

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI MEDÜLLOBLASTOM HASTALARINDA
“COLLINS RİSK PERİYODU”

Dr. Şüküfe ŞİRİNOVA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgehan YALÇIN

ANKARA
2019

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde birlikte çalışma fırsatı yakaladığım, bilgi ve tecrübesini aktararak eğitimime katkıda bulunan, değerli hocam Prof. Dr. Canan Akyüz'e

Tez yazım sürecimde, tecrübesi, hoşgörüsü ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Bilgehan Yalçın'a

Asistanlığımın ilk yıllarından itibaren çalışma fırsatı yakaladığım tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, bana koşulsuz ve şartsız ellerinden gelebileceğinin çok daha fazlasını sunan, haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim canım aileme

Asistanlık hayatım boyunca ve bu tezin yazılma süresince sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim biricik eşime ve pozitif enerji kaynağım kızıma en derin sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şüküfe ŞİRİNOVA

ÖZET

Şirinova, Ş., Çocukluk Çağı Medülloblastom Hastalarında “Collins Risk Periyodu”, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019. V.P. Collins 1955 yılında embriyonal tümörlerde tedavi kesimi sonrası rekürrens için riskli süreyi “hastanın tanı yaşı + 9 gebelik ayı” şeklinde tanımlamıştır (“Collins Risk Periyodu”, CRP). İzleyen yıllarda bu konuda, özellikle medülloblastom hastalarında, bildirilen çok sayıda çalışma ile bu hipotezin geçerliliği bildirilmiş olsa da, bu kavramın istisnalarını gösteren yayınlar da mevcuttur. Çalışmamızın amacı HÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim dalında takip edilen medülloblastom tanılı hastalarda rekürrens için “CRP süresi” kavramının geçerliliğini değerlendirmektir. 1995-2016 yılları arasında tanı konulan 240 medülloblastom hastasından 145’i çalışmaya alındı. Hasta dosyalarından demografik, klinik, patolojik özellikleri, izlem süreleri, sağkalımları, rekürrens durumları, rekürrenslerin “CRP süresi”ne göre dağılımları değerlendirildi. Hastalarda ortalama tanı yaşı 7,9 yıl ($\pm 4,1$) (ortanca 8,4; 0,5-17,9), erkek/kız oranı 1,9 olarak saptandı. Hastaların %82,8’inde tanı anında primer tümör sadece posterior fossada yerleşik idi; %82,7 hastada tümöre tam veya tama yakın rezeksiyon uygulanmış idi. Ameliyat sonrası %61,4 hastada tümör rezidüsü saptanmadı. Dört hastaya yaşlarının küçük olması nedeniyle radyoterapi verilmemiş, tüm hastalara kemoterapi uygulanmış idi. Ortanca 98 ay (11-281) izlemde hastalardan 98/145’i hayatta, 12/145’i takipten çıkmış, 35/145’i ise eksitus olmuş idi. Kız hastalarda 5 yıllık olaysız ve genel sağkalım hızları anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,03$). Tanı anında ekilim metastazı olan hastalarda olaysız ve genel sağkalım hızları belirgin olarak düşük idi ($p < 0,001$). Yaş gruplarına göre (yaş < 5 yıl X ≥ 5 yıl) hastalarda sağkalım hızları arasında fark saptanmadı ($p = 0,76$). Çalışmamızdaki hastalardan 37’sinde (%25,5) izlemde rekürrens geliştiği görüldü. Erkek hastalarda rekürrens gelişme oranı kızlara göre belirgin olarak yüksek idi ($p = 0,01$). Tanı zamanında yaşı < 5 yıl ve ≥ 5 yıl olan hastalarda rekürrens gelişme oranları arasında fark saptanmadı ($p = 0,6$). Tanı anında ekilim metastazı olanlarda anlamlı düzeyde daha fazla rekürrens geliştiği görüldü ($p = 0,005$). Rekürrenslerin %21 oranında çoğunlukla ($n = 8$) posterior fossada geliştiği, 11 hastanın rekürrenslerinin histopatolojik inceleme ile doğrulandığı saptandı. Rekürrens gelişen 37 hastada rekürrenslerin tanıdan itibaren ortalama 25,9 ay (2,1 yıl) içerisinde, %97’sinde tanıdan itibaren ilk 5 yıl içerisinde, sadece bir hastada rekürrens 5 yıl ötesinde (65. ayda, “CRP süresi” içinde) geliştiği görüldü. Rekürrens gelişen üç hastanın çalışma zamanında hayatta olarak takibine devam edilmekteydi; bu hastalardan biri çalışmamızdaki en uzun (207 ay) yaşam süresine sahip hastalardandı. Tüm hastalarda ortalama “CRP süresi” 104 ay (8,7 yıl; 15-223) olarak hesaplandı. Rekürrens gelişen hastalardan 36’sında rekürrenslerin “CRP süresi” içerisinde; sadece birinde “CRP süresi” sonrasında geliştiği görüldü. “CRP süresi” ötesinde rekürrens gelişen vakanın tanı yaşı 25 ay olup, takibinin 51. ayında (“CRP süresi” bitiminden 17 ay sonra) rekürrens gelişmiş idi. Rekürrens gelişmeden “CRP süresi”ni tamamlayan 65 hastadan 58’inin hayatta olduğu ve bu hastalarda ortalama genel yaşam süresi/ortalama “CRP süresi” oranının 2,1 olduğu görüldü. “Collins Kuralı” kavramının ‘kesin kür göstergesi’ olarak kullanımı uygun görünmese de, hastalarda

