

Terapie mladé dospělé pacientky s pineoblastomem protonovou terapií a vysokodávkovanou chemoterapií po neurochirurgickém zákroku

Stěpan Vinakurau¹, Renata Emmerová², Jana Engelová¹, David Sumerauer³, Barbora Ondrová¹, Jiří Kubeš¹, Vladimír Vondráček, Alexandra Haas¹, Tomáš Jirásek⁴, Josef Zámečník⁵, Pavel Buchvald⁶, Zuzana Marečková⁶

¹PTC Praha

²Onkologie KN Liberec

³KDHO FNM, Praha

⁴PATOS KN Liberec

⁵ÚPMM FNM, Praha

⁶Neurochirurgie Liberec

Představujeme kazuistické sdělení zkušeností s léčbou mladé 35leté pacientky s vzácným tumorem CNS – pineoblastomem. Po parciálním neurochirurgickém zákroku byla pacientka indikována multidisciplinárním týmem k protonové terapii tužkovým svazkem s profylaktickým ozářením kraniospinální osy dávkou 36 Gy (Gray equivalent), do celkové dávky na lůžko tumoru 59,4 Gy a konkomitantní aplikací chemoterapie temozolomidem. Po ukončení chemoradioterapie pacientka absolvovala 4 cykly vysokodávkované chemoterapie s podporou periferních kmenových buněk. 11 měsíců po ukončení protonové chemoradioterapie s dobrou tolerancí pacientka zůstává bez příznaků reziduálního onemocnění. Kazuistika poukazuje na příznivou krátkodobou léčebnou odpověď a příznivý neurologický výsledek terapie tohoto vzácného tumoru pineální krajiny. Jsou prodiskutovány různé literárně popisované léčebné strategie.

Klíčová slova: pineoblastom dospělých pacientů, kraniospinální radioterapie, protonová terapie tužkovým svazkem (PBS), vysoko dávkovaná chemoterapie, periferní kmenové buňky.

Treatment of young adult pineoblastoma patient with proton beam therapy and high-dose chemotherapy

We present our experience with a treatment of a 35-year old adult female patient with a rare central nervous system tumor pineoblastoma. Postoperative patient was referred to adjuvant pencil beam scanning therapy (PBS) starting with 36 Gy dose of prophylactic craniospinal irradiation followed by a local 23.4 Gy boost to the tumor bed. A total dose of 59.4 Gy was given to the patient along with concurrent temozolomide. After well tolerated proton beam chemoradiotherapy the patient finished 4 cycles of high-dose chemotherapy with peripheral blood hematopoietic stem cell support. At 11 months after proton beam chemoradiotherapy the patient has remained free of recurrence. This case report shows favorable short-term response and neurological outcome in management of this rare pineal region tumor. The various treatment options reported in the literature are discussed.

Key words: adult pineoblastoma, craniospinal irradiation, pencil beam scanning therapy, high-dose chemotherapy, peripheral blood hematopoietic stem cells.

Úvod

Pineoblastom patří k vzácným nádorům šišinky (epifýzy neboli corpus pineale), která je endokrinní žlázou produkující melatonin. Pineální

parenchymatózní nádory včetně pineoblastomu nejčastěji vznikají u pacientů v prvních dvou dekádách života a představují kolem 0,5 % všech primárních CNS nádorů dospělých pacientů

(1). Pineoblastom patří do skupiny agresivních supratentoriálních primitivních neuroektodermálních nádorů (PNET). Vzhledem k sporadickému výskytu pinealoblastomu u dospělých

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Stěpan Vinakurau, stepan.vinakurau@ptc.cz

