



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEDULLOBLASTOM TANISI İLE İZLENEN
HASTALARIN, DEMOGRAFİK VE KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN, UYGULANAN TEDAVİLERİN VE
GENEL SAĞ KALIMIN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alkım BEYHAN

Antalya, 2019



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**MEDULLOBLASTOM TANISI İLE İZLENEN
HASTALARIN, DEMOGRAFİK VE KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN, UYGULANAN TEDAVİLERİN
VE GENEL SAĞ KALIMIN RETROSPEKTİF
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alkım BEYHAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif GÜLER

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, zorlu tez hazırlama sürecinde ilgisini ve samimiyetini benden eksik etmeyen, bilimsel çalışmanın nasıl yapılacağı, verilerin nasıl analiz edileceğini öğreten, eksiklerimi bir anne edasıyla bana bıkmadan usanmadan anlatan kıymetli tez danışmanı hocam Prof. Dr. Elif GÜLER'e,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine katkısı bulunan tüm hocalarım ve değerli Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof. Dr. Fırat KARDELEN hocama,

Uzmanlık eğitimim boyunca gece gündüz demeden tüm sorularıma cevap veren, çok şey öğrendiğim ve paylaştığım tüm yan dal uzmanlarımıza,

Birlikte çalıştığım ve zorlukları birlikte göğüslediğimiz tüm araştırma görevlisi, hemşire, sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma,

Arayıp bulamadığım dosyaları bir anda yoktan var eden ve tek tek benim için ayıran Onkoloji Poliklinik sekreterimiz Fatma GÜLER DİLEK ve eski sekreterimiz Çağrı ARSLAN'a,

Bütün problemlerimizin çözüm noktasında yardımcı olan sevgili kürsü sekreterlerimiz Canan KÖMÜR ve Ümmü CAN'a,

Aynı hayatı paylaşmaktan büyük mutluluk duyduğum, temiz ve yumuşak kalpliliğine, şefkatine, hayata karşı duruşuna ve bu duruşu hiçbir zorluğun bozamamasına hayran olduğum, bir insan, bir bilim insanı ve bir hekim olarak her zaman imrenerek baktığım ve örnek aldığım, zor zamanlarımda en büyük destekçisi, hayatıma girdiği andan itibaren yaptığım ve yapabileceğim her şey için en büyük güç kaynağım, uzun yollarımın yoldaşı, sevgilim ve eşim Dr. Sevda KAVAKBAŞI BEYHAN'a,

Tüm başarılarımda görünmeyen mimarları olan annem ve babama,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji	5
2.3. Sınıflandırma	5
2.3.1. Moleküler Sınıflandırma	7
2.4. Klinik Özellikler	9
2.5. Tanı	9
2.6. Evrelendirme	11
2.7. Tedavi	13
2.7.1. Standart Riskli Hastaların Tedavisi	18
2.7.2. Yüksek Riskli Hastaların Tedavisi	19
2.7.3. İnfanıların Tedavisi	19
2.7.4. Relaps	20
2.7.5. Prognoz	20
2.7.6. Geç Yan Etkiler	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	23
3.1. Demografik ve Klinik Veriler	23
3.2. Histopatoloji	23
3.3. Evreleme	24
3.4. Tedavi ve Yanıt	24
3.5. Yaşam Hızları	24
3.6. İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1. Tanımlayıcı Demografik Veriler	25
4.2. Sağ Kalım Analizleri	30

5. TARTIşMA	38
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	44
7. ÖZET.....	48
8. ABSTRACT	50
9. KAYNAKLAR	52



KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APC	Adenomatöz Polipozis Coli
ara-C	Sitarabin
BOS	Beyin-Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBDCA	Karboplatin
CBTRUS	Central Brain Tumor Registry of The United States
CCNU	Chloroethyl Cyclohexyl Nitrosourea
CDDP	Sisplatin
COG	Children's Oncology Group
CYC	Siklofosamid
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EFS	Event Free Survival
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
KT	Kemoterapi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTX	Metotreksat
NCDB	National Cancer Database
OS	Overall Survival

PCZ	Prokarbazin
POG	Pediatric Oncology Group
RT	Radyoterapi
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SHH	Sonic Hedgehog
SIOP	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
SSS	Santral Sinir Sistemi
TPOG	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
UKCCSG	The United Kingdom Children's Cancer Study Group
VCR	Vinkristin
VP-16	Etoposid
WHO	World Health Organization

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	<i>SEER 1975-2015 verilerine göre çocukluk çağı kanserlerinin insidansları</i>	3
Tablo 2.2.	<i>TPOG 2009-2017 kanser kayıtlarına göre çocukluk çağı malignitelerinin görülme sıklığı</i>	3
Tablo 2.3.	<i>WHO 2016 Santral sinir sistemi tümörleri rehberine göre güncel medulloblastom sınıflandırılması</i>	6
Tablo 2.4.	<i>Medulloblastom Chang evrelendirmesi</i>	12
Tablo 2.5.	<i>Children's Oncology Group medulloblastom risk gruplandırması</i>	13
Tablo 4.1.	<i>Medulloblastom hastalarının klinik özellikleri</i>	27
Tablo 4.2.	<i>Relaps medulloblastom hastalarının demografik ve klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve son durumları</i>	29
Tablo 4.3.	<i>Medulloblastom hastalarının klinik özelliklerine göre genel ve hastalıksız yaşam hızları</i>	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	CBTRUS 2011-2015 verilerine göre çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinin histolojik dağılımı	4
Şekil 2.2.	CBTRUS 2011-2015 verilerine göre çocukluk çağı santral sinir sistemi embriyonel tümörlerinin histolojik dağılımı	5
Şekil 4.1.	Hastaların tanı anındaki yaş gruplarına göre dağılımları	25
Şekil 4.2.	Medulloblastom tanılı hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları	30
Şekil 4.3.	Medulloblastom tanılı hastaların cinsiyete göre beş yıllık genel yaşam hızları	31
Şekil 4.4.	Medulloblastom tanılı hastaların cinsiyete göre beş yıllık hastalıksız yaşam hızları	31
Şekil 4.5.	Medulloblastom tanılı hastaların tanı anındaki yaşa göre iki yıllık genel yaşam hızları	32
Şekil 4.6.	Medulloblastom tanılı hastaların tanı anındaki yaşa göre iki yıllık hastalıksız yaşam hızları	32
Şekil 4.7.	Medulloblastom tanılı hastaların tanı anındaki metastaz durumlarına göre beş yıllık genel yaşam hızları	33
Şekil 4.8.	Medulloblastom tanılı hastaların tanı anındaki metastaz durumlarına göre beş yıllık hastalıksız yaşam hızları	33
Şekil 4.9.	Medulloblastom tanılı hastaların tanı anında uygulanan cerrahi genişliğine göre beş yıllık genel yaşam hızları	34
Şekil 4.10.	Medulloblastom tanılı hastaların tanı anında uygulanan cerrahi genişliğine göre beş yıllık hastalıksız yaşam hızları	34
Şekil 4.11.	Medulloblastom tanılı hastaların aldıkları KT protokollerine göre beş yıllık genel yaşam hızları	35
Şekil 4.12.	Medulloblastom tanılı hastaların aldıkları KT protokollerine göre beş yıllık hastalıksız yaşam hızları	35
Şekil 4.13.	Medulloblastom tanılı hastaların risk gruplarına göre beş yıllık genel yaşam hızları	36
Şekil 4.14.	Medulloblastom tanılı hastaların risk gruplarına göre beş yıllık hastalıksız yaşam hızları	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserlerinin en sık ikincisi olan santral sinir sistemi tümörleri içinde medulloblastom önemli bir yer tutmaktadır. Medulloblastom 0-14 yaş arasındaki primer beyin tümörlerinin yaklaşık %20'sini, 15-19 yaş arasında ise %6'sını meydana getirir. Medulloblastom tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte, medyan tanı yaşı 9 olarak bildirilmektedir. Medulloblastom, tüm yaş gruplarında erkeklerde daha sık görülmekte olup erkek /kız oranı 1.3/1-2/1'dir.

Esas olarak serebellumdan köken alan bu tümör, lokal olarak veya BOS aracılığıyla yayılım gösterebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 beyin tümörleri sınıflandırmasındaki değişiklik sonucu medulloblastom sınıflandırması da değişmiş ve moleküler özellikler ön plana çıkmıştır. Önceden histolojik olarak sınıflandırılmakta olan bu tümör, modern yöntemler ışığında moleküler olarak da sınıflandırılmakta olup prognozu da buna göre değişiklik göstermektedir.

Medulloblastom tedavisinin ana şemasını cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin birlikte kullanımı oluşturur. Ancak üç yaşından küçük çocuklarda geç yan etkileri nedeniyle radyoterapiden kaçınılmaktadır. Medulloblastom vakaları günümüzde risk gruplamasına dayanılarak tedavi edilmektedir. Risk gruplandırmasında kullanılan kriterler; hastalığın yayılımı, hastanın tanı anındaki yaşı, cerrahi sonrasında rezidü kitle miktarı ve tümör histolojisidir.

Hastalığın prognozu; tümörün yayılım durumuna, tanı anındaki yaşa, histolojik ve moleküler alt tipine ve uygulanan tedaviye göre değişiklik gösterir. Literatürde beş yıllık genel yaşam hızları %50-81 arasında bildirilmektedir.

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bölümü'nde takip ve tedavi edilen medulloblastom tanıli hastaların klinik özellikleri, tedavi yaklaşımı ve sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Medulloblastom, çocukluk çağının posterior fossa yerleşimli en sık görülen tümörüdür. “Medulloblastom” ismi, ilk kez 1925 yılında Harvey Cushing ve Percival Bailey tarafından ortaya atılmıştır. İlk olarak “spongioblastoma cerebelli” ismi ile anılan bu hastalık, primitif nöral tüpte yer aldığı düşünülen beş pluripotent kök hücrenin birinden köken alması nedeniyle, sonradan “medulloblastoma” ismini almıştır (1).

1980’li yılların başında, medulloblastom tümör hücrelerinin, posterior fossa dışından köken alan küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerle histolojik benzerlik göstermesi nedeniyle, tüm bu tümörlerin primitif nöroektodermal tümörler (PNET) şemsiye çatısı altında toplanması önerilmiştir (2). Güncel çalışmalar, posterior fossa kökenli küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerin korteks ve pineal bölgelerde yer alan tümörlerden moleküler farklılıklar taşıdığını göstermektedir (3). Bu ayrım, Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) 2007 yılında yayınlamış olduğu SSS tümörleri sınıflamasına da yansıtılmıştır (4).

2.1.Epidemiyoloji

Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) sonuçlarına göre ABD’de SSS tümörleri, 2011-2015 yılları arasındaki tüm çocukluk çağı kanserleri içinde ikinci sırada yer almaktadır (Tablo 2.1) (5).

Santral sinir sistemi tümörleri, Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) tarafından 2018 yılında yayınlanmış olan kanser kayıtlarına göre, ülkemizde çocukluk çağında en sık görülen üçüncü kanser grubudur (Tablo 2.2) (6).

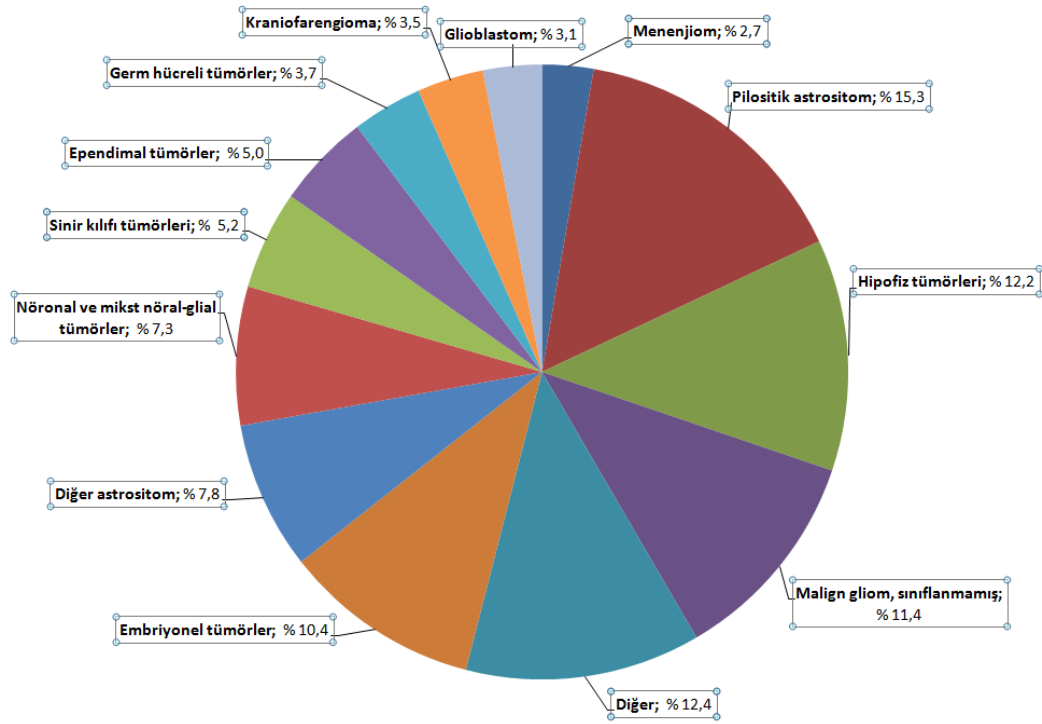
Tablo 2.1. SEER 1975-2015 verilerine göre çocukluk çağı kanserlerinin insidansları

ICCC Grupları(7)	ABD 1975-2015 SEER Veri tabanı(5) 1.000.000'da insidansı
Lösemi	39.5
Lenfoma ve diğer RES tümörleri	24.9
SSS tümörleri	28.7
Periferik sinir sistemi tümörleri	8.5
Retinoblastoma	3.1
Renal tümörler	6.7
Karaciğer tümörleri	2.0
Kemik malign tümörleri	8.7
Yumuşak doku sarkomları	11.6
Germ hücreli tümörler	10.7
Karsinom ve diğer epitelyal malign tümörler	16.8
Diğer malign tümörler	0.6

Tablo 2.2. TPOG 2009-2017 kanser kayıtlarına göre çocukluk çağı malignitelerinin görülme sıklığı

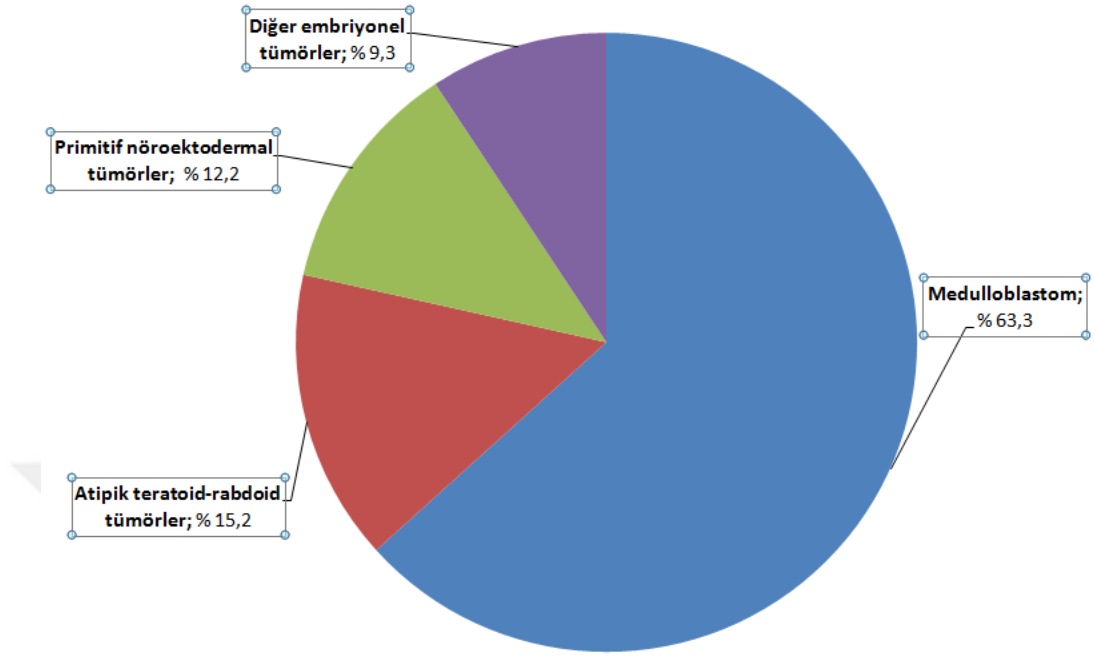
ICCC Grupları(7)	2009-2017 TPOG Kanser Kayıtları(6) n= 14.769 %
Lösemi	27.9
Lenfoma ve diğer RES tümörleri	19.1
SSS tümörleri	13.2
Periferik sinir sistemi tümörleri	7.9
Retinoblastoma	2.4
Böbrek tümörleri	5.0
Karaciğer tümörleri	1.6
Kemik malign tümörleri	6.5
Yumuşak doku sarkomları	6.7
Germ hücreli tümörler	6.2
Karsinom ve diğer epitelyal malign tümörler	3.0
Diğer malign tümörler	0.6

Çocukluk çağında santral sinir sistemi tümörlerinin %10.4'ünü embriyonel tümörler (Şekil 2.1), embriyonel tümörlerin ise %63.3'ünü medulloblastom oluşturmaktadır (Şekil 2.2)(8). Medulloblastom 0-14 yaş arasındaki primer beyin tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. 15-19 yaş arasında daha az sıklıkta görülür ve bu yaş grubundaki beyin tümörlerinin %6'sını meydana getirir (9).



Şekil 2.1. CBTRUS 2011-2015 verilerine göre çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinin histolojik dağılımı (13) nolu referanstan revize edilmiştir.

Medulloblastom tanısı alan hastaların %77'si bu tanıyı 19 yaşından önce alır (10). Hastalık bimodal yaş dağılımına sahiptir, 3-4 yaş ve 8-10 yaş arasında olmak üzere iki kez pik yapar. Medulloblastom vakalarının %15'i ise infant dönemde tanı alır. Hastalığın moleküler ve histopatolojik varyantlarının daha sık görüldükleri yaş dağılımı farklılık göstermektedir. Erkeklerde görülme sıklığı, kadınlarda görülme sıklığının 1.7 katıdır (11,12).



Şekil 2.2. CBTRUS 2011-2015 verilerine göre çocukluk çağı santral sinir sistemi embriyonel tümörlerinin histolojik dağılımı (13) nolu referanstan revize edilmiştir.

2.2.Etiyoloji

Hastaların çoğunda etiyoloji bilinmemektedir. Gorlin sendromu, Turcot sendromu, Li-Fraumeni sendromu gibi çeşitli ailesel sendromlar ile birlikteliği tanımlanmıştır (13–21).