rekürrens gelişme riskinin “Collins Risk Periyodu” içerisinde daha yüksek olduğu, bu parametrenin önemli bir prognostik gösterge olarak kullanılabileceği değerlendirildi. Çocukluk çağıının, medülloblastom da dahil olmak üzere, embriyonal kanserlerinde rekürrens için riskli dönemin belli bir kanser türü için genellenmemesi ve her hasta için “CRP süresi” gözetilerek bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir. Vakaların çok uzun yıllar sonra bile, çok düşük risk olsa da, rekürrensler yanında olası ikincil kanserler ve uygulanan tedavilerin geç etkileri açısından düzenli izlenmeleri önemlidir.

Anahtar Kelimeler: medülloblastom, rekürrens, sağkalım, “Collins Risk Periyodu”



ABSTRACT

Shirinova, Sh., “Collins Risk Period” in Pediatric Medulloblastoma Patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, Pediatrics Specialty Thesis, Ankara, 2019.

In 1955, the period of risk for tumor recurrence in embryonal tumors was proposed as “the age of the child at diagnosis plus 9 months of gestation” (V.P. Collins; Collins Risk Period, CRP). Many studies (especially with medulloblastoma) reported the validity of this hypothesis in the following years, although there are also publications showing exceptions to this concept. The purpose of our study was to evaluate the validity of the concept of “CRP” for recurrence in medulloblastoma patients followed in the Pediatric Oncology Department of Hacettepe University. Of 240 medulloblastoma patients diagnosed between 1995 and 2016, 145 were eligible for the study. The demographic, clinical, pathological features, follow-up periods, events and recurrences in the follow-up and overall outcome data were examined. Correlations with the “CRP” were analyzed. The mean age at diagnosis was 7.9 years (± 4.1) (median 8.4; 0.5-17.9), and the male / female ratio was 1.9. At the time of diagnosis, 82.8% of the patients had primary tumor located only in the posterior fossa; 82.7% of the patients had complete or near-complete resection of the tumor. In 61.4% of the patients postoperative tumor residues were not detected. Four patients did not receive radiotherapy because of their young age and all patients received chemotherapy. At a median follow-up of 98 months (11-281), 98/145 cases were alive, 12/145 were lost to follow-up and 35/145 were dead. Five-year event-free and overall survival rates were higher in females ($p < 0.03$). The 5-year event-free and overall survival rates were significantly lower in patients with metastasis at the time of diagnosis ($p < 0.001$). There was no difference in survival rates according to age groups (age < 5 years $\times \geq 5$ years) ($p = 0.76$). Recurrences in the follow-up were observed in 37 (25.5%) patients. The incidence of recurrence was significantly higher in male patients than in females ($p = 0.01$). There was no difference in recurrence rates in patients with age < 5 and ≥ 5 years at the time of diagnosis ($p = 0.6$). Significantly higher recurrence was observed in patients with metastasis at the time of diagnosis ($p = 0.005$). Eight recurrences (21%) occurred in the posterior fossa and the recurrence of 11/37 patients was histopathologically confirmed. In 37 patients, recurrences occurred at a mean of 25.9 months (2.1 years) after diagnosis (in 97% of patients in the first 5 years), and only in one patient beyond 5 years (65 months). Three patients with recurrences were alive and under follow-up at the time of our study; one of these patients had the longest overall follow-up (207 months) in our study. The median “CRP” was 104 months (8.7 years; 15-223) for all patients. Recurrences occurred in the “CRP” in 36/37 cases; only one occurred after the “CRP”. The patient who experienced disease recurrence after the “CRP” was 25-month-old at initial diagnosis and recurrence occurred at 51 months of follow-up (17 months after end of the “CRP”). Of the 65 patients who completed “CRP” without recurrence, 58 were alive and the median overall survival / median “CRP” ratio was 2.1. The use of “CRP” concept (Collins Law) as a ‘definitive indicator of cure from disease’ for medulloblastoma cases was not justified in our study. However, our results support the hypothesis that the risk for recurrence is highest in the “CRP” and minimum after

the “CRP”. In childhood embryonal cancers, including medulloblastomas, the risk period for recurrence should be assessed individually for each patient taking into account the “CRP”. The regular long-term follow-up is important in all patients for possible late recurrences, as well as secondary cancers and the late complications of treatments even after decades.