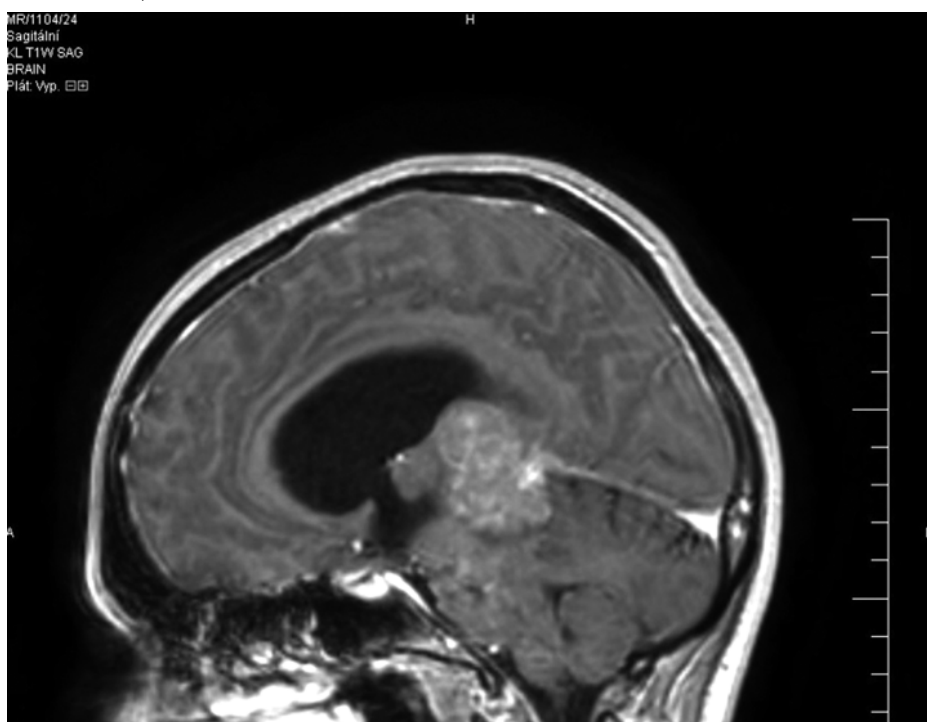
Proton Therapy Center Czech, s.r.o., Budínova 2 437/1a, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(Suppl. B): 51–55

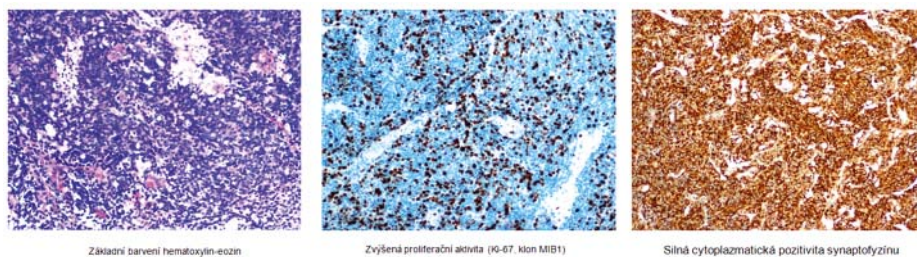
Článek přijat redakcí: 16. 1. 2020

Článek přijat k publikaci: 9. 3. 2020

Obr. 1. Předoperační nález



Obr. 2. Histologické vyšetření

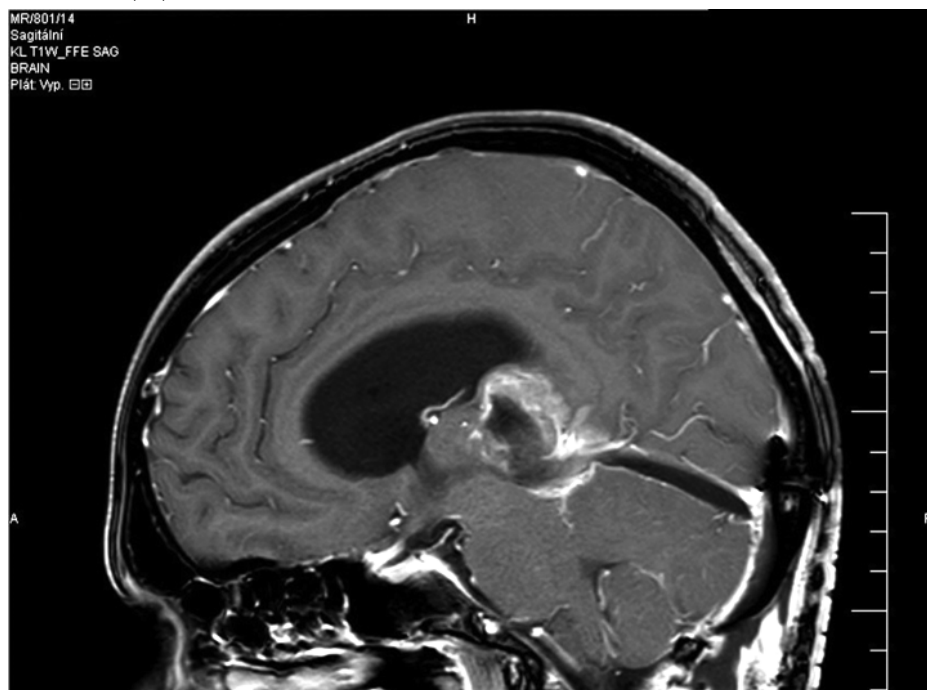


Základní barvení hematoxylin-eozin

Zvýšená proliferační aktivita (Ki-67, klon MIB1)

