



Medulloblastom

Medulloblastoma

Yücel DOĞRUDEL, Emrah EGEMEN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Yazışma adresi: Emrah EGEMEN ✉ egemenemrah@gmail.com

ÖZ

Medulloblastom çocukluk çağının gliyomlardan sonra en sık görülen primer malign beyin tümördür. Farklı genetik mekanizmalara sahip 4 varyantı tanımlanmıştır. Yapılan genetik çalışmalar bu alt grupların da farklı alt tipleri içerdiğini göstermektedir. Özellikle pediatrik grupta görülen geniş semptom yelpazesi geç tanı konulmasına yol açmaktadır. Hastaların büyük bir kısmında tanı anında hidrosefali izlenir. Tedavi cerrahi müdahaleyi takiben kraniyospinal radyoterapi ve adjuvan kemoterapi kombinasyonlarından oluşur. Standart tedavi protokollerinde şiddetli geç dönem sekelleri görülmektedir. Son yıllarda yapılan genetik araştırmalarla bu sekellerin önüne geçebilecek spesifik tedavilerin geliştirilmesi planlanmaktadır. Bu yazıda medulloblastomun yönetimi güncel veriler ışığında değerlendirilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Arka çukur kitleleri, Embriyonal tümörler, Hidrosefali

ABSTRACT

Medulloblastoma is the second most common primary malignant brain tumour after childhood gliomas. Four variants with different genetic mechanisms have been identified. Genetic studies show that these subgroups also contain different subtypes. The wide range of symptoms seen, especially in the paediatric group, leads to late diagnosis. Hydrocephalus is observed in most of the patients at the time of diagnosis. The treatment consists of a combination of craniospinal radiotherapy and adjuvant chemotherapy following surgical intervention. Severe late sequelae are seen with standard treatment protocols. Developing specific therapies that can prevent these sequelae through genetic research has been planned in recent years. We aim to present a detailed review of medulloblastoma including the symptomatology, radiology, diagnostic workup and medical and surgical management.

KEYWORDS: Posterior fossa tumours, Embryonal tumours, Hydrocephalus

■ GİRİŞ

Medulloblastom terimi ilk olarak Harvey Cushing ve Percival Bailey tarafından 1925 yılında kullanılmıştır. Arka çukurda kendine ait karakteristik özellikler içeren bir kitle grubuna “spongioblastoma serebelli” adını vermişler fakat aynı dönemde Globus ve Strauss tarafından tanımlanan ve ‘spongioblastom’ olarak adlandırılan bir gliyal tümörle terminolojik karışıklık yaşanmaması için terimi ‘medulloblastom’ olarak değiştirmişlerdir. Cushing bu tümöre ait postoperatif erken dönem mortalitenin yüksek olduğunu bildirmiştir (2,20). Medulloblastomun yüksek mortalite ve düşük yaşam düzeylerinde 1950’li yıllara kadar belirgin bir değişiklik

izlenmemiştir. 1953 yılında Patterson ve Farr radyoterapinin (RT) beklenen sağkalımı dramatik bir şekilde artırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmaya göre kraniyospinal ışınlama uygulanan hastaların 3 yıllık sağkalım oranı %50 oranında artmıştır. Bu çalışma sadece cerrahi tedavi alan medulloblastom hastaların neredeyse tümünün beyin ve omuriliklerinde postmortem metastatik tümör birikimleri bulunması nedeniyle yapılmış ve 3 yıllık sağkalım oranı %65 olarak bildirilmiştir (41). 1970’li yıllarda kemoterapinin de tedavi protokolüne eklenmesiyle birlikte cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşan tedavi kombinasyonları kullanılmaya başlanmıştır (14).

■ EPİDEMİYOLOJİ

Medulloblastom tüm merkezi sinir sistemi tümörlerinin %6,5'ini oluşturmaktadır ve pediyatrik grupta gliyal kitlelerden sonra en sık görülen malign beyin tümörüdür (CBTRUS 2020) (39). Tüm medulloblastom hastalarının yaklaşık %85'i 18 yaşından küçüktür. Erişkin yaş grubunda nadir görülür ve bu grubun primer intrakraniyal malignitelerinin %1'inden azını oluşturmaktadır (26). 0 – 19 yaş arası hasta grubunda tüm embriyonal tümörlerin yaklaşık %66'sını medulloblastom oluşturur. Ortalama 5 yıllık sağ kalım %73, 10 yıllık sağ kalım oranı %65 düzeyindedir (38). İnsidansı yaş gruplarına göre 0 – 4 yaş arasında milyonda 5, 5 – 9 yaş arasında 6, 10 – 19 yaş arasında 2,34 19 yaş üzerinde 0,58, tüm yaş gruplarında ise milyonda 1,58'dir (39). Pediyatrik grupta erkeklerde kızlara göre 1,5 kat daha fazla görülür. Erişkin grupta ise baskın cinsiyet yoktur (54).

■ KLİNİK

Hastalar başlangıçta baş ağrısı, sakarlık, mide bulantısı veya sabah kusma, yorgunluk veya kötü okul performansı gibi spesifik olmayan semptomlarla başvurabilmektedir. Şikayetler hidrosefali ile ilişkili artmış kafa içi basıncı veya kitlenin bası etkisine bağlı gelişebilmektedir (35). Semptomlar yaş gruplarına göre farklılıklar göstermektedir. 3 yaş altında tanı öncesi en sık kusma, psikomotor gelişim geriliği ve ataksi görülür. Daha büyük çocuklarda tanıya kadar en sık görülen belirtiler kusma, baş ağrısı, ataksi ve psikolojik belirtilerdir (4). Spinal metastazlı hastalar, sırt ağrısı, yürüme güçlükleri gibi şikâyetlerle nadiren de nörojenik mesane ve bağırsak disfonksiyonu gibi semptomlarla başvurabilirler (35). Semptomların başlangıcından tanıya kadar geçen süre ortalama 2 – 5 ay arasındadır. Tanıdaki gecikme hem hekim hem de ebeveynler açısından pişmanlık ve güven kaybına yol açmakta bazen de medikolegal sorunlara neden olabilmektedir (4). Medulloblastom hastalarında genel kanının aksine semptom – tanı arasında geçen sürenin uzaması kötü prognoz ile ilişkili değildir. Erken tanı alan hastalarda medulloblastomun daha agresif varyantlarının ve metastatik yayılmalarına bağlı gelişen semptomların tanı süresini kısalttığı düşünülmektedir. Buna bağlı olarak geç tanı alan hastalarda sağ kalımın daha uzun olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4,19,21).

■ KANSER YATKINLIK SENDROMLARI İLE İLİŞKİSİ

Intrakraniyal maligniteler ile ilişkili olan birçok genetik sendrom tanımlanmıştır. Bu sendromlar eşliğinde ortaya çıkan kitleler farklı semptomatik ve prognostik özellikler gösterebilmektedirler (59). Medulloblastom ile ilişkili ailesel herediter sendromlar tüm medulloblastomların %7'sinden azını oluşturmaktadır. Yine de bu sendromlar ve ilişkili mutasyonlar üzerine yapılan çalışmalar medulloblastomun biyolojik temellerine yönelik bilgiler sağlamıştır (52).

Gorlin Sendromu

Otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Nevoid bazal hücreli karsinom sendromu olarak da bilinmektedir. 9. kromozomda PTCH1 geninde gelişen bir germ hattı mutasyonu sonucunda gelişmektedir. Ayrıca Gorlin Sendromlu bazı

hastalarda SUFU baskılayıcısında işlev kaybı mutasyonu tespit edilmiştir. PTCH1 mutasyonları medulloblastom gelişim riskini %2 seviyelerinde artırırken özellikle SUFU mutasyonları 20 kat artırmaktadır. Gorlin sendromu odontojenik keratokistler, avuç içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz, iskelet anormallikleri, intrakraniyal ektopik kalsifikasyonlar, yüz dismorfizmi, mental retardasyon ve çoklu bazal hücreli karsinomlar, medulloblastomlar, rabdomyosarkom ve over fibromları dahil olmak üzere birçok bulgu ile karakterizedir. Hastaların %2 ile %5'inde yaşamın ilk 2 yılı içinde medulloblastom gelişmektedir. Gorlin sendromunda meydana gelen medulloblastom tipik olarak nodüler / dezmoplastik tiptedir ve hemisferik yerleşim gösterir. Tüm vakalar PTCH mutasyonu ve Sonic Hedgehog (SHH) yolağının aktivasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Buna karşın sporadik medulloblastomlarda SHH yolağı anomalileri %15 seviyelerindedir. Gorlin sendromlu hastalarda radyoterapi sonrası radyasyon alanında sekonder malignite gelişme riski yüksektir. Bu nedenle medulloblastom tedavisinden önce hastalarda sendromu belirlemek çok önemlidir. Gorlin Sendromlu hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrasında kemoterapi verilmesi ve ancak yanıt alınmadığı durumlarda radyoterapi uygulanması önerilmektedir (7,52,53).

Turcot Sendromu

Kolorektal neoplazi ve primer beyin tümörü birlikteliğini ifade eden tarihsel bir terimdir. Turcot sendromu ile ilişkili olarak 2 ana kalıtsal sendrom tanımlanmıştır. Bunlar ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ve kalıtsal polipozis dışı kolorektal kanserdir (HNPCC). Hem FAP hem de HNPCC sendromu otozomal dominant kalıtım göstermektedir. FAP – medulloblastom ilişkisi yakındır ve tip 2 Turcot sendromu olarak da adlandırılmaktadır. FAP daha nadir olarak astrositom ve ependimom ile de ilişkilidir. HNPCC'nin ise gliyoblastom (GBM) ile ilişkili bulunmuştur ve tip 1 Turcot sendromu olarak bilinmektedir. Turcot sendromlu hastalarda maligniteler erken yaşta ortaya çıkmaktadır. FAP hastalarında 10 yaşından önce medulloblastom tanısı konulurken HNPCC hastalarında 30 yaşından önce GBM tanısı konulur. Medulloblastomların anatomik konumu moleküler alt tipe ve yaşa göre farklılık göstermektedir. Sporadik formlarla aynı tedavi protokolleri uygulanır. Tarama protokolleri 2 yaşından itibaren 6 – 12 aylık aralıklarla MRG görüntülemeleriyle yapılır (59).