2.3.Sınıflandırma

Medulloblastomların alt tiplerine göre ayrılması WHO'nun 1993, 2000, 2007 yıllarına ait santral sinir sistemlerinin sınıflandırmalarında değişiklikler göstermektedir (4,22,23). Ancak WHO 2016 santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırmasında tümörlerin histopatolojik özelliklerinin yanı sıra moleküler özellikleri de öne çıkmaktadır (24). Medulloblastomlar histopatolojik olarak; klasik, desmoplastik/nodüler, yaygın nodüler desmoplastik, büyük hücreli/anaplastik şeklinde gruplara ayrılır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. WHO 2016 Santral sinir sistemi tümörleri rehberine göre güncel medulloblastom sınıflandırılması

<i>Medulloblastom, histolojik özelliklerine göre</i>
Klasik medulloblastom
Desmoplastik/nodüler medulloblastom
Yaygın nodüler medulloblastom
Büyük hücreli/anaplastik medulloblastom
<i>Medulloblastom, genetik özelliklerine göre</i>
WNT-aktif medulloblastom
SHH-aktif, TP53 mutant medulloblastom
SHH-aktif, TP53 mutasyonu olmayan medulloblastom
WNT ve SHH aktif olmayan medulloblastom
Grup 3 medulloblastom
Grup 4 medulloblastom
<i>Medulloblastom, başka şekilde sınıflandırılmamış</i>

Klasik Medulloblastom

Az miktarda sitoplazma ile çevrili, yuvarlak-oval hiperkromatik çekirdekli, sıkı dizilim gösteren hücrelerden oluşur. Tüm medulloblastom vakalarının %72'si bu histopatolojik alt tiptedir. Tüm yaşlarda görülebilmekle birlikte en sık çocukluk çağında görülür (25).

Desmoplastik/Nodüler Medulloblastom

Desmoplastik/nodüler medulloblastom; nöronal matürasyon gösteren, çekirdek/sitoplazma oranı azalmış, nörositik görünümlü tek tip hücreler içeren, retikülün içermeyen nodüler bölgeler görülen bir medulloblastom varyantıdır. Bu nodüller, hücre içi yoğun retikülün ağları üreten, mitotik aktivitesi yüksek ve yoğun dizilim gösteren hücrelerle çevrilidir. Tüm medulloblastomların yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır (26).

Yaygın Nodüler Medulloblastom

Histopatolojik olarak desmoplastik/nodüler varyanta benzerlik gösteren bu alt tip, retikülin içermeyen bölgelerin daha geniş olması ve nöropil benzeri doku içermesiyle desmoplastik/nodüler varyanttan ayrılır. Sıklıkla infantlarda görülen bu alt tipin güncel tedavi protokolleri ile prognozu yüz güldürücüdür. Geniş vaka serilerinde tüm medulloblastomların %3.2-4.2'sini oluşturur (26).

Büyük Hücreli/Anaplastik Medulloblastom

Tümör dokusu içinde yaygın olarak anaplazi ve büyük hücre fenotipi içeren bu alt tipte artmış mitotik aktivite ve apoptoz belirgindir. Tüm medulloblastomların yaklaşık %10'unu meydana getirir (27). Her yaş grubunda görülebilir. Güncel çalışmalarda bu alt tip varlığı yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir. Beş yıllık sağ kalım %30-40 arasındadır (28).

2.3.1. Moleküler Sınıflandırma

Genomik çalışmalar ışığında medulloblastom, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 yılında santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırılmasına dair yayınladığı rehberde, hücre histolojisi, genetiği, klinik davranışı ve prognozuna göre WNT sinyal yolağı aktif, SHH sinyal yolağı aktif ve WNT veya SHH yolakları aktif olmayan Grup 3 ve Grup 4 olarak dörde ayrılmıştır (Tablo 2.3)(24). Medulloblastomların moleküler özelliklerinin, prognozunu saptanması için yeni yöntemler sunabileceği ve tedavinin bireyselleştirilebilmesi için alternatif seçenekler sağlayabileceği düşünülmektedir.

WNT Sinyal Yolağı Aktif Medulloblastom

WNT sinyal yolağı, hücre farklılaşması, çoğalması ve migrasyonunda görev alan bir hücresel sinyal iletim yolağıdır. Bu yolak, hücre sitoplazmasında β -catenin

proteinin birikimine neden olarak hücre çekirdeğinin gen transkripsiyonunda kofaktör görevi görmesini sağlar (29).

WNT sinyal yolağı aktif medulloblastomlar, genellikle klasik medulloblastom histopatolojisindedir. Büyük çocuk ve adolesanlarda daha sık görülür (medyan tanı yaşı 10 yaştır). Bu tümörlerin %90'ından fazlasında β -catenin geninde (CTNNB1) mutasyon vardır ve tümör hücre nükleusunda β -catenin birikimine neden olur (30). WNT yolağının aktivasyonu, tümör hücresi nükleusunda β -catenin birikiminin immünoreaktif olarak gösterilmesi ve monozomi 6 veya CTNNB1 mutasyonu gösterilmesiyle saptanır (31). Tüm medulloblastomların yaklaşık %10'unu oluşturur (26,32,33) ve sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir (32).

SHH Sinyal Yolağı Aktif Medulloblastom

SHH sinyal yolağı, hücre farklılaşmasında rol alan bir hücresel sinyal iletim yolağıdır (34). Medulloblastomların yaklaşık %30'unda bu sinyal yolağında genetik değişiklikler tanımlanmıştır. En sık PTCH1 tümör süpresör gende (SHH sinyal yolağını negatif kontrol eder); daha az sıklıkta SMO, SUFU ve GLI2 genlerinde değişiklikler görülür. Bimodal yaş dağılımı mevcuttur. İlk pikini 3 yaş altı çocuklarda, ikinci pikini ise adolesan ve genç erişkinlerde yapar (35).

TP53, PTCH1, SUFU veya SMO gen mutasyonları veya GLI2 gen amplifikasyonu gösterilmesiyle tanınır. TP53 mutasyonu görülen tipler 4-17 yaşları arasında sık görülürken, TP53 mutasyonu olmayan tipler infantlarda ve genç erişkinlerde daha sıktır (36). TP53 mutasyonu olan SHH tümörler kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (37). TP53 mutasyonu görülmeyen tiplerin prognozu ise, histopatolojik alt tiplendirmesine göre farklılık göstermektedir (37).

Grup 3 Medulloblastom

Medulloblastomların %25'i bu grupta yer alır. Metastaz oranı çok yüksek olan bu grubun prognozu çok kötüdür (30,38). Belirli bir yolağı ilgilendiren bir değişiklik tanımlanmamıştır. MYC amplifikasyonu, OTX2 ve SMARCA4 gen mutasyonları görülebilir. Erkeklerde daha sıktır. Özellikle infant ve küçük çocuklarda görülür. Neredeyse tamamı klasik medulloblastom histopatolojisinde

olmakla birlikte infantlarda büyük hücreli/anaplastik alt tiplerin neredeyse tamamı grup 3 medulloblastomdur (30).

Grup 4 Medulloblastom

Bu alt tip, medulloblastomların %35'ini oluşturur. Bu alt tipin transkriptom profili KDM6A ve SNCAIP gen değişiklikleri ile karakterizedir. En sık 5-15 yaşları arasında görülür ve erkeklerde daha sıktır (E/K: 3/1). Sağ kalım oranı %75'tir (30).

2.4.Klinik Özellikler

Medulloblastom tanımlı hastalarda görülen belirti ve bulgular, tümörün yerleşim yerine, boyutuna ve yayılımına göre değişiklik gösterirler. Medulloblastom, posterior fossadan ve çoğunlukla da 4. ventrikül tabanından kaynaklanması nedeniyle, BOS obstrüksiyonu veya serebellum ve beyin sapına bası bulguları oluşturur. En sık başvuru şikayetleri intrakranial basınç artışı ve fokal nörolojik defisit belirti ve bulgularıdır. Hastaların %80'inde özellikle sabahları artış gösteren ve gün içinde azalan baş ağrısı (küçük çocuklarda iritabilite olarak kendini gösterebilir), kusma, yürüme ve denge bozuklukları, hemiparezi, kranial sinir bozuklukları, diplopi (küçük çocuklarda sık göz kırpması veya aralıklı strabismus şeklinde görülebilir), bulanık görme (papilödem nedeniyle), letarji, konvülsiyon ve baş çevresinde büyüme sık karşılaşılan belirtilerdir (39–41). Semptomların süresi 1-3 ay arasında değişmektedir (41,42).

2.5.Tanı

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, posterior fossa tümörleri için öncelikli tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Görüntülemede, serebellumda kontrast enhasmanı gösteren, içinde nekroz, kistik alanlar veya hemoraji barındırabilen kitle lezyonu saptanması tipiktir. Dördüncü ventrikül basısına sekonder hidrosefali saptanabilir.

Ventrikül içinde, meninksler üzerinde veya spinal kanalda lineer veya nodüler kontrast enhasmanı saptanması leptomeningeal yayılım düşündürür (43).

Görüntüleme sırasında kullanılan radyokontrast madde, kan-beyin bariyerinin bozulduğu alanların tespit edilmesini, tümörün çevre ödem dokusundan, solid yapıların kistik yapılardan ve rezidüel tümörün gliosis (skar) odaklarından ayrımının yapılmasını sağlar (44).

İyonize edici radyasyon kullanılmaması ve posterior fossayı kemik artefaktlarından etkilenmeden görüntüleyebilmesi, avantajları arasındadır. Cerrahinin planlanmasına yardımcı olacak çok düzlemli görüntülerin alınabilmesini sağlar. Motor bölgeler fonksiyonel MRG yöntemi ile daha iyi görüntülenebilir. Uzun çekim süresi ve çekim sırasında uygun görüntü alınabilmesi için sedasyon gerekmesi, çocuklar için dezavantaj oluşturur.

Tanı anında MRG yapılamayan hastalarda cerrahi sonrası subdural kanama odakları, MRG’de metastazlara benzer görünüme sebep olabileceğinden, MRG en erken ameliyat sonrası 2.haftada yapılmalıdır (45–47).

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi yöntemi, santral sinir sistemi tümörlerinin % 95’i için tanı koydurucudur (48). Yukarıda belirtildiği üzere, posterior fossanın görüntülenmesinde manyetik rezonans görüntüleme yöntemi altın standarttır. Beyin BT’de medulloblastom; serebellar yerleşimli, iyi sınırlı, içinde kalsifikasyon veya kistik yapılar barındırabilen, hiperdens lezyon olarak görülmektedir (44). Beraberinde hidrosefali varlığı BT ile saptanabilir.

Histopatolojik Tanı

Medulloblastom kesin tanısı, histopatolojik inceleme ile konur. Diğer posterior fossa tümörleri gibi, maksimum cerrahi rezeksiyon tedavide kritik önem taşıdığı için, biyopsi uygulanması yerine cerrahi rezeksiyon tercih edilir (49).

Medulloblastom ayırıcı tanısında, serebelluma yerleşme eğilimi olan; pilositik astrositom, endimom, atipik teratoid/rabdoid tümör gibi diğer beyin tümörleri yer alır (50). Nihai olarak ayırım histopatoloji ile sağlanır.

Beyin-Omurilik Sıvısı Örneklemesi

Medulloblastom, beyin-omurilik sıvısı (BOS) yoluyla santral sinir sistemine yayılım gösterebilir (51). Bu vakalarda BOS'un sitopatolojik incelemesinde malign hücreler görülebilir. Başvuru sırasında herhangi nedenle BOS incelemesi ameliyat sonrası döneme ertelenmek zorunda kalır ise, cerrahi debris ile kontaminasyonun önüne geçilmesi için BOS incelemesi, ameliyattan en erken iki hafta sonra yapılmalıdır (45,47,52).

2.6.Evrelendirme

Medulloblastomların doğru evrelendirilmesi, uygun tedavi yaklaşımı açısından çok önemlidir. Hastalarda, preoperatif ve postoperatif beyin MRG, tüm spinal aksın görüntülenmesi, preoperatif veya postoperatif lomber ponksiyon ile hastalığın yaygınlığı belirlenmektedir.

Tümör, serebellar vermis ve 4. ventrikül tavanından köken alır. Subaraknoid aralıkla yakın ilişkisi olması nedeniyle, beyin-omurilik sıvısı (BOS) dolanımının olduğu her yere bu yolla yayılabilir (53). Tanı anında hastaların %11-43'ünde SSS'ye yayılım mevcuttur (51,54). Santral sinir sistemi dışı yayılım ise %4 sıklığında ve çoğunlukla kemik ve kemik iliği tutulumu şeklinde görülür (55).

Chang evrelendirme sistemi, 1969 yılında, Dr. Chuhuai Chang tarafından ortaya atılmış ve bilgisayarlı tomografinin klinik kullanıma girmesinden önce yaygın olarak uygulanmış olan bir evrelendirme sistemidir (56). Cerrahi sırasında saptanan tümör boyutu ve yerleşimi T evresini belirlerken, posterior fossa dışına yayılım M evresini belirler. Chang evrelendirmesi halen, hastalığın yaygınlığını tespit etmede kullanılan bir sistemdir. Chang evrelendirme sistemi, Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Son çalışmalarda M evrelemesinin prognostik önemini korumasına rağmen, T evrelemesinin prognostik öneminin kalmadığı bildirilmiştir (51).

Children's Cancer Group'un CCG-921 çalışmasında, hastaların %18'inde metastatik hastalık evresi M1 ve bu hastaların beş yıllık progresyonsuz yaşam hızı %57'dir. Bu oran, evresi M0 olan hastalarından daha düşük, M2 ve M3 olan hastalarından ise daha yüksektir; ancak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (51).

Tablo 2.4. Medulloblastom Chang evrelendirmesi

Tümör (T)	
T1	Tümör çapı <3 cm
T2	Çapı ≥ 3 cm olan, komşu bir yapıya yayılan veya 4. ventrikülü kısmen dolduran tümör
T3a	İki komşu yapıya yayılan veya 4. ventrikülü tamamen doldurarak aqueductus Sylvii, foramen Luschka veya foramen Magendie'ye uzanım gösteren tümör
T3b	4. ventrikül tabanından veya beyin sapından köken alan ve 4. ventrikülü dolduran tümör
T4	Aqueductus Sylvii aracılığıyla 3. ventriküle veya orta beyine yayılan veya üst servikal omuriliğe yayılım gösteren tümör
Metastatik hastalık (M)	
M0	Metastaz yok
M1	Beyin-omurilik sıvısında mikroskopik tümör hücreleri
M2	Beyinde subaraknoid aralıkta gros nodüler yayılım
M3	Spinal subaraknoid aralıkta gros nodüler yayılım
M4	Serebrospinal eksen dışına yayılım

Risk Gruplandırması

Medulloblastom vakaları günümüzde risk gruplamasına dayanılarak tedavi edilmektedir (57,58). Risk gruplandırmasında kullanılan kriterler; hastalığın yayılımı, hastanın tanı anındaki yaşı, cerrahi sonrasında rezidü kitle miktarı ve tümör histolojisidir (59). Bu kriterlere göre yapılan COG medulloblastom risk gruplandırması, Tablo 2.5’de görülmektedir.

Tablo 2.5. Children’s Oncology Group medulloblastom risk gruplandırması

	<u>Standart risk</u>	<u>Yüksek risk</u>
Hastalığın yayılımı	BOS sitolojisi negatif	BOS sitolojisi pozitif
	Normal spinal görüntüleme	Spinal görüntülemelerde kontrast enhansmanı
Rezidü tümör miktarı	$<1.5 \text{ cm}^2$	$\geq 1.5 \text{ cm}^2$
Histoloji	Andiferansiye	Büyük hücreli anaplastik
Hastanın tanı anındaki yaşı	≥ 3 yaş	< 3 yaş

2.7.Tedavi

Medulloblastom tedavisi, cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin en etkin tedavi ve en az yan etki oluşturacak şekilde birlikte kullanılmasından oluşur. Risk gruplandırması, bu tedaviyi belirlemede etkilidir.

Cerrahi

Medulloblastom tedavisinin en önemli basamağı, olası nörolojik sekeli en aza indirecek şekilde, tümör dokusunun maksimum cerrahi rezeksiyonudur (49). Postoperatif mortalitenin %30 civarlarında seyrettiği 1920’li yıllarda Cushing,

geniş cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların sağ kalımının, biyopsi yapılan hastalara göre daha uzun süreli olduğunu fark etmiştir (60). Cerrahi sonucunda tanısıl örnek elde edilir, intrakranial basınç azaltılır ve tümör dokusu çıkartılır. Cerrahi sonrası tümör durumunu değerlendirmek için, operasyondan 24-72 saat içinde postoperatif MRG çekilir. Modern cerrahi teknikleri sayesinde çoğu vakada cerrahinin amacına uygun olarak, total veya 1.5 cm²'den daha az rezidü ile totale yakın rezeksiyon sağlanabilmektedir (61). Mikrocerrahi yöntemler kullanılarak, medulloblastomların yaklaşık %80'inde tama yakın rezeksiyon elde etmek mümkündür (62).

Posterior fossa sendromu (diğer ismiyle serebellar mutizm sendromu), çocuklarda posterior fossa cerrahisi sonrasında görülen; konuşmama, hipotoni, ataksi, iritabilite, davranış değişiklikleri ve kranial sinir disfonksiyonu ile seyreden nörolojik bir tablodur. İlk kez Rekate ve arkadaşları tarafından, 1985 yılında posterior fossa cerrahisi uygulanan 6 hastada tanımlanmıştır (63). Mutizm, cerrahi sonrası ilk 7 gün içinde ortaya çıkar (64,65). Sıklığı %8-31 arasında değişmektedir (66). Beyin sapı tutulumu olmasının risk faktörü olduğu bildirilmiştir (64,67). Semptomların geçici olduğu düşünülüp 6 ay içinde düzelme olmakla birlikte, kalıcı nöropsikiyatrik sekeller olabildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (64,65,68) .

Radyoterapi

Medulloblastom, radyosensitif bir tümördür. Medulloblastom cerrahisindeki tüm ilerlemelere rağmen asıl yüz güldürücü gelişme, 1953 yılında Paterson ve Farr tarafından kraniospinal radyasyon alan hastalarda üç yıllık sağ kalımın %65'e kadar çıktığının gösterildiği çalışma ile olmuştur (69). Standart tedavi yaklaşımı, kraniospinal radyoterapi (RT) ile primer tümör bölgesine “boost” RT uygulamasıdır.