Silná cytoplazmatická pozitivita synaptofyzinu

Obr. 3. Stav po parciální resekci



máme jen málo informací o léčebné strategii a optimální léčebný postup je dosud otevřený

téma. O radikalitě chirurgického zákroku, dávce a rozsahu radioterapie a konsolidační chemo-

terapie a jejich vlivu na celkové přežití se vedou rozsáhlé diskuze (1, 2, 3, 4, 5).

Kazuistika

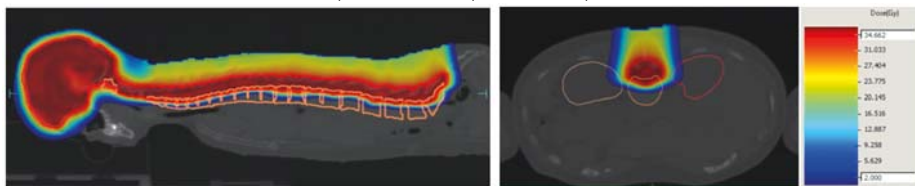
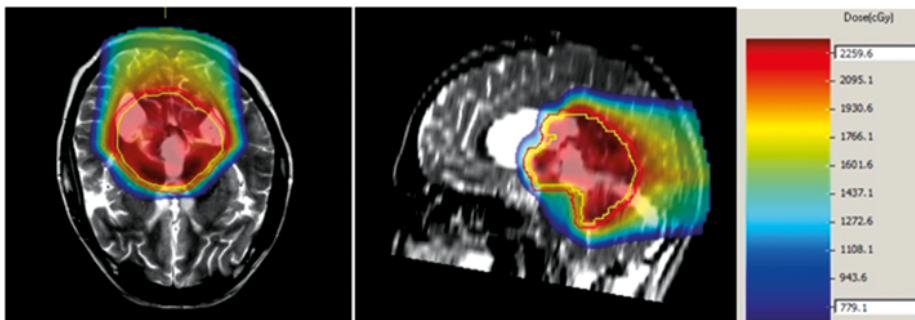
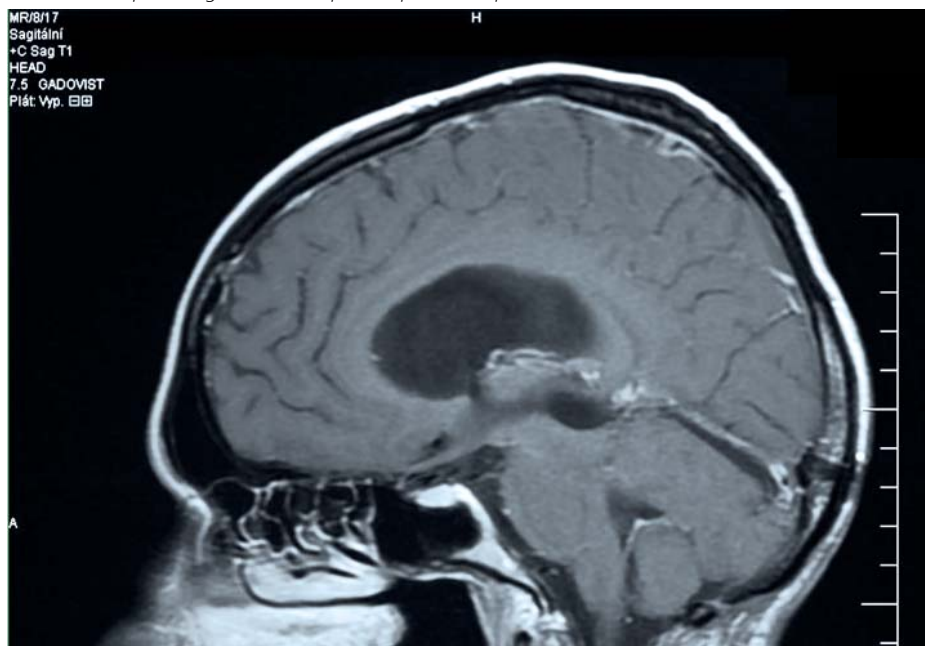
Naší pacientkou je žena 35 let s dobrým sociálním zázemím, matka 3 malých dětí, která popisuje určitou dobu před vyšetřením silné stupňující se bolesti hlavy a poruchu zraku s diplopií. Při neurologickém vyšetření a na MRI mozku byla zjištěna objemná expanze s nehomogenním syčením, uložená v pineální oblasti, s tlakem na tectum mezencephali a aquadukt a s projevy supratentoriálního obstruktivního hydrocephalu (obrázek 1).