Li – Fraumeni Sendromu (LF)

Otozomal geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastalarda yaşam boyunca sarkom, beyin kitleleri, meme kanseri, adrenokortikal karsinom, osteosarkom ve lösemi gibi çeşitli organları ve sistemleri ilgilendiren kitlelerin oluşma riski yüksektir. Etkilenen hastaların yaklaşık %70'inde p53 geninden işlev kaybına yol açan germ hattı mutasyonu görülür. Mutasyonun olduğu gen lokusu hücre döngüsünün düzenlenmesinde, DNA hasar onarımında ve apoptozda görev alan ve tümör baskılayıcı bir gen olan TP53 genini kodlamaktadır. P53 mutasyonu ayrıca kemoterapi ve radyoterapi gibi DNA hasarı oluşturan ajanlara bağlı toksisite riskini artırmaktadır. LF sendromu başlıca SHH medulloblastom ile ilişkilidir ve p53 mutasyon varlığı bu alt tipte kötü prognostik faktördür (52,59).

Rubinstein – Taybi Sendromu

Otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Hastalarda zayıf bilişsel fonksiyon, gelişim geriliği, mikrosefali, anormal yüz görünümü, geniş ayak parmakları gibi çoklu konjenital anomaliler izlenir. Kromozom üzerindeki CREB bağlayıcı protein (CBP) genindeki germ hattı mutasyonlarından kaynaklandığı gösterilmiştir. CBP tarafından modüle edilen yollar arasında, medulloblastomun patogenezinde rol oynayan SHH sinyali, p53 ve Wnt sinyali yer alır (56,59).

■ RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

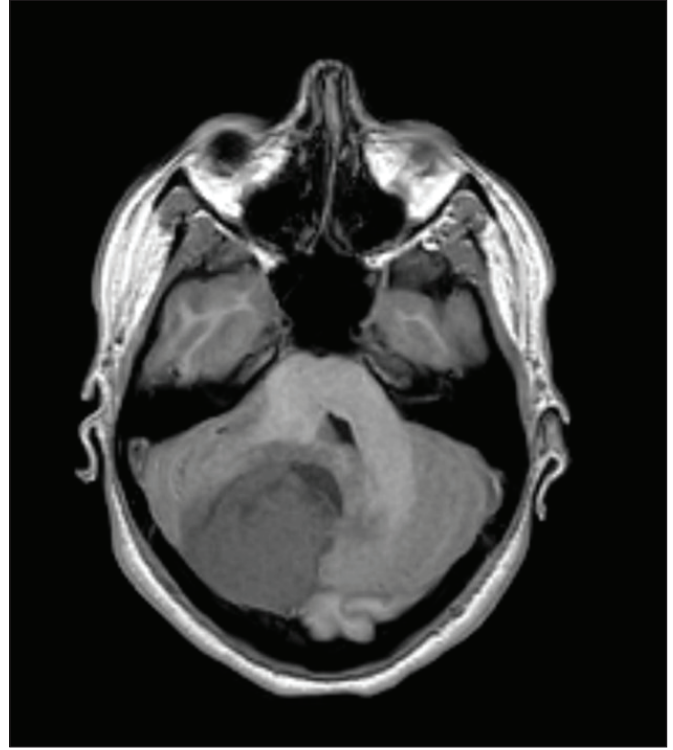
Çocuklarda arka çukur kitlelerinin ayırıcı tanısında medulloblastom, ependimom, pilositik astrositom, çok katmanlı rozetli embriyonal tümörler, atipik teratoid rabdoid tümörler, diffüz orta hat gliyomu ve diffüz leptomeningeal glionöronal tümörler bulunmaktadır (12). Medulloblastom görüntülemesinde MRG ve BT ayırıcı ipuçları verir. Kesitlerde kist formasyonu, kanama ve kalsifikasyona bağlı heterojen görünüm izlenebilmektedir. Tümör içine kanama nadir de olsa görülebilmektedir. Bir medulloblastomun klasik BT (Şekil 1) görüntülemesinde hiperdens, iyi tanımlanabilen çevresinde vazojenik ödem bulunan vermian serebellar kitle, hidrosefali bulguları ve kontrastlı kesitlerde homojen kontrastlanma izlenir. Medulloblastom tanılı çocuklarda falks kalsifikasyonu izlenmesi de nevoid bazal hücreli karsinom açısından şüpheli bir bulgudur (24,44).

MRG bulguları sekanslara göre değişkenlik göstermektedir. Tipik olarak T1 sekansında yuvarlak lobüle izo – hipointens bir görünüm mevcuttur (Şekil 2). T2 sekansında ise heterojen bir görünüm izlenir ve solid kitle dokusu gri cevher ile kıyaslandığında hipo – izointens bir sinyal oluşturur (Şekil 3). Kontrastlı MRG'de düzensiz, yamalı, fokal veya diffüz homojen gibi varyasyonel görüntüler oluşmaktadır fakat metastaz

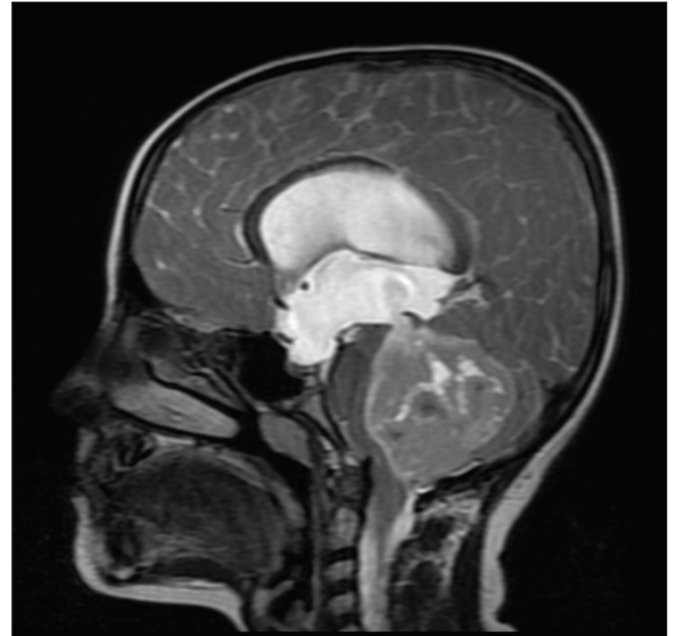


Şekil 1: Kontrastsız tomografide 4. ventrikül içerisinde çevresinde vazojenik ödem bulunan hidrosefalinin eşlik ettiği kitle lezyonu.

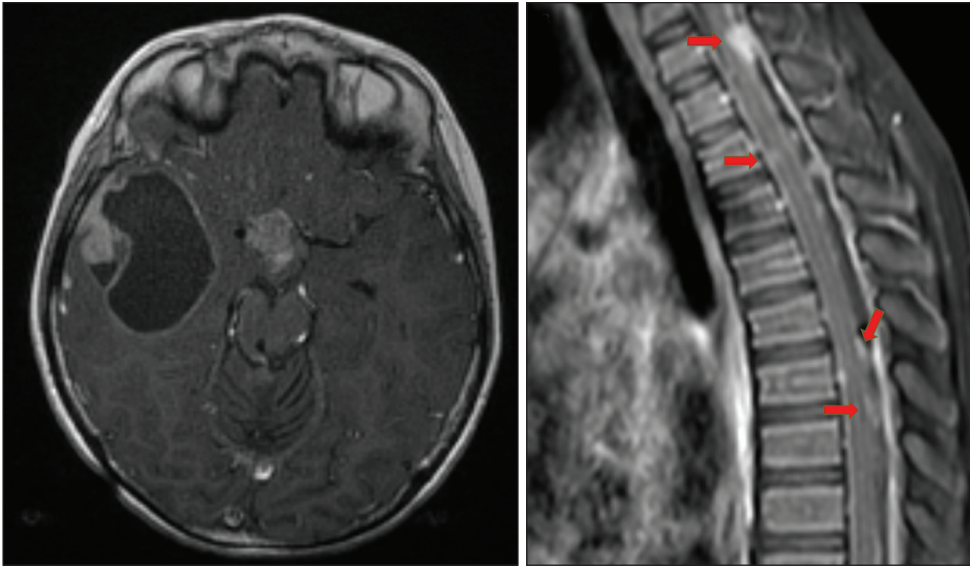
değerlendirmesi (Şekil 4) açısından en ideal görüntülemidir. Spektroskopik değerlendirmede yüksek kolin düşük N – asetil aspartat (NAA) ve kreatin pikleri ile zaman zaman yükselmiş lipit ve laktik asit pikleri izlenir (24,44).



Şekil 2: Aksiyel kesit kontrastsız T1 sekansında yuvarlak lobüle izo – hipointens bir görünümde serebellar kitle lezyonu.



Şekil 3: Sagittal kesit T2 sekansında heterojen izointens solid kitle dokusu.



Şekil 4: Kraniyal ve torakal kontrastlı MR kesitlerinde çoklu metastatik lezyonlar görülmekte.