Kraniospinal RT uygulanan hastaların uzun süreli izleminde büyüme, endokrin ve nörokognitif fonksiyon bozuklukları saptanmıştır (67,70–72). Hızlı gelişmekte olan nöral dokunun radyasyon hassasiyeti nedeniyle, radyasyon toksisitesi, özellikle 3 yaş altı çocuklar için daha büyük tehdit oluşturmaktadır (73). Bu yan

etkiler, bazı hastalarda RT doz kısıtlanmasını veya bazı hastaların tedavisinden radyoterapinin tamamen çıkarılmasını gerektirmiştir.

Daha düşük doz RT alan hastaların nörokognitif fonksiyonlarının daha iyi olması nedeniyle yapılan tek kollu bir pilot çalışmada, iyi prognostik kriterlere sahip 3 yaş üzeri hastalarda kraniospinal 2340 cGy, posterior fossa 5400 cGy RT'yi takiben CCNU, CDDP ve VCR tedavisi uygulandığında %80'den fazlasında hastalık kontrol altına alınmıştır (74). 2000 yılında POG ve CCG tarafından 126 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada ise, hastalar standart doz (kraniospinal 3600 cGy, tümör yatağı 5400 cGy) ve azaltılmış doz (kraniospinal 2340 cGy, tümör yatağı 5400 cGy) olarak iki gruba ayrılmış, standart doz kolundaki hastaların 5 yıllık hastalıksız sağ kalım hızı %67, azaltılmış doz kolundaki hastaların ise %52 olarak bulunmuştur. Azaltılmış doz alan hastalarda subaraknoid nüks oranının fazla olması nedeniyle RT'den başka tedavi almayacak hastalarda RT dozunun azaltılmasının sakıncalı olduğu bildirilmiştir (75). 2006 yılında yayınlanan çok merkezli prospektif bir çalışmada, hastalar standart risk ve yüksek risk olarak ayrıldıktan sonra, standart risk grubuna kraniospinal 2340 cGy, tümör yatağına 5580 cGy, yüksek risk grubuna ise kraniospinal 3600-3960 cGy, tümör yatağına 5580 cGy olacak şekilde radyoterapi verilmiştir. Bu çalışmada beş yıllık genel sağ kalım hızı standart risk grubu için %85, yüksek risk grubu için ise %70 olarak saptanmıştır (76).

Radyasyon tedavisinin uzun dönem toksik etkilerini azaltmak için hiperfraksiyone radyasyon tedavisinin yeri araştırılmıştır. Otuz dokuz hasta hiperfraksiyone olarak primer tümöre 7200 cGy, kraniospinal eksene 3000 cGy RT ile tedavi edilmiş, standart riskli hastalarda beş yıllık genel sağ kalım hızı %69 olarak bildirilmiştir. Bu grupta nükslerin %44'ü primer tümör bölgesi dışında olmuştur. Hiperfraksiyone radyoterapi uygulanmasındaki zorluklar ile sağ kalım avantajının belirgin olmaması nedeniyle, çocukluk çağı medulloblastom tedavisinde benimsenmemiştir (77).

Radyoterapi sırasında çevre dokuların maruz kaldığı radyasyonu azaltıp, tümör dokusuna maksimum radyasyon uygulanmasını sağlayan proton radyoterapi ve IMRT gibi yeni yöntemler kullanıma girmiştir (78,79). Bu yöntemlerin

kullanımıyla, medial temporal loblar, iç kulak, tiroid, akciğer, kalp ve batin içi organların maruz kaldığı radyasyon miktarı azaltılır ve büyüme-gelişme geriliği, hipotiroidi, adrenal yetmezlik, hipogonadizm gibi yan etkilerle daha az karşılaşılması hedeflenir.

Kemoterapi

Medulloblastom, tüm beyin tümörleri içinde kemoterapiye en duyarlı tümördür. İlk kez SIOP tarafından medulloblastomlu hastalarda KT'nin etkili olduğu gösterilmiş, CCG ve POG çalışmaları da bunu desteklemiştir (57,80,81). Vinkristin, sisplatin, siklofosfamid, etoposid, karboplatin ve CCNU, medulloblastom tedavisinde sık kullanılan kemoterapötik ajanlardır (47,51,54,57,58,82–85). Kemoterapi, hastalığın risk grubuna göre cerrahi ve radyoterapi sonrasında adjuvan tedavi olarak, 3 yaşından küçük ve RT uygulanamayan çocuklarda cerrahi sonrası veya cerrahi uygulanamayan hastalarda radyoterapi ile birlikte kullanılır.

1970'li yılların ortalarında SIOP tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, yalnız RT alan ve RT + KT (vinkristin ve CCNU) alan hastaların sonuçları karşılaştırıldığında, kombine tedavi alan hastalarda iki yıllık genel yaşam hızı %71, yalnız RT alanlarda ise %53 olarak bulunmuştur (57). Yine aynı yıllarda CCSG tarafından yapılan bir çalışmada, yalnız RT ve RT + KT (VCR + CCNU) alan hastaların yaşam hızları karşılaştırıldığında beş yıllık hastalıksız sağ kalım hızı yalnız RT alanlarda %50, RT + KT alanlarda ise %59 bulunmuştur. Ancak, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte; hastalık yayılımına göre bakıldığında, yaygın olmayan hastalıkta beş yıllık hastalıksız sağ kalım hızı kombine tedavi grubu için %65, yalnız RT alan grup için %62 olarak saptanırken; dissemine hastalıkta kombine tedavi grubunun beş yıllık hastalıksız sağ kalım hızı %46 iken, yalnız RT alan grupta %0 olarak bulunmuştur (58).

1995 yılında yayınlanan SIOP-II çalışmasında, hastalara cerrahi ile RT arasında “sandviç” KT protokolü olarak prokarbazin, vinkristin, metotreksat ve lökoverin tedavisi uygulanmıştır. Hasta grupları; yalnız standart doz (3500 cGy) RT, yalnız azaltılmış doz (2500 cGy) RT, standart doz RT+KT ve azaltılmış doz RT+KT alanlar olarak belirlenmiştir. Beş yıllık hastalıksız yaşam hızları sırasıyla; %60 ±

7.8, 69.1 ± 7.8 , 75.3 ± 7.2 ve 41.7 ± 8.2 olarak bildirilmiştir (82). Bu çalışma, RT dozu azaltılıp RT öncesi KT verilirse prognozun daha kötü olduğunu göstermiştir. GPOH tarafından yapılan HIT '91 çalışmasında ise hastalar iki kola ayrılıp, ilk koldaki hastalara RT'ye ek olarak “sandviç” ifosfamid, mesna, etoposid, metotreksat, sisplatin ,sitarabin ve vinkristin KT'si, ikinci koldaki hastalara ise RT ile eş zamanlı vinkristin ve sonrasında CCNU, vinkristin ve sisplatin idame KT'si verilmiş; üç yıllık progresyonsuz sağ kalım hızları ilk kolda 62 ± 9 , ikinci kolda ise 84 ± 8 olarak bulunmuştur (54). Bu çalışma KT verilmesi kadar KT için zamanlamanın da önemini vurgulamıştır.

Children's Cancer Group ve POG tarafından standart risk grubunda yer alan hastalarla yapılan faz 3 çalışmasında, hastalara kraniospinal azaltılmış (2340 cGy) ve tümör yatağına 5580 cGy RT ve sonrasında KT verilmiştir. Çalışma sonucunda, hastaların beş yıllık genel sağ kalım hızı 86 ± 1.9 , hastalıksız sağ kalım hızı ise 81 ± 2.1 olarak saptanmıştır (83). Bu çalışma, KT verilen hastalarda RT dozunun güvenle azaltılabileceğini göstermesi açısından önem taşımaktadır.

1999 yılında CCG tarafından yapılmış, dissemine hastaların dahil edildiği bir çalışmada, iki kemoterapi protokolü karşılaştırılmıştır. Hastalara RT ve RT sırasında vinkristin uygulandıktan sonra CCNU, VCR, prednizon tedavisi veya vinkristin, metilprednizolon, CCNU, hidroksiüre, prokarbazin, sisplatin, siklofosfamid ve sitarabinden oluşan 8'li ilaç kombinasyonu verilmiştir. CCNU, VCR, prednizon kolunda hastaların beş yıllık progresyonsuz sağ kalım hızı 63 ± 5.8 , ilaçlı KT kolunda ise 45 ± 5 olarak bulunmuştur (51). Packer ve arkadaşları ise kraniospinal 3600 cGy, tümör yatağına 5400-5580 cGy ile eş zamanlı vinkristin ve sonrasında CCNU, VCR ve sisplatin KT'si ile tanı anında metastatik hastalığı olan hastalarda beş yıllık progresyonsuz sağ kalım hızı 67 olarak bildirilmiştir. Bu oran lokalize hastaların beş yıllık progresyonsuz sağ kalımına göre düşük olmakla birlikte, metastatik hastalar için yüz güldürücü olmuştur (47).

SIOP tarafından 2005 yılında yapılan, 5 yaş altı medulloblastom hastalarının dahil edildiği bir çalışmada, hastalara yalnızca karboplatin, prokarbazin, etoposid, sisplatin, vinkristin, siklofosfamid ve mesnadan oluşan KT protokolü uygulanmış ve RT verilmemiştir. Hastalar; cerrahi rezidüsü olmayan metastatik hastalar,

rezidüsü olan metastatik olmayan hastalar ve rezidü durumundan bağımsız olarak metastatik olan hastalar olarak üç gruba ayrılmıştır. Üç grubun 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımı sırasıyla; %29, %6 ve %13 olarak bulunmuştur (84). 2015 yılında üç yaş altı hastalarla yapılan bir çalışmada ise, hastalara yalnızca siklofosfamid, metotreksat, vinkristin, karboplatin ve etoposidden oluşan KT protokolü uygulanmış ve bu hastaların beş yıllık genel sağ kalımı 66 ± 7 , hastalıksız sağ kalımı ise 58 ± 9 olarak bulunmuştur (85).

2.7.1. Standart Riskli Hastaların Tedavisi

Cerrahi sonrasında kraniospinal eksene ve posterior fossaya “boost” RT uygulaması standart uygulamadır. Tedavide kullanılan yöntem kraniospinal eksene 3600 cGy RT verilmesi olmakla birlikte, hastaların radyoterapinin uzun dönem yan etkilerinden korunması hedefiyle RT doz ve volümünü azaltmak adına çalışmalar yapılmıştır (75,82).

Children’s Cancer Group’un A-9961 numaralı çalışmasında standart riskli hastalara 2340 cGy kraniospinal ve 5580 cGy posterior fossa dozlu RT ve eş zamanlı VCR verilmiş, RT sonrasında da hastalar iki farklı KT koluna randomize edilmiştir. Çalışma sonucunda hastaların beş yıllık hastalıksız yaşam hızı %81, genel yaşam hızı ise %86 olarak saptanmıştır. Kollar arasında sağ kalım açısından fark bulunmamıştır (83). Bu çalışma, kemoterapi ile beraber azaltılmış doz RT verilerek yüksek sağ kalım oranlarının sağlanabileceğini göstermiş ve standart tedavi haline gelen tedavi yaklaşımını oluşturmuştur.

Prospektif PNET-3 çalışmasında hastalar, yalnız RT alan ve RT + KT kombine tedavi alanlar olarak randomize edilmiş; kombine tedavi alan hastaların beş yıllık hastalıksız yaşam hızı %74 iken, yalnız RT alan hastalarinki %60 bulunmuştur. Genel yaşam hızları arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır (86).

2.7.2. Yüksek Riskli Hastaların Tedavisi

Yüksek riskli hastalarda kraniospinal eksene 3600 cGy, posterior fossaya “boost” ile 5400-5600 cGy RT verilmesi uygulanan standart yaklaşım olmuştur.

Gandola ve arkadaşlarının çalışmasında metastazı olan hastalara postoperatif MTX, VP-16, CYC, CBDCA verilmiş, sonrasında kraniospinal eksene 3900 cGy, posterior fossa “boost” 6000 cGy olarak hiperfraksiyone hızlandırılmış radyoterapi uygulanmıştır. Dissemine hastalığı devam eden hastalara, iki kür myeloablatif KT sonrasında hematopoetik kök hücre nakli yapılmıştır. Beş yıllık progresyonsuz yaşam hızı %72, genel yaşam hızı ise %73 olarak bildirilmiştir(87).

St. Jude grubu, medulloblastom tedavisinde risk gruplarına göre yaklaşımı benimseyen tedavi stratejisinde, RT, KT ve sonrasında da otolog kök hücre kurtarma tedavisi uygulamış ve yüksek risk grubundaki hastalarda beş yıllık hastalıksız yaşam hızını %70 olarak bildirmiştir (76).

2.7.3. İnfantların Tedavisi

Prospektif Baby POG I çalışmasında üç yaş altındaki hastalarda postoperatif CYC, VCR, CDDP, VP-16 kemoterapisine, hastalık progresyonu olana veya hastalar üç yaşına ulaşana kadar devam edilmiş ve hastalar üç yaşı geçince RT uygulanmıştır. Hastaların iki yıllık hastalıksız yaşam hızı %34, genel yaşam hızı ise %47 olarak saptanmıştır (88). Başka bir çalışmada, üç yaş altındaki hastalara yalnızca postoperatif KT verilmiş ve beş yıllık progresyonsuz yaşam hızı %58, genel yaşam hızı %66 olarak bulunmuştur. Total cerrahi rezeksiyon yapılan hastalar en yüksek yaşam hızına sahip iken, M2-M3 olan hastalar en düşük yaşam hızına sahiptir (85). French Society of Pediatric Oncology (SFOP) çalışmasında da hastalara yalnızca postoperatif KT verilmiş ve total rezeksiyon sağlanan hastaların beş yıllık hastalıksız yaşam hızı %29, genel yaşam hızı %73; metastatik hastalığı olan hastaların ise, beş yıllık hastalıksız ve genel yaşam hızı %13 olarak bildirilmiştir (84).

Bu hasta grubunda, myeloablatif KT sonrası otolog hematopoetik kök hücre nakli (OHKN) de kullanılan bir tedavi yöntemidir. Prospektif Head Start çalışmasında, üç yaş altında metastatik olmayan medulloblastomlu hastalara, postoperatif indüksiyon kemoterapisi sonrasında myeloablatif KT ve OHKN yapılmış ve hastaların beş yıllık hastalıksız yaşam hızı %52, genel yaşam hızı %70 olarak bulunmuştur (89).

2.7.4. Relaps

Relaps olan hastalarda, küratif tedavi sağlayan standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Cerrahinin mümkün olduğu tümörlerde yeniden rezeksiyon yapılması, daha önce RT almayan hastalara RT veya ek doz RT uygulaması ve kemoterapi, relaps hastalarda uygulanan tedavi yaklaşımlarıdır.

Fransa’da medulloblastom tanısı almış olan erişkin ve çocuklarla yapılmış olan bir çalışmada, 238 hastanın 74’ünde (% 31) relaps saptanmıştır (90). Polonya’da 157 hasta ile yapılan tek merkezli bir çalışmada ise, relaps oranı %63 olarak bildirilmiştir (91).

Relaps medulloblastom hastalarında vinkristin, CCNU , sisplatin, siklofosfamid ve sargramostim, vinkristin, siklofosfamid ve karboplatin tedavisiyle %25-60 arasında cevap oranları bildirilmiştir (92–95).

Relaps hastalıkların tedavisinde, OHKN’nin yeri de araştırılmıştır. Relaps saptanan altı hastanın beşine cerrahi yapılmış, daha önce RT almayanlara RT verilmiş, busulfan, melfalan, thiotepa, topotekan KT’si sonrasında OHKN yapılan hastaların yalnızca biri hastalıksız olarak hayatta kalmıştır (96).

2.7.5. Prognoz

Medulloblastom tanılı hastaların genel yaşam hızları ile ilişkili olarak, SEER veri tabanından 1735 hastanın kullanıldığı bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranı % 64’dür (97). National Cancer Database verileri ile 2358 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise, 5 yıllık sağ kalım %72.6 olarak saptanmıştır (12).

Tayvan’da yapılan bir çalışmada, medulloblastom tanılı hastaların 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranının %49.2 olarak bildirilirken; COG tarafından yapılan bir çalışmada, 5 yıllık hastalıksız yaşam hızının 81 ± 2 olarak bulunmuştur (98,99).

Sağ kalım oranları; hastanın tanı anındaki yaşı, hastalığın yayılımı, tümörün histopatolojik tipi ve moleküler tiplendirmesine göre değişmektedir. Tanı anındaki yaşın prognoz üzerindeki etkisi non-lineerdir. Çok genç veya yaşlı hastalarda prognoz daha kötüdür. Children’s Cancer Group’un çalışmasında, 10 yaş üzeri hastaların beş yıllık progresyonsuz sağ kalımı %61, 5-9 yaş arası olanların %58, 3-4 yaş arası olanların %56 ve 1.5-2 yaş arası olanların %32 olarak saptanmıştır (51). Bu durumun, gelişmekte olan sinir sistemi üzerine radyasyonun toksik etkisinden korunmak adına radyoterapi doz azaltılması veya radyoterapi uygulanmaması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

Metastatik evre bazı çalışmalarda en önemli prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir. Children’s Oncology Group M0, M1, M2 ve üzeri olarak evrelere ayrılan hastaların 5 yıllık progresyonsuz sağ kalımlarını sırasıyla %70 , %57 ve %40 olarak bildirmiştir (51).

WHO 2016 moleküler sınıflamasının sağ kalıma etkisine bakıldığında WNT alt grubunun iki yıllık genel sağ kalımı %66,7, hastalıksız sağ kalımı %80, SHH alt grubunun iki yıllık genel sağ kalımı %50, hastalıksız sağ kalımı %66,7, Grup 3 alt grubunun iki yıllık genel sağ kalımı %66,7, hastalıksız sağ kalımı %50, Grup 4 alt grubunun iki yıllık genel sağ kalımı %90,6, hastalıksız sağ kalımı %87,5 olarak bulunmuştur (100).

2.7.6. Geç Yan Etkiler

Medulloblastom tedavisi almış olan hastaların, uzun dönemde sekellere sahip olduğu bilinmektedir. Bu sekeller; hastanın preoperatif nörolojik durumu, hastalığın yayılımı, cerrahinin genişliği, tedavide kullanılan kraniospinal radyoterapi ve kemoterapiyle ilişkilendirilmektedir (101,102).

Nörokognitif sekeller sık görülmekte olup, özellikle küçük yaşta olan ve kraniospinal radyoterapi alan hastalarda belirgindir (101–106). Hastalara verilen radyoterapi dozunun nörokognitif durum üzerindeki etkisini gösteren çalışmalar, 2340 cGy RT alan hastaların 3600 cGy alanlara kıyasla, entelektüel olarak normale daha yakın olduğunu göstermiştir (107,108).

