกจากผลข้างเคียงจาก CSI แล้ว การฉายรังสี boost ที่บริเวณ posterior fossa ที่มีปริมาณรังสีสูงถึง 54-55.8 Gy ซึ่งอาจมีผลข้างเคียงแก่ normal structures ใกล้เคียงได้แก่ cochlea, temporal lobe, infratemporal fossa, pituitary, hypothalamus และ parotid glands ซึ่งทำให้เกิด ผลข้างเคียงต่างๆตามมา โดยเฉพาะ late toxicity เช่น hearing loss, neurocognitive function, hormonal deficit, xerostomia จึงมีการศึกษาเพื่อลดปริมาณรังสี บริเวณ posterior fossa โดย Wolden และคณะ<sup>(23)</sup> ในปี 2003 ศึกษาในคนไข้ 32 ราย (standard risk 27 ราย และ High risk 5 ราย) โดยภายหลัง การผ่าตัด 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 DFS และ 5 year OS อยู่ที่ 84 และ 85% ตามลำดับ ส่วน 5 year และ 10 year freedom from posterior fossa failure อยู่ที่ 100% และ 86% ตามลำดับ และสามารถลดปริมาณรังสีที่ cochlea, temporal lobe, parotid glands, pituitary และ hypothalamus ได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา Multi institution prospective trial<sup>(24)</sup> ปี 2007 ในกลุ่มคนไข้ 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 5yr EFS 83% และมี posterior fossa failure เพียง 5% รวมถึงสามารถลดปริมาณรังสีบริเวณ cochlea, temporal lobe และ hypothalamus ได้อย่างมีนัยสำคัญเทียบกับข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังนั้นในปัจจุบันแม้ยังไม่มีผลการศึกษา phase III study ในเรื่องปริมาณรังสีบริเวณ posterior fossa แต่หลายสถานบันก็ได้้นำการฉายรังสีรูปแบบ CSI 23.4 Gy ต่อด้วย posterior fossa boost ถึง 36 Gy และ ต่อด้วย tumor bed boost ถึง 54-55.8 Gy มาใช้ในคนไข้กลุ่ม standard risk medulloblastoma

จากข้อมูลข้างต้น ปัจจุบันมีการศึกษา Randomized trial phase III ACNS0331<sup>(25)</sup> ที่ยังอยู่ในช่วงเก็บรวบรวม ข้อมูล เพื่อศึกษาการลดปริมาณรังสี CSI ในคนไข้ อายุ 3-7 ปี เนื่องจากคนไข้อายุน้อยเป็นกลุ่มที่เกิด toxicity จากการฉาย CSI ได้มาก และศึกษาการลดปริมาณรังสีที่ Posterior fossa โดย randomization แรก แบ่งเป็น กลุ่มควบคุมคือ CSI standard treatment 23.4 Gy concurrent ด้วย Vincristine กับ กลุ่มทดลองคือ CSI 18 Gy และ randomization ที่สอง คือดูปริมาณรังสีบริเวณ 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 ให้boost posterior fossa ถึง 23.4 Gy) ส่วนในผู้ป่วยอายุ 8-21 ปี จะไม่มีการ randomization ปริมาณรังสี CSI โดยทุกรายจะได้รับ 23.4Gy แบบstandard treatment แต่จะ randomize ปริมาณรังสี PF boost ระหว่าง 54 Gy กับ boost เฉพาะ tumor bed 54 Gy ดังแผนภาพที่แสดงด้านล่าง



### High risk ที่อายุมากกว่า3ปี

การรักษาผู้ป่วย high risk กลุ่มที่มี craniospinal seeding หรือมี residual tumor ภายหลังการผ่าตัดมากกว่า 1.5 cm<sup>2</sup>. มีการรักษาที่ต่างออกไปจากกลุ่ม standard risk คือปริมาณรังสี CSI ยังคงเป็น 36Gy ร่วมกับ concurrent CMT(ต่างกับ standard risk หากให้ concurrent CMT 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 ภายหลังการฉายรังสี CSI แล้ว ยังมีการให้ยาเคมีบำบัดร่วมด้วย โดยการศึกษาCCG942<sup>(26)</sup> พบว่า subgroup analysis ในคนไข้ medulloblastoma T3-T4 หรือ M1-3 ที่ได้รับ chemotherapy vincristine, CCNU และ