Key words: medulloblastoma, recurrence, survival, “Collins Risk Period”



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER	x
TABLOLAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji ve Demografik Özellikler	2
2.1.2. Yerleşim ve Yayılım	2
2.1.3. Evreleme ve Risk Grupları	3
2.1.4. Histopatoloji, Genetik ve Moleküler Sınıflandırma	4
2.1.5. Klinik Bulgular ve Görüntüleme	5
2.1.6. Tedavi	6
2.1.7. Takip ve Geç Yan Etkiler	8
2.1.8. Rekürrensler	9
2.1.9. “Collins Risk Periyodu” kavramı	9
3. HASTALAR VE YÖNTEM	16
4. BULGULAR.....	18
5.TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

ATRT Atipik Teratoid Rabdoid Tümör

BOS Beyin Omurilik Sıvısı

BT Bilgisayarlı Tomografi

CRP Collins Risk Periyodu

MRG Manyetik Rezonans Görüntüleme

SSS Santral Sinir Sistemi

PNET Primitif Nöroektodermal Tümör

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. “Collins Risk Periyodu” = “hastanın tanı yaşı + 9 gebelik ayı”	10
Şekil 4.1. 145 medulloblastom hastasında 10 yıllık olaysız sağkalım	21
Şekil 4.2. 145 medulloblastom hastasında 10 yıllık genel sağkalım	21
Şekil 4.3. 145 medulloblastom hastasında cinsiyete göre 5 yıllık olaysız sağkalım ..	23
Şekil 4.4. 145 medulloblastom hastasında cinsiyete göre 5 yıllık genel sağkalım ...	23
Şekil 4.5. 145 medulloblastom hastasında tümörlerin ekilim metastazı durumuna göre 5 yıllık olaysız sağkalım	24
Şekil 4.6. 145 medulloblastom hastasında tümörlerin ekilim metastazı durumuna göre 5 yıllık genel sağkalım	24
Şekil 4.7. 145 medülloblastom hastasının “CRP süresi” içinde (çizgi üzeri, A) ve “CRP süresi” dolduktan sonraki izlemde son durumları (çizgi altı, B).	29
Şekil 4.8. 145 medülloblastom hastasında “CRP süresi”ne göre son durumlar	<u>30</u>

TABLÖLAR

Tablo 4.1. 145 medülloblastom vakasında ilk tanı zamanında tümör yaygınlığı durumu.....	18
Tablo 4.2. 145 medülloblastom vakasında cerrahi rezeksiyon dereceleri	19
Tablo 4.3. 145 medülloblastom vakasında ameliyat sonrası tümör rezidüsü durumları.....	19
Tablo 4.4. 145 medülloblastom hastasında olaysız yaşam durumları.....	20
Tablo 4.5. 145 medülloblastom hastasında analiz zamanındaki genel yaşam durumları.....	22
Tablo 4.6. Tüm hastalarda; ayrıca, cinsiyet, yaş grupları ve tanı anında ekilim metastazı varlığına göre olaysız ve genel sağkalım hızları	25
Tablo 4.7. İzlemede rekürrens saptanan 37 hastada rekürrens yerleri	26
Tablo 4.8. Çalışmaya dahil edilen 145 medülloblastom olgusunda klinik ve patolojik özellikler	31
Tablo 4.9. Çalışmaya dahil 145 hastanın “CRP süresi” içinde ve ötesinde son durumları.....	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Medülloblastom, çocukluk çağının en sık görülen embriyonal beyin tümörüdür.

Hastalar genellikle kafa içi basınç artışı bulguları ve serebellum disfonksiyonu bulguları ile başvurur. Manyetik rezonans görüntülemesinde genellikle kontrast tutan, dördüncü ventriküle bası yapan tümör kitlesi görülür. Hastaların 1/3'ünde kraniyal ve spinal eklim metastazları görülebilir.

Temel tedavi cerrahidir. Medülloblastom radyoterapi ve kemoterapiye duyarlıdır. Sağkalım hızları metastatik olmayan ve "gross total" rezeksiyon yapılan hastalarda %80, rezidü tümör varlığında %50-60, metastaz varlığında %40 ve altında olarak bildirilmiştir. Son yıllarda medülloblastom hastalarında sağkalım hızlarında artış olmasına rağmen lokal ve metastatik rekürrensler görülebilmektedir.

V.P. Collins 1955 yılında Wilms tümörü vakalarında tümör rekürrensi için riskli dönemi "tanı anında hastanın yaşı + 9 ay gebelik süresi" olarak tanımlamıştır. Doğumda tanı konulan embriyonal bir tümörün 9 aylık sürede gelişmiş olması gerektiği düşüncesi ile, tanı zamanının tümörün büyüme hızına bağlı olduğunu ve rekürrenslerin de benzer sürede geliştiğini ileri sürmüştür. Collins'in bu çalışmasında tanımlanan "Collins Risk Periyodu" dışında görülen tümör rekürrens oranı %0,6 olarak bildirilmiştir. Çocukluk çağının sık görülen diğer embriyonal tümörleri için de "Collins Risk Periyodu" üzerinde çalışmalar bildirilmiştir. Bu konudaki çalışmalar en fazla medülloblastom vaka serileri üzerine yayınlanmıştır.

Bu çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalında Ocak 1995-Aralık 2016 tarihleri arasında takip ve tedavi edilmiş medülloblastom tanılı vakalar içerisinde planlı tedavileri düzenli verilen (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi) ve remisyonunda olarak tedavisi kesilip düzenli izlenen vakalarda "Collins Risk Periyodu" içerisinde rekürrens gelişme oranlarının ve bu kavramın geçerliliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Epidemiyoloji ve Demografik Özellikler

Medülloblastom, çocukluk çağının en sık görülen malign beyin tümörüdür. Santral sinir sisteminin (SSS) posterior fossa yerleşimli primitif nöroektodermal tümörüdür. Çocukluk çağı SSS tümörlerinin %25 kadarını oluşturur. Hastalık insidansında etnik köken ve coğrafi bölgelere göre farklılık bulunmamaktadır. Erkeklerde görülme oranı daha yüksektir (1,5/1). En sık 5 ve 9 yaşları arasında tanı konulur. İnfantlarda ise insidansı düşüktür. Medülloblastom çocukluk çağı hastalığı olmakla beraber erişkinlerde de görülebilmektedir (1).