Moleküler Alt Gruplar ile İlişkili Görüntüleme

Medulloblastomun alt tiplerine ait bazı görüntüleme özellikleri bu moleküler grupların radyolojik olarak tespit edilmesinde güvenilir veriler sağlayabilmektedir. Wnt alt grubu kitleler genellikle orta hattan köken alırlar ve 4. ventriküle doğru büyüme gösterebilirler. SHH alt grubunun aksine dorsal beyin sapına invazyon yapma eğilimindedirler. Wnt alt grubu için diğer bir yaygın yerleşim serebellar pedinkül veya serebellopontin köşedir. Flokkulustan köken alan SHH medulloblastomların da bu bölgeye doğru gelişebildikleri göz önünde bulundurulmalıdır (33,43).

SHH medulloblastomları serebellar hemisferlerin periferinde yerleşir ve postkontrast kesitlerde yoğun kontrastlanma paterni gösterirler. Leptomeningeal dezmozplaziye bağlı geliştiği düşünülen bu kontrastlanma paterni atipik yerleşimli SHH medulloblastomların ayırt edilebilmesini sağlar. SHH alt grubunun diğer bir ayırt edici özelliği de multinodüler ve multifokal oluşudur. Hem grup 3 hem de 4 grup 4 tümörler genellikle 4. ventrikül içerisinde yerleşirler. Bu lokalizasyonda kontrast tutmayan tümör görüntüsü grup 4 tümörler için karakteristik bir özelliktir. Grup 3 ve grup 4 tümörlerin immünohistokimyasal yöntemlerle ayırımıdaki zorluklar göz önüne alındığında bu önemli bir radyolojik bulgudur. Hidrosefali gelişmeden metastaz varlığı ve primer tümörden daha büyük metastaz görülmesi grup 3'te görülen özelliklerdendir. Bu durum grup 3'ün erken klonal metastaz yaptığı hipoteziyle açıklanabilir ve grup 3'ün kötü prognozu ile tutarlıdır (33,43).

■ EVRELEME ve SINIFLAMA

Medulloblastom 1969 yılında Chang ve ark.nın yaptığı uluslararası TNM sınıflamasını temel alan bir sisteme göre evrelendirilmektedir (Tablo I). Santral sinir sisteminde alışlagelen lenfatik dolaşımın olmaması nedeniyle bu evreleme tümör boyutu ve metastatik yayılım parametrelerine göre düzenlenmiştir (5). 2007 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırmasında medulloblastom 5 histolojik tipe

ayrılmıştır. 2016 yılında ise sinir sistemi tümör sınıflandırması ve derecelendirmesi için Haarlem kılavuzlarına uygun şekilde morfolojik ve genomik verileri entegre eden katmanlı bir yaklaşım benimsenmiştir. Bu yenilenen sınıflama şeması ile medulloblastom hem histolojik hem de genetik olarak sınıflandırılmıştır (36).

Histolojik Sınıflama

Medulloblastom yetersiz sitoplazmalı yüksek mitotik ve apoptotik aktiviteye sahip yuvarlak veya oval şekilli hiperkromatik çekirdekleri olan yoğun paketlenmiş tümör hücrelerinden oluşur. Histolojik olarak çocukluk çağı ve erişkin medulloblastomu aynıdır ve yoğun sellülarite gösteren, invaziv, malign evre 4 tümörlerdir (9). Genetik açıdan ise erişkin çağı ve pediyatrik çağı medulloblastomları birbirinden farklıdır ve farklı yaklaşımlarla değerlendirilmeleri gerekir (26). Medulloblastomun histolojik varyantları; klasik tip, dezmozplastik nodüler tip, yoğun nodülerite gösteren tip ve büyük hücreli – anaplastik tip olarak sınıflandırılmıştır. Klasik tip Homer – Wright rozetleri bulunan paralel sıralanmış küçük ve zayıf diferansiye hücrelerden oluşur ve tüm histolojik tipler arasında en yaygın görülen tiptir.

Dezmozplastik nodüler tip medulloblastomlar, yoğun şekilde paketlenmiş hiperkromatik hücrelerle çevrili nöronal farklılaşma içeren soluk nodüler alanlardan oluşurlar. Bu nodüler alanlar, dezmozplazi olarak adlandırılan yoğun bir hücreler arası fiber ağı üretir. Küçük çocuklarda (≤ 4) ve erişkinlerde (≥ 16) çocukluk dönemine göre daha sık görülür ve genellikle klasik varyanttan daha iyi prognoza sahiptir. Dezmozplastik nodüler tipin özel bir varyantı yoğun nodüler medulloblastom olarak değerlendirilmektedir. Yoğun nodüler medulloblastom, nodüller arasında geniş, uzatılmış retikülsiz bölgelere sahip geniş lobüler mimari gösterir. İnternodüler bölgeler, fibriler arka planda küçük, yuvarlak nörosit benzeri hücreler içerir. Yoğun nodüler varyant sıklıkla bebeklerde görülür, dezmozplastik nodüler tipe göre daha sık orta hat yerleşimlidir ve genellikle prognozu iyidir. Büyük hücreli ve anaplastik medulloblastom

Tablo I: Chang Evreleme Sistemi (5)**Chang Sınıflaması****T skoru**

T1	Tümör boyutu <3 cm
T2	Tümör boyutu ≥ 3 cm, yayılım kanıtı yok
T3a	Tümör boyutu ≥ 3 cm, akuadukt veya foramen Luschka'lara yayılım mevcut
T3b	Tümör boyutu > 3 cm, beyin sapına yayılım mevcut
T4	Tümör boyutu ≥ 3 cm, akuadukt veya foramen magnum sınırlarının dışına taşma

M skoru

M0	Metastaz kanıtı yok
M1	BOS'ta mikroskopik tümör hücreleri mevcut
M2	Primer bölge dışında gross-nodüler metastaz mevcut
M3	Spinal subaraknoid boşlukta gross-nodüler metastaz mevcut
M4	Merkezi Sinir Sistemi dışında metastaz mevcut

2016 DSÖ sınıflamasına kadar iki ayrı histolojik varyant olarak değerlendirilmiş, 2016 sınıflamasıyla birlikte tek bir histolojik kategori altında değerlendirilmeye başlanmıştır (34,36).

Büyük hücreli – anaplastik medulloblastomlarda, hücreler gelişmiş çekirdek ve pleomorfizm ile karakterize olup, belirgin nükleollere sahip pleomorfik büyük çekirdekler ve değişken miktarda sitoplazma içerirler. Bu histolojide prognoz genellikle kötüdür ve tedavisinde agresif yaklaşımlar benimsenmiştir. Bazı tümörlerde klasik morfoloji içerisinde fokal anaplazi görülebilir. Fokal anaplazi varlığı kötü prognoz ile eşdeğer olarak değerlendirilmemektedir ve prognoz genellikle klasik tip gibi seyretmektedir. Bu tümörler klasik varyant olarak sınıflandırılrsa da subtotal rezeksiyon, metastaz ve örnekleme hatası açısından uyarıcı sayılmalı ve agresif tümör unsurları açısından dikkatli olunmalıdır (34,36).

Moleküler Sınıflama

2010 yılında Boston'da uzmanlaşmış bilim insanları medulloblastomun moleküler alt grupları ile ilgili bir araya geldiler. Katılımcılar kanıtların alt grupları desteklediği konusunda anlaştılar ve bu gruplar arasındaki demografik, transkripsiyonel, genetik ve klinik farklılıkları özetlediler. Değerlendirilen verilere göre medulloblastom 4 ana transkripsiyonel alt gruba ayrıldı ve bu alt grupların çoğu alt tipler içeren hiyerarşik bir yapı düzeni sergilemekteydi. Bu ana alt gruplar Wnt (Wingless), SHH (Sonic Hedgehog), Grup 3 ve Grup 4 olarak adlandırıldılar. Wnt ve SHH bu alt grupların patogenezinde rol aldığı düşünülen sinyal yollarına göre adlandırıldı. Diğer 2 alt grup altlarında yatan mekanizma daha iyi belirlenene kadar jenerik isimleri ile adlandırıldı (57). Bu sınıflandırmanın yaygın olarak kabul edilmesi sonrasında 2016 DSÖ sınıflamasında medulloblastom hem histolojik hem genetik bileşenleri entegre eden modüler bir sınıflama içine alınmıştır (31).

Wnt Medulloblastom

Wnt sinyal yolu embriyonal gelişim sürecinde hücrenin kaderinin belirlenmesi, migrasyonu, polaritesi, nöral paterni ve organogenez sürecinde görev alan evrimsel süreçte korunmuş bir yoldur. Bu yolağın ayrıca kök hücre yenilenmesinde de görev aldığı düşünülmektedir. Düzensiz Wnt sinyalinin maligniteler, iskelet kusurları ve nöral tüp defekleriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (25). Wnt yolak inhibitörü olan APC (Adenomatöz Polipozis Koli) genindeki germ hattı mutasyonları medulloblastom riskinin arttığı Turcot Sendromuna yakınlığa neden olmaktadır. APC genindeki fonksiyon kaybı Wnt yolağında düzenleyici bir molekül olan β – catenin'i kodlayan CTNN1 geninde mutasyonlara neden olur. CTNN1 mutasyonları yıkılmaya dirençli mutant bir β – catenin oluşturarak hücre çekirdeğinde β – catenin birikimine yol açar (34,35,57).

Wnt medulloblastomun bir diğer özelliği hastaların yaklaşık %85'inde bulunan kromozom 6 delesyonudur (monozomi 6). Monozomi 6 pediatrik Wnt medulloblastom olgularında sık bulunur. Erişkin grupta ise hastaların yaklaşık yarısında pozitif ve SHH medulloblastom ile grup 4 medulloblastomlarda da saptanır. Bu nedenle monozomi 6 varlığı pediatrik grup için önemli bir belirteç iken erişkin hastalarda anlamlı değildir (34,35,57).