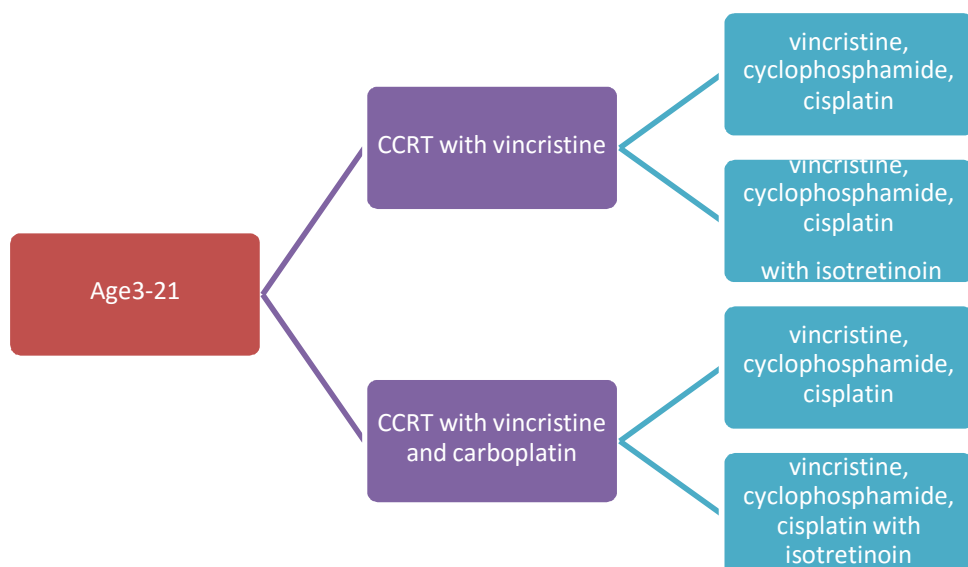
prednisone ภายหลังการฉายรังสี (concurrent chemoradiation CSI 35-40Gy และ posterior fossa boost ถึง 50-55Gy ร่วมกับ chemotherapy vincristine) มี 5 year EFS ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ chemotherapy ภายหลัง concurrent chemoradiation CSI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อยู่ที่ 46% และ 0% ตามลำดับ (p value = 0.006) ตามลำดับ นอกจากนี้การศึกษาSIOP I<sup>(27)</sup> ยังให้ผลที่สอดคล้องกัน โดยพบว่าภายหลังการผ่าตัด การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด (concurrent vincristine ร่วมกับadjuvant CCNU และ vincristine) มีDSF มากกว่ากลุ่มที่ฉายรังสีเพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value 0.005) อย่างไรก็ตาม แม้ใน Late relapseพบว่า การให้และไม่ให้ยาเคมีบำบัดไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่ subgroup high risk ของการศึกษานี้ ได้แก่ subgroup residual tumor, subgroup brain stem involvement และ subgroup T3-T4 (Chang staging) กลุ่มที่ได้ยาเคมีบำบัด ยังคงพบLate relapse น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value = 0.007, 0.001, 0.002 ตามลำดับ) ดังนั้นจากสองการศึกษานี้ การฉายรังสีร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด ทั้ง concurrent และ adjuvant จึงเป็นการรักษา standard ในกลุ่ม High risk

นอกจากนี้ มีการศึกษาเกี่ยวกับ sequence การรักษา โดยการศึกษา German Trial HIT 91<sup>(28)</sup> เปรียบเทียบการให้ยาเคมีบำบัดก่อน หรือหลัง การฉายรังสี โดยใน arm prior radiation chemotherapy ได้ยาเคมีบำบัดสูตร ifosfamide, etoposide, intravenous high-dose methotrexate, cisplatin, และ cytarabine ส่วนกลุ่ม post radiation chemotherapy ได้รับยาเคมีบำบัด concurrent vincristine ช่วงรับการฉายรังสี และยาเคมีบำบัด adjuvant cisplatin, vincristine และ CCNU โดยพบว่า กลุ่ม prior radiation chemotherapy จะทำให้เกิด myelotoxicity ในช่วงได้รับการฉายรังสีได้มากกว่า ทำให้ต้องมีการ interruptions การฉายรังสีสูงกว่า และ treatment time นานกว่ากลุ่ม adjuvant chemotherapy ซึ่งส่งผล negative impact ได้ ส่วนการศึกษา POG 9031<sup>(29)</sup> เปรียบเทียบการให้ upfront chemotherapy cisplatin และ etoposide ภายหลังการผ่าตัด ตามด้วย CSI และ cyclophosphamide และ vincristine เทียบกับ standard arm คือ upfront CSI ภายหลังการผ่าตัด ตามด้วย cisplatin, etoposide, cyclophosphamide และ vincristine โดยทั้งสองกลุ่ม ให้ CSI 35.2 Gy สำหรับ M0-1 และ 40Gy สำหรับ M2-3 และ PF boost ถึง 53.2 สำหรับ M0-1 และ 54.4 สำหรับ M2-3 อย่างไรก็ตามพบว่า 2 year OS ของ upfront chemotherapy และ upfront CSI ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ 83% และ 90% ตามลำดับ นอกจากนี้ การศึกษา Taylor และคณะ<sup>(30)</sup> ที่ได้นำสูตรยาเคมีบำบัดของ SIOP/UKCSSG PNET-3 มาใช้ ในกลุ่มคนไข้ high risk M2-3 พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาเคมีบำบัด (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 ดังนั้นการให้ยาเคมีบำบัดภายหลังการฉายรังสีจึงเป็น standard treatment ในปัจจุบัน