Bölümümüzden Nisan 2008’de yayınlanan bir çalışmada 1975-2006 yılları arasında takip ve tedavi edilen medülloblastom tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 7 yıl (0,37-19), erkek/kız oranı 1,63 olarak bildirilmiştir (2).

2.1.2. Yerleşim ve Yayılım

Medülloblastom genellikle serebellar vermisten gelişir ve 4. ventrikülü invaze eder. Serebellumda paramedian olarak da yerleşebilir. Posterior fossa yerleşimli tümörlerde ayırıcı tanıda pilositik astrositom, ependimom, atipik teratoid rabdoid tümör (ATRT) gibi tümörler de bulunmaktadır. Medülloblastom tanısı cerrahi rezeksiyon sonrası histopatolojik doğrulama ile konulur. Yaklaşık %30 hastada tanı anında beyin omurilik sıvısı (BOS) tutulumu vardır (3). Spinal leptomeninksler en sık yayılım (%20-25) yeridir. Bu nedenle tanı anında spinal MRG çekimleri ve beyin omurilik sıvısının sitolojik değerlendirilmesinin yapılması gerekir (4). SSS dışı uzak metastazlar (kemik, kemik iliği, yumuşak doku, lenf düğümleri, akciğer, pankreas) daha nadir görülür. En sık SSS dışı tutulumu kemiklerde görülür. Hastalarda uzak metastaz düşündürecek bulgu olmadığı sürece tanı anında yayılım açısından toraks ve abdomen gibi alanlara görüntüleme yapılması önerilmemektedir.

2.1.3. Evreleme ve Risk Grupları

Evreleme ve risk grubunun belirlenmesi medülloblastom hastalarının yönetiminde önemli rol taşımaktadır. Geleneksel olarak hastaların tanı yaşı ve tanı anındaki tümör yaygınlığı durumu prognoz açısından en önemli faktör olarak kabul edilse de son yıllarda tümörün moleküler belirteçleri ve histopatolojik özellikleri tedavi ve izlem açısından risk grubu belirlenmesinde öncelikle dikkate alınmaktadır (5).

Hastalarda metastatik yayılım Chang evreleme sistemine göre değerlendirilir. Bu evreleme tümör boyutu, yayılımı ve metastaz derecesine göre yapılmıştır. Tanı anında metastazı olmayan hastaların sağkalım hızları daha yüksek iken, yaygın tutulumu olanların prognozu oldukça kötüdür (6).

Primer tümörün olabildiğince “gross total” veya tama yakın çıkarılmasının medülloblastom hastalarında standart cerrahi yaklaşım olması gerektiği ve prognoz açısından önemli olduğu bildirilmiştir.

Üç yaş üzeri hastalar standart riskli ve yüksek riskli olarak iki gruba ayrılır. Cerrahi sonrası 1,5 cm² üzerinde rezidü kitlesi olan, kraniyospinal MRG veya BOS incelemesi ile doğrulanan leptomeningeal metastatik yayılımı olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir. Radyoterapinin, gelişmekte olan sinir sistemi üzerine olumsuz etkilerinden dolayı, üç yaş altı hastalarda başlangıç aşamasında kullanılmasından sakınılması prognozu kötüleştiren önemli faktörlerden biridir.

Son yıllarda, Heidelberg’de 2015’te kabul edilen ve yaygın olarak kullanılan yeni risk protokolü yaklaşımına göre hastalar tümörün moleküler özelliklerine göre dört risk grubuna ayrılmıştır. “Düşük risk” grubunda %90 üzerinde, “standart risk” grubunda %75-90 arası, “yüksek riskli” hastalarda %50-75 arası, “çok yüksek risk” grubunda %50 altında sağkalım bildirilmiştir (7).

2.1.4. Histopatoloji, Genetik ve Moleküler Sınıflandırma

Medülloblastom histolojik olarak yuvarlak veya oval nükleuslu hücrelere sahip bir tümördür. SSS tümörlerinin 2007 yılı Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre medülloblastomlar beş histolojik tip olarak sınıflandırılmıştır (3):

- 1) Klasik medülloblastom
- 2) Desmoplastik /nodüler medülloblastom
- 3) Yoğun nodülerite gösteren medülloblastom
- 4) Anaplastik medülloblastom
- 5) Büyük hücreli medülloblastom

Yoğun nodülerite gösteren ve desmoplastik nodüler tip medülloblastom infantlarda daha iyi seyir göstermektedir. Büyük hücreli ve anaplastik medülloblastomlar daha agresif seyirli olup kötü prognoz taşımaktadır. Klasik medülloblastom ise en sık görülen tiptir (3).