Wnt, medulloblastom olgularında Tp53 mutasyonu da yaygın görülür fakat SHH grubun aksine kötü prognoza neden olmaz. Wnt medulloblastom tüm medulloblastom olgularının yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır ve kadın/erkek oranı eşittir. Histolojik olarak büyük bir kısmı klasik tiptir ve anaplastik-geniş hücreli tip çok nadir görülür. Wnt medulloblastom sıklıkla büyük çocuklar ve gençlerde görülmektedir. Bebeklerde çok nadirdir. Erişkin hastaların yaklaşık 4'te 1'ni oluşturur. Wnt medulloblastomun prognozu diğer tiplere göre çok daha iyidir. 5 yıllık sağkalım %95 seviyelerindedir. Fareler üzerinde

yapılan çalışmalarla Wnt medulloblastomun serebellumun alt rombik duvağındaki progenitör hücrelerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Wnt medulloblastomunda kan – beyin bariyeri bozulmuştur ve anormal vasküler yapılar içerir. Bu fenestre vasküler yapılar cerrahi sırasında tespit edilen geçirilmiş tümör içi kanamaları açıklamaktadır. Ayrıca bozulmuş kan beyin bariyerinin kemoterapötik ajanların tümöre ulaşımını kolaylaştırması nedeniyle Wnt medulloblastomunun daha iyi prognozu olduğu düşünülmektedir (34,35,57).

SHH Medulloblastom

Sonic Hedgehog sinyal yolu (SHH) çok hücreli embriyolarda büyüme ve hücre düzenlemesi gibi kritik gelişimsel süreçlerde görev alan bir yoldur. Bu yolakla ilişkili sorunlar doğumsal defektlere, doku ve kök hücre yenilenmesinde sorunlara ve kanser oluşumuna neden olur (8). SHH medulloblastom hastalarının çoğunda germ hattı mutasyonları, somatik mutasyonlar ve kritik genlerde kopyalama hataları saptanır. PTCH1 ve SUFU'da işlev kaybı mutasyonları ve delesyonlar, SMO'da aktive edici mutasyonlar, GLI1, GLI2 ve MYC'de amplifikasyonlar izlenir. SHH reseptörü PTCH'de germ hattı mutasyonları olan bireylerde, medulloblastoma yatkınlığa sebep olan Gorlin Sendromu izlenir. SHH medulloblastom biyolojik olarak heterojendir. Farklı sitogenetik ve demografik özelliklere sahip alt tipler içermektedir. DNA metilasyon ve gen ekspresyon dizisi veri setleri kullanılarak 4 alt tipi tanımlanmıştır (SHHa, SHHβ, SHHγ ve SHHδ). SHH MB 2 farklı yaş grubunda pik yapar. Küçük çocuklarda (0 – 3 yaş) ve erişkinlerde (>16 yaş) sık büyük çocuklarda ise (3 – 16 yaş) daha nadir görülür. SHH medulloblastom tüm histolojik varyantları içeren tek moleküler alt gruptur. Tüm dezmoplastik nodüler histolojiye ait medulloblastomlar bu alt gruptadır (Şekil 5A-C). Benzer şekilde yoğun nodüler tipin de bu alt grupta olduğu düşünülmektedir. Erkek/kadın oranı Wnt MB gibi 1:1'dir. Orta prognozu olan bir alt gruptur ve 5 yıllık sağ kalım %60 – 80 aralığındadır. Hasta yaşı, tümör histolojisi, metastatik durum ve genotip başlıca prognostik faktörlerdir. TP53 mutasyonu olan hastalarda istisnalar dışında sağ kalım düşüktür. Başvuru

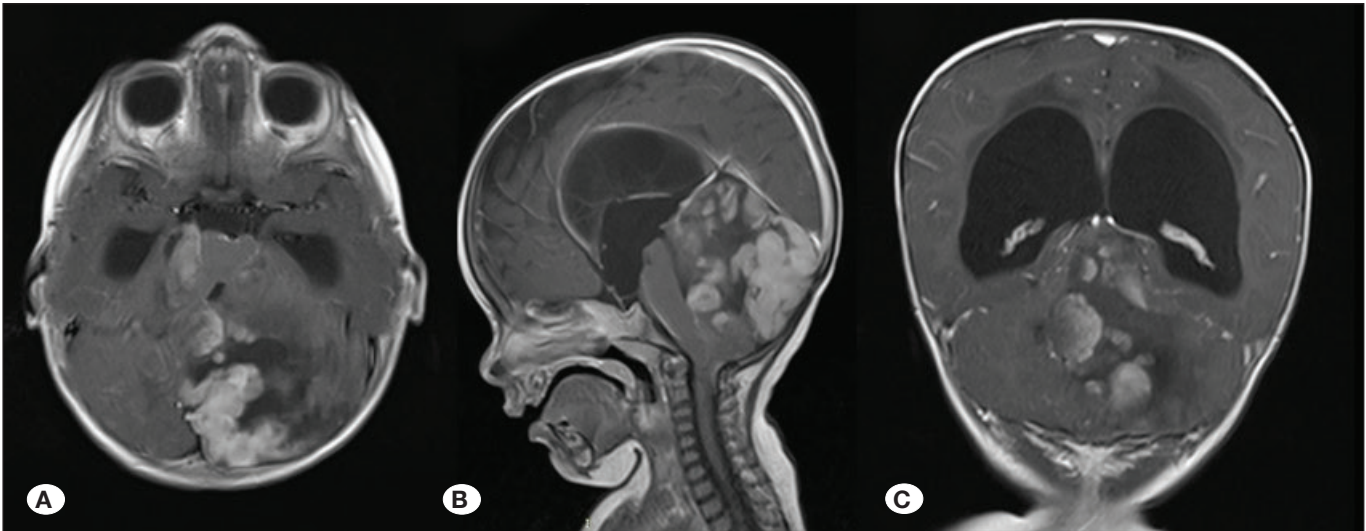
sırasında metastaz görülmesi yaygın değildir. Tanı sırasında metastaz varlığı erişkinler için kötü prognostik faktör olarak sayılırken, küçük çocuklarda bu durumun kötü prognostik kriter olmayabileceğini gösteren veriler mevcuttur (34,35).

Grup 3

Grup 3 nöral bir kök hücre popülasyonundan köken alır. Moleküler analizlerle bu grubu tanımlayan bir yolak saptanamamıştır. Tanıda mevcut altın standart diğer grup 3 tümörlerle kümeleme gösteren transkripsiyonel bir profildir. SHH alt grubu yüksek MYCN ekspresyonu, Wnt alt grubu ve grup 3 tümörler ise yüksek seviyede MYC ekspresyonuna sahiptir. Ayrıca MYC amplifikasyonu (ancak MYCN amplifikasyonu değil) neredeyse her zaman Grup 3 ile ilişkili görünmektedir. Grup 4'te istisnalar dışında bu gen ekspresyonları düşük seviyelerdedir. Bu nedenle grup 3'ün MYC grubu olarak adlandırılması önerilmiştir. Grup 3 medulloblastomlar büyük hücreli – anaplastik tümörlerin büyük bir kısmını kapsar fakat histolojisi sıklıkla klasik tiptir. Tüm medulloblastom olgularının yaklaşık %25'i bu gruptadır. Erkek cinsiyette daha sık görülür ve vakaların büyük bir kısmı bebekler ve çocuklardır. Adölesanlarda nadirdir ve erişkin grupta görülmemektedir. Tanı anında hastaların %45'inde metastaz mevcuttur. En kötü prognoza sahip tümör alt grubudur. 5 yıllık sağ kalım %60'ın altındadır. Görüntülemelerde 4. ventrikül komşuluğunda orta hat vermiyan yerleşim gösterirler (Şekil 6A-D) (22,57).

Grup 4

En sık görülen medulloblastom alt grubudur tüm medulloblastom vakalarının yaklaşık %40'ı bu gruptadır. Adölesan yaş grubundaki hastaların yarısı grup 4 hastalardır. Erkeklerde 3 kat daha sık görülür. Hastaların üçte birinde tanı anında metastaz saptanmaktadır. Nüks görülen olgular genellikle 5 yıldan sonra nüks göstermektedir. Grup 4 için sağ kalım SHH alt tipi ile benzerlik göstermekte ve orta prognozlu bir grup olarak kabul edilmektedir. Histolojik olarak genellikle klasik tip görülse de büyük hücreli – anaplastik olgular da izlenmektedir. Sitogenetik, moleküler alt tip veya ikisinin kombinasyonu temelinde birkaç



Şekil 5: Dezmoplastik / Nodüler tip SHH medulloblastomun MR görüntüleri.

farklı risk grubu tanımlanmıştır. Grup 4'te izokromozom 17q sık görülmektedir. Kadın hastalarda %80 oranında X kromozom kaybı mevcuttur. Follistatin ile ilişkili protein 5 (FSTL5) ekspresyonu kötü prognostik faktördür. FSTL5 ekspresyonu olmayan Grup 4 medulloblastomlar, WNT medulloblastomlar kadar iyi olmasa da çok iyi bir prognoza sahiptir. En sık görülen alt grup olmasına rağmen moleküler ve genetik temeli anlaşılamamıştır (34,35,57).