V polovině prosince 2018 provedena parciální resekce – pro pevné adheze tumoru k vena magna Galeni není možné nádorovou expanzi radikálně resekovat, ponecháno menší množství residuálních zbytků pevně adheřujících k žilnímu systému. V jedné době provedena endoskopická ventrikulostomie III. komory s fenestrací dna III. komory, drenáž III. komory. Při histologickém vyšetření (včetně druhého čtení na referenčním pracovišti) nález hodnocen jako pineální parenchymatózní tumor – pineoblastom, WHO gr. IV (obrázek 2).

Pooperační MR mozku a páteřního kanálu 12/2018 ukazuje dvojločnaté reziduum vel. cca 36 × 31 × 17 mm, s lehkým tlakem na dorzální thalamy bez suspekce na diseminaci v průběhu páteřního kanálu (obrázek 3).

Pacientka je dobře mobilní, orientovaná, spolupracující, oběhově kompenzovaná, stav výživy a hydratace v normě, afebrilní, bez cefaley, Karnofského index 90%, neurologicky dominuje Parinaudův syndrom. Na základě multioborové konzultace byla indikována k frakcionované protonové radioterapii tužkovým svazkem (PBS) s profylaktickým ozářením celé kraniospinální osy (CS), s boostem na residuum tumoru a s konkomitantní chemoterapií temozolomidem v obvyklém dávkování 75 mg/m²/den, tj. 140 mg/den.

V březnu 2019 nemocná absolvovala radioterapii PBS na CS osu dávkou 1,8/36 Gy (CGE), na lůžko a residuum nádoru sekvenčně 1,8/59,4 Gy (obrázek 4). Radioterapie byla prováděna v pronační poloze pacientky s dvojitou fixací – vakuová fixační dlaha a termoplastická maska a vstupně vyšetřeno plánovací CT (řezy á 2,5 mm). K ověření a korekci polohy pacientky denně před každým ozářením provedeny KV-KV

Obr. 4. Znárodnění rozložení dávek protonové terapie – kraniospinální osa**Obr. 5.** Znárodnění rozložení dávek protonové terapie – navýšení dávky (boost) na oblast tumoru**Obr. 6.** Kompletní regrese tumoru po komplexní terapii

ortogonální snímky (IGRT). Každé jednotlivé ozáření trvalo 30–35 minut (setup – 20 minut, samotné záření 10–15 minut (v závislosti na době čekání na přesměrování svazku) (obrázky 4 a 5).

Kombinovaná léčba proběhla bez výraznějších komplikací (jen alopecie a přechodná nevolnost s ústupem po nasazení setrůň), přetrvávaly pocity závratě při vertikalizaci, diplopie, problémy s fixací předmětů oběma očima, zmírnila se světloplachost.

Na MR mozku 2 měsíce po skončené terapii 4/2019 byla potvrzena velikostní regrese tumoru.

Na základě konzultace s Klinikou dětské onkologie FN Motol indikována jako další

léčba vysokodávkovaná (HD) chemoterapie s podporou periferních kmenových buněk (PBSC). Pacientka podstoupila tuto léčbu na Hematoonkologické klinice VFN Praha a 4 cykly chemoterapie absolvovala bez výraznějších komplikací během 6–9/2019. Na kontrolním MR mozku 1/2020 po proběhlé HD chemoterapii je pacientka bez známek recidivy tumoru, patrné jen pooperační fibrózní změny v místě resekce (obrázek 6).

Při posledním klinickém vyšetření v 1/2020 je pacientka neurologicky beze změny proti stavu před zahájením radioterapie – je bez lateralizace, astenická, chůze nejistá o širší bázi i v souvislosti s přetrvávající diplopií,

bez výpadků zorného pole při orientačním vyšetření, vážné pohyby bulbů hlavně vertikálně kraniálně, únava neporušená, bez bolestí hlavy. V krevním obraze leukopenie grade 1–2. Pacientka indikována k dalším pečlivým dispenzárním neuro-onkologickým kontrolám včetně zobrazení MR.