Serebellumun normal gelişiminde rol alan gelişimsel sinyal yollarının aşırı aktive olması sonucu tümör gelişiminin tetiklendiği gösterilmiştir. Son yıllarda FISH ve mikroyarray yöntemleri ile yapılan moleküler sitogenetik çalışmalar sonucunda medülloblastomun gelişimi ile ilgili birçok genetik değişiklik tanımlanmış olup, bu bilgilerin hasta prognozu açısından da önemli olduğu görülmüştür (7).

Kalıtımsal ve ailesel medülloblastom nadir olmakla beraber, %5-6 oranında Gorlin, Li-Fraumeni, Turcot, Rubinstein-Taybi, Fanconi, ailesel adenomatozis polipozis (FAP) sendromu gibi bazı konjenital tümör yatkınlığı sendromlarıyla beraber görülebilir. Bu sendromlarda çok çeşitli bulgu ve anomalilerin yanında değişik gruptan tümörlere, aynı zamanda medülloblastoma da yatkınlık bulunmaktadır (7).

Medülloblastomda moleküler özelliklerin analizinin prognoz açısından büyük önemi olmasının yanında hedefe yönelik tedavilerin gelişmesinde büyük katkısı olmuştur. Medülloblastomlar moleküler gen belirteçlerinin varlığına göre dört ayrı gruba ayrılır; “wingless (WNT)” aktive, “sonic hedgehog (SHH)” aktive, Grup 3 ve Grup 4. Bu gruplar farklı tümör histolojisi, genetiği, klinik özellikleri ve prognoza sahiptir.

“WNT” medülloblastom; hastaların yaklaşık %11’ini oluşturur ve tüm yaşlarda görülebilir, diğer gruplarla kıyaslandığında en iyi prognozlu gruptur. Bu hastalarda 5 yıllık sağkalım hızları %95-100 arasında bildirilmiştir (3).

“SHH” medülloblastom; tüm medülloblastom vakalarının %30’unu oluşturur. Genellikle 3 yaş altı ve 16 yaş üzerinde daha sıktır. Hastaların %3-5’inde Gorlin sendromu ve “germline” PTCH1 mutasyonu görülmektedir. Genel olarak orta risk grubunda olarak değerlendirilir. Beş yıllık genel sağkalım hızları %75 civarında bildirilmiştir (3).

Grup 3 medülloblastom %25-28 vakada görülür, erkeklerde görülme oranı daha fazladır. Tanı anında metastaz sıktır. MYC amplifikasyonunun %12 hastada saptandığı bildirilmiştir. Diğer gruplar arasında en kötü prognoza sahiptir ve sağkalım hızları %50’nin altındadır (3).

Grup 4 medülloblastom en sık görülen grup olup hastaların %35’ini oluşturur. Tüm yaşlarda görülebilirse de adolesanlarda daha sıktır. Erkeklerde görülme oranı 3 kat fazladır. Sıklıkla MYCN amplifikasyonu görülür. Prognoz değişkenlik gösterir ve sağkalım hızları genelde %75 civarındadır (3).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2016 yılı sınıflamasına göre tüm histopatolojik fenotip ve tüm moleküler gruplardaki medülloblastomlar “grade IV tümörler” olarak kabul edilmektedir (8).

2.1.5. Klinik Bulgular ve Görüntüleme

Klinik bulgular hastaların yaşı yanında tümörün boyutu ve yayılımına göre değişkenlik gösterir. En sık bulgular kusma ve baş ağrısıdır. İnfantlarda aynı zamanda kafa içi basınç artışı bulguları olarak baş çevresinde artış ve iritabilite de görülebilir. Daha büyük çocuk ve erişkinlerde sıklıkla ilk bulgu sabah yataktan kalktığında başlayan ve kusmayla gerileyen baş ağrısıdır. Diplopi, papil ödemi, nistagmus, görme ile ilgili diğer bozukluklar, gözlerde kayma da sık görülür. Ataksi, el yazısında ve diğer motor becerilerde bozulma eşlik eden bulgular olabilir. Serebral hemisfer tutulumunda nöbet, spinal tutulum durumunda bel ağrısı, yürüyüş bozuklukları,

nörojenik mesane, barsak disfonksiyonu, spinal kord basısı bulguları da görülebilmektedir (4).

Medülloblastom, kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesinde hiperdens veya izodens, orta vermis yerleşimli kitle şeklinde görülür. Tanıda kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önem taşır. MRG’de posterior fossa yerleşimli, T1 ağırlıklı görüntülemelerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülemelerde heterojen, genelde hiperintens görünümde kitle görülür. Ventriküllerin dilatasyonu durumunda obstrüktif hidrosefali akla gelmelidir. Görüntüleme ile histopatolojik fenotip arasında ilişki kurmak zor olmakla beraber desmoplastik nodüler tipte radyolojik ayırım yapılabilmektedir (9). Görüntüleme yöntemleri ile medülloblastomun moleküler grupları arasında ilişki kurulması yönünde çalışmalar devam etmektedir.