Risk Sınıflaması

Medulloblastom için risk değerlendirmesi yaş, metastaz durumu, rezeksiyon derecesi, histolojik yapı ve bazı durumlarda MYC ve MYCN amplifikasyonu gibi bireysel genetik anomalilere göre yapılmaktadır. 2015 yılında klinik ve moleküler belirteçler değerlendirilerek çocukluk çağı için risk sınıflandırması revize edildi. Sağ kalım oranlarına göre risk sınıflaması düşük risk (sağ kalım > %90), orta risk (sağ kalım %75 – 90), yüksek risk (sağ kalım %50 – 75) ve çok yüksek risk (sağ kalım < %50) olarak belirlendi. Wnt alt grubu uygulanan tedavi protokolünden bağımsız olarak yüksek sağ kalım oranlarına sahiptir. Bu risk değerlendirmesine göre, Wnt histolojik tipi düşük riskli grupta yer almaktadır. Metastatik yayılım ve/veya geniş hücreli-anaplastik histolojiye sahip Wnt varyantının risk sınıfı belirsiz olarak değerlendirilmiştir. Metastatik yayılımı olmayan ve kromozom 11 kaybı olan grup 4 hastalar da düşük risk sınıfında yer almaktadır. TP53

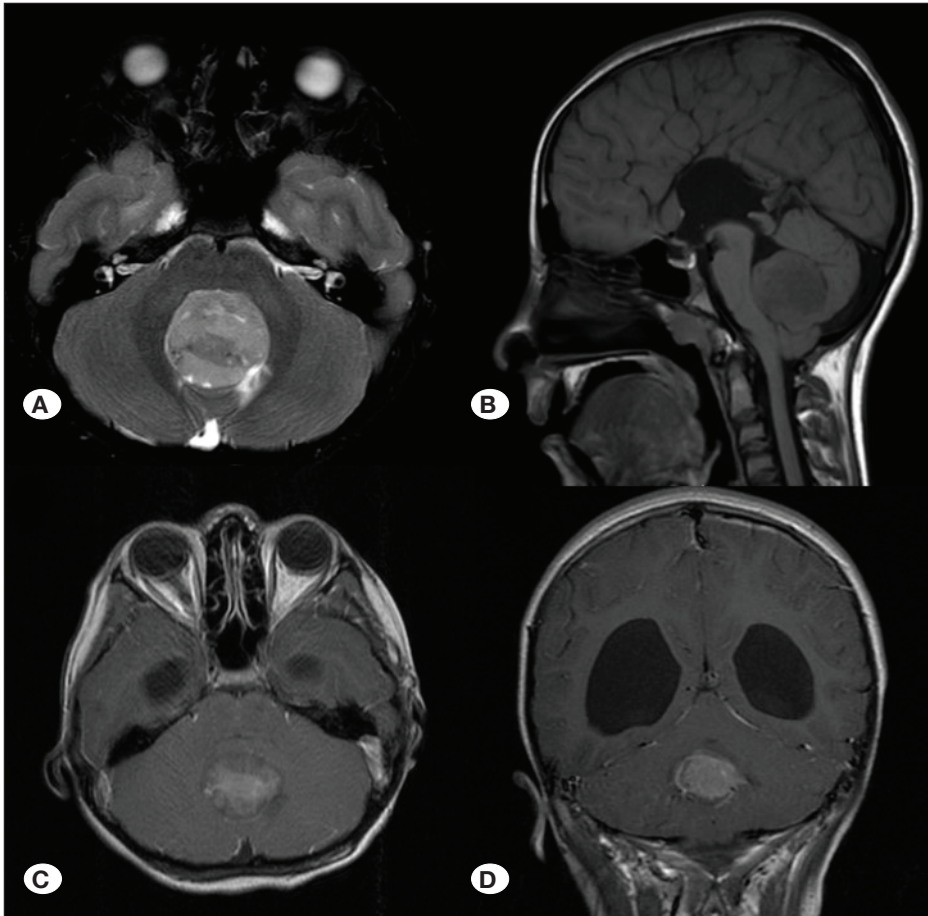
mutasyonu ve MYCN amplifikasyonu olmayan SHH, MYC amplifikasyonu olmayan Grup 3 ve kromozom 11 kaybı olmayan Grup 4 hastalar metastatik yayılım olmaması durumunda orta riskli olarak değerlendirilmektedir. Metastatik yayılımı olan ve TP53 mutasyonu göstermeyen SHH hastaları ile metastatik yayılımı olan grup 4 hastalar yüksek riskli olarak sınıflandırılmışlardır. Metastatik olmayan MYCN amplifikasyonu olan SHH hastalarının da yüksek riskli grupta yer almaları gerektiği belirtilmiştir. TP53 mutant SHH grubu ve metastatik yayılımı olan MYC amplifiye grup 3 hastaları çok yüksek riskli olarak değerlendirilmişlerdir (45).

■ TEDAVİ

Hidrocefalinin Yönetimi

Arka çukur kitlelerinin başvuru anında %70 – 90 oranında hidrosefali izlenmektedir. Medulloblastom hastalarında da sıklıkla 4. ventrikül ve çıkışlarında tümör baskısının yarattığı oklüzyona bağlı komünikan olmayan hidrosefali izlenmektedir. Leptomeningeal tutulumu olan medulloblastom hastalarında da komünikan hidrosefali gelişimi yaygındır. Bu nedenle pek çok medulloblastom hastası kitlenin bası etkisinden çok hidrosefaliye bağlı semptomlarla başvurmaktadır (51).

Kitlenin çıkarılmasından önce hidrosefaliye yönelik cerrahisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığını belirten



Şekil 6: Grup 3 medulloblastomun MR görüntüleri.

Tablo II: CPPRH Hidrosefali Evreleme Sistemi (47)

Parametre	Skor
<2 yaş	3
Papil ödem varlığı (Transependimal ödem → Foreman ve ark)	1
Orta/Şiddetli hidrosefali	2
Serebral Metastaz varlığı	3
Beklenen patoloji	
Medulloblastom	1
Ependimom	1
Dorsal beyin sapı ekzofitik gliyomu	1
Toplam	10

çalışmalar mevcuttur. Yapılan postoperatif çalışmalarda Arka çukur kitlelerinin %30 - 40'ında kalıcı hidrosefali geliştiği ve hastaların %70'inin hidrosefali tedavisine ihtiyaç duymadığı görülmüştür. Ayrıca bu hastalarda uygulanan prosedüre bağlı olarak enfeksiyon, kanama, yukarı doğru herniasyon, şant disfonksiyonu gibi komplikasyonlar izlenmiştir (11,47,49). Bu nedenle Riva – Cambrin ve ark. tarafından postoperatif kalıcı hidrosefali gelişim riskini tahmin etmek amacıyla bir evreleme sistemi (CPPRH) geliştirilmiştir (Tablo II). Bu sistemde kalıcı hidrosefali için <2 yaş, papil ödem varlığı, preoperatif görüntüleme orta / şiddetli hidrosefali, serebral metastaz ve tahmini tümör tanısı (medulloblastom, ependimom veya dorsal ekzofitik beyin sapı gliyomu) önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (47). Bu skala daha sonra 2013 yılında Foreman ve ark. tarafından modifiye edilmiştir (mCPPRH). Foreman ve ark. fundoskopik muayenenin uygulanmadığı durumlarda radyolojik bir parametre kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada papil ödem yerine transependimal ödem varlığının risk faktörü olarak kullanılması önerilmiştir (15).

CPPRH skalası hastaların rezeksiyon öncesi ve sonrasında hidrosefalinin yönetimine yardımcı olan bir sistemdir. Skalaya göre 5 puan ve üzeri sonuçlar yüksek riskli grup olarak değerlendirilmektedir. Düşük riskli hastaların konservatif olarak takip edilmesi böylece gereksiz şant ve ETV operasyonlarından kaçınılması planlanmıştır. Yüksek riskli hastalarda ise intraoperatif EVD yerleştirme, yakın postoperatif izlem ve rezeksiyon öncesi ETV düşünülmesi önerilmektedir. CPPRH skalası medulloblastomun alt gruplarına uygulandığında Wnt alt grubu hastalarında diğer gruplara göre kalıcı hidrosefali gelişme riski daha düşüktür. Schneider ve ark.nın mCPPRH skalasını kullanarak yaptıkları 130 hastadan oluşan bir çalışmada Wnt alt grubunun diğer gruplara göre daha düşük kalıcı hidrosefali riski taşıdığı bildirilmiştir. Hiçbir Wnt alt grubu hastanın şant ihtiyacı duymadığı bu çalışmaya göre diğer alt gruplarda risk %30 seviyelerindedir. Wnt grubu hastalardaki bu sonuçların daha büyük yaşlarda görülmesi ve metastatik yayılım olmaması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (11,15,30,47,49 – 51).

Cerrahi Tedavi

Cerrahi rezeksiyonun tedavide çok kritik bir rolü vardır. İdeal yaklaşım tanı sonrasında adjuvan tedavi verilmeden kitlenin tamamen çıkarılmasıdır. Cerrahi rezeksiyonun kapsamı medulloblastom tedavisinde prognostik bir kriterdir ve subtotal rezeksiyonda prognoz total veya totale yakın (<1,5 cm³ rezidü) rezeksiyondan daha kötüdür. Bu nedenle postoperatif 1,5 cm³'ten fazla rezidü doku varlığında yeniden cerrahi düşünülmalıdır. Yapılan son çalışmalar total ve totale yakın rezeksiyonlar arasında tedavi açısından fark oluşturmadığını göstermiştir. Bu nedenle beyin sapı ve kraniyal sinirler gibi yapılara zarar vermemek için agresif yaklaşımlardan kaçınılmalıdır. Posteriyor fossa sendromu olarak da bilinen serebellar mutizm riski yüksektir. Bu tablo genellikle rezeksiyondan 24 saat sonra ortaya çıkar ve hastalarda konuşamama, hipotoni, ataksi ve huzursuzluk gelişebilir. Semptomlar genellikle geçicidir fakat süresi haftalar veya aylar sürebilir. Dil zorlukları ömür boyu devam edebilir. Patofizyolojik mekanizmalar tam bilinmemekle birlikte dentat – talamik – kortikal yollarda gelişen hasarın altta yatan neden olduğu düşünülmektedir. Ödem, kanama, iskemi ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar da görülebilir (32,37,55,60).