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการรักษาด้วย concurrent chemoradiation ตามด้วย chemotherapy 1ปี ภายหลังการ  
ผ่าตัดในคนไข้กลุ่ม high risk ยังไม่ให้ผลการรักษาที่เป็นที่น่าพอใจ จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับสูตรยาเคมีบำบัด โดย  
การศึกษาของ SJMB 96<sup>(31)</sup> ศึกษาเกี่ยวกับ dose-intense chemotherapy โดยรับ topotecan ภายหลังการผ่าตัด ต่อด้วย  
การฉายรังสี (CSI 36 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 (รวม16 สัปดาห์) โดย 5 year OS ในกลุ่ม  
high risk อยู่ที่ 70% อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ ผู้ป่วยต้องได้รับ peripheral blood stem cell หรือ bone marrow stem  
cell ร่วมด้วยในทุกๆ cycle ของยาเคมีบำบัด

ปัจจุบันมีการศึกษา ของ ACNS0332<sup>(32)</sup> เรื่องการเพิ่มยาเคมีบำบัด concurrent carboplatin เพิ่มเติมจาก  
vincristine ในช่วงรับการฉายรังสี CSI รวมถึงการเพิ่ม isotretinoin จากยาเคมีบำบัด vincristine, cyclophosphamide  
และ cisplatin ในช่วง adjuvant treatment ดังที่แสดงในแผนภาพด้านล่าง อย่างไรก็ตามเป็น ongoing study ต้องรอผล  
การศึกษาต่อไป



## การรักษาในคนไข้อายุน้อยกว่า3ปี และInfant

Medulloblastomaพบได้ 20-40% ของ Brain tumorในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 1 ปี (infant) และมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างออกไปซึ่งแม้ว่าเกินครึ่งของกลุ่มนี้จะมี histology ที่ดี เช่น desmoplastic/nodular หรือ medulloblastoma ชนิด extensive nodularity แต่ prognosis ในกลุ่มเด็กอายุน้อย มักแย่กว่าเด็กที่อายุมากกว่าเนื่องจากหลายปัจจัย ทั้งการผ่าตัดให้ได้ complete resection ทำได้ยากกว่า, โอกาสที่จะพบ leptomeningeal seeding มากถึงราว50% โดยเฉพาะกลุ่ม Infant รวมถึงผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการรักษาได้มากกว่า<sup>(33)</sup> ทั้งในช่วงรับการรักษา ทำให้ไม่สามารถรับการรักษาจนครบภายในระยะเวลาที่เหมาะสมได้ รวมถึงผลข้างเคียงหลังการรักษาจบ โดยเฉพาะneurocognitive functionรวมถึง growth failure และการเกิด leukoencephalopathy จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการเลื่อนการฉายรังสี โดยการศึกษารandomized Baby POG I<sup>(34)</sup> ในคนไข้ malignant brain tumor ที่อายุน้อยกว่า 3 ปี (132/198 คนอายุน้อยกว่า 2 ปี) โดย 31%ของคนไข้เป็นmedulloblastomaรักษาโดยให้ยาเคมีบำบัด 2 cycle ของ cyclophosphamide และ vincristine สลับกับ 1cycle ของ cisplatin และ etoposide ซึ่งจะให้ยาเคมีบำบัดจนกว่าจะมี disease progressionหรือ จนให้ยาครบ 2 ปี หลังจากนั้นจึงหยุดยาเคมีบำบัดและฉายรังสี โดยในกลุ่มที่ผ่าตัด gross total removal (GTR) และ M0 ฉายรังสี CSI 24 Gy และ posterior fossa boost ถึง 50Gy (ลดปริมาณรังสีเหลือเพียง 90% ในคนไข้ที่อายุน้อยกว่า 2 ปี) ผลพบว่าคนไข้กลุ่มนี้มี 5 year OS 69% ใกล้เคียงกับคนไข้ standard risk ทั่วไป และสำหรับกลุ่มที่ ผ่าตัด Subtotal tumor removal (STR), M1 หรือมีdisease progressionในช่วงได้รับยาเคมีบำบัด จะได้รับการฉายรังสีCSI 35.2 Gy และ boost ที่ tumor bed ถึง 54 Gy โดยพบว่าresponse rate ต่อยาเคมีบำบัดเพียงอย่างเดียวสูงถึง 42% (รวมทั้ง CR, PR) และมี 1year PFS ในกลุ่มอายุน้อยกว่า 2 ปี อยู่ที่ 39% และ กลุ่มอายุ 2-3 ปี ที่41% โดยรวมมี 5year PFS 32% และ5 year OS 40% ในแง่ผลข้างเคียงจากการรักษา การตรวจวัด cognitive function หลังการได้รับยาเคมีบำบัดแล้ว 1 ปี เทียบกับประชากรbaselineที่อายุเท่ากันพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นจากการศึกษานี้ จึงสรุปได้ว่า การdelayการฉายรังสีโดยให้ยาเคมีบำบัดสามารถทำได้ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจากการฉายรังสีในช่วงอายุนี้นี้ และผลการรักษาที่ได้เป็นที่น่าพอใจ อย่างไรก็ตามเมื่อมีprogression of disease หรือเมื่อได้รับยาเคมีบำบัดจนครบ 2 ปี หรืออายุถึง 3 ปี ควรมารับการฉายรังสี