2.1.6. Tedavi

Medülloblastomlarda tedavi yaklaşımı “cerrahi + radyoterapi + kemoterapi” olarak kombine modalite şeklindedir. Her tedavinin kendine özgü yan etkileri nedeniyle uzun dönemli sağkalım etkilenebilmektedir. Genel yaklaşımın en az istenmeyen etki ile en fazla oranda kür sağlanması yönünde olması gerekir. Cerrahi rezeksiyon tedavinin en önemli bileşenidir. Mümkün olan en fazla güvenli cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır. Tümör lokalizasyonuna bağlı olarak bazen cerrahi öncesi veya cerrahi esnasında kafa içi basıncını azaltmak amacıyla eksternal ventriküler drenaj veya 3. ventrikülostomi uygulanması, ya da %20-30 hastada kalıcı “ventrikülo-peritoneal” şant takılması da gerekebilmektedir. Çoğunlukla tümör “gross total” veya kısmi olarak çıkarılabilir. Tümör rezidüsünün 1,5 cm² üzerinde olması durumunda mümkün olursa ikinci cerrahinin yapılması önerilmektedir (3).

Cerrahi girişimlerin komplikasyonları olarak kanama, menenjit, diplopi, kraniyal sinir paralizileri, uygunsuz ADH sendromu, geçici diyabetes insipitus ve “posterior fossa sendromu” olarak adlandırılan mutizm, ataksi, hipotoni, emosyonel dengesizlik ile karakterize durumlar gelişebilmektedir (10).

Cerrahi sonrası en etkili tedavi yaklaşımı radyoterapidir. Tanı anında tümör yayılım durumuna bakılmaksızın tüm kraniyuma ve spinal alanlara radyoterapi uygulanması önerilir. Standart riskli hastalarda tüm kraniyospinal alanlara toplam radyoterapinin 23,4 Gy dozunda, posterior fossaya ek doz olarak 30,6 Gy verilerek toplam posterior fossa dozunun 54-55,8 Gy'e tamamlanması yaklaşımı genel olarak kabul görmüştür. Üç yaş altı hastalarda beyin gelişimini olumsuz yönde etkilemesinden dolayı radyoterapi uygulanmasından olabildiğince kaçınılır veya geciktirilir.

Proton radyasyon tedavisi eksternal radyoterapi yöntemlerinden birisi olup bu tedavide çevre sağlıklı dokunun ışınlanması en aza indirgenmiş ve doz dağılımı hedefe yönelik olarak ayarlanmıştır. Proton tedavisi alan hastalarda kemik iliği baskılanması ve ikincil kanser sıklığının da azaldığı görülmüştür. Tedavi için gerekli proton tedavi merkezlerinin kurulum ve işletim maliyetinin yüksek olması ve yapımının uzun süre gerektirmesi nedeniyle dünyada halen belli sayıda merkez bulunmaktadır (4).

Medülloblastom hastalarında kemoterapi uygulanmasının esas amacı lokal kontrol sağlanmasına yardımcı olup sistemik mikrometastazların tedavi edilmesidir. En sık kullanılan ilaçlar vinkristin, sisplatin, lomustin, siklofosamid, etoposid, metotreksat, temozolomid ve karboplatindir. Standart risk grubu hastalarında kemoterapi genelde cerrahi ve radyoterapiden sonra rekürrens oranını azaltmak için verilir. Yaşı küçük hastalarda radyoterapi uygulamasından sakınılmaya çalışılması veya geciktirilmesi nedeniyle kemoterapi uygulamasına cerrahiden sonra başlanabilir. Kemoterapi verilen hastalarda bulantı ve kusma, kabızlık, kemik iliği baskılanması, böbrek ve karaciğer toksisitesi yanında nöropati, işitme kaybı gibi yan etkiler görülebilir.

Son yıllarda tedavi yöntemlerinde sağlanan gelişmelerin sonucunda medülloblastom hastalarında sağkalım hızları belirgin artmakla beraber yüksek risk grubu ve 3 yaş altı hastaların prognozları halen hedeflenen düzeyde değildir. Yüksek riskli hastalarda çok yüksek dozda kemoterapi ile miyeloablasyon ve otolog kök hücre nakli tedavisi kullanılabilmektedir.

Moleküler sınıflandırmanın gelişmesi medülloblastom alt gruplarına yönelik hedefe yönelik ilaçların geliştirilmesi yönünde yeni kapılar açmaktadır. Çeşitli yollarda etkin olabilecek mRNA ve küçük moleküler ağırlıklı inhibitörlerin kullanımı ile yüksek tedavi edici etki elde edilerek uzun süreli etkin kür sağlanabileceği düşünülmektedir. Bu yaklaşımların hastaların yaklaşık %40'ını oluşturan WNT ve SHH grubu medülloblastomlarda etkinliğine yönelik çalışmalar bildirilmiştir (11).

Moleküler grup olarak “SHH aktive” medülloblastomda etkin olduğu gösterilen sonidegib ve vismodegib isimli ilaçların etkinliğine yönelik çalışmalar yayınlanmıştır (12, 13).