PNET-3 çalışmasına dahil olan hastaların yedi yıl sonraki sekellerinin ve risk faktörlerinin saptanmasının hedeflendiği çalışmada, yalnız kraniospinal RT alan ve RT + KT kombine tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında, nörokognitif fark anlamlı olmasa da, kombine tedavi alan hastaların daha sıklıkla fizyoterapi, psikolojik destek, özel eğitim ihtiyacı olduğu belirlenmiştir (109). Aynı çalışmada, bu hastaların normal popülasyondan daha kısa ve daha kilolu olduğu, hipotiroidi ve büyüme hormonu eksikliğinin, görme, işitme bozukluklarının, bulbar disfonksiyonun, konvülsiyonların sık görülen diğer komplikasyonlardan olduğu bildirilmiştir. En sık yan etkisiyle karşılaşılan kemoterapötik ajanlardan birisi, ototoksositeye neden olan sisplatindir (74,110).

Childhood Cancer Survivor Study kohort çalışmasında, beyin tümörü tedavisi alan hastaların; hipotiroidi, hipertiroidi ve tiroid kanserleri, büyüme geriliği ve büyüme hormonu eksikliği, obezite, erken veya geç puberte, dilate kardiyomiyopati, miyokard enfarktüsü, kapak hastalıkları ve perikardit, pulmoner fibrozis ve devamlı oksijen gereksinimi açısından da artmış risk altında olduğu gösterilmiştir (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27/02/2019 tarihinde 70904504/98 karar numarasıyla onay alındı.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü'nde, Ocak 1999-31 Aralık 2017 yılları arasında medulloblastom tanısı alan 18 yaş altı hastaların onkoloji dosya kayıt bilgileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tıbbi kayıtlarına, Çocuk Hematoloji-Onkoloji dosyalarından ve elektronik hasta kayıt sisteminden ulaşıldı. Çalışma için kullanılması planlanan verilerine ulaşılamayan hastalar ile başka merkezde tanı alıp tedavi başlanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1.Demografik ve Klinik Veriler

Hastaların adı, soyadı, dosya numarası, cinsiyeti, tanı aldıkları tarih, tanı anındaki yaşları, başvuru şikayeti, başvuru anındaki muayene bulguları, tanı anında yapılan görüntüleme yöntemi, tanı anındaki BOS incelemesi, hastaya cerrahi uygulanıp uygulanmadığı, uygulandıysa kitlenin tamamının çıkarılıp çıkarılmadığı, çıkarılan kitlenin histopatolojik tiplendirmesi, KT alma durumu, KT aldıysa kullanılan kemoterapötik ajanlar, RT alma durumu, RT aldıysa beyin, spinal ve tümör yatağına uygulanan radyasyon dozları, relaps veya progresyon gelişme durumu, relaps veya progresyon zamanı ve uygulanan tedavi yaklaşımları, hastaların ölüm tarihleri ve nedeni, hastaların son kontrol tarihleri ile son sağlık durumları kaydedildi.

3.2.Histopatoloji

Tanı anında kullanılan medulloblastom sınıflamasına göre rapor edilen hastaların, histopatolojik incelemeleri tekrarlanmadı ve dosyadaki kayıtlar esas alındı.

3.3.Evreleme

Evreleme, tanı anında hastanın yaşı, tanı anında hastalığın lokal ve uzak metastaz varlığı, cerrahi sonrasında rezidü tümör dokusu göz önüne alınarak tanı anında yapılmış olup, dosyadaki bu kayıtlar kullanıldı.

3.4.Tedavi ve Yanıt

Ölçülebilir kitlelerin tam olarak kaybolması, tam remisyon olarak değerlendirilmiştir. Tümör boyutunda tedaviye rağmen hiç gerileme olmadan büyüme olması, progresyon; tedaviye yanıt alınarak tümör boyutu küçülen hastalarda hastalığa ait bulguların tekrar ortaya çıkması, relaps olarak kabul edildi.

3.5.Yaşam Hızları

Tüm olgular için genel ve hastalıksız yaşam hızı hesaplandı. Genel yaşam süresi; tanı anından itibaren yaşayan veya izlem dışı olgular için son kontrol tarihine, eksitus olan olgular için ölüm tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastalıksız yaşam süresi ise; relaps olan, progresyon olan veya ölen hastalar için tanı tarihinden bu tarihe kadar olan süre, diğerleri için ise son kontrol tarihine kadar geçen süre olarak kabul edildi.

3.6.İstatistiksel Analiz

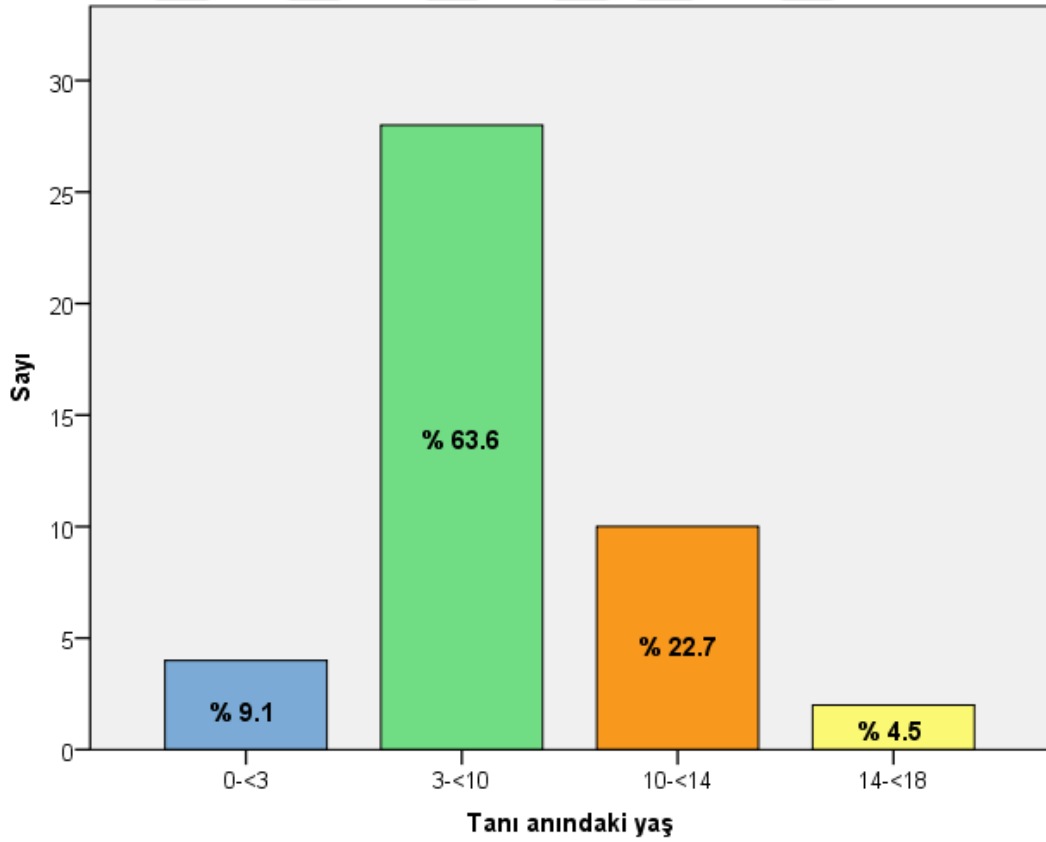
Verilerin analizi için SPSS v.24 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (medyan-minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise frekans ve (%) şeklinde gösterilmiştir. Sağ kalım analizleri için ise Kaplan-Meier testi kullanılmış olup sonuçlar grafikler ile de gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Tanımlayıcı Demografik Veriler

Ocak 1999-Aralık 2017 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü'nde 47 hastanın medulloblastom tanısıyla takip ve tedavi edildiği saptandı. Çalışma kriterlerini karşılayan 44 hasta değerlendirmeye alınırken, 3 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 44 hastanın 23'ü (%52,3) erkek, 21'i (%47,7) kadın idi. Erkek / kadın oranı 1,09 olarak bulundu. Hastaların ortalama tanı yaşı $8.04 \pm 3,76$ yıl, medyan tanı yaşı 8.07 (1.3- 16,9 yıl) idi. Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde 3 yaş altında 4 hasta (%9,1), 3 yaş üstünde 40 hasta (%90,9) olduğu görüldü. Hastaların tanı anındaki yaş gruplarına göre dağılımları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların tanı anındaki yaş gruplarına göre dağılımları

Cinsiyetlere göre bakıldığında, kızların ortalama tanı yaşı 7.95 ± 3.74 yıl, medyan tanı yaşı 7.65 (1.3-16,2 yıl) ve erkeklerin ortalama tanı yaşı 8.11 ± 3.86 , medyan tanı yaşı ise 8.31 (1.5-16,9 yıl) olarak bulundu. Her iki cins arasında, medyan tanı yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.429$).

Başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde hastaların 29'unun (%65,9) kusma, 24'ünün (%54,5) baş ağrısı, 20'sinin (%45,5) denge kaybı, yedisinin (%15,9) çift görme, gözde kayma, ağızda kayma gibi kranial sinir tutulumuna işaret eden şikayetler, ikisinin (%4,5) konvülsiyon, ikisinin (%4,5) bilinç kaybı, ikisinin (%4,5) konuşma bozukluğu ve birinin (%2,3) apne ile başvurduğu saptandı.

Cerrahi tedavi olarak 34 hastaya (%77,3) total-near total rezeksiyon, 9 hastaya (%20,5) subtotal rezeksiyon, 1 hastaya (%2,3) yalnızca biyopsi yapıldığı saptandı. Cerrahi sonrasında yapılan radyolojik görüntülemelerde 14 hastada (%31,8) 1.5 cm^2 'nin üstünde, 30 hastada ise (%68,2) 1.5 cm^2 'nin altında rezidü tümör bulundu.

Dosya kayıtlarından 16 hastanın tümör histopatolojik alt tiplendirmesine ulaşılabildi. Bu hastaların; 12'sinin (%75,0) klasik medulloblastom, ikisinin (%12,5) desmoplastik/nodüler medulloblastom, birinin (%6,3) yaygın nodüler medulloblastom, birinin de (%6,3) büyük hücreli/anaplastik medulloblastom alt tipinde olduğu görüldü.

Tanı anında, 32 hastaya (%72,7) spinal MRG değerlendirmesi yapıldığı saptandı. Bu hastaların 10'unda (%31,2) seeding metastaz ile uyumlu radyolojik görünüm mevcuttu. Tanı anında LP ile BOS örnekleme yapılan 26 (%59,1) hastanın altısında (%23,0), BOS incelemesinde malign hücre saptandı ve seeding metastaz olarak değerlendirildi. Buna göre, 44 hastanın spinal MRG ve/veya BOS incelemesi sonucunda hastaların 14'ünde (%31,8) tanı anında spinal seeding metastazı mevcuttu.

Tablo 4.1. Medulloblastom hastalarının klinik özellikleri

Klinik Özellikler		Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	23	52.3
	Kız	21	47.7
Yaş grupları	<3 yaş	4	9.1
	3- <10 yaş	28	63.6
	10- <14 yaş	10	22.7
	14- <18 yaş	12	4.5
Başvuru şikâyeti	Kusma	29	65.9
	Baş ağrısı	24	54.5
	Denge kaybı	20	45.5
	Kranial sinir tutulumu	7	15.9
	Konvülsiyon	2	4.5
	Bilinç kaybı	2	4.5
	Konuşma bozukluğu	2	4.5
	Apne	1	2.3
Histolojik alt tip	Klasik	12	27.3
	Desmoplastik/nodüler	2	4.5
	Yaygın nodüler	1	2.3
	Büyük hücreli/anaplastik	1	2.3
	Bilinmeyen	28	63.6
Cerrahi genişliği	Total rezeksiyon	34	77.3
	Subtotal rezeksiyon	9	20.5
	Biyopsi	1	2.3
Metastaz	Var	14	31.8
	Yok	30	68.2
Rezidü tümör	<1.5 cm ²	30	68.2
	≥ 1.5 cm ²	14	31.8
Risk grubu	Standart Risk	18	40.9
	Yüksek Risk	26	59.1
Kemoterapi	CCNU + CDDP + VCR	10	22.7
	CBDCA + CYC + VCR	7	15.9
	CCNU + PCZ + VCR	7	15.9
	Diğer	20	45.5
Radyoterapi	RT alan	40	90.9
	RT almayan	4	9.09
Relaps	Var	10	22.7
	Yok	34	77.3

Tanı anındaki bulgulara dayanılarak geriye dönük risk sınıflaması yapıldığında, COG'un risk gruplamasına göre 18 hasta (%40,9) standart risk, 26 hasta (%59,1) ise yüksek risk grubunda bulundu.

Hastaların hepsine yıllara göre değişiklik gösteren farklı KT protokolleri uygulandı. Yıllar içinde sıklıkları değişiklik göstermekle birlikte, 1999-2001 yılları arasında CCNU + Prokarbazin + Vinkristin, 2001-2012 yılları arasında Karboplatin + Siklofosfamid + Vinkristin; 2012 yılından sonra ise CCNU + Sisplatin + Vinkristin içeren KT protokollerinin daha sık kullanıldığı görüldü.

Tanı anında üç yaş ve üzerindeki 40 (%90,9) hastaya kraniospinal RT uygulandı. Tanı anında üç yaş altında olan 4 hastanın ikisine kemoterapi sırasında üç yaşını doldurduktan sonra kraniospinal RT verildi. Spinal seeding metastazı olmayan hastalarda kraniospinal alana 3600 cGy, posterior fossaya 1800cGy boost olarak toplam 5400 cGy olacak şekilde, spinal seeding metastazı olan hastalara ise ek olarak metastaz alanına değişen dozlarda RT verildiği saptandı. 2010 yılından sonra tanı alan standart risk grubundaki üç hastaya kraniospinal eksene 2340 cGy, posterior fossaya 3060 cGy boost olarak toplam 5400 cGy RT uygulandı.

İzlemde, 10 hastada (%22,7) relaps saptandı. Hastaların ortalama relaps süresi 23.20 ± 14.44 ay, medyan relaps süresi ise 21,50 ay (8 – 55 ay) idi. Relapsların 7'si (%70) tanı aldıktan sonraki iki yıl içinde görüldü. Relaps olan hastaların ikisi, 3 yaş altında tanı almış olan hastalardı. Relaps saptanan hastaların ikisine (%20) subtotal rezeksiyon yapıldı. Bir hastaya, tüm beyne ve nüks bölgesi olan sağ lateral ventrikül duvarına “boost” RT uygulandı. Sekiz hastaya (%80) nüks sonrası KT verildi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.1’de, relaps olan hastaların özellikleri, uygulanan tedaviler ve son durumları Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

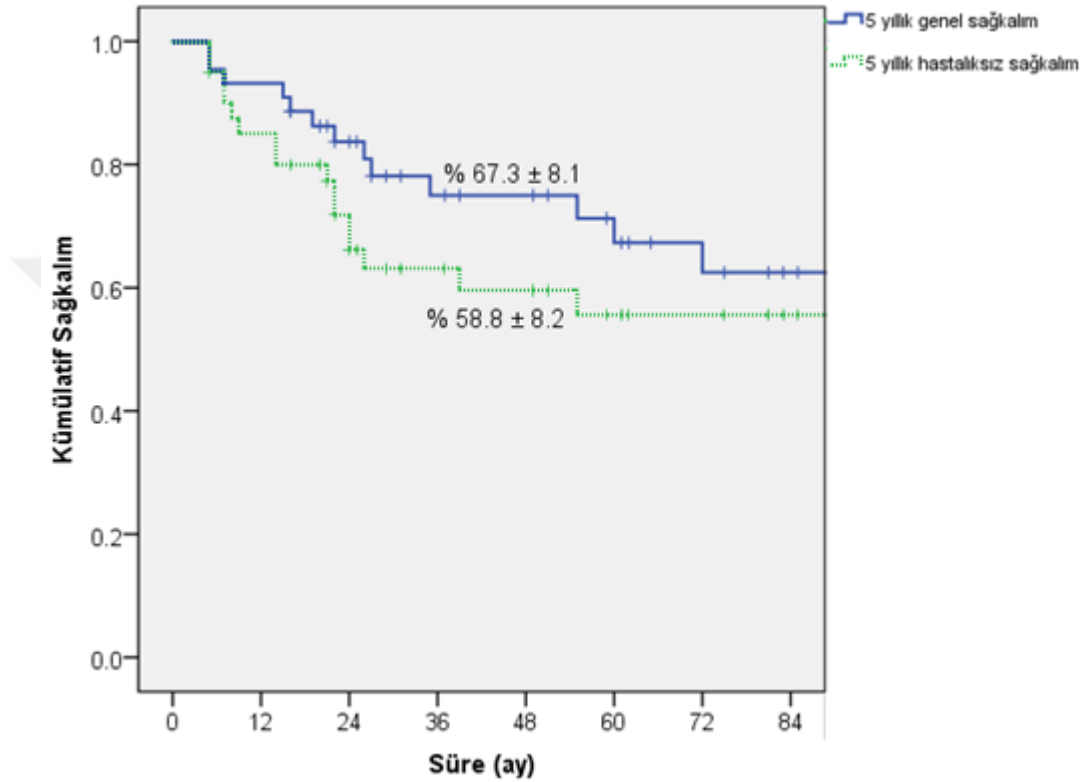
Tablo 4.2. Relaps medulloblastom hastalarının demografik ve klinik özellikleri, uygulanan tedaviler ve son durumları

	Yaş/Cinsiyet	Seeding met.	Risk grubu	Cerrahi	KT protokolü	Kraniospinal RT	Relaps süresi	İkincil cerrahi	İkincil KT	İkincil RT	Son durumu
1.Hasta	12,3/E	-	HR	STR	CCNU, VP-16, CDDP, VCR	+	55 ay	STR	+	-	60. ay H.E.
2.Hasta	5,3/K	-	SR	TR	CCNU, PCZ, VCR	+	26 ay	-	-	-	27. ay H.T.
3.Hasta	9,8/E	-	SR	TR	CCNU, PCZ, VCR	Bilinmiyor	22 ay	-	+	-	26. ay H.E.
4.Hasta	13,5/E	-	HR	STR	CBDCA, CDDP, VCR	+	9 ay	STR	+	-	19. ay H.E.
5.Hasta	8,9/K	+	HR	STR	CBDCA, CYC, VCR	+	14 ay	-	+	-	72. ay H.E.
6.Hasta	4,2/K	-	SR	TR	VP-16, CBDCA, VCR	+	8 ay	-	+	-	16. ay H.T.
7.Hasta	1,8/E	+	HR	TR	MTX, VCR	-	14 ay	-	+	-	15. ay H.E.
8.Hasta	7,7/E	+	HR	TR	CBDCA, CYC, VCR	+	39 ay	-	-	-	39. ay H.T.
9.Hasta	3,9/E	+	HR	TR	CCNU, CDDP, VCR	+	24 ay	-	+	+	55. ay H.E.
10.Hasta	2,3/E	-	HR	TR	CBDCA, MTX, CYC, CDDP, VCR	-	21 ay	-	+	-	27. ay H.E.