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Rutkowskiและคณะ<sup>(35)</sup> เกี่ยวกับการให้ intraventricular methotrexateและ IV methotrexateร่วมกับ cyclophosphamide, leucovorin, vincristine, carboplatin และ etoposide หากหลังการให้ยา

เคมีบำบัด 3cyclesยังไม่ 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% และ อัตราการตอบสนองต่อ chemotherapy เพียงอย่างเดียว อยู่ที่ 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 ต่ำกว่าค่ามาตรฐานเด็กที่มีอายุใกล้เคียงกัน อย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่ายังคงมากกว่าเด็กอายุใกล้เคียงที่ได้รับการฉายรังสีจากข้อมูลการศึกษาก่อนหน้านี้

จากการศึกษาข้างต้นเมื่อพิจารณาถึงผลการรักษาและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นในคนไข้อายุน้อยกว่า 3 ปี (โดยเฉพาะกลุ่มคนไข้อายุน้อยกว่า 1 ปี) จึงนิยมให้ยาเคมีบำบัดหลังการผ่าตัดจนกว่าคนไข้จะมี Progression of disease หรือจนคนไข้อายุมากกว่า 3 ปี แล้วจึงให้การรักษาด้วยการฉายรังสี แต่อาจมีการปรับเปลี่ยนปริมาณรังสีตามอายุของคนไข้ (นับจากอายุวันที่เริ่มรับการฉายรังสี) โดยชมรมโรคมะเร็งเด็กแห่งประเทศไทย (ThaiPOG)<sup>(36)</sup> ได้จัดทำแนวทางการรักษาปริมาณรังสี CSI ตามอายุเด็กดังที่แสดงในตารางด้านล่าง

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

ตารางสรุปปริมาณรังสี CSI และ Boost ในคนไข้อายุน้อยกว่า 3 ปี อ้างอิงจาก Thai POG<sup>(36)</sup>



## ตารางสรุปการรักษาคนไข้ Medulloblastoma

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

## เทคนิคการฉายรังสี

### Craniospinal irradiation (CSI) Photon technique

การจัดท่าคนไข้ สามารถทำได้ทั้งท่า supine หรือ prone โดยข้อดีของท่า supine คือ คนไข้มีความสะดวกสบายมากกว่า โดยเฉพาะการฉายรังสีที่ต้องใช้เวลานานเช่น CSI สามารถจัดท่าในตำแหน่งเดิมได้ง่ายกว่า ข้อเสียคือ ไม่สามารถเห็นขอบเขต field แท้จริงของ CSI ได้ ในขณะที่ท่า prone จะสามารถเห็นขอบเขต field CSI และเห็นรอยต่อ (gap) ของ field CSI แต่ผู้ป่วยอาจมีความไม่สบายตัวในท่านี้มากกว่า นอกจากนี้ควรมี Immobilization โดยผู้ป่วยควรใส่หน้ากากยาว เพื่อให้ตำแหน่งศีรษะและลำคอของผู้ป่วยอยู่ใกล้เคียงเดิมมากที่สุด

- **ขอบเขต field spine**

Standard field ในปัจจุบัน คือ Single posterior field (gantry 180 องศา) หรืออาจใช้ Multiple fields เพื่อเพิ่ม Homogeneity และ Conformity รวมถึงลดปริมาณ high dose ต่ออวัยวะข้างเคียง อย่างไรก็ตามปริมาณ low dose ต่ออวัยวะข้างเคียงจะเพิ่มมากขึ้นด้วย

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

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

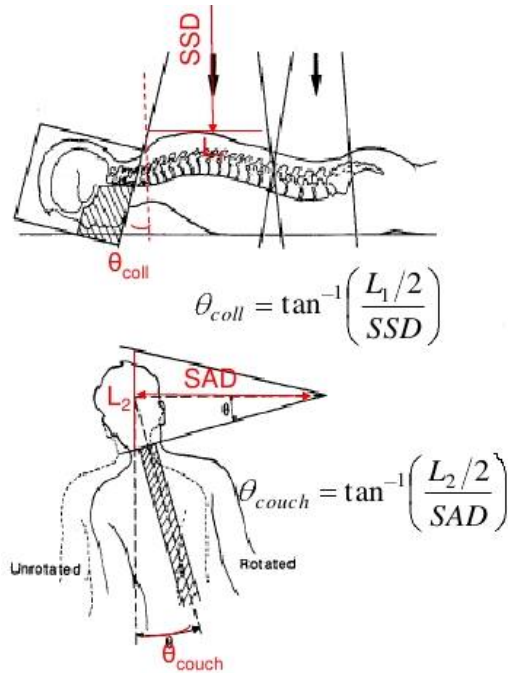
Lateral border : 1 cm ด้านข้างต่อ vertebral body และ ครอบคลุม sacral nerve root