Cerrahide prone pozisyon daha sık tercih edilir. Böylece oturur pozisyonda artan hava embolisi, frontal pnömosefali ve sistemik hipotansiyon riski en aza indirilir. Pozisyon küçük çocuklarda at nalı başlık büyük çocuklarda çivili başlık ile sağlanır. Yüksek havayolu basıncı ve venöz kanama durumlarında fleksiyona bağlı endotrakeal tüp tıkanıklığı akla gelmeli ve pozisyon düzeltilmelidir. Ameliyata İnion'dan C2 hizasına uzanan bir orta hat insizyonu yapılarak başlanır. Daha sonra transvers sinüsün hemen altından foramen magnumu kapsayan kraniyotomi gerçekleştirilir. Tonsillerin aşağı doğru sarktığı veya tümörün 4. ventrikülün rostral kısmına uzandığı hastalarda C1 arkı çıkarılabilir. Daha sonra, cerrahın tercihinine bağlı olarak dura ya lineer, Y şeklinde ya da hafif kavimli bir şekilde açılır. Dural retansiyon sütürleri yerleştirilir ve sisterna magnaya ait araknoid keskin diseksiyonla açılır. Bu aşamada tümörün loklizasyonu ve boyutuna göre telovelar veya transvermiyan yaklaşım uygulanır. Medulloblastomlar tam kapsüllü olmasalar da kitle ve çevresindeki gliyal doku arasında ayırım izlenebilir. Bu düzlem kitle çevresinden takip edilerek gross total eksizyon sağlanabilir. Gereken durumlarda tümörün içi CUSA veya aspiratör yardımıyla boşaltılabilir. Ekartasyon görüş alanı içinde ve nazikçe yapılmalıdır. Tümörün beyin sapı veya pedinkül invazyonu varsa bu kısımlar dikkatlice tıraşlanır. Medulloblastom nöral yapılara infiltrat olma eğilimindedir ve bu kısımları çıkarmaya yönelik girişimler kalıcı nörolojik defisit ile sonuçlanabilir. Nöronavigasyon ve nöromonitörizasyon, riskli alanlarda rezeksiyona rehberlik etmede yardımcı olabilir. Cerrahide temel amaç beyin sapı, serebellar pedinküller veya kraniyal sinirlerin çevresinde bulunanlar dışında, görünür tümörün tamamen rezeksiyonudur. Eksizyon sonrası loj hemostaz ve rezidü açısından kontrol edilir. Dura gerekirse greft ile sıkı bir şekilde kapatılır. BOS sızıntısını değerlendirmek için valsalva manevrası ile kontrol edilir. Ardından kemik flep yerine tespit edilir. Fasya sıkıca kapatıldıktan sonra cilt altı ve cilt kapatılır (32,37,55,60).

Küçük Çocukların Yönetimi

Radyoterapinin medulloblastom üzerindeki rolüne rağmen immatür beyinler üzerindeki etkisi nedeniyle protokollerde hedef, bebek ve küçük çocuklarda radyasyon tedavisini geciktirmek veya engellemek üzerine kurulmuştur. Bu konu da Almanya'daki Pediatrik Onkoloji ve Hematoloji Derneği'nin prospektif çok merkezli pilot çalışma olan HIT-SKK'87'den elde edilen sonuçlar, erken çocukluk çağı medulloblastomunun sistemik kemoterapi ve ertelenmiş kraniyospinal radyoterapi ile önemli bir etkinlikle tedavi edilebileceğini göstermiştir. Bu çalışmada dezplastik histolojide 5 yıllık rekürrens olmadan beklenen sağ kalım 95 ± 5 , klasik histolojide 41 ± 11 olarak bulunmuştur. Buna karşın hastalarda tekrarlayan intraventricüler kemoterapi uygulamaları nedeniyle yaygın lökodistrofi, mental problemler, enfeksiyon ve VP şantlı hastalarda batında asit birikimi gibi komplikasyonlar görülmüştür. Bu komplikasyonlar nedeniyle yapılan prospektif Çocuk Onkoloji Grubu ACNS1221 protokolü ve Saint Jude SJYC07 çalışmalarında, intraventricüler kemoterapi uygulanmayan desmoplastik histolojiye sahip hastalarda yüksek oranlarda nüks gözlemlenmiştir (28,48).

Radyoterapi (RT)

Tümör yatağına daha yüksek dozlarda olacak şekilde tüm kraniyospinal aksın ışınlanması 3 yaşından büyük çocuklarda standart adjuvan tedavinin bir parçasıdır (3). Daha küçük çocuklarda düşük risk grubunda RT verilmezken diğer gruplarda risk düzeyine göre doz ayarlaması yapılır (6). Standart riskli hastalarda güncel protokol 23.4 Gy'lik kraniyospinal ışınlama ile arka çukura 30.6 Gy'lik bir boost radyoterapi ve ardından adjuvan kemoterapi uygulanmasıdır. Boost radyoterapinin tüm arka çukur yerine kitle yatağının 1 – 2 cm'lik çevresine uygulanması önerilmektedir. Yüksek riskli hasta grubunda ise yaklaşık 1,8 Gy'lik fraksiyonlar halinde 54 – 55,9 Gy'lik arka çukur ve 36-39,6 Gy'lik kraniyospinal ışınlama uygulamasıdır (40).

Kraniyospinal ışınlama büyük hedef volümü nedeniyle teknik olarak komplike bir yaklaşım olsa da yeterli dozun uygulandığı protokollerde sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. RT uygulamasında zamanlama önemlidir ve tedaviye cerrahi sonrası 28 – 42 gün içinde başlanması önerilmektedir (18). 49 günden daha geç başlayan hastalarda prognoz daha kötü seyrettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (29). Buna karşın postoperatif 3 haftadan önce RT verilmesi de kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (1).

RT sonrası hastalarda akut dönemde en sık baş ağrısı ve medikal tedaviye dirençli kusma izlenmektedir. Bu şikayetler genellikle ilk 72 saatte ortaya çıkmaktadır ve altındaki etiyolojinin serebral ödem olduğu düşünülmektedir. Semptomların tedavisinde parasetamol, antiemetik ajanlar ve deksametazon kullanılmaktadır. Tedavi süresi boyunca devam eden en sık şikayet iştahsızlıktır (10). Hastalarda gelişen hematolojik bulgular ve kusma tedavide aksamaya neden olabilmektedir (46). Hematolojik toksisiteye bağlı sitopeniler hastaların yaklaşık dörtte üçünde en az 1 defa RT kesintisizine neden olurken hastaların dörtte birinde 3'ten fazla kesintisizine neden olabilmekte ve tedavi süresinde 10 güne ulaşan aksamlara yol açabilmektedir. Sitopeniler kemik iliğinin yüksek

radyosensitivitesine bağlı olarak düşük tedavi dozlarında da görülebilmektedir (27). RT ile ilişkili yaygın görülen geç toksisite bulguları ise nörobilişsel bozukluklar, ototoksisite, endokrin disfonksiyon, büyüme ve gelişme bozukluğu, kardiyotoksisite ve ikincil malignitelerdir (16). Geleneksel ve hipofraksiyone radyoterapi gibi yaklaşımlar uygulanabilmektedir. Randomize Çok Merkezli HIT-SIOP PNET 4 çalışmasında hipofraksiyone radyoterapi ve konvansiyonel yaklaşım arasında sağ kalım açısından fark olmadığı gösterilmiştir (29).

Proton Tedavisi

Son 20 yılda yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), hacimsel modüle edilmiş ark tedavisi ve tomoterapi, gibi ışınlama seçeneklerinin gelişmesi doz seviyelerinde optimizasyonlar sağlamıştır. Bununla birlikte daha fazla radyasyon alanı içermeleri ve daha fazla sağlıklı dokuda düşük doz radyasyon maruziyetine sebep olmaları sekonder neoplazi riskini artırmaktadır. Son 10 yılda proton ışınlarının doz dağılımının organları daha başarılı ayrılabilmesi nedeniyle proton tedavisi yaygınlaşmaya başlamıştır (58). Proton tedavisinin uygulandığı 59 hastadan oluşan bir çalışmada 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım %80 ve genel sağ kalım %83 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar proton tedavisinin radyoterapi ile benzer sağ kalım oranlarına sahip olduğunu göstermiştir (61). Yapılan mental değerlendirmelerde proton tedavisi uygulanan hastaların global IQ (intelligence quotient), algısal akıl yürütme ve işlevsel bellek gibi nörobilişsel işlevlerin foton tedavisi alan hastalardan daha başarılı olduğu gösterilmiştir (23). Proton tedavisi endokrin fonksiyonlar açısından da radyoterapiden daha başarılı bir yan etki profiline sahiptir. Proton tedavisinde hipotiroidizm, hormonu eksikliği veya herhangi bir endokrin replasman ihtiyacı radyoterapiden daha düşüktür (13). Proton tedavisinde kohleanın ışın maruziyeti foton tedavilere göre daha düşüktür. Buna rağmen ototoksisiteye bağlı işitme kaybı oranlarında üstünlük gösterilememiştir (42).