HR: High risk, SR: Standart risk, STR: Subtotal rezeksiyon, TR: Total rezeksiyon, CCNU: Lomustin, VP-16: Etoposid, CDDP: Sisplatin, VCR: Vinkristin, PCZ: Prokarbazin, CBDCA: Karboplatin, CYC: Siklofosfamid, MTX: Metotreksat, IFO: İfösfamid, H.E: Hastalıkli exitus, H.T: Hastalıkli terk

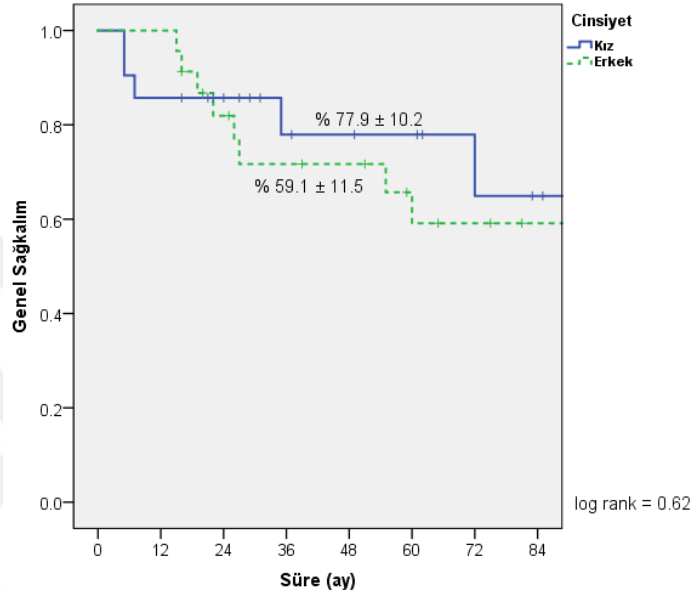
4.2.Sağ Kalım Analizleri

Hastaların ortalama takip süresi $66.05 \pm 64,39$ ay, medyan takip süresi 44.0 (5-273 ay) olarak bulundu. Beş yıllık genel yaşam hızı $\%67,3 \pm 8.1$, beş yıllık hastalıksız yaşam hızı $\%58,8 \pm 8,2$ olarak saptandı (Şekil 4.2).

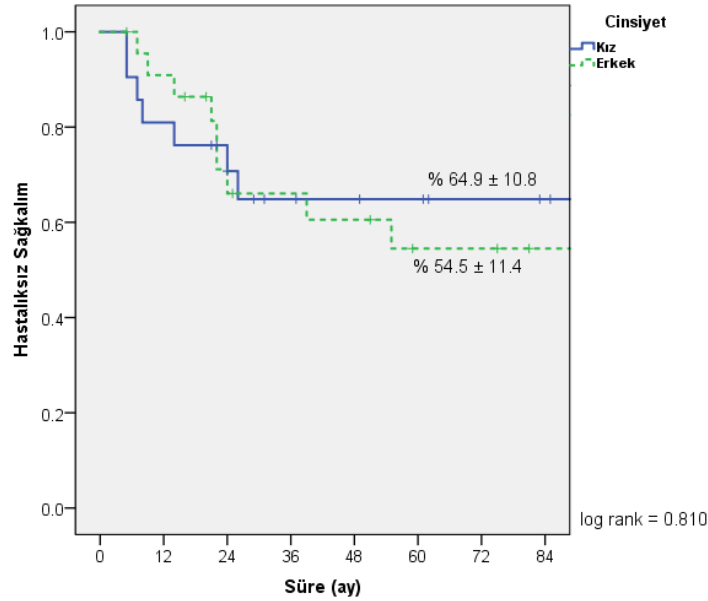


Şekil 4.2. Medulloblastom tanılı hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları

Kızlarda beş yıllık genel yaşam hızı $77,9 \pm 10,2$, hastalıksız yaşam hızı ise $64,9 \pm 10,8$ olarak bulundu. Erkeklerde ise, beş yıllık genel yaşam hızı $59,1 \pm 11,5$, hastalıksız yaşam hızı $54,5 \pm 11,4$ idi. İki cinsiyet arasında genel ve hastalıksız yaşam hızları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (log rank= 0.62 ve log rank= 0.810). Hastaların cinsiyete göre yaşam hızı grafikleri Şekil 4.3. ve Şekil 4.4.'de gösterilmiştir.

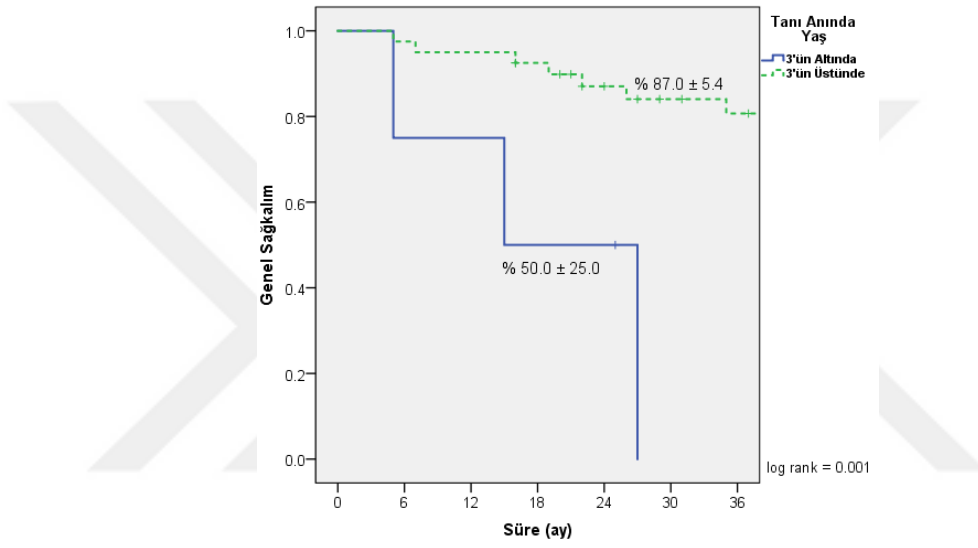


Şekil 4.3. Medulloblastom tanılı hastaların cinsiyete göre beş yıllık genel yaşam hızları

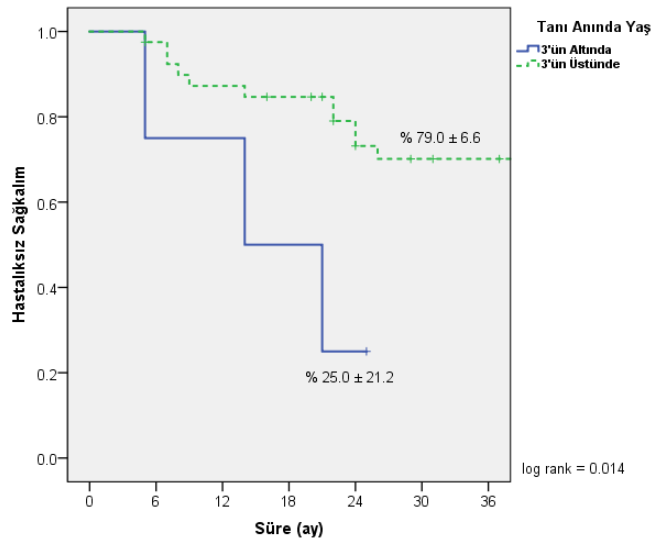


Şekil 4.4. Medulloblastom tanılı hastaların cinsiyete göre beş yıllık hastalıksız yaşam hızları

Hastaların yaşam hızları tanı anındaki yaşlarına göre değerlendirildiğinde, 3 yaş altında tanı alan hastaların iki yıllık genel yaşam hızı $50,0 \pm 25,0$, hastalıksız yaşam hızı ise $25,0 \pm 21,2$ olarak bulundu. Üç yaş ve üstünde tanı alan hastaların ise, iki yıllık genel yaşam hızı $87,0 \pm 5,4$, hastalıksız yaşam hızı ise $79,0 \pm 6,6$ idi. Üç yaş altındaki hastaların 2 yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları, üç yaş üzeri hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (log rank= 0.001 ve log rank= 0.014). Hastaların tanı anındaki yaşlarına göre yaşam hızı grafikleri Şekil 4.5. ve Şekil 4.6.'da görülmektedir.

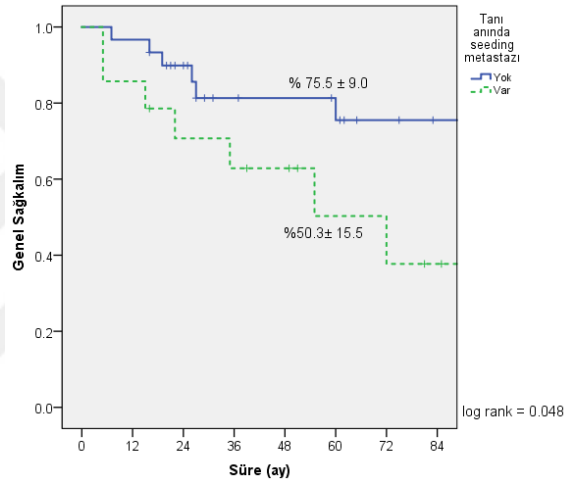


Şekil 4.5. Medulloblastom tanılı hastaların tanı anındaki yaşa göre iki yıllık genel yaşam hızları

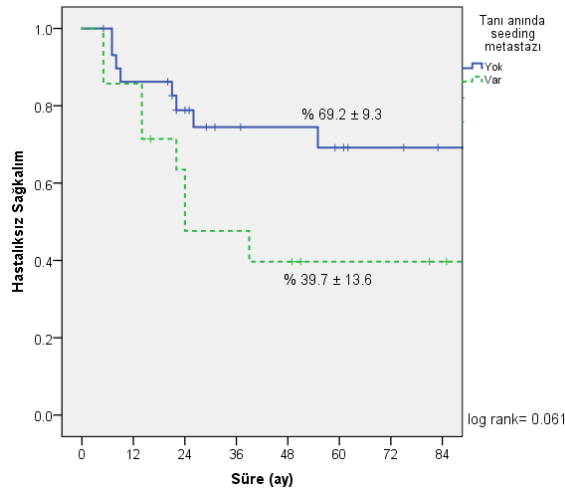


Şekil 4.6. Medulloblastom tanılı hastaların tanı anındaki yaşa göre iki yıllık hastalıksız yaşam hızları

Tanı anında seeding metastazı olan ve olmayan hastaların yaşam hızları kıyaslandığında, seeding metastazı olmayan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları sırasıyla $75,5 \pm 9,0$ ve $69,2 \pm 9,3$ iken; seeding metastazı olan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları sırasıyla $50,3 \pm 15,5$ ve $39,7 \pm 13,6$ olarak bulundu. Tanı anında seeding metastazı olan ve olmayan hastaların beş yıllık genel yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken (log rank= 0.048), hastalıksız yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (log rank= 0.061). Hastaların tanı anındaki seeding metastaz durumlarına göre yaşam hızı grafikleri Şekil 4.7. ve Şekil 4.8.'de yer almaktadır.

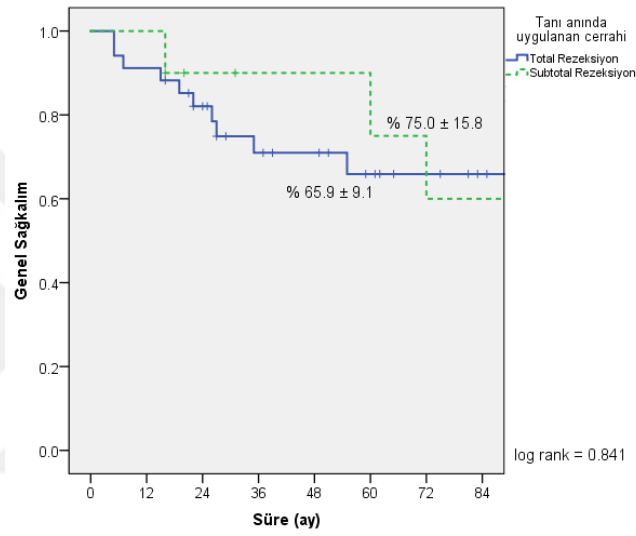


Şekil 4.7. Medulloblastom tanılı hastaların tanı anındaki metastaz durumlarına göre beş yıllık genel yaşam hızları

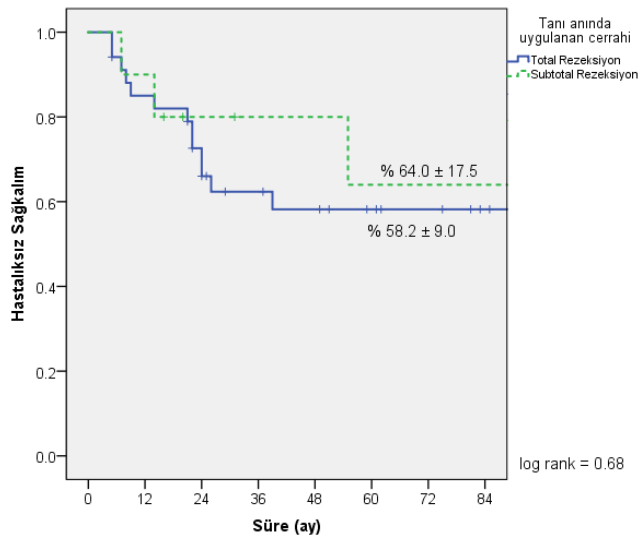


Şekil 4.8. Medulloblastom tanılı hastaların tanı anındaki metastaz durumlarına göre beş yıllık hastalıksız yaşam hızları

Cerrahi tedavinin genişliğine göre yaşam hızları karşılaştırıldığında, total rezeksiyon yapılan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları sırasıyla $\%65,9 \pm 9,1$ ve $\%58,2 \pm 9,0$ olarak saptandı. Subtotal rezeksiyon yapılan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları ise sırasıyla $\%75,0 \pm 15,8$ ve $\%64,0 \pm 17,5$ idi. Total rezeksiyon yapılan ve subtotal rezeksiyon yapılan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (log rank= 0.841 ve log rank= 0.68). Hastalara uygulanan cerrahi yöntemine göre yaşam hızı grafikleri Şekil 4.9. ve Şekil 4.10.'da gösterilmiştir.

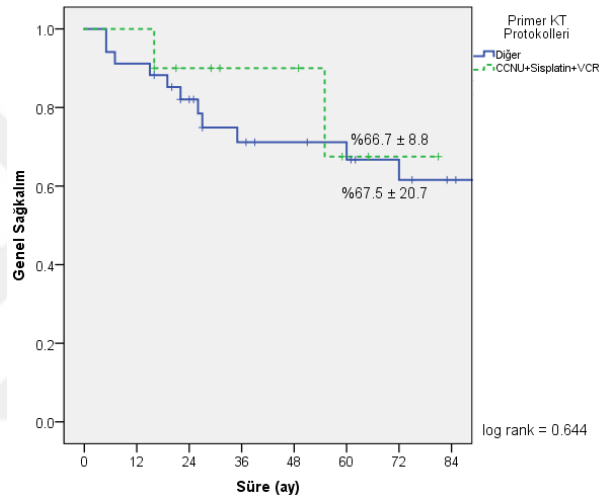


Şekil 4.9. Medulloblastom tanılı hastaların tanı anında uygulanan cerrahi genişliğine göre beş yıllık genel yaşam hızları

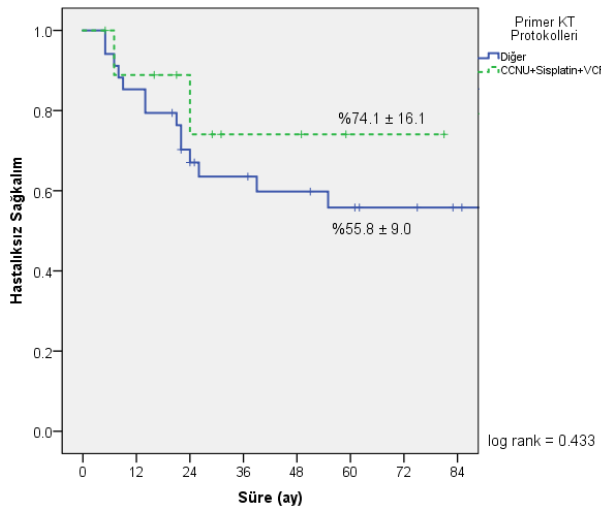


Şekil 4.10. Medulloblastom tanılı hastaların tanı anında uygulanan cerrahi genişliğine göre beş yıllık hastalıksız yaşam hızları

Primer aldıkları KT protokollerine göre hastalar, CCNU + Vinkristin + Sisplatin ve diğer KT protokolü alan hastalar olarak iki gruba ayrıldı ve yaşam hızları karşılaştırıldı. CCNU + Vinkristin + Sisplatin alan hastaların beş yıllık genel yaşam hızı $66,7 \pm 8,8$, hastalıksız yaşam hızı $74,1 \pm 16,1$ olarak bulundu. Diğer KT alan hastaların ise, beş yıllık genel yaşam hızı $67,5 \pm 20,7$, hastalıksız yaşam hızı ise $55,8 \pm 9,0$ idi. İki grubun genel ve hastalıksız yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla log rank = 0.644 ve log rank = 0.433). Hastaların aldıkları KT protokollerine göre yaşam hızları Şekil 4.11. ve Şekil 4.12’de görülmektedir.