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 ในทุกๆ สัปดาห์, 5 Fractions (มักเพิ่มหรือลด สัปดาห์ละ 1 cm) ตามภาพที่แสดงด้านล่าง

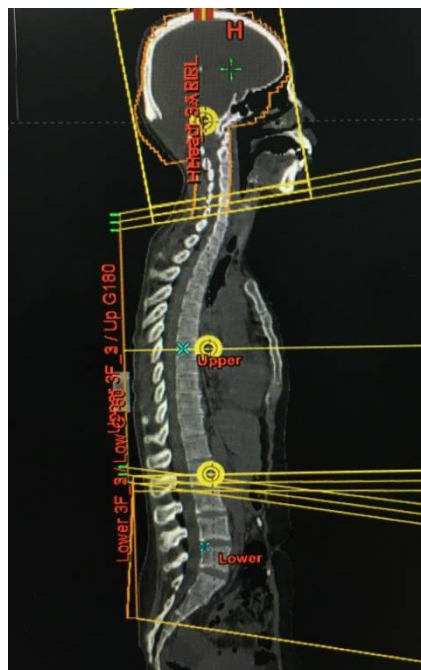
- **ขอบเขต field whole brain**

การฉายรังสีเพื่อคลุม brain parenchyma ทั้งหมด และ C spine จนถึงรอยต่อกับขอบบนของ field spine บริเวณ C5-6 level โดยใช้ Opposed Fields right lateral และ left lateral แต่อาจมีการเอียง gantry ขนานไปกับ

lens และ retinas เพื่อลดปริมาณรังสีที่อาจ divergent ไป รวมถึงมีการบิด collimator เพื่อให้ขนานไปกับรังสีจาก spine field ที่ diverge ขึ้นมา โดยคิดองศา collimator ตามสูตร  $(\arctan(L_1/2)/SSD)$  และบิด couch เพื่อลด divergence beam ของ field whole brain ที่อาจไปตกกระทบบริเวณ spine ได้ โดยคิดมุมตามสูตร  $(\arctan(L_2/2)/SAD)$  (ตามที่แสดงในรูปด้านล่าง)



ภาพแสดงการคำนวณองศา Collimator และ Couch ที่ต้องปรับเพื่อลดการซ้อนทับของ Divergent Beam



ภาพแสดงการต่อfieldsโดย feathering technique

- ขอบเขต Posterior fossa boost

CTV

Inferior margin : C1

Superior margin : Tentorium cerebella

Lateral margin : Bones of occiput and temporal bone

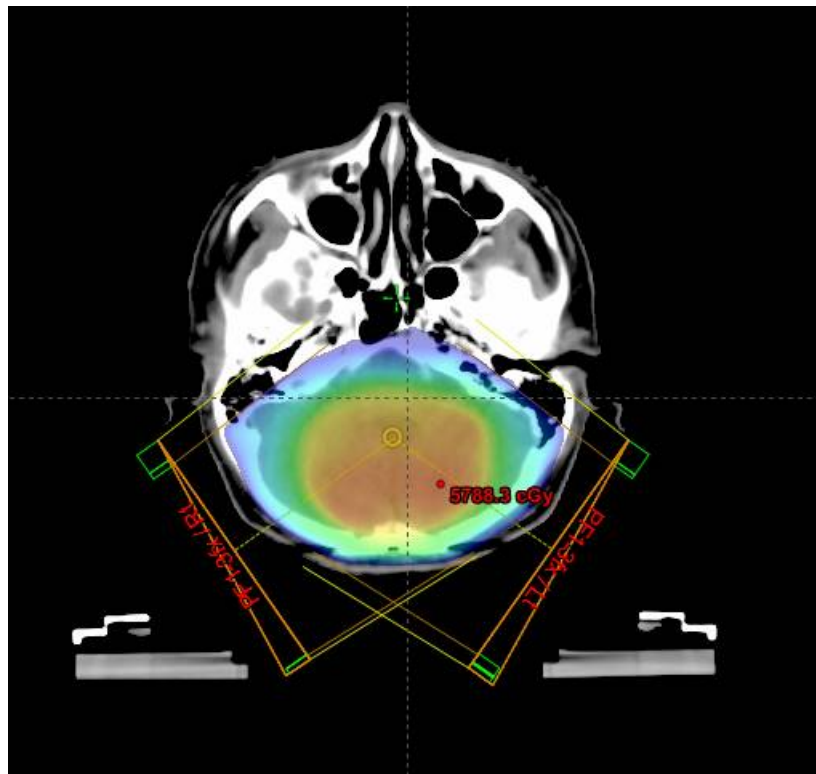
PTV :