Kemoterapi

Kemoterapi öncesi dönemde cerrahi ve RT tedavileri alan hastalarda ortalama 5 yıllık sağ kalım %35 seviyelerindeyken, 1970'li yıllarda kemoterapinin kullanılmaya başlanmasıyla bu oran %65 seviyelerine çıkmıştır (14). Uzun yaşam beklentisi ile birlikte medulloblastom hastalarındaki en önemli sorunlardan biri geç dönem radyotoksik etkilerdir. Pediatrik grupta kemoterapinin en önemli etkilerinden biri hastalara verilen toplam RT dozunun azaltılabilesidir. Pediatrik hasta grubunda güncel protokol vinkristin eşliğinde azaltılmış doz kraniyospinal radyoterapi (23,4 Gy kraniyospinal – 55,8 arka çukur) uygulanması ve sonrasında adjuvan kemoterapi ile devam edilmesidir. Buna karşın standart riskli erişkin grupta kemoterapinin etkilerine ait net veriler yoktur. Bu grupta RT sonrası KT kullanımının sağ kalıma fayda sağlayacağı düşünülmektedir (17). Kemoterapide en yaygın kullanılan ajanlar sisplatin, karboplatin, vinkristin, siklofosfamid ve lomustindir (35). Son yıllarda medulloblastoma yönelik moleküler tedaviler geliştirilmektedir. Wnt medulloblastom hastalarında kan – beyin bariyerinin zayıf olması kemoterapötik ajanın tümör dokusuna daha iyi penetre olmasını sağlamaktadır. Wnt medulloblastom hastalarında prognozun iyi olması ve Wnt yolağının kemik gelişimi gibi birçok fizyolojik süreçte görev alması nedeniyle

bu yolağa yönelik inhibitör tedavilerin hastalığın kemosensitivitesini azaltacağı ve toksisiteyi artıracığı öngörülmüştür. Bu nedenle bu yolağı hedef alan inhibitör tedaviler geliştirilmiştir. SHH inhibisyonuna yönelik tanımlanmış birçok ajana yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu alandaki gelişmeler grup 3 ve grup 4 medulloblastom için henüz yeterli seviyede değildir. Medulloblastom kök hücrelerini hedef alan çalışmalar da yapılmaktadır (58).

■ TARTIŞMA

Medulloblastom pediatrik çağın en önemli malignitelerinden birisidir. Yönetimi yaş ve risk gruplarına göre farklı özellikler içermekte ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. İlk tanımlanmasından günümüze kadar geçen yaklaşık yüz yıllık süreçte tanı ve tedavi alanında büyük gelişmeler olmuş ve sağ kalım dramatik olarak artmıştır. Kitlenin maksimum güvenli gross total veya totale yakın çıkarılması prognostik bir faktördür ve cerrahide temel hedeftir. Hidrosefalinin yönetimi hasta bazlı değerlendirilmelidir ve standart bir yaklaşım mevcut değildir. Kemoterapi, özellikle radyoterapi dozlarını düşürmek için kullanılmaktadır fakat 3 yaş altında tek adjuvan tedavi seçeneğidir. Bu alanda ilişkili yolları inhibe eden ilaç ve kök hücre çalışmaları devam etmektedir. Hem sistemik hem de intratekal uygulanması bu grupta daha başarılı sonuçlar alınmasını sağlamaktadır. Radyoterapi tedavinin en önemli basamaklarından ve zamanlamasının iyi organize edilmesi gerekmektedir. Yaygın erken ve geç dönem komplikasyonları mevcuttur. Erken dönem komplikasyonları tedavide aksamlara yol açabilmekte, geç dönem komplikasyonları ise yaşam kalitesini düşürmektedir. Son yıllarda proton tedavisi radyoterapinin yerini almaya başlamıştır. Sağkalım oranları radyoterapi ile benzerlik göstermektedir ve daha düşük komplikasyon oranlarına sahiptir.

Gelecekte Beklentiler

Günümüzde sağ kalım, yaşam kalitesi, risk sınıfları ve tiplendirme hâlen beklentilerin altındadır. Tedaviye bağlı organ toksisitesi, ikincil neoplazi ve bilişsel işlevlerde bozulmalar düşük yaşam kalitesine neden olmaktadır. Son 10 yılda teknolojinin desteği ile moleküler araştırmalar hız kazanmıştır. Bu çalışmaların tümörün biyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayacağı düşünülmektedir. Tanısal açıdan daha fazla moleküler belirtecin medulloblastom sınıflamasına dahil olacağı ve mevcut sınıflamanın değişeceği öngörülmektedir. Böylece daha düşük komplikasyon oranlarına sahip alt tipe yönelik molekül hedefli tedavi ajanlarının geliştirilmesi beklenmektedir.

Akılda Tutulması Gerekenler

- Medulloblastomun ailesel herediter sendromlar ile başvurabileceği akılda tutulmalı ve bu birliktelik özellikle adjuvan tedavilerden önce tespit edilmelidir.
- En iyi prognoza sahip varyant Wnt, en kötü prognoza sahip varyant Grup 3, en sık görülen varyant Grup 4 medulloblastomdur.

- Moleküler gelişmelerle alt gruplara yönelik tedaviler geliştirilmektedir.
- Medulloblastom hastalarında kalıcı hidrosefali hastaların yarısından azında geliştiği bilinmeli ve gereksiz hidrosefali cerrahilerinden kaçınılmalıdır.
- Medulloblastom hastalarında uzun dönemde en büyük sorun düşük yaşam kalitesidir.

■ KAYNAKLAR

1. Abacioglu U, Uzel O, Sengoz M, Turkan S, Ober A: Medulloblastoma in adults: Treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54(3):855-860, 2002
2. Bailey P, Cushing H: Medulloblastoma cerebelli: A common type of midcerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psychiatry* 14 (2):192-224, 1925
3. Bolat E, Turhan T: Medulloblastomada tedavi seçenekleri. *Türk Nöroşir Derg* 27(3):31-7, 2017
4. Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, Lacour B, Valteau-Couanet D, Gaillard S, Delalande O, Aghakhani N, Sainte-Rose C, Puget S, Grill J: Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: Distribution and determinants in a population-based study. *Eur J Pediatr* 171(1):25-32, 2012
5. Chang CH, Housepian EM, Herbert C: An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 93(6):1351-1359, 1969
6. Chevignard M, Câmara-Costa H, Doz F, Dellatolas G: Core deficits and quality of survival after childhood medulloblastoma: A review. *Neuro-Oncology Pract* 4(2):82-97, 2017
7. Choudry Q, Patel HC, Gurusinghe NT, Evans DG: Radiation-induced brain tumours in nevoid basal cell carcinoma syndrome: Implications for treatment and surveillance. *Child's Nerv Syst* 23(1):133-136, 2007
8. Choudhry Z, Rikani AA, Choudhry AM, Tariq S, Zakaria F, Asghar MW, Sarfraz MK, Haider K, Shafiq AA, Mobassarah NJ: Sonic hedgehog signalling pathway: A complex network. *Ann Neurosci* 21(1):28-31, 2014
9. Collins VP: Brain tumours: Classification and genes. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* 75 Suppl 2(2):ii2-11, 2004
10. Cox MC, Kusters JM, Gidding CE, Schieving JH, van Lindert EJ, Kaanders JH, Janssens GO: Acute toxicity profile of craniospinal irradiation with intensity-modulated radiation therapy in children with medulloblastoma: A prospective analysis. *Radiat Oncol* 10(1):1-9, 2015
11. Culley DJ, Berger MS, Shaw D, Geyer R: An analysis of factors determining the need for ventriculoperitoneal shunts after posterior fossa tumor surgery in children. *Neurosurgery* 34(3): 402-407, 1994
12. 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* 48(13):1955-1963, 2018