2.1.7. Takip ve Geç Yan Etkiler

Tedavi bitiminden sonra hastaların yan etkiler ve rekürrens açısından yakın takibi önem taşımaktadır. Genel yaklaşım tedavi bitiminden sonraki ilk iki yıl içinde hastaların üç ayda bir, sonrasında altı ve on iki ayda bir kontrol değerlendirilmesinin yapılmasıdır. Yeni gelişen bulgusu olmayan hastaların düzenli MRG takibi ile ilgili farklı görüşler mevcuttur. 2002 yılında bölümümüzden bildirilen, medülloblastom hastalarının radyolojik takibine ilişkin bir çalışma sonucunda, tedavi kesimi sonrası takipte yapılan radyolojik görüntülemelerle rekürrenslerin yakalanma oranının %2,1 olduğu ve bunun sağkalım hızları üzerine anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir (14). Tedavi kesimi sonrası takip süresinin uzunluğu ile ilgili de net fikir birliği bulunmamaktadır.

Medülloblastom tanısıyla tedavi verilen hastalarda uzun dönemde istenmeyen yan etkiler arasında öncelikle motor ve duysal, endokrinolojik, bilişsel, davranışsal bozukluklar görülebilmektedir. Radyoterapi sonrasında gelişen nöroendokrin sorunlar sıklıkla. Bu hastaların büyüme hormonu eksikliği, gonad bozuklukları, erken ergenlik, hipotiroidi, hiperprolaktinemi, osteoporoz, osteopeni, dislipidemi gibi yan etkiler açısından takibi gereklidir (3).

Medülloblastom tanısı sonrası iyileşen çocuklarda uzun dönemde bilişsel sorunlar da ortaya çıkabilmektedir. Bu hastaların, yaşlıları ile kıyaslandığında dikkat,

hafıza ve öğrenme becerilerinin geri olduğu görülmüştür. Buna neden olabilecek risk faktörleri arasında tanı anında hastanın yaşının küçük olması ve erken beyin hasarı oluşması, tümörün normal beyin dokusunda yayılımı ve cerrahi ile sinir yapılarında oluşan hasar, hidrosefali gibi komplikasyonlar yanında hastalara kraniyal radyasyon tedavisi uygulanması sayılabilir (3).

Radyasyon maruziyeti ve aynı zamanda sisplatin kullanımına bağlı olarak hastalarda işitme azlığı sıklıkla gelişebilir. Odyometri testleri tedavi boyunca ve sonrasında aralıklı olarak yapılmalıdır. Ayrıca hastalarda kitle etkisine veya tümör cerrahisine bağlı görme alanı bozuklukları, nistagmus ve diplopi de görülebilmektedir.

Tedavi bitiminden sonra hastaların menenjiyom, kavernom, glial tümör gibi ikincil tümör gelişimi açısından takibi de önemlidir (3).

2.1.8. Rekürrensler

Medülloblastom hastalarında tedaviyle sağkalım hızlarında belirgin artış sağlanmakla beraber lokal ve metastatik rekürrens oranı halen yüksektir. Rekürrensler yaklaşık %60 oranında posterior fossada, %30 ise yaygın tutulum şeklinde gelişir (15). Literatürde erişkin hastalarda rekürrenslerin genellikle ilk üç yılda, SSS dışı metastazların ise daha geç geliştiği bildirilmiştir (16). Rekürrens durumunda uzun dönemli sağkalım hızları düşüktür (17, 18).

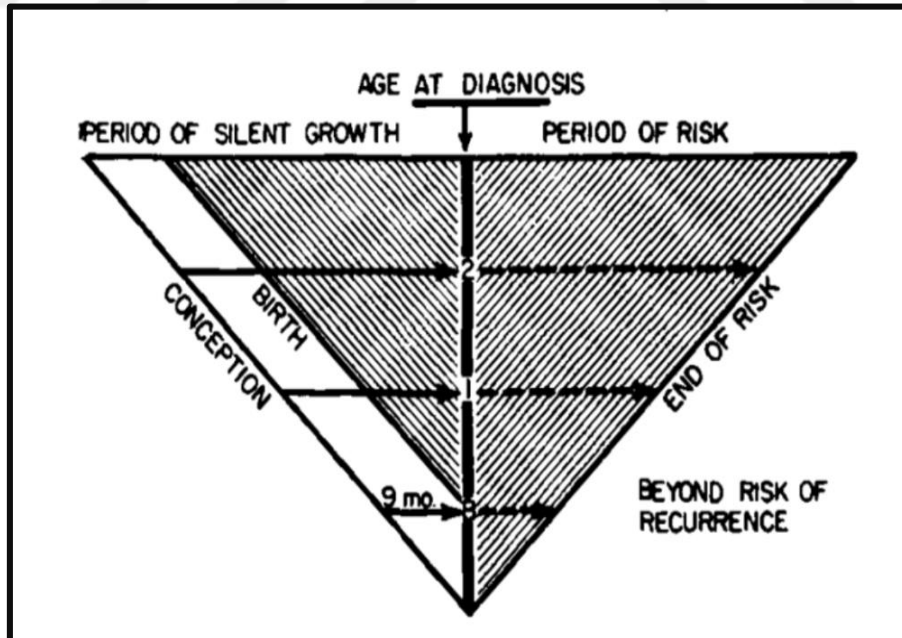
Son dönemlerde yapılan çalışmalarda medülloblastomun moleküler grupları arasında rekürrens risklerinin farklı olduğu görülmüştür. SHH medülloblastomlarda posterior fossada, Grup 3 ve 4 medülloblastom hastalarında ise uzak leptomeningeal rekürrenslerin daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Grup 4 hastalarda rekürrens durumunda prognozun daha kötü olduğu da bildirilmiştir (19).