3-5mm margin จาก CTV ขึ้นอยู่กับ ชนิดและความถี่ของ IGRT ที่ใช้ในวงฉายรังสี โดยควร

คลุมถึง posterior clinoid และ C1/C2

เทคนิค field ที่ใช้ อาจเป็น wedge pair โดยให้ขนานไปกับ temporal bone และใส่ wedge เพื่อลด

hot spot บริเวณ posterior และเพิ่ม homogeneity



ภาพแสดงการฉายรังสี Posterior fossa boost และใช้ Wedge เพื่อปรับการกระจายรังสี

### ขอบเขต Tumor bed boost

Tumor bed : อ้างอิงจาก preoperative tumor contoured แต่ปรับเปลี่ยนตาม anatomical change หลัง

การผ่าตัด และครอบคลุม resection cavity และ Residual Tumor

CTV : 1-2 cm margin จาก tumor bed แต่ exclude ส่วน bone และส่วนที่เลย tentorium

cerebella (ตามการศึกษา SJMB 96 CTV ขยาย 2 เซนติเมตร จาก Tumor bed โดย

ปริมาณรังสี 54-55.8Gy ในขณะที่การศึกษา SJMB 03 CTV ขยาย 1 เซนติเมตร จาก

Tumor bed ใช้ปริมาณรังสี 54 Gy<sup>(37)</sup>)

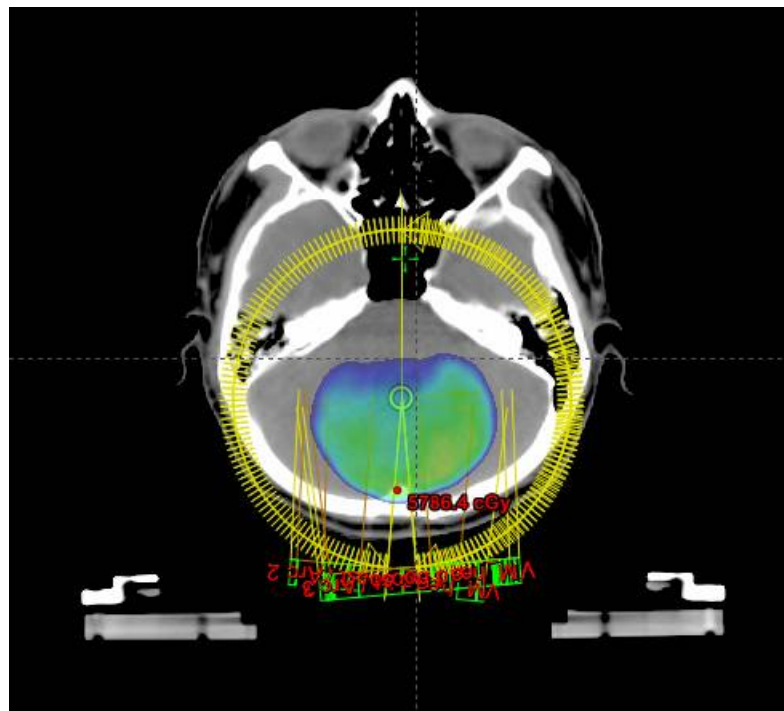
PTV : 3-5mm margin ขึ้นกับ ชนิดและความถี่ของ IGRT ที่ใช้ในช่วงฉายรังสี

โดยเทคนิคการฉาย เนื่องจาก Tumor bed มักใกล้กับ brain stem, spinal cord รวมถึง Cochlear ดังนั้นต้อง

ระวังปริมาณรังสีต่ออวัยวะเหล่านี้ หาก 3D-CRT ไม่สามารถให้ปริมาณรังสีที่เหมาะสมได้ อาจพิจารณา inverse

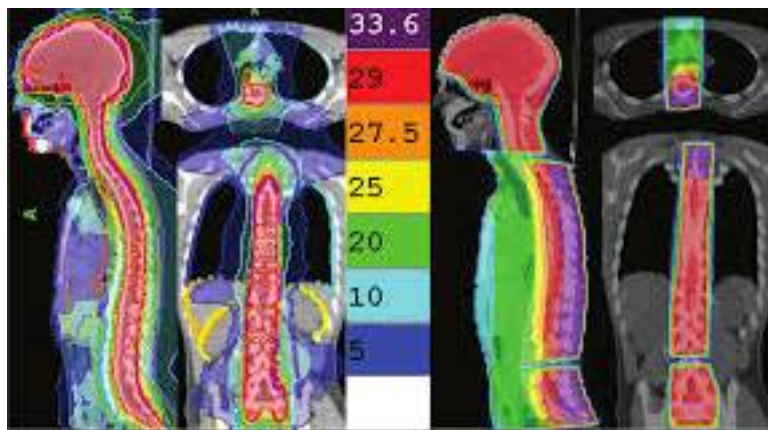
planning technique เช่น IMRT หรือ VMAT ใน boost plan เพื่อเพิ่ม Conformity และลด High dose สู่อวัยวะข้างเคียงที่