13. Eaton BR, Esiashvili N, Kim S, Patterson B, Weyman EA, Thornton LT, Mazewski C, MacDonald TJ, Ebb D, MacDonald SM, Tarbell NJ, Yock TI: Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma: Endocrine outcomes with proton and photon radiotherapy for standard risk medulloblastoma. *Neuro Oncol* 18(6):881-887, 2016
14. Evans AE, Jenkin RDT, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, Ertel IJ, Kramer S, Chang CH, Leikin SL, Hammond GD: The treatment of medulloblastoma. results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 72(4):572-582, 1990
15. Foreman P, McCluggage S 3rd, Naftel R, Griessenauer CJ, Ditty BJ, Agee BS, Riva-Cambrin J, Wellons J 3rd: Validation and modification of a predictive model of postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors. *J Neurosurg Pediatr* 12(3):220-226, 2013
16. Fossati P, Ricardi U, Orecchia R: Pediatric medulloblastoma: Toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. *Cancer Treat Rev* 35(1):79-96, 2009
17. Franceschi E, Bartolotti M, Paccapelo A, Marucci G, Agati R, Volpin L, Danieli D, Ghimenton C, Gardiman MP, Sturiale C, Poggi R, Mascarini M, Balestrini D, Masotto B, Brandes AA: Adjuvant chemotherapy in adult medulloblastoma: Is it an option for average-risk patients? *J Neurooncol* 128(2):235-240, 2016
18. Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, Frappaz D, Kortmann RD, Bromberg J, Dangouloff-Ros V, Boddart N, Hattingen E, Wiestler B, Clifford SC, Figarella-Branger D, Giangaspero F, Haberler C, Pietsch T, Pajtler KW, Pfister SM, Guzman R, Stummer W, Combs SE, Seidel C, Beier D, McCabe MG, Grotzer M, Laigle-Donadey F, Stüecklin ASG, Idbaih A, Preusser M, van den Bent M, Weller M, Hau P: EANO–EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet Oncol* 20(12):e715-728, 2019
19. Gerber NU, Von Hoff K, Von Bueren AO, Treulieb W, Deinlein F, Benesch M, Zwiener I, Soerensen N, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Mittler U, Kuehl J, Kortmann RD, Grotzer MA, Rutkowski S: A long duration of the pre-diagnostic symptomatic interval is not associated with an unfavourable prognosis in childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer* 48(13):2028-2036, 2012
20. Globus Jh, Strauss I: Sponggioblastoma multiforme: A primary malignant form of brain neoplasm: Its clinical and anatomic features. *Arch Neurol Psychiatry* 14(2):139-191, 1925
21. Halperin EC, Watson DM, George SL: Duration of symptoms prior to diagnosis is related inversely to presenting disease stage in children with medulloblastoma. *Cancer* 91(8):1444-1450, 2001
22. Juraschka K, Taylor MD: Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: A review: JNSPG 75th anniversary invited review article. *J Neurosurg Pediatr* 24(4):353-363, 2019
23. Kahalley LS, Peterson R, Ris MD, Janzen L, Okcu MF, Grosshans DR, Ramaswamy V, Paulino AC, Hodgson D, Mahajan A, Tsang DS, Laperriere N, Whitehead WE, Dauser RC, Taylor MD, Conklin HM, Chintagumpala M, Bouffet E, Mabbott D: Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medulloblastoma. *J Clin Oncol* 38(5):454-461, 2020
24. Koeller KK, Rushing EJ: From the archives of the AFIP - medulloblastoma: A comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 23(6):1613-1637, 2003
25. Komiya Y, Habas R: Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 4(2):68-75, 2008
26. Korshunov A, Remke M, Werft W, Benner A, Ryzhova M, Witt H, Sturm D, Wittmann A, Schöttler A, Felsberg J, Reifenberger G, Rutkowski S, Scheurlen W, Kulozik AE, von Deimling A, Lichter P, Pfister SM: Adult and pediatric medulloblastomas are genetically distinct and require different algorithms for molecular risk stratification. *J Clin Oncol* 28(18):3054-3060, 2010
27. Kumar N, Miriyala R, Thakur P, Madan R, Salunke P, Yadav B, Gupta A: Impact of acute hematological toxicity on treatment interruptions during cranio-spinal irradiation in medulloblastoma: A tertiary care institute experience. *J Neurooncol* 134(2):309-315, 2017
28. Lafay-Cousin L, Bouffet E, Strother D, Rudneva V, Hawkins C, Eberhart C, Horbinski C, Heier L, Souweidane M, Williams-Hughes C, Onar-Thomas A, Billups CA, Fouladi M, Northcott P, Robinson G, Gajjar A: Phase II study of nonmetastatic desmoplastic medulloblastoma in children younger than 4 years of age: A report of the children's oncology group (ACNS1221). *J Clin Oncol* 38(3):223-231, 2020
29. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, Massimino M, Reddingius R, Benesch M, Carrie C, Taylor R, Gandola L, Björk-Eriksson T, Giralt J, Oldenburger F, Pietsch T, Figarella-Branger D, Robson K, Forni M, Clifford SC, Warmuth-Metz M, von Hoff K, Faldum A, Mosseri V, Kortmann R: Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: Results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial. *J Clin Oncol* 30(26):3187-3193, 2012
30. Lin CT, Riva-Cambrin JK: Management of posterior fossa tumors and hydrocephalus in children: A review. *Child's Nerv Syst* 31(10):1781-1789, 2015
31. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW: The 2016 World Health Organization Classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803-820, 2016
32. Martin AM, Raabe E, Eberhart C, Cohen KJ: Management of pediatric and adult patients with medulloblastoma. *Curr Treat Options Oncol* 15(4):581-594, 2014
33. Mata-Mbemba D, Zapotocky M, Laughlin S, Taylor MD, Ramaswamy V, Raybaud C: MRI characteristics of primary tumors and metastatic lesions in molecular subgroups of pediatric medulloblastoma: A single-center study. *Am J Neuroradiol* 39(5):949-955, 2018
34. Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, Taylor MD: The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nat Rev Neurol* 8(6):340-351, 2012
35. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, Mabbott DJ, Pomeroy SL, Clifford SC, Rutkowski S, Ellison DW, Malkin D, Taylor MD, Gajjar A, Pfister SM: Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Prim* 5(1): 11, 2019
36. Orr BA: Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. *Brain Pathol* 30(3):664-678, 2020

37. Ostling L, Raffle C: Medulloblastoma. İçinde: Pediatric Neurosurgery Tricks of the Trade, cilt 1, birinci baskı, New York: Thieme Medical Publishers, 2016:488-495
38. 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 Oncol* 20:lv1-86, 2018
39. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz - Sloan JS: CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol* 22(1):iv 1-96, 2020
40. Padovani L, Horan G, Ajithkumar T: Radiotherapy advances in paediatric medulloblastoma treatment. *Clin Oncol* 31(3):171-181, 2019
41. Paterson E, Farr RF: Cerebellar medulloblastoma: Treatment by irradiation of the whole central nervous system. *Acta Radiol* 39(4):323-336,1953
42. Paulino AC, Mahajan A, Ye R, Grosshans DR, Fatih Okcu M, Su J, McAleer MF, McGovern S, Mangona VA, Chintagumpala M: Ototoxicity and cochlear sparing in children with medulloblastoma: Proton vs. photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 128(1):128-132, 2018
43. Perreault S, Ramaswamy V, Achrol AS, Chao K, Liu TT, Shih D, Remke M, Schubert S, Bouffet E, Fisher PG, Partap S, Vogel H, Taylor MD, Cho YJ, Yeom KW: MRI surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *Am J Neuroradiol* 35(7):1263-1269, 2014
44. Poretti A, Meoded A, Huisman TAGM: Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging* 35(1):32-47,2012
45. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Bailey S, Clifford SC, Doz F, Kool M, Dufour C, Vassal G, Milde T, Witt O, von Hoff K, Pietsch T, Northcott PA, Gajjar A, Robinson GW, Padovani L, André N, Massimino M, Pizer B, Packer R, Rutkowski S, Pfister SM, Taylor MD, Pomeroy SL: Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The current consensus. *Acta Neuropathol* 131(6):821-831, 2016
46. Rieken S, Mohr A, Habermehl D, Welzel T, Lindel K, Witt O, Kulozik AE, Wick W, Debus J, Combs SE: Outcome and prognostic factors of radiation therapy for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(3):7-13, 2011
47. Riva-Cambrin J, Detsky AS, Lamberti-Pasculli M, Sargent MA, Armstrong D, Moineddin R, Cochrane DD, Drake JM: Predicting postresection hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: Clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 3(5):378-385, 2009
48. Robinson GW, Rudneva VA, Buchhalter I, Billups CA, Waszak SM, Smith KS, Bowers DC, Bendel A, Fisher PG, Partap S, Crawford JR, Hassall T, Indelicato DJ, Boop F, Klimo P, Sabin ND, Patay Z, Merchant TE, Stewart CF, Orr BA, Korbel JO, Jones DTW, Sharma T, Lichter P, Kool M, Korshunov A, Pfister SM, Gilbertson RJ, Sanders RP, Onar-Thomas A, Ellison DW, Gajjar A, Northcott PA: Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): Therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19(6):768-784, 2018
49. Sainte-Rose C, Cinalli G, Roux FE, Maixner R, Chumas PD, Mansour M, Carpentier A, Bourgeois M, Zerah M, Pierre-Kahn A, Renier D: Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: The role of endoscopic third ventriculostomy. *J Neurosurg* 95(5):791-797, 2001
50. Santos De Oliveira R, Barros Jucá CE, Valera ET, Machado HR: Hydrocephalus in posterior fossa tumors in children. Are there factors that determine a need for permanent cerebrospinal fluid diversion? *Child's Nerv Syst* 24(12):1397-1403, 2008
51. Schneider C, Ramaswamy V, Kulkarni AV, Rutka JT, Remke M, Tabori U, Hawkins C, Bouffet E, Taylor MD: Clinical implications of medulloblastoma subgroups: Incidence of CSF diversion surgery. *J Neurosurg Pediatr* 15(3):236-242, 2015
52. Schroeder K, Gururangan S: Molecular variants and mutations in medulloblastoma. *Pharmgenomics Pers Med* 7(1):43-51, 2014
53. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B, Daly SB, Urquhart JE, Bholah Z, Oudit D, Cheesman E, Kelsey A, McCabe MG, Newman WG, Evans DG: Germline mutations in SUFU cause gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations. *J Clin Oncol* 32(36):4155-4161, 2015
54. Smoll NR, Drummond KJ: The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci* 19(11):1541-1544, 2012
55. Sutton LN, Phillips PC, Molloy PT: Surgical management of medulloblastoma. *J Neurooncol* 29(1):9-21, 1996
56. Taylor MD, Mainprize TG, Rutka JT: Molecular insight into medulloblastoma and central nervous system primitive neuroectodermal tumor biology from hereditary syndromes: A review. *Neurosurgery* 47(4):888-901, 2000
57. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM: Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol* 123(4):465-472, 2012
58. Thomas A, Noël G: Medulloblastoma: Optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 12:335-347, 2019
59. Vijapura C, Aldin ES, Capizzano AA, Policeni B, Sato Y, Moritani T: Genetic syndromes associated with central nervous system tumors. *Radiographics* 37(1):258-280, 2017
60. Von Hoff K, Rutkowski S: Medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol* 14(4):416-426, 2012
61. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, Weyman E, Eaton BR, Sherry NA, Jones RM, MacDonald SM, Pulsifer MB, Lavally B, Abrams AN, Huang MS, Marcus KJ, Tarbell NJ: Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: A phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol* 17(3):287-298, 2016