Diskuze

Celkové přežití pacientů s pineoblastem se udává od 25,7 měsíců dle Lee et al. $n=34$ (dospělí) (5), do 30 měsíců dle Chang et al. $n=11$ (dospělí) (6), dle Fauchon F et al. 38 měs. (dospělí) a 16 měs. (dětí) (7), a Schild et al. 5leté 58% (dětí a dospělí) (8).

Parciální resekce umožňuje získání dostatečného množství biologického materiálu ke spolehlivému určení morfologické diagnózy resp. typizace nádoru a objemovou redukcí tumoru se zlepšením klinických symptomů. Dosažení makroradikální resekce (GTR) je v této lokalizaci obtížné a například práce Mynarek M et al. poukazuje na sporný vliv radikální resekce na celkovou prognózu (9).

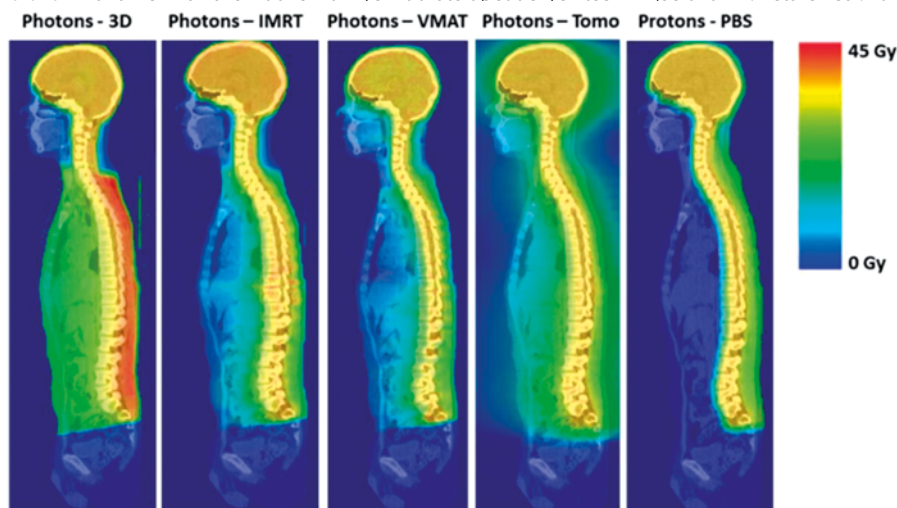
Naopak podle práce Tate M et al. 5leté přežití u dětských pacientů ($p=299$) po GTR bylo zaznamenáno u 84%, po subtotální resekci – 53% a po debulkingu jen 29% (10).

Další skupina autorů publikuje zkušenosti 34 léčených dospělých pacientů (průměrný věk 35 let) se stanovenou diagnózou v letech 1969–1998 a mediánem doby sledování FU 20,5 měsíce. Prognosticky nejlépe vychází skupina pacientů, u kterých byla dosažena radikální resekce ($p=0,034$) a následovala kraniospinální radioterapie s celkovou dávkou 40 Gy a výše ($p=0,014$) (11).

Ovšem podle některých autorů je snaha o radikalitu zákroku spojena s vysokým rizikem významné alterace kvality života (12, 13, 14).

Široce akceptované léčebné protokoly často nerozlišují přístup mezi pacienty s meduloblastomem a s PNET a doporučují kombinovaný přístup – kombinaci chemoterapie a radioterapie.

V radioterapii, i přes absenci cílených doporučení ohledně jak rozsahu radioterapie (lokalizované na lůžko tumoru včetně případného residua, nebo s profylaktickým ozářením kraniospinální osy), tak i celkové aplikované dávky, převažuje tendence k aplikaci vyšších dávek radioterapie na oblast kraniospinální osy

Obr. 7. Znáznornění rozložení dávek různých radioterapeutických technik (Seravalli E. Acta Oncol. 2018)

a vyšší dávky (boostu) na oblast rezidua tumoru. V dávkovacích schemech se dávky pohybují od 40 Gy podle Lee et al. (n = 34), kteří poukazují na 3násobné zlepšení přežití pacientů s radioterapií touto dávkou v porovnání s pacienty, kteří byli ozáření dávkou nižší (medián přežití 29,8 měs. vs. 8,1 měs.) (11).

Před restrikcí ozařovacího objemu jen na oblast lůžka tumoru a použitím nižších dávek záření (pod 30–45 Gy a kumulativní dávky na primární tumor pod 50,4 Gy) varují výsledky skupiny Schield SE et al. (8). V jejich práci se ukázal staticky významný nárůst recidiv u pacientů s absencí profylaktického ozáření kraniospinální osy a nízké dávky radioterapie.