ได้กล่าวมา



ภาพการฉายรังสี Tumor bed boost โดยใช้ technique VMAT

ปัญหาจากการฉายรังสี CSI ด้วย conventional technique คือ dose inhomogeneity และ inconformity<sup>ทั้งใน</sup> บริเวณ Spine, Posterior fossa และ Tumor bed จึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสี multiple field, IMRT, Helical tomotherapy<sup>(38-40)</sup> ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่ม homogeneity และ conformity ได้มากขึ้น รวมถึงลด high dose ใน organ at risk สามารถลด severe toxicity ได้ดีกว่ารวมถึง field Size ที่กว้างกว่า สามารถลดปัญหาเรื่องการต่อ field ได้อย่างไรก็ตาม พบว่าการฉายวิธี IMRT จะพบ low dose ที่ organ at risk เพิ่มมากขึ้นด้วยเช่นกัน

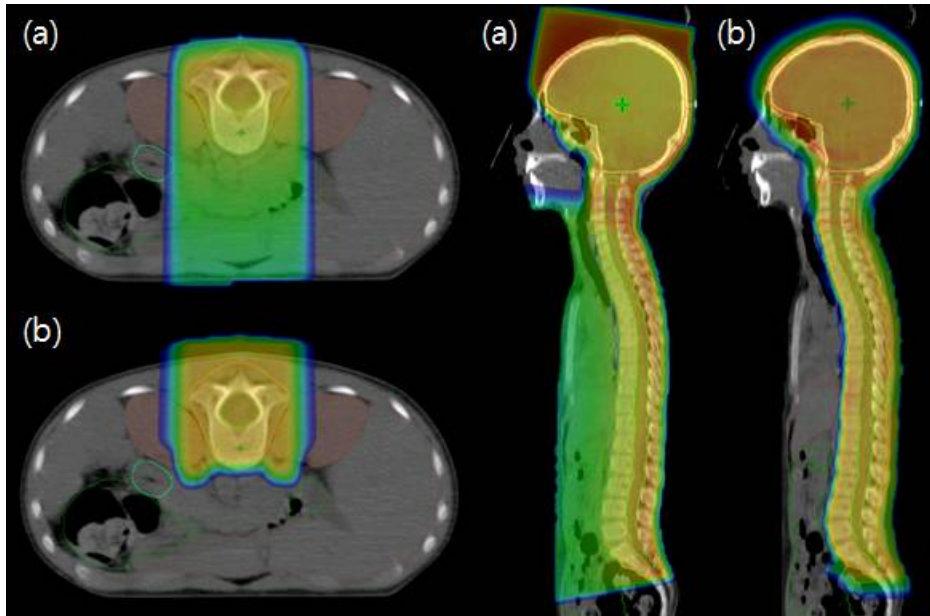


ภาพเปรียบเทียบการฉายรังสีด้วย tomotherapy (ด้านซ้าย) และ Linacs based (ด้านขวา)<sup>(38)</sup>

## การฉายรังสีด้วยโปรตอน

แม้การรักษา Medulloblastoma ด้วยการฉายรังสี CSI ภายหลังจากผ่าตัด จะให้ผลการรักษาในการควบคุมโรคได้ค่อนข้างน่าพอใจ แต่การรักษาก็ก่อให้เกิดผลข้างเคียงกับผู้ป่วยได้มากเช่นกันเนื่องจาก Fields CSI มีขนาดใหญ่ ทั้งในแง่ acute toxicity เช่น Hematotoxicity (โดยเฉพาะการฉายรังสี CSI ร่วมกับการให้ยาเคมีบำบัด) , Fatigue, Nausea vomiting, dysphagia และที่สำคัญคือ Late toxicity เช่นปัญหาทาง Neurocognitive function, Endocrine, Growth, Development, Cardiotoxicity, Hearing loss เป็นต้นรวมถึง Secondary Cancer จากรังสีที่โดน Normal tissue จึงเป็นเรื่องที่ต้องพึงระวังเนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งมี Life Expectancy ยาว และอาจต้องเผชิญกับ Late toxicity เหล่านี้ในอนาคต ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโดยตรงจึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการฉายรังสีชนิดโปรตอนซึ่งมีคุณสมบัติ Bragg peak ที่สามารถลดปริมาณรังสีที่โดน Normal Tissue ข้างเคียง โดยการศึกษา dosimetric study ของ WH Clair<sup>(41)</sup> และคณะ ตีพิมพ์ในปี 2004 พบว่า การฉายรังสีโปรตอน ในคนไข้ medulloblastoma สามารถลดปริมาณรังสีสู่ normal