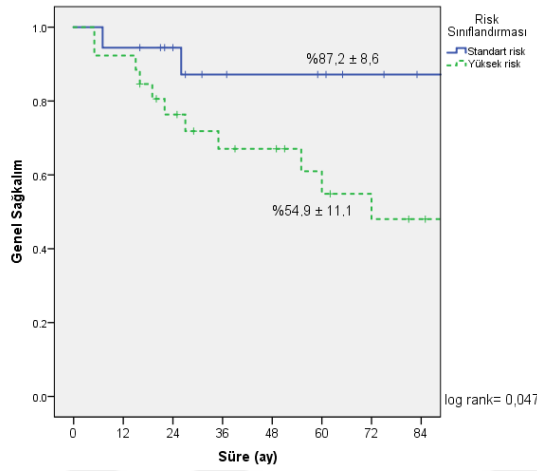


Şekil 4.11. Medulloblastom tanılı hastaların aldıkları KT protokollerine göre beş yıllık genel yaşam hızları

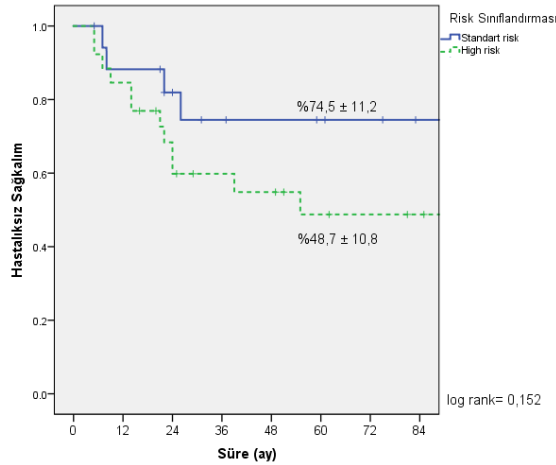


Şekil 4.12. Medulloblastom tanılı hastaların aldıkları KT protokollerine göre beş yıllık hastalıksız yaşam hızları

Hastaların Children's Oncology Group'un risk sınıflamasına göre yaşam hızları karşılaştırıldığında, standart risk grubunun beş yıllık genel yaşam hızı $87,2 \pm 8,6$, hastaliksız yaşam hızı $74,5 \pm 11,2$ ve yüksek risk grubunun beş yıllık genel yaşam hızı $54,9 \pm 11,1$, hastaliksız yaşam hızı ise $48,7 \pm 10,8$ bulundu. Risk gruplarına göre hastaların beş yıllık genel yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken (log rank= 0,047), hastaliksız yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (log rank= 0,152). Risk gruplarına göre hastaların yaşam hızı grafikleri Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'de yer almaktadır.



Şekil 4.13. Medulloblastom tanılı hastaların risk gruplarına göre beş yıllık genel yaşam hızları



Şekil 4.14. Medulloblastom tanılı hastaların risk gruplarına göre beş yıllık hastaliksız yaşam hızları

Hastaların klinik özelliklerine göre genel ve hastaliksız yaşam hızları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Medulloblastom hastalarının klinik özelliklerine göre genel ve hastalıksız yaşam hızları

Alt grup	Sayı (n)	Genel yaşam hızı (Beş yıllık) (%)	log rank	Hastalıksız yaşam hızı (Beş yıllık) (%)	log rank
Tüm hastalar	44	67,3 ± 8,1		58,8 ± 8,2	
Cinsiyet			0,62		0,810
<i>Erkek</i>	23	59,1 ± 11,5		54,5 ± 11,4	
<i>Kız</i>	21	77,9 ± 10,2		64,9 ± 10,8	
Seeding metastazı			0,048		0,061
<i>Var</i>	14	50,3 ± 15,5		39,7 ± 13,6	
<i>Yok</i>	30	75,5 ± 9,0		69,2 ± 9,3	
Cerrahi genişliği			0,841		0,68
<i>Total rezeksiyon</i>	34	65,9 ± 9,1		58,2 ± 9,0	
<i>Subtotal rezeksiyon</i>	10	75,0 ± 15,8		64,0 ± 17,5	
KT			0,644		0,433
<i>CCNU, CDDP, VCR</i>	10	66,7 ± 8,8		74,1 ± 16,1	
<i>Diğer</i>	34	67,5 ± 20,7		55,8 ± 9,0	
Risk grubu			0,047		0,152
<i>SR</i>	18	87,2 ± 8,6		74,5 ± 11,2	
<i>HR</i>	26	54,9 ± 11,1		48,7 ± 10,8	
Tanı yaşı ‡			0,001		0,014
<i><3 yaş</i>	4	50,0 ± 25,0		25,0 ± 21,2	
<i>≥3 yaş</i>	40	87,0 ± 5,4		79,0 ± 6,6	

‡: İki yıllık yaşam hızı

5. TARTIŞMA

Ülkemizde TPOG kanser kayıtlarına göre, çocukluk çağında görülen maligniteler arasında SSS tümörleri 3. sıklıkta görülmekte olup, tüm malignitelerin %13.2'sini oluşturmaktadır (6). Embriyonel SSS tümörleri arasında sınıflandırılan medulloblastom, çocukluk çağı SSS tümörleri arasında önemli bir yer tutmaktadır.

Medulloblastom tüm yaş gruplarında görülebilmekle birlikte, medyan tanı yaşı 9 olarak bildirilmektedir (11,112,113). Ülkemizde yapılan Ocak ve arkadaşlarının çalışmasında, ortalama tanı yaşı 82.3 ± 52.5 ay bulunmuştur (114). Akyüz ve arkadaşlarının 203 hastayla yaptığı çalışmada ise medyan tanı yaşı 7'dir (0.39-19 yıl) (115). Bizim serimizde hastaların ortalama tanı yaşı 8.04 ± 3.76 yıl, medyan tanı yaşı 8.07 (1.3- 16,9 yıl) olarak bulundu. Tanı anında hastaların %10'u üç yaş altında idi. Literatürde de üç yaş altı hasta oranı, çalışmalarda %10-20 arasında bildirilmektedir (30,115,116). Medulloblastom tanılı çocuk ve erişkin 532 hastanın dahil edildiği bir ABD çalışmasında, tüm vakaların 412'sinin (% 77.4) 19 yaş altında tanı aldığı bu vakaların % 35'ini 0-4 yaş arası, %34'ünü 5-9 yaş arası ve %30'unu 10-19 yaş arası hastaların oluşturduğu görülmüştür (112). Bizim serimizde de hastaların %63,6'sı >3- <10 yaş aralığında yer almaktaydı. Hastaların medyan tanı yaşı ve yaş gruplarına göre dağılımı literatür ile benzerlik göstermektedir.

Medulloblastom, tüm yaş gruplarında erkeklerde daha sık görülmekte olup erkek /kız oranı 1.3/1-2/1'dir (117–119). Bu çalışmada ise erkek/kız oranı 1.09/1 olarak saptanmıştır.

Yaşlara göre medulloblastom histolojik alt tiplerinin görülme sıklığında değişiklikler olduğu bilinmektedir. Örneğin Fransa, Almanya, İtalya, ABD ve Büyük Britanya'dan hastaların dahil edildiği 5 yaş altında tanı alan 260 medulloblastom hastasıyla yapılan bir meta-analizde, klasik tip medulloblastom %55,7, desmoplastik/nodüler ve yaygın nodüler tipler toplam %41,5 ve büyük hücreli/anaplastik tip ise %2,69 olarak saptanmıştır (120). International Society of Paediatric Oncology (SIOP) ve UKCCSG işbirliğiyle yapılan 3-16 yaşları arasında 315 medulloblastom hastasını kapsayan bir çalışmada ise; klasik tip %71,

desmoplastik nodüler tip %4, yaygın nodüler tip < %1 ve büyük hücreli/anaplastik tip %17 sıklığında dağılıma sahiptir (25). Akyüz ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların %87.6'sı klasik, %9.4'ü desmoplastik, %1.5'i büyük hücreli ve %1.5'i nodüler alt tipte olarak bildirilmiştir (115). Bizim çalışmamızdaki 44 hastanın 16'sının kayıtlarında medulloblastomun histolojik alt tiplerine ait bilgilere ulaşılabildi. Literatürde olduğu gibi, hastaların çoğunluğu (%75) klasik tip histopatolojisine sahipti.

Medulloblastom, beyin-omurilik sıvısı (BOS) yoluyla santral sinir sistemine yayılım gösterebilir (51). Children's Cancer Group'un 203 medulloblastomlu hastayı içeren çalışmasında, metastatik olmayan (M0) hastalık oranı %51, metastatik hastalık (M1-4) oranı ise %49'dur (51). Alman Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Topluluğu (GPOH), metastatik hastalık oranını %25,6 olarak bildirirken, Fransa'da yapılan bir çalışmada M1-M3 hastalık oranı %34'tür (54,121). Hacettepe çalışmasında hastaların %33.3'ünde, Ege Pediatrik Nöro-Onkoloji Grubunun çalışmasında ise hastaların %31,2'sinde tanı anında spinal seeding metastazı olduğu bildirilmiştir (115,122). Bizim çalışmamızda da hastaların %68,2'si M0 iken %31,8'i M1-M2 hastalığa sahipti. Tanı anındaki metastaz oranı literatür ile benzerdir.

Surveillance, Epidemiology and End Results Program verilerine göre, medulloblastom tanılı 1735 hastanın beş yıllık genel yaşam hızı %64; National Cancer Database verilerine göre ise, 2358 hastanın beş yıllık genel yaşam hızı %72,6'dır (12,97). Children's Oncology Group bir çalışmasında, medulloblastomlu hastaların beş yıllık hastalıksız yaşam hızını %81 olarak bildirmiştir (98). Tayvan'da yapılan bir çalışmada, medulloblastomlu hastaların beş yıllık hastalıksız yaşam hızı %49,2'dir (99). Hacettepe'nin çalışmasında, genel yaşam hızı %43,1, hastalıksız yaşam hızı %41,9'dur (115). Bizim serimizde ise, hastaların beş yıllık genel yaşam hızı $67,3 \pm 8.1$, hastalıksız yaşam hızı $58,8 \pm 8.2$ 'dir. Bu yaşam hızları SEER, NCD ve ülkemizden bildirilen çalışmalarda yaşam hızlarına benzerlik göstermekte ve literatürdeki bazı çalışmalardan da daha iyidir. Ancak belirli bir çalışma protokolüne göre tedavi edilen büyük çalışma gruplarının elde ettiği yaşam hızlarından daha düşüktür.

Hasta yaşı, prognozu etkileyen faktörlerden biridir. Bir çalışmada, üç yaş altındaki hastaların iki yıllık genel yaşam hızı %66, progresyonsuz yaşam hızı %34 olarak bildirilirken; bir başka çalışmada beş yıllık genel yaşam hızı %66, hastalıksız yaşam hızı ise %58'dir (85,88). Hacettepe çalışmasında ise beş yaş altı hastaların genel yaşam hızı %39,7 olarak bulunmuştur (115). Bizim serimizdeki üç yaş altı hastaların iki yıllık genel yaşam hızı $50,0 \pm 25,0$, hastalıksız yaşam hızı $25,0 \pm 21,2$ olarak saptandı. Literatürde olduğu gibi, üç yaş altı hastalarımızın yaşam hızları, daha büyük yaş gruplarına göre daha düşüktü. Bu yaş grubunda, cerrahi sonrası radyoterapinin geç dönem yan etkileri nedeniyle uygulanamaması veya ertelenmesinin bu farkın en önemli nedenlerinden biri olduğunu düşünüyoruz.

Evans ve arkadaşlarının çalışmasında, beş yıllık hastalıksız yaşam hızları total rezeksiyon yapılan hastalar için %61, subtotal rezeksiyon yapılanlar için %51 ve parsiyel rezeksiyon yapılanlar için ise %48'dir (58). Akyüz ve arkadaşlarının çalışmasında ise, beş yıllık genel yaşam hızı gross total rezeksiyon yapılan hastalar için %40, subtotal rezeksiyon yapılanlar için %46, biyopsi yapılan hastalar için %25 olarak bildirilmiştir (115). Chen ve arkadaşları, total cerrahi rezeksiyon yapılan hastaların yaşam hızları ile subtotal rezeksiyon yapılanlar arasında fark olmadığını bildirirken; başka bir çalışmada, on yıllık genel yaşam hızı total cerrahi rezeksiyon yapılan hastalarda (%68), total rezeksiyon yapılmayanlara göre (%44) daha yüksektir (42,99). 2016 yılında 35 merkezin katılımıyla yapılan uluslararası bir çalışmada, gross total rezeksiyon referans alınarak, genel sağ kalım totale yakın rezeksiyon için $HR=1.14$ ($p=0.54$), subtotal rezeksiyon için $HR=1.23$ ($p=0.23$) ve progresyonsuz sağ kalım totale yakın rezeksiyon için $HR=1.05$ ($p=0.81$), subtotal rezeksiyon için ise $HR=1.45$ ($p=0.015$) olarak bulunmuştur (123). Bizim çalışmamızda ise total rezeksiyon yapılan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları sırasıyla $65,9 \pm 9,1$ ve $58,2 \pm 9,0$ olarak, subtotal rezeksiyon yapılan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları ise sırasıyla $75,0 \pm 15,8$ ve $64,0 \pm 17,5$ olarak bulundu. Subtotal rezeksiyon yapılan hastaların yaşam hızlarının, total rezeksiyon yapılan hastalara göre daha iyi bulunması literatür ile çelişkili gibi olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bu fark, hasta sayısının az olmasından ve cerrahiye ek olarak hastalara uygulanan kemoterapi ve geride

kalan rezidü miktarına göre değişen dozlardaki radyoterapinin yaşam hızına katkılarından da kaynaklanmış olabilir.

Çok merkezli randomize PNET-4 çalışmasında, rezidü tümör $<1.5\text{cm}^2$ ve $>1.5\text{cm}^2$ olan hastalar için beş yıllık progresyonsuz sağ kalım %82 ve %64 olarak bildirilmiştir (124). Çok merkezli bir başka çalışmada, standart risk grubunda beş yıllık genel yaşam hızı %80, progresyonsuz yaşam hızı %72; yüksek risk grubunda ise, beş yıllık genel yaşam hızı %57 ve progresyonsuz yaşam hızı %52 olarak bulunmuştur (125). Ege Pediatrik Nöro-Onkoloji Grubu serisinde, standart risk grubundaki hastaların beş yıllık genel yaşam hızı %94, relapssız yaşam hızı %88 iken; yüksek risk grubundaki hastaların, genel ve hastalıksız yaşam hızı %50'dir (122). Bizim çalışmamızda da risk sınıflamasına göre yaşam hızları karşılaştırıldığında, beş yıllık genel yaşam hızı standart risk grubu hastalarda yüksek risk grubundaki hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti ($87,2 \pm 8,6$ vs. $54,9 \pm 11,1$). Her ne kadar aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastalıksız yaşam hızı da standart risk grubunda daha yüksek bulundu ($74,5 \pm 11,2$ vs. $54,9 \pm 11,1$).

Children's Cancer Group 921 çalışması, beş yıllık progresyonsuz yaşam hızını M0 hastalar için %70, M1 hastalar için %57, M2 ve üzeri hastalar için ise %40; HIT'91 çalışması ise, üç yıllık progresyonsuz yaşam hızını M0 hastaları için %72, M1 hastalar için %65, M2-3 hastalar için ise %30 olarak bildirmiştir (51,54). Ege Pediatrik Nöro-Onkoloji grubunun serisinde, M0 hastalar için beş yıllık genel yaşam hızı %82, relapssız yaşam hızı %76; metastatik hastalar için ise, beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları %60 olarak saptanmıştır (122). Hacettepe çalışmasında, metastatik olmayan hastalar için genel yaşam hızı %63,1, metastatik hastalar için ise %30 olarak bulunmuştur (115). Bizim çalışmamızda da seeding metastaz durumlarına göre yaşam hızları karşılaştırıldığında, beş yıllık genel yaşam hızı metastatik olmayan hastalar için anlamlı derecede daha yüksekti ($75,5 \pm 9,0$ vs. $50,3 \pm 15,5$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastalıksız yaşam hızı da metastatik olmayan hastalar için daha yüksek bulundu ($69,2 \pm 9,3$ vs. $39,7 \pm 13,6$). Metastaz varlığı kötü prognoz ile ilişkili olduğu için, bu hastaların tedavisinde yeni stratejiler oluşturulması gerektiğini düşünüyoruz.

Medulloblastom tedavisinde kemoterapinin yaşam hızlarına katkı sağladığı ilk kez SIOP-I çalışmasında gösterilmiştir. Yalnız RT alan hastaların beş yıllık hastalıksız yaşam hızı %53 iken, RT ile eş zamanlı radyosensitizan VCR ve RT sonrasında idame CCNU + VCR alan hastaların beş yıllık hastalıksız yaşam hızı %71 olarak bulunmuştur (57). 1990 yılında yayınlanan CCSG-942 numaralı çalışmada ise, radyoterapiye ek olarak kemoterapi alan hastalarla sadece RT alan hastaların yaşam hızları arasında fark saptanmamıştır (58). Children's Cancer Group'un CCG-921 çalışmasında CCNU, VCR ve prednizon kemoterapisi, 8'li ilaç (VCR, metilprednizolon, CCNU, hidroksiüre, PCZ, CDDP, CYC, ara-C) kombinasyon kemoterapisine göre daha etkin bulunmuştur. (%63,5 vs. %45) (51). PNET-3 çalışmasında ise, yalnız RT alan hastaların beş yıllık genel yaşam hızı %64,9, hastalıksız yaşam hızı %59,8 olarak, RT ve sonrasında idame VCR, VP-16, CBDCA, CYC alan hastaların beş yıllık genel yaşam hızı %76,7, hastalıksız yaşam hızı %74,20 olarak bildirilmiştir (86). CCG-A9961 çalışmasında ise, radyoterapi sonrası CCNU, CDDP, VCR kemoterapisi ile CDDP, VCR, CYC kemoterapisi randomize olarak karşılaştırılmış ve yaşam hızları arasında fark bulunmamıştır (%87 vs. %85)(83). Hacettepe çalışmasında CCNU, PCZ, VCR, prednizon ve CDDP, VP-16 kemoterapisi olarak iki farklı rejim kullanılmış; CCNU bazlı KT rejimi için genel yaşam hızı %41,1, CDDP, VP-16 kemoterapisi için ise genel yaşam hızı %44,9 olarak bildirilmiştir (115). Bizim çalışmamızda, hastalar yıllara göre değişen farklı kemoterapi protokolleri almışlardır. Hasta sayısının azlığı nedeniyle kemoterapi rejimleri arasında karşılaştırma yapılamamıştır. Literatürdeki kemoterapi rejimlerini karşılaştıran çalışmaların çoğu, belirli bir protokole göre tedavi edilen ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalardır. Literatürde en sık kullanılan rejimlerden olan CCNU, CDDP, VCR kemoterapisi ile yaşam hızları %78-%87 arasında bildirilmektedir (54,74,83). Bizim çalışmamızda da bu KT rejimi ile tedavi edilen hastaların beş yıllık genel yaşam hızı $66,7 \pm 8,8$, hastalıksız yaşam hızı ise $74,1 \pm 16,1$ olarak bulunmuş olup, literatürde bildirilen sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