Podle publikovaných výsledků Mlynarek et al. (9) se jako prognosticky příznivé ukázalo jak

použití radioterapie jako takové, tak i použití kraniospinálního ozařování a vysoké kumulativní dávky na oblast tumoru (ev. lůžka) až na 54–60,8 Gy.

Radioterapii lze provádět různými technikami radioterapie – od konvenční 3D radioterapie 3D-CRT, po sofistikovanější radioterapii s modulovanou intenzitou svazku (IMRT), modulovanou obloukovou radioterapii-Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), tomoterapii nebo protonovou terapii (např. PBS). V prozáření cílového objemu nejsou markantní rozdíly, i když podle vícero literárních údajů moderní techniky v porovnání se starší 3D-CRT radioterapie umožňují kvalitnější prozáření – zlepšení conformity index (CI) a homogenity index (HI) ozařovaného objemu (15). Moderní techniky fotonové terapie

umožňují redukcí dávky na vybrané rizikové orgány (16, 17). To však za cenu difúzního zatížení od ozařovaného objemu lokalizovaných blízkých i vzdálenějších orgánů nízkou dávkou (tak zvanou low-dose bath), která je jednou z příčin akutní postradiační toxicity (18).

Moderní protonová terapie PBS umožňuje dosáhnout další redukcí ozáření okolních zdravých orgánů. Zmenšení dávkově-objemového zatížení okolních tkání je významné jak z hlediska snížení akutní a chronické toxicity, tak i významného snížení rizika výskytu sekundárních malignit (19, 20, 21). Podle práce Yoon et al. (20) protonová terapie umožňuje snížení dávky na jícen, žaludek, plíce, slinivku a ledviny. Dávky na tyto orgány při ozáření kraniospinální osy dávkou 36 Gy pro protonovou terapii činily 19,4 Gy, 0,6 Gy, 0,3 Gy, 2,5 Gy, 0,2 Gy a 2,2 Gy, pro tomoterapii – 22,9 Gy, 4,5 Gy, 6,1 Gy, 4,0 Gy, 13,3 Gy, a 4,9 Gy a pro 3D-CRT – 34,6 Gy, 3,6 Gy, 8,0 Gy, 4,6 Gy, 22,9 Gy a 4,3 Gy resp. S poklesem dávky na rizikové orgány se významně redukuje pravděpodobnost vzniku sekundárních malignit pro žaludek, plíce, štítnou žlázu a slinivku břišní (20).

Dosimetrické porovnání různých technik radioterapie je věnována práce Seravalli et al. (21), kde se doporučuje využívat ke kraniospinální radioterapii moderní radioterapeutické techniky.

Názorné srovnání technik radioterapie je uvedeno na obrázku 7, srovnání středních dávek na rizikové orgány ukazuje tabulka 1 (pro srovnání je přidán poslední sloupec s dávkami v našem případě).