structure ได้อย่างมีนัยสำคัญ เทียบกับการฉายรังสีด้วย photon ไม่ว่าจะเป็น 3D-CRT หรือ IMRT โดยdose ที่ Cochlear D90ลดจาก 101.2% ของprescribe dose ใน conventional 3D-CRT photon treatmentและ33.4% ใน IMRT photon treatment เหลือเพียง2.4% ใน Proton treatment Heart D50 ลดลงจาก72.2% และ 29.5%ของ Prescribed doseใน 3D-CRT และ IMRT photon treatmentเหลือ 0.5% สำหรับ proton treatmentและการศึกษา dosimetric studyร่วมกับ clinical study ของ Yuh Grace E และคณะในปี 2004<sup>(42)</sup>พบว่า ปริมาณรังสีบริเวณ cochlear, vertebral body และ exit dose ของ CSIบริเวณช่องอก ท่ออุ้งเชิงกรานจาก จากการฉายรังสีชนิด โปรตอน น้อยกว่า โฟตอน อย่างมีนัยสำคัญรวมถึง ไม่พบการลดต่ำของ lymphocyte จนต้องพักการฉายรังสีในการฉายด้วยโปรตอนแม้ว่าคนไข้จะได้รับconcurrent chemotherapy ด้วยก็ตาม นอกจากนี้ผลข้างเคียง acute toxicity อื่นๆเช่น คลื่นไส้ อาเจียน ไม่อยากอาหาร เจ็บปาก เจ็บคอ ที่พบล้นเป็นชนิดไม่รุนแรง และไม่มีคนไข้ที่ต้องพักการฉายแสงจากผลข้างเคียงดังกล่าวนอกจากนี้ยังมีการศึกษา Systematic Review ของคุณ Fossati P.และคณะ<sup>(43)</sup>เกี่ยวกับ Late toxicity ได้แก่endocrine function, growth และ bone development, neurocognitive development, second cancers, ototoxicity, gynecological toxicity, health of the offspring, cardiac toxicity และ pulmonary toxicity ในการฉายรังสี CSI ซึ่งการศึกษานี้เสนอว่าintensity modulated spot scanning proton therapy with multiportal simultaneous optimization (IMPT) อาจเป็นวิธีหนึ่งที่สามารถลด Late effect เหล่านี้ได้ อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงระยะยาวยังต้องรอการศึกษา clinical study ต่อไป แต่อาจสรุปจากการศึกษadosimetric study และข้อมูลทางClinicที่ได้กล่าวไปข้างต้นว่าการฉายรังสี CSI ด้วยโปรตอนอาจเป็นทางเลือกที่ดีทางเลือกหนึ่งเพื่อลดผลข้างเคียงทั้งระยะสั้นและระยะยาวที่อาจเกิดขึ้นได้ในคนไข้Medulloblastoma



ภาพแสดงปริมาณรังสีที่โดนอวัยวะเนื้อเยื่อข้างเคียงจากการฉายรังสีcraniospinal irradiation<sup>(44)</sup>

ภาพ a : การฉายรังสีด้วยโฟตอน, ภาพ b : การฉายรังสีด้วยอนุภาคโปรตอน

### การรักษาการกลับมาของโรค Medulloblastoma (Recurrent medulloblastoma)

แม้ปัจจุบันการรักษา Medulloblastoma จะเป็นที่น่าพอใจ อย่างไรก็ตาม คนไข้ประมาณ 20-30% ยังคงพบการกลับมาของโรค โดย 1 ใน 3 จะพบ local recurrence และ 1 ใน 3 พบ disseminated recurrent และ อีก 1 ใน 3 พบทั้งสองอย่างร่วมกัน โดยส่วนมากแล้วการกลับมาจะเกิดภายใน 3 ปีแรกหลังการวินิจฉัย หากภายหลังจากการกลับมาอาจพบการกระจายไปยังไขกระดูกหรือไขกระดูกได้มากขึ้น<sup>(45)</sup> โดยการรักษาหลักจะเป็น high dose chemotherapy เช่น high dose cyclophosphamide, melphalan, carboplatin, thiotepa, etoposide เป็นต้น ร่วมกับ hematopoietic cell transplantation ซึ่งปัจจุบันมีหลายการศึกษาที่กำลัง ongoing อยู่ โดยบางการศึกษาพบว่า สามารถเพิ่ม disease free survival ได้ถึง 20-25% ของคนไข้<sup>(46-47)</sup>



# 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. 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: 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. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: 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. 5<sup>th</sup> edition: 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., Dooley TE. SJMB12: A Clinical and Molecular Risk-Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma/PNET.
8. Gaillard F. Medulloblastoma. Available at: URL: <http://radiopaedia.org/articles/medulloblastoma/>. Accessed Dec 1, 2015.
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 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;21:1581-91.
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. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study
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).

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-Jones H, Bloom HJ, Lemerlec J, Morris-Jones 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)
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: Thai POG. The Thai Society of Hematology. National protocol for the treatment of childhood cancers 2014. National Health Security Office; 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, Loredon 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. Available at: URL: <http://www.nccproton.com/>. Accessed Nov 30,2015.
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(3):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(5):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(3):297.