Literatürde, medulloblastom tanılı hastaların %31-63'ünde relaps bildirilmektedir (90,91,126). Kanada'da yapılan bir çalışmada, relaps oranı %31,2, ortalama relaps süresi 23,5 ay, medyan relaps süresi ise 15 ay (1-148 ay) olarak

bulunmuştur (127). Uluslararası çok merkezli prospektif bir çalışmada relaps oranı %21, tanı ile relaps arasındaki sürenin ortalaması 30 ay, medyanı 26 aydır (2-95 ay) (128). Ege Pediatrik Nöro-Onkoloji Grubu'nun çalışmasında relaps oranı %31,2, medyan relaps süresi ise 8 aydır (1,3-35 ay) (122). Bizim çalışmamızda ise relaps oranı %22,7, relaps süresi ortalama $23,20 \pm 14,4$ ay ve medyan relaps süresi 21,50 ay (8-55 ay) olarak bulundu. Relapsların %70'i ilk iki yıl içinde görüldü. Hastalarımızda görülen relaps oranı ve gelişme zamanı, literatür ile uyumlu görünmektedir. Relapsların %70'inin ilk iki yıl içinde olması bu süre içinde hasta takibinin daha yakın yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak bu serideki medulloblastom tanılı hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri, Türkiye ve diğer ülkelerdeki hastalar ile benzerlik göstermektedir. Hastalar cerrahi, radyoterapi ve zaman içinde değişen kemoterapi rejimleri ile kombine olarak tedavi edilmişlerdir. Son yıllarda hastaların risk gruplamasına göre tedavi edilmesi, tedavi başarısını artırmaktadır. Bu seride standart risk grubundaki hastaların sonuçları, beklenildiği gibi yüksek risk grubundaki hastalardan daha iyidir ve hastaların genel ve hastalıksız yaşam hızları diğer merkezlerinkine benzerlik göstermektedir. Özellikle üç yaş altı hastaların tedavi sonuçları halen literatürde olduğu gibi bu seride de düşük bulunmuştur. Bu hasta grubu için yeni geliştirilecek tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Medulloblastomun WHO 2016 santral sinir sistemi tümörleri sınıflamasındaki moleküler özelliklerinin prognoza etkisi ortaya çıktıkça, bu özellikleri de içeren yeni bir risk gruplaması ve buna göre şekillendirilecek tedavi şemalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- Çalışmaya alınan 44 hastanın 23'ü (%51,1) erkek, 22'si (%48,9) kadın idi. Erkek / kadın oranı 1,09 olarak bulundu.
- Hastaların ortalama tanı yaşı $8.04 \pm 3,76$ yıl, medyan tanı yaşı 8.07 (1.3-16,9 yıl) idi. Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde 3 yaş altında 4 hasta (%9,1), 3 yaş üstünde 40 hasta (%90,9) olduğu görüldü.
- Hastaların 29'unun (%65,9) kusma, 24'ünün (%54,5) baş ağrısı, 20'sinin (%45,5) denge kaybı, 7'sinin (%15,9) kranial sinir tutulumuna işaret eden şikayetler, 2'sinin (%4,5) konvülsiyon, 2'sinin (%4,5) bilinç kaybı, 2'sinin (%4,5) konuşma bozukluğu ve 1'inin (%2,3) apne ile başvurduğu saptandı.
- Tanı anında 32 hastaya (%72,7) spinal MRG değerlendirmesi yapıldığı saptandı. Bu hastaların 10'unda (%31,2) seeding metastaz ile uyumlu radyolojik görünüm mevcuttu. Tanı anında LP ile BOS örnekleme yapılan 26 (%59,1) hastanın altısında (%23,0), BOS incelemesinde malign hücre tespit edildi. Buna göre 44 hastanın spinal MRG ve/veya BOS incelemesi sonucunda, hastaların 14'ünde (%31,8) tanı anında spinal seeding metastazı mevcuttu.
- Cerrahi tedavi olarak 34 hastaya (%77,3) total-near total rezeksiyon, 9 hastaya (%20,5) subtotal rezeksiyon, 1 hastaya (%2,3) yalnızca biyopsi yapıldı.
- Cerrahi sonrasında yapılan radyolojik görüntülemelerde, 14 hastada (%31,8) 1.5 cm^2 'nin üstünde, 30 hastada ise (%68,2) 1.5 cm^2 'nin altında rezidü tümör bulundu.
- On altı hastanın tümör histopatolojik alt tiplendirmesine ulaşılabildi. On ikisi (%75,0) klasik medulloblastom, ikisi (%12,5) desmoplastik/nodüler medulloblastom, biri (%6,3) yaygın nodüler medulloblastom, diğeri de (%6,3) büyük hücreli/anaplastik medulloblastom alt tipine sahipti.
- Tanı anındaki bulgulara dayanılarak geriye dönük risk gruplaması yapıldığında, COG'un risk gruplamasına göre 18 hasta (%40,9) standart risk, 26 hasta (%59,1) ise yüksek risk grubunda bulundu.

- Hastaların hepsine, yıllara göre değişiklik gösteren farklı KT protokolleri uygulandı. Yıllar içinde sıklıkları değişiklik göstermekle birlikte, 1999-2001 yılları arasında CCNU + Prokarbazin + Vinkristin, 2001-2012 yılları arasında Karboplatin + Siklofosfamid + Vinkristin, 2012 yılından sonra ise CCNU + Sisplatin + Vinkristin içeren KT protokollerinin daha sık kullanıldığı görüldü.
- Tanı anında üç yaş ve üzerindeki 40 (%90,9) hastaya kraniospinal RT uygulandı. Spinal seeding metastazı olmayan hastalarda kraniospinal alana 3600 cGy, posterior fossaya 1800cGy boost olarak toplam 5400 cGy olacak şekilde; spinal seeding metastazı olan hastalara ise, ek olarak metastaz alanına değişen dozlarda RT verildiği saptandı.
- Tanı anında üç yaş altında olan 4 hastanın ikisine, kemoterapi sırasında üç yaşını doldurduktan sonra kraniospinal RT verildi.
- İzlemde 10 hastada (%22,7) relaps saptandı. Hastaların ortalama relaps süresi 23.20 ± 14.44 ay, medyan relaps süresi ise 21,50 ay (8 – 55 ay) idi. Relapsların 7'si (%70) tanı aldıktan sonraki iki yıl içinde görüldü. Relaps olan hastaların ikisi, 3 yaş altında tanı almış olan hastalardı.
- Relaps saptanan hastaların ikisine (%20) subtotal rezeksiyon yapıldı. Bir hastaya, tüm beyne ve nüks bölgesi olan sağ lateral ventrikül duvarına “boost” RT uygulandı. Sekiz hastaya (%80) nüks sonrası KT verildi.
- Hastaların ortalama takip süresi 66.05 ± 64.39 ay, medyan takip süresi 44.0 (5- 273 ay) olarak bulundu. Beş yıllık genel yaşam hızı $\%67,3 \pm 8.1$, beş yıllık hastalıksız yaşam hızı $\%58,8 \pm 8,2$ olarak saptandı.
- Kızlarda beş yıllık genel yaşam hızı $\%77,9 \pm 10.2$, hastalıksız yaşam hızı ise $\%64,9 \pm 10,8$ olarak bulundu. Erkeklerde ise beş yıllık genel yaşam hızı $\%59,1 \pm 11.5$, hastalıksız yaşam hızı $\%54,5 \pm 11.4$ idi. İki cinsiyet arasında genel ve hastalıksız yaşam hızları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (log rank= 0.62 ve log rank= 0.810).
- Hastaların yaşam hızları tanı anındaki yaşlarına göre değerlendirildiğinde, 3 yaş altında tanı alan hastaların iki yıllık genel yaşam hızı $\%50,0 \pm 25.0$, hastalıksız yaşam hızı ise $\%25,0 \pm 21,2$ olarak bulundu. Üç yaş ve üstünde tanı alan hastaların ise, iki yıllık genel yaşam hızı $\%87,0 \pm 5.4$, hastalıksız

yaşam hızı ise $79,0 \pm 6,6$ idi. Üç yaş altındaki hastaların 2 yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları, üç yaş üzeri hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (log rank= 0.001). Üç yaş altı hastalar için tedavi başarısını artıracak yeni tedavi protokollerine ihtiyaç vardır.

- Total rezeksiyon yapılan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları sırasıyla $65,9 \pm 9,1$ ve $58,2 \pm 9,0$ olarak saptandı. Subtotal rezeksiyon yapılan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları ise sırasıyla; $75,0 \pm 15,8$ ve $64,0 \pm 17,5$ idi. Cerrahi rezeksiyonun yaygınlığına göre hastaların genel ve hastalıksız yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (log rank= 0.841 ve log rank= 0.68).
- CCNU, CDDP, VCR kemoterapisi alan hastaların beş yıllık genel yaşam hızı $66,7 \pm 8,8$, hastalıksız yaşam hızı $74,1 \pm 16,1$ olarak bulundu. Diğer KT alan hastaların ise, beş yıllık genel yaşam hızı $67,5 \pm 20,7$, hastalıksız yaşam hızı ise $55,8 \pm 9,0$ idi. Kemoterapi rejimleri arasında yaşam hızları açısından anlamlı bulunmasa da CCNU, CDDP, VCR başarılı görünmektedir (sırasıyla log rank = 0.644 ve log rank = 0.433).
- Tanı anında seeding metastazı olmayan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları sırasıyla $75,5 \pm 9,0$ ve $69,2 \pm 9,3$ iken; seeding metastazı olan hastaların beş yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları sırasıyla $50,3 \pm 15,5$ ve $39,7 \pm 13,6$ olarak bulundu. Tanı anında seeding metastazı olan ve olmayan hastaların beş yıllık genel yaşam hızları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı iken (log rank= 0.048), hastalıksız yaşam hızları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (log rank= 0.061). Seeding metastazı olan hastalar yüksek risk grubunda kabul edilerek tedavi edilmiş olmalarına rağmen yaşam hızları daha düşüktür. Özellikle bu hasta grubunda farklı kemoterapi rejimleri ve radyoterapi doz ve alanlarını araştıracak çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Standart risk grubunun beş yıllık genel yaşam hızı $87,2 \pm 8,6$, hastalıksız yaşam hızı $74,5 \pm 11,2$ ve yüksek risk grubunun beş yıllık genel yaşam hızı $54,9 \pm 11,1$, hastalıksız yaşam hızı ise $48,7 \pm 10,8$ bulundu. Risk gruplarına göre hastaların beş yıllık genel yaşam hızları arasında fark

istatistiksel olarak anlamlı iken (log rank= 0,047), hastalıksız yaşam hızları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (log rank= 0,152).

- Yüksek risk grubundaki hastalarda tedavi başarısını artırmak için yeni tedavi yaklaşımları (radyoterapi ve kemoterapi açısından) gerekmektedir.



7. ÖZET

Medulloblastom Tanısı ile İzlenen Hastaların, Demografik ve Klinik Özelliklerinin, Uygulanan Tedavilerin ve Genel Sağkalımın Retrospektif Analizi

Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı kanserleri arasında 2. sıklıkta görülen santral sinir sistemi tümörleri, ülkemizde lösemi ve lenfomalardan sonra 3. sıklıkta görülmektedir. Medulloblastom 0-14 yaş arasındaki primer beyin tümörlerinin %20'sini, 15-19 yaş arasında kilerin ise %6'sın oluşturur.

Çalışmamızda, Ocak 1999 – Aralık 2016 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü'nde takip ve tedavi edilen medulloblastom tanılı 44 hastanın klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma grubumuzun ortalama tanı yaşı 8,04, erkek/kız oranı: 1,09 olarak bulundu. Hastaların %9.09'u tanı anında 3 yaş altındaydı. En sık görülen başvuru şikayetleri, kusma (%65,9) ve baş ağrısıydı (%54,5). Tanı anında %31,8 hastada seeding metastaz varlığı saptandı. Hastaların 34'üne (%77,2) total rezeksiyon, dokuzuna subtotal rezeksiyon (%20,4), birine de biyopsi (%2,2) yapıldı. Tanı anında üç yaş üzerinde olan 40 hastaya kraniospinal RT uygulandı. Tüm hastalara yıllara göre değişen KT rejimleri verildi. En sık kullanılan KT protokolü CCNU, CDDP, VCR içeren protokol idi.

Ortalama takip süresi $66.05 \pm 64,39$ ay, medyan takip süresi 44.0 (5- 273 ay) idi. Beş yıllık genel yaşam hızı $\%67,3 \pm 8.1$, beş yıllık hastalıksız yaşam hızı $\%58,8 \pm 8,2$ olarak saptandı. İzlemde %22,7 hastada relaps görüldü, ortalama relaps süresi 23,20 ay olarak saptandı. Üç yaş altında tanı alan hastaların iki yıllık genel ve hastalıksız yaşam hızları üç yaş üstündeki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $\%50,0 \pm 25.0$ vs. $\%87,0 \pm 5.4$ (log rank= 0,001) ve $\%25,0 \pm 21,2$ vs. $\%69,2 \pm 9.3$ (log rank= 0,014)). Tanı anında seeding metastazı olmayan hastaların beş yıllık genel yaşam hızı metastazı olan hastalara göre daha yüksek bulundu ($\%75,5 \pm 9.0$ vs. $\%50,3 \pm 15.5$ (log rank= 0,048)). Standart risk

grubundaki hastaların beş yıllık genel yaşam hızı, yüksek risk grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($87,2 \pm 8,6$ vs. $54,9 \pm 11,1$ (log rank= 0,047)).

Medulloblastomun moleküler ve histopatolojik sınıflandırmasında önemli değişiklikler olmuştur. Moleküler özelliklerin prognoza etkisi ortaya konuldukça, risk gruplaması ve tedavi yaklaşımlarının da buna bağlı olarak değişiklik göstermesi beklenmektedir. Yüksek risk grubundaki hastaların tedavisi hala sorun olmaya devam etmektedir. Hastalarımıza ait verilerin değerlendirilmesi bundan sonraki hasta izlemimiz için de yol gösterici olacaktır.



8. ABSTRACT

A Retrospective Analysis of the Demographic and Clinical Features, Treatment Regimens and Survival of Medulloblastoma Patients

Central nervous system tumors are the second most common childhood cancer in developed countries and the third most common cancer in our country, after leukemia and lymphoma. Medulloblastoma comprises 20% of CNS tumors between 0-14 years and 6% of CNS tumors between 15-19 years.

In this retrospective study, we aimed to evaluate the clinical characteristics and survival rates of 44 medulloblastoma patients, who were treated at Akdeniz University Medical Faculty Pediatric Hematology-Oncology Department between January 1999 and December 2016.

Mean age of patients at diagnosis was 8.04 years and the male/female ratio was 1,09. Four patients (9,09%) were younger than 3 years at diagnosis. 14 patients (%31,8) had seeding metastasis. Total resection (n=34), subtotal resection (N=9) and biopsy (n=1) were performed in these patients. Patients who were older than 3 years at diagnosis received craniospinal radiotherapy. All patients received chemotherapy and the most common chemotherapy regimen was a combination of CCNU, CDDP and VCR. Mean follow-up duration was $66.05 \pm 64,39$ months and median follow-up duration was 44.0 months (5- 273). Five year overall survival rate was $67,3\% \pm 8,1$ and 5-year event free survival rate was $58,8\% \pm 8,2$. Ten patients (22,7%) had a recurrence of the disease and mean time to relapse was 23,20 months. Two year overall and event-free survival rates for patients younger than 3 years old at diagnosis were significantly lower than those who were older ($50,0\% \pm 25,0$ vs. $87,0\% \pm 5,4$ (log rank= 0,001) and $25,0\% \pm 21,2$ vs. $69,2\% \pm 9,3$ (log rank= 0,014), respectively). Patients who didn't have spinal seeding metastasis at diagnosis had a significantly higher 5-year overall survival rate compared to those who did ($75,5\% \pm 9,0$ vs. $50,3\% \pm 15,5$ (log rank= 0,048)). Patients who were in

the standard risk group had a significantly higher 5-year overall survival rate than those in the high-risk group ($87,2\% \pm 8,6$ vs. $54,9\% \pm 11,1$ (log rank= 0,047)).

There have been significant changes in medulloblastoma's molecular and histopathological classification. The therapeutic approaches are expected to change in light of these classifications. Treatment of high-risk patients is still a difficult issue. Analysis of our patient data will be guiding us in our future patient follow-ups.



9. KAYNAKLAR

1. Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma Cerebelli: A Common Type of Midcerebellar Glioma of Childhood. *Arch NeurPsych.* 1925 Aug 1;14(2):192–224.
2. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1983 Jan;42(1):1–15.
3. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, Sturla LM, Angelo M, McLaughlin ME, et al. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature.* 2002 Jan 24;415(6870):436–42.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 Aug;114(2):97–109.
5. Noone A, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute, Bethesda, MD.
6. Kutluk MT, Yesilipek A. Pediatric cancer registry Turkey: 2009-2016 (TPOG & TPHD). *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15_suppl):e22015–e22015.
7. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer.* 2005 Feb 14;103(7):1457–67.
8. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncology.* 2018 Oct 1;20(suppl_4):iv1–86.
9. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol.* 2014 Oct;16(Suppl 4):iv1–63.
10. Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT. Medulloblastoma in childhood: an epidemiological study. *J Neurosurg.* 1984 Oct;61(4):657–64.
11. Arora RS, Alston RD, Eden TOB, Estlin EJ, Moran A, Birch JM. Age-incidence patterns of primary CNS tumors in children, adolescents, and adults in England. *Neuro Oncol.* 2009 Aug;11(4):403–13.

12. Dressler EV, Dolecek TA, Liu M, Villano JL. Demographics, patterns of care, and survival in pediatric medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2017 May 1;132(3):497–506.
13. Therkildsen C, Ladelund S, Rambech E, Persson A, Petersen A, Nilbert M. Glioblastomas, astrocytomas and oligodendrogliomas linked to Lynch syndrome. *European Journal of Neurology*. 2015;22(4):717–24.
14. Attard TM, Giglio P, Koppula S, Snyder C, Lynch HT. Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis. *Cancer*. 2007;109(4):761–6.
15. Paraf F, Jothy S, Van Meir EG. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *JCO*. 1997 Jul 1;15(7):2744–58.
16. Shanley S, Ratcliffe J, Hockey A, Haan E, Oley C, Ravine D, et al. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: review of 118 affected individuals. *Am J Med Genet*. 1994 Apr 15;50(3):282–90.
17. Kleihues P, Schäuble B, zur Hausen A, Estève J, Ohgaki H. Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families. *Am J Pathol*. 1997 Jan;150(1):1–13.
18. Evans DG, Farndon PA, Burnell LD, Gattamaneni HR, Birch JM. The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. *Br J Cancer*. 1991 Nov;64(5):959–61.
19. Amlashi SFA, Riffaud L, Brassier G, Morandi X. Nevroid basal cell carcinoma syndrome: Relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. *Cancer*. 2003;98(3):618–24.
20. Huang H, Mahler-Araujo BM, Sankila A, Chimelli L, Yonekawa Y, Kleihues P, et al. APC Mutations in Sporadic Medulloblastomas. *The American Journal of Pathology*. 2000 Feb 1;156(2):433–7.
21. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The Molecular Basis of Turcot's Syndrome. *N Engl J Med*. 1995 Mar 30;332(13):839–47.
22. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol*. 1993 Jul;3(3):255–68.
23. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002 Mar 1;61(3):215–25.
24. Weltgesundheitsorganisation. WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th edition. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. 408 p. (World Health Organization classification of tumours).