Tab. 1. Ozáření jednotlivých orgánů u různých radioterapeutických technik

Organs	3D-CRT Median (Range)	IMRT Median (Range)	VMAT Median (Range)	Tomo Median (Range)	PBS Median (Range)	Pacientka PTC
Scalp (Gy)	37,1 (36,2–38,0)	37,1 (36,8–37,8)	36,0 (35,3–37,5)	36,0 (35,3–36,3)	36,9 (35,8–37,7)	33,8
Lens L (Gy)	9,4 (6,2–21,8)	13,7 (13,0–13,8)	10,8 (5,3–17,0)	11,7 (4,6–16,9)	3,7 (1,6–10,8v)	7,1
Lens R (Gy)	13,7 (5,2–20,8)	15,8 (15,2–16,0)	10,3 (5,6–17,2)	12,9 (4,5–17,1)	3,6 (1,2–10,9)	7,7
Parotid gland L (Gy)	36,5 (35,9–37,5)	36,5 (35,8–36,7)	19,2 (18,9–23,6)	23,6 (23,2–25,1)	16,1 (14,4–31,1)	7,3
Parotid gland R (Gy)	36,2 (36,0–37,4)	36,4 (36,0–37,7)	20,8 (19,8–24,6)	22,7 (22,0–24,9)	13,3 (9,9–28,6)	6,9
Submandibular gland L (Gy)	9,1 (5,1–19,0)	4,7 (3,6–8,4)	17,0 (12,7–19,6)	13,7 (10,9–15,0)	10,9 (1,6–15,1)	0,1
Submandibular gland R (Gy)	17,6 (4,2–19,4)	6,8 (6,4–10,5)	14,9 (14,5–19,7)	14,2 (12,1–15,6)	9,5 (4,2–23,0)	0,0
Thyroid (Gy)	30,7 (29,4–30,8)	26,1 (20,7–27,7)	17,9 (14,5–30,1)	24,2 (13,6–28,6)	7,4 (5,6–25,8)	sine (TE)
Larynx b prox esophagus (Gy)	31,7 (30,2–31,8)	30,1 (24,3–32,1)	20,2 (14,8–33,5)	24,7 (12,5–30,4)	17,5 (11,2–33,5)	1,0
Heart (Gy)	29,1 (28,5–29,9)	15,1 (14,9–18,6)	11,7 (10,9–16,9)	17,4 (14,0–24,4)	0,3 (0,2–3,5)	0,0
Lung L (Gy)	33,0 (31,3–33,8)	27,8 (25,8–30,4)	27,2 (25,3–27,6)	29,9 (25,1–31,1)	28,5 (26,4–33,7)	0,9
Lung R (Gy)	33,1 (32,4–35,7)	28,3 (26,1–30,6)	28,4 (25,4–28,8)	29,3 (27,6–33,0)	28,1 (27,8–33,6)	1,2
Esophagus (Gy)	32,4 (31,2–37,1)	32,1 (26,3–38,9)	22,6 (18,9–32,3)	28,5 (26,5–31,1)	13,6 (6,5–26,8)	0,1
Intestines (Gy)	31,0 (28,8–32,3)	23,9 (23,1–24,7)	17,7 (17,3–26,3)	27,4 (22,1–29,9)	11,4 (1,0–16,2)	0,0
Pancreas (Gy)	28,6 (27,5–39,4)	19,8 (15,5–23,9)	13,2 (11,0–21,9)	21,4 (10,3–24,7)	0,1 (0,1–0,3)	0,0
Kidney L (Gy)	33,3 (32,7–33,3)	24,2 (19,2–28,8)	23,3 (14,9–25,9)	21,8 (21,0–26,6)	23,7 (20,3–34,3)	0,2
Kidney R (Gy)	31,8 (29,4–32,3)	21,7 (21,0–27,7)	21,8 (19,7–23,0)	22,5 (21,8–27,9)	23,2 (14,5–33,8)	1,1
Seravalli E A Acta Oncol. 2018(21)						PTC Praha

Roli protonové terapie v této oblasti by měla upřesnit v současné době probíhající studie NCT01063114 „Proton beam radiotherapy for medulloblastoma and pineoblastoma“, data by měla být dostupná v roce 2021.

Kauffmann G et al poukazují na minimalizaci toxicity a výbornou léčebnou odpověď u pacienta před transplantací kmenových buněk po protonové terapii na oblast kraniospinální osy (22).

Brown et al. uvádí významnou redukci akutní gastrointestinální a hematologické toxicity u 40 pacientů s medulloblastomem léčených v letech 2003–2011 (fotony/protony (n = 21/19pts) (23).

Závěr

Výskyt pineoblastomu u dospělých pacientů je neobvyklý, vyžaduje agresivní terapii a prognóza zůstává delší dobu nejistá. K dosažení maximální efektivity při léčbě pineoblastomu se jeví jako

optimální kombinace maximálně bezpečného resekčního výkonu, radioterapie dostatečně vysokou dávkou včetně profylaktického ozáření kraniospinální osy a následná high-dose chemoterapie. Využití protonové terapie je slibné pro možnost redukovat akutní i pozdní postiradiační toxicitu, včetně redukce rizika vzniku sekundárních malignit.

Pozdní toxicitu a dlouhodobý výsledek léčby bude možné pozorovat s delší dobou sledování.