25. McManamy CS, Pears J, Weston CL, Hanzely Z, Ironside JW, Taylor RE, et al. Nodule Formation and Desmoplasia in Medulloblastomas—Defining the Nodular/Desmoplastic Variant and Its Biological Behavior. *Brain Pathology*. 2007 Apr;17(2):151–64.
26. Pietsch T, Schmidt R, Remke M, Korshunov A, Hovestadt V, Jones DTW, et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol*. 2014 Jul;128(1):137–49.
27. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: A Pediatric Oncology Group Study. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):552–60.
28. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H, Lusher ME, Ryan SL, et al. Definition of Disease-Risk Stratification Groups in Childhood Medulloblastoma Using Combined Clinical, Pathologic, and Molecular Variables. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Apr 10;29(11):1400–7.
29. Rao Tata Purushothama, Kühl Michael. An Updated Overview on Wnt Signaling Pathways. *Circulation Research*. 2010 Jun 25;106(12):1798–806.
30. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol*. 2012 Apr;123(4):473–84.
31. Fattet S, Haberler C, Legoix P, Varlet P, Lellouch-Tubiana A, Lair S, et al. Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics. *The Journal of Pathology*. 2009;218(1):86–94.
32. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, Lusher ME, Weston CL, Taylor RE, et al. beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7951–7.
33. Gajjar A, Pfister SM, Taylor MD, Gilbertson RJ. Molecular insights into pediatric brain tumors have the potential to transform therapy. *Clin Cancer Res*. 2014 Nov 15;20(22):5630–40.
34. Cohen MM. The hedgehog signaling network. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2003;123A(1):5–28.
35. Northcott PA, Hielscher T, Dubuc A, Mack S, Shih D, Remke M, et al. Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta Neuropathol*. 2011 Aug;122(2):231–40.

36. Northcott PA, Jones DTW, Kool M, Robinson GW, Gilbertson RJ, Cho Y-J, et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. *Nature Reviews Cancer*. 2012 Dec;12(12):818–34.
37. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Pfaff E, Shih DJH, Martin DC, et al. Subgroup-Specific Prognostic Implications of TP53 Mutation in Medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):2927–35.
38. Shih DJH, Northcott PA, Remke M, Korshunov A, Ramaswamy V, Kool M, et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 20;32(9):886–96.
39. Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Acquaye AA, Gilbert MR, Ladha H, Mendoza T. The symptom burden of primary brain tumors: evidence for a core set of tumor- and treatment-related symptoms. *Neuro Oncol*. 2016 Feb;18(2):252–60.
40. Brasme J-F, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, et al. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr*. 2012 Jan;171(1):25–32.
41. Halperin EC, Watson DM, George SL. Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer*. 2001;91(8):1444–50.
42. Brasme J-F, Grill J, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, et al. Long time to diagnosis of medulloblastoma in children is not associated with decreased survival or with worse neurological outcome. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e33415.
43. Yeom KW, Mobley BC, Lober RM, Andre JB, Partap S, Vogel H, et al. Distinctive MRI Features of Pediatric Medulloblastoma Subtypes. *American Journal of Roentgenology*. 2013 Mar 22;200(4):895–903.
44. Barkovich AJ, Raybaud C. *Pediatric neuroimaging*. 2019.
45. Meyers SP, Wildenhain SL, Chang J-K, Bourekas EC, Beattie PF, Korones DN, et al. Postoperative Evaluation for Disseminated Medulloblastoma Involving the Spine: Contrast-enhanced MR Findings, CSF Cytologic Analysis, Timing of Disease Occurrence, and Patient Outcomes. *American Journal of Neuroradiology*. 2000 Oct 1;21(9):1757–65.
46. Wiener MD, Boyko OB, Friedman HS, Hockenberger B, Oakes WJ. False-positive spinal MR findings for subarachnoid spread of primary CNS tumor in postoperative pediatric patients. *American Journal of Neuroradiology*. 1990 Nov 1;11(6):1100–3.
47. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and

- cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg.* 1994 Nov;81(5):690–8.
48. Lanzkowsky P. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology [Internet]. 6th ed. 2016 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <http://international.scholarvox.com/book/88833245>
 49. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol.* 2016 Oct 1;31(12):1341–53.
 50. D'Arco F, Khan F, Mankad K, Ganau M, Caro-Dominguez P, Bisdas S. Differential diagnosis of posterior fossa tumours in children: new insights. *Pediatr Radiol.* 2018 Dec 1;48(13):1955–63.
 51. 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 Mar;17(3):832–45.
 52. Packer RJ, Sutton LN, D'Angio G, Evans AE, Schut L. Management of children with primitive neuroectodermal tumors of the posterior fossa/medulloblastoma. *Pediatr Neurosci.* 1985 1986;12(4–5):272–82.
 53. Batzdorf U, Gold V. Dispersion of central nervous system tumors: Correlation between clinical aspects and tissue culture studies. *Journal of Neurosurgery.* 1974 Dec 1;41(6):691–8.
 54. Kortmann RD, Köhl 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 Jan 15;46(2):269–79.
 55. Mazloom A, Zangeneh AH, Paulino AC. Prognostic Factors After Extraneural Metastasis of Medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2010 Sep;78(1):72–8.
 56. Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.* 1969 Dec;93(6):1351–9.
 57. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, Lemerle J, Morris-Jones P. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer.* 1990 Apr;26(4):464–9.
 58. Evans AE, Jenkin RD, Spoto 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. *J Neurosurg.* 1990 Apr;72(4):572–82.
59. Laurent JP, Chang CH, Cohen ME. A classification system for primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. *Cancer.* 1985 Oct 1;56(S7):1807–9.
 60. Kunschner LJ. Harvey Cushing and Medulloblastoma. *Archives of Neurology.* 2002 Apr 1;59(4):642–5.
 61. Albright AL, Sposto R, Holmes E, Zeltzer PM, Finlay JL, Wisoff JH, et al. Correlation of Neurosurgical Subspecialization with Outcomes in Children with Malignant Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2000 Oct 1;47(4):879–87.
 62. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Deutsch M, Finlay J, Hammond D. Current neurosurgical treatment of medulloblastomas in children. A report from the Children’s Cancer Study Group. *Pediatr Neurosci.* 1989;15(6):276–82.
 63. Rekate HL, Grubb RL, Aram DM, Hahn JF, Ratcheson RA. Muteness of Cerebellar Origin. *Arch Neurol.* 1985 Jul 1;42(7):697–8.
 64. Doxey D, Bruce D, Sklar F, Swift D, Shapiro K. Posterior fossa syndrome: identifiable risk factors and irreversible complications. *Pediatr Neurosurg.* 1999 Sep;31(3):131–6.
 65. Erşahin Y, Mutluer S, Çağlı S, Duman Y. Cerebellar mutism: report of seven cases and review of the literature. *Neurosurgery.* 1996 Jan;38(1):60–65;discussion 66.
 66. De Smet HJ, Baillieux H, Catsman-Berrevoets C, De Deyn PP, Mariën P, Paquier PF. Postoperative motor speech production in children with the syndrome of ‘cerebellar’ mutism and subsequent dysarthria: A critical review of the literature. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2007 Jul 1;11(4):193–207.
 67. Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, Sposto R, Packer RJ, Gajjar A, et al. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children’s Oncology Group. *J Neurosurg.* 2006 Dec;105(6 Suppl):444–51.
 68. Wolfe-Christensen C, Mullins LL, Scott JG, McNall-Knapp RY. Persistent psychosocial problems in children who develop posterior fossa syndrome after medulloblastoma resection. *Pediatric Blood & Cancer.* 2007;49(5):723–6.
 69. Paterson E, Farr RF. Cerebellar medulloblastoma: treatment by irradiation of the whole central nervous system. *Acta radiol.* 1953 Apr;39(4):323–36.

70. Lanier JC, Abrams AN. Posterior fossa syndrome: Review of the behavioral and emotional aspects in pediatric cancer patients. *Cancer*. 2017 15;123(4):551–9.
71. Moxon-Emre I, Taylor MD, Bouffet E, Hardy K, Campen CJ, Malkin D, et al. Intellectual Outcome in Molecular Subgroups of Medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2016;34(34):4161–70.
72. Moxon-Emre I, Bouffet E, Taylor MD, Laperriere N, Scantlebury N, Law N, et al. Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1760–8.
73. Schreiber JE, Gurney JG, Palmer SL, Bass JK, Wang M, Chen S, et al. Examination of risk factors for intellectual and academic outcomes following treatment for pediatric medulloblastoma. *Neuro-oncology*. 2014 Aug;16(8):1129–36.
74. 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 Jul;17(7):2127–36.
75. 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 Aug;18(16):3004–11.
76. 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 Oct;7(10):813–20.
77. Prados MD, Edwards MSB, Chang SM, Russo C, Davis R, Rabbitt J, et al. Hyperfractionated craniospinal radiation therapy for primitive neuroectodermal tumors: results of a phase II study. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 1999 Jan 15;43(2):279–85.
78. Pichandi A, Ganesh KM, Jerrin A, Balaji K, Sridhar PS, Surega A. Cranio Spinal Irradiation of Medulloblastoma Using High Precision Techniques - A Dosimetric Comparison. *Technol Cancer Res Treat*. 2015 Aug;14(4):491–6.
79. Al-Wassia RK, Ghassal NM, Naga A, Awad NA, Bahadur YA, Constantinescu C. Optimization of Craniospinal Irradiation for Pediatric Medulloblastoma Using VMAT and IMRT. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Oct;37(7):e405–411.

80. Bloom HJG, Glees J, Bell J. The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: A study of 610 cases, 1950–1981. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*. 1990 Apr 1;18(4):723–45.
81. Krischer JP, Ragab AH, Kun L, Kim TH, Laurent JP, Boyett JM, et al. Nitrogen mustard, vincristine, procarbazine, and prednisone as adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *Journal of Neurosurgery*. 1991 Jun 1;74(6):905–9.
82. 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 (GPO): SIOP II. Med Pediatr Oncol*. 1995 Sep;25(3):166–78.
83. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4202–8.
84. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvett A, Gentet J-C, Lejars O, Frappaz D, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *The Lancet Oncology*. 2005 Aug;6(8):573–80.
85. Rutkowski S, Ottensmeier H, Graf N, Wolff JEA, Kuehl J. Treatment of Early Childhood Medulloblastoma by Postoperative Chemotherapy Alone. *The New England Journal of Medicine*. 2005;9.
86. 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 Apr 15;21(8):1581–91.
87. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, Solero C, Spreafico F, Pecori E, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2009 Feb 1;27(4):566–71.
88. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, et al. Postoperative Chemotherapy and Delayed Radiation in Children Less Than Three Years of Age with Malignant Brain Tumors. *N Engl J Med*. 1993 Jun 17;328(24):1725–31.
89. Dhall G, Grodman H, Ji L, Sands S, Gardner S, Dunkel IJ, et al. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the “Head Start” I and II protocols. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008;50(6):1169–75.

90. Padovani L, Sunyach M-P, Perol D, Mercier C, Alapetite C, Haie-Meder C, et al. Common Strategy for Adult and Pediatric Medulloblastoma: A Multicenter Series of 253 Adults. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2007 Jun;68(2):433–40.
91. Perek D, Drogosiewicz M, Dembowska-Bagińska B, Roszkowski M, Barszcz S, Perek-Polnik M. Risk factors of recurrence in 157 MB/PNET patients treated in one institution. *Child's Nervous System*. 1998 Oct 20;14(10):582–6.
92. Allen JC, Walker R, Luks E, Jennings M, Barfoot S, Tan C. Carboplatin and recurrent childhood brain tumors. *J Clin Oncol*. 1987 Mar;5(3):459–63.
93. Friedman HS, Mahaley MS, Schold SC, Vick NA, Falletta JM, Bullard DE, et al. Efficacy of vincristine and cyclophosphamide in the therapy of recurrent medulloblastoma. *Neurosurgery*. 1986 Mar;18(3):335–40.
94. Lefkowitz IB, Packer RJ, Siegel KR, Sutton LN, Schut L, Evans AE. Results of treatment of children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors with lomustine, cisplatin, and vincristine. *Cancer*. 1990 Feb 1;65(3):412–7.
95. Moghrabi A, Fuchs H, Brown M, Schold SC, Graham M, Kurtzberg J, et al. Cyclophosphamide in combination with sargramostim for treatment of recurrent medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 1995 Sep;25(3):190–6.
96. Pérez-Martínez A, Lassaletta A, González-Vicent M, Sevilla J, Díaz MA, Madero L. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with high risk and recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *J Neurooncol*. 2005 Jan;71(1):33–8.
97. Weil AG, Wang AC, Westwick HJ, Ibrahim GM, Ariani RT, Crevier L, et al. Survival in pediatric medulloblastoma: a population-based observational study to improve prognostication. *J Neurooncol*. 2017;132(1):99–107.
98. Packer RJ, Zhou T, Holmes E, Vezina G, Gajjar A. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol*. 2013 Jan;15(1):97–103.
99. Chen S-H, Liu L-Y, Jaing T-H, Tseng C-K, Lin K-L, Lui T-N. Multivariate Survival Analysis of Children with Medulloblastoma—A Single-Center Experience. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2008 Jan 1;25(7):647–54.
100. Jiang T, Zhang Y, Wang J, Du J, Raynald null, Qiu X, et al. A Retrospective Study of Progression-Free and Overall Survival in Pediatric Medulloblastoma Based on Molecular Subgroup Classification: A Single-Institution Experience. *Front Neurol*. 2017;8:198.

101. Mulhern RK, Horowitz ME, Kovnar EH, Langston J, Sanford RA, Kun LE. Neurodevelopmental status of infants and young children treated for brain tumors with preirradiation chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1989 Nov;7(11):1660–6.
102. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol.* 2004 Jul;5(7):399–408.
103. Packer RJ, Sutton LN, Atkins TE, Radcliffe J, Bunin GR, D’Angio G, et al. A prospective study of cognitive function in children receiving whole-brain radiotherapy and chemotherapy: 2-year results. *J Neurosurg.* 1989 May;70(5):707–13.
104. Anderson VA, Godber T, Smibert E, Weiskop S, Ekert H. Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study. *Br J Cancer.* 2000 Jan;82(2):255–62.
105. Johnson DL, McCabe MA, Nicholson HS, Joseph AL, Getson PR, Byrne J, et al. Quality of long-term survival in young children with medulloblastoma. *J Neurosurg.* 1994 Jun;80(6):1004–10.
106. Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, Kun L, et al. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol.* 2001 Apr 15;19(8):2302–8.
107. Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR, Armstrong FD, Friedman HS, Kun LE. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998 May;16(5):1723–8.
108. Grill J, Renaux VK, Bulteau C, Viguier D, Levy-Piebois C, Sainte-Rose C, et al. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Aug 1;45(1):137–45.
109. Bull KS, Spoudeas HA, Yadegarfar G, Kennedy CR. Reduction of Health Status 7 Years After Addition of Chemotherapy to Craniospinal Irradiation for Medulloblastoma: A Follow-Up Study in PNET 3 Trial Survivors—on Behalf of the CCLG (formerly UKCCSG). *JCO.* 2007 Sep 20;25(27):4239–45.
110. Knight KRG, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 1;23(34):8588–96.

111. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, et al. Chronic Disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: A Review of Published Findings. *J Clin Oncol*. 2009 May 10;27(14):2339–55.
112. Roberts RO, Lynch CF, Jones MP, Hart MN. Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1991 Mar;50(2):134–44.
113. Stiller C, L Lennox E. Childhood medulloblastoma in Britain 1971–77: Analysis of treatment and survival. *British journal of cancer*. 1984 Jan 1;48:835–41.
114. Ocak S, Özkan MA. Çocukluk Çağı Medulloblastom Olgularında Klinik, Histopatolojik Özellikler ve P53, ERBB2, C-KİT VE BCL-2 Ekspresyonunun Prognoz ve Sağkalım ile İlişkisi.
115. Akyüz C, Varan A, Küpeli S, Akalan N, Söylemezoglu F, Zorlu F, et al. Medulloblastoma in children: a 32-year experience from a single institution. *J Neurooncol*. 2008 Oct;90(1):99–103.
116. Gaur S, Kumar SS, Balasubramaniam P. An analysis of medulloblastoma: 10 year experience of a referral institution in South India. *Indian J Cancer*. 2015 Dec;52(4):575–8.
117. Khanna V, Achey RL, Ostrom QT, Block-Beach H, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS, et al. Incidence and survival trends for medulloblastomas in the United States from 2001 to 2013. *J Neurooncol*. 2017 Dec;135(3):433–41.
118. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, Cappellano AM, Masruha MR, Cavalheiro S, et al. Pediatric Central Nervous System Tumors: A Single-center Experience From 1989 to 2009. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2011 Dec;33(8):605–9.
119. Ertas G, Ucer AR, Altundag MB, Durmus S, Calikoglu T, Ozbagi K, et al. Medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor in adults: prognostic factors and treatment results: a single-center experience from Turkey. *Med Oncol*. 2008 Mar 1;25(1):69–72.
120. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and Prognostic Factors of Early Childhood Medulloblastoma: An International Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Nov 20;28(33):4961–8.
121. Bouffet E, Gentet JC, Doz F, Tron P, Roche H, Plantaz D, et al. Metastatic medulloblastoma: the experience of the French Cooperative M7 Group. *Eur J Cancer*. 1994;30A(10):1478–83.
122. Burcu A, Nazan Ç, Özgür Ö, Serra K, Mehmet K, Serap A, et al. Is there an increased risk of spinal relapse in standard-risk medulloblastoma/primitive

neuroectodermal tumor patients who receive only a reduced dose of craniospinal radiotherapy? *Childs Nerv Syst.* 2018 Sep 1;34(9):1657–62.

123. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):484–95.
124. 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 Sep 10;30(26):3187–93.
125. Gajjar A, Hernan R, Kocak M, Fuller C, Lee Y, McKinnon PJ, et al. Clinical, Histopathologic, and Molecular Markers of Prognosis: Toward a New Disease Risk Stratification System for Medulloblastoma. *JCO.* 2004 Mar 15;22(6):984–93.
126. Koschmann C, Bloom K, Upadhyaya S, Geyer JR, Leary SES. Survival After Relapse of Medulloblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2016 May;38(4):269.
127. Johnston DL, Keene D, Strother D, Taneva M, Lafay-Cousin L, Fryer C, et al. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(3):e159–63.
128. Sabel M, Fleischhack G, Tippelt S, Gustafsson G, Doz F, Kortmann R, et al. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol.* 2016 Sep 1;129(3):515–24.