LITERATURA

- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016; 131: 803–820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Gaito S, Malagoli M, Depenni R, et al. Pineoblastoma in Adults: A Rare Case Successfully Treated with Multimodal Approach Including Craniospinal Irradiation Using Helical Tomotherapy. *Cureus.* 2019 Oct 7; 11(10): e5852. doi: 10.7759/cureus.5852.
- Tate MC, Rutkowski MJ, Parsa AT, et al. Contemporary management of pineoblastoma. *Neurosurg Clin N Am.* 2011; 22(3): 409–12. doi: 10.1016/j.nec.2011.05.001.
- Packer RJ. Chemotherapy for medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors of the posterior fossa. *Ann Neurol.* 1990 Dec; 28(6): 823–828. doi: 10.1002/ana.410280615.
- Lee JY, Wakabayashi T, Yoshida J, et al. Management and survival of pineoblastoma: an analysis of 34 adults from the brain tumor registry of Japan. *Neurol Med Chir.* 2005; 45: 132–142. DOI: 10.2176/nmc.45.132.
- Chang SM, Lillis-Hearne PK, Larson DA, et al. Pineoblastoma in adults. *Neurosurgery.* 1995 Sep; 37(3): 383–90; discussion 390–1. doi: 10.1227/00006123-199509000-00003.
- Fauchon F, Jouveta A, Paquis P, Saint, et al. Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46(4): 959–968. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00389-2.
- Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg P et al. Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer.* 1993 Aug 1; 72(3): 870–80. doi: 10.1002/1097-0142(19930801)72:3<870::aid-cn-cr2820720336>3.0.co;2-x.
- Mynarek M, Pizer B, Dufour C, et al. Evaluation of age-dependent treatment strategies for children and young adults with pineoblastoma: analysis of pooled European Society for Paediatric Oncology (SIOP-E) and US Head Start data. *Neuro Oncol.* 2017; 19: 576–585. doi: 10.1093/neuonc/now234
- Tate M, Sughrue ME, Rutkowski MJ, et al. The long-term postsurgical prognosis of patients with pineoblastoma. *Cancer.* 2012; 118: 173–17. doi: 10.1002/cncr.26300.
- Lee JY, Wakabayashi T, Yoshida J, et al. Management and survival of pineoblastoma: an analysis of 34 adults from the brain tumor registry of Japan. *Neurol Med Chir.* 2005; 45: 132–142. doi: 10.2176/nmc.45.132
- Jooma R, Kendall BE. Diagnosis and management of pineal tumors. *J Neurosurg.* 1983; 58: 654–665. doi: 10.3171/jns.1983.58.5.0654.
- Kunicki A. Operative experiences in 8 cases of pineal tumor. *J Neurosurg.* 1960; 17: 815–823. doi: 10.3171/jns.1960.17.5.0815.
- Mottolese C, Szathmari A. History of the pineal region tumor. *Neurochirurgie.* 2015; 61(2–3): 61–4. doi: 10.1016/j.neuchi.2013.03.005.
- Hong JY, Kim GW, Kim CU, et al. Supine linac treatment versus tomotherapy in craniospinal irradiation: planning comparison and dosimetric evaluation. *Radiat Prot Dosimetry.* 2011; 146: 364–366. doi: 10.1093/rpd/ncr190.
- Kusters JM, Louwe RJ, van Kollenburg PG, et al. Optimal normal tissue sparing in craniospinal axis irradiation using IMRT with daily intrafractionally modulated junction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 1405–1414. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1987.
- Studenski MT, Shen X, Yu Y, et al. Intensity-modulated radiation therapy and volumetric-modulated arc therapy for adult craniospinal irradiation – a comparison with traditional techniques. *Med Dosim.* 2013; 38: 48–54. doi: 10.1016/j.meddos.2012.05.006.
- Petersson K, Gebre-Medhin M, Ceberg C, et al. Haematological toxicity in adult patients receiving craniospinal irradiation – indication of a dose-bath effect. *Radiat Oncol.* 2014 Apr; 11(1): 47–51. doi: 10.1016/j.radonc.2014.01.020.
- 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: 727–734. doi: 10.1016/S0360-3016(03)01574-8.
- Yoon M, Shin DH, Kim J, et al. Craniospinal irradiation techniques: a dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 81: 637–646. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.039
- Seravalli E, Bosman M, Lassen-Ramshad Y, et al. Dosimetric comparison of five different techniques for craniospinal irradiation across 15 European centers: analysis on behalf of the SIOP-E-BTG (radiotherapy working group). *Acta Oncol.* 2018 Sep; 57(9): 1240–1249. doi: 10.1080/0284186X.2018.1465588
- Kauffmann G, Buerki RA, Lukas RV, et al. Case Report of Bone Marrow-Sparing Proton Therapy Craniospinal Irradiation for Central Nervous System Myelomatosis. *Cureus.* 2017 Nov 28; 9(11): e1885. doi: 10.7759/cureus.1885.
- Brown AP, Barney CL, Grosshans DR, et al. Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 86(2): 277–84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.01.014.