2.1.9. “Collins Risk Periyodu” kavramı

V.P. Collins 1955 yılında Wilms tümörü vakalarında tümör rekürrensi için riskli dönemi “tanı anında hastanın yaşı + 9 gebelik ayı” şeklinde tanımlayarak doğumda saptanan embriyonal bir tümörün 9 aylık intrauterin dönemde gelişmiş olması

gerektiğini, tanı zamanının hastanın tümör büyüme hızına bağlı olduğunu bildirmiştir (20, 21). Bu yaklaşım esas alınarak rekürrensler için de aynı ilkenin geçerli olduğu düşüncesiyle hızlı çoğalan tümörlere erken, yavaş çoğalan tümörlere daha ileri çocuk yaşında tanı konulduğu fikri Collins tarafından ileri sürüldü. Bu hipotez, tümörlerin sabit çoğalma hızıyla büyüdüğü, doğumda tanı konulan tümörün bir hücreden gelişerek bulgu verecek boyutlara ulaşması için gereken sürenin en fazla 9 gebelik ayı kadar olması gerektiği, ameliyat sonrası tümör rekürrensi veya metastazı durumunda da tümörün rezidü kalan bir hücreden gelişerek aynı boyuta ulaşması için yaklaşık aynı sürenin geçmesi gerektiği görüşünü esas almaktadır.

Collins'in tanımlamasına göre tümörlerin büyüme hızları uzun süre sabit ve genel olarak yavaştır ve tümörün histolojik özelliklerine bağlı olarak farklıdır. Embriyonal tümörlerde planlı tedaviler tamamlandıktan sonra tümörün aynı biyolojik davranışla, gelişimindekine benzer hızla büyüyeceği düşüncesi temel alınarak hastalığın rekürrens süresinin de hesaplanan "CRP süresi" içinde olacağı ileri sürülmüştür (Şekil 2. 1) (21).



Şekil 2. 1. "Collins Risk Periyodu" = "hastanın tanı yaşı + 9 gebelik ayı"

Collins'in 340 hastadan oluşan çalışmasında 233 hastada tedavi kesimi sonrası rekürrenslerin "CRP" olarak tanımlanan riskli süre içerisinde geliştiği, 32 hastanın çalışma sırasında risk süresi içerisinde takip edildiği, 73 hastanın risk süresini rekürrens olmadan tamamladığı, sadece 2 hastada (%0,6) rekürrens risk süresi ötesinde olduğu gösterilmiştir. Kurala uymayan iki vakadan birinde rekürrens "CRP süresi" bitiminden 6 ay sonra geliştiği, bu hastadaki tümörün atipik histolojik özellikler taşıdığı ve rekürrensteki gecikmenin tümörün fazlaca radyosensitif olması ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Diğer vakada ise rekürrens "CRP süresi" bitiminden 10 yıl sonra gelişmiş ve Collins bu kadar uzun süre sonrası gelişen rekürrens için açıklaması olmadığını belirtmiştir (21). Çalışmadaki istisnalardan birinin 2 yaş altında olması da dikkat çekicidir.

Collins'in bu çalışması üzerine 1958 yılında Knox ve ark. da nöroblastom, rabdomiyosarkom ve Wilms tümörü vakalarında bu kuralın geçerliliğini değerlendirmiş ve tüm rekürrenslerin "Collins Kuralı" ile uyumlu olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada, erişkinlerdeki birçok tümör için tümör büyüme hızı belli olmasa da çocuklarda bunun kestirilebileceği, tümör hücrelerinin uygun şartlarda sabit hızla logaritmik olarak ikiye katlanması sonucunda bulgu verecek boyutlara ulaştığının ilerleyen dönemlerde yapılacak çalışmalarla doğrulanacağı öne sürülmüştür. Ancak yavaş büyüyen tümörlerde rekürrenslerin de daha geç olarak risk periyodu ötesinde olabileceği vurgulanmıştır (22). Pollock ve ark. da bu kavramın çocukluk çağı malign tümörlerinden Wilms tümörü ve nöroblastom için uyumluluğu açısından bir çalışma yayınlamıştır (23).

Medülloblastom çalışmaları

İzleyen yıllarda bu konuda medülloblastom için birçok çalışma bildirilmiş ve "Collins Kuralı" kavramının medülloblastom hastalarında sağkalım ve rekürrens açısından önemli bir parametre olduğu genel olarak kabul görmüştür.

İlk kez Bloom ve ark. medülloblastom hastalarında "Collins Kuralı"nı değerlendirerek "CRP süresi"sinin bu hastalarda önemli bir kür parametresi olabileceğini, 82 hastadan oluşan çalışmalarında "Collins Risk Periyodu" ötesinde rekürrens görülen vaka olmadığını bildirmiştir (24).

Quest ve ark. 1978 yılında yayınlanan çalışmalarında medülloblastom hastaları için “CRP süresi”nin prognoz açısından önemini vurgulayarak tüm hastalarda kurala uyumluluk olduğunu göstermiştir (25).

Tomita ve ark. tarafından bildirilen az sayıda medülloblastom hastasının da dahil olduğu çalışmada da medülloblastom hastaları için “Collins Kuralı”na uymayan hasta olmadığı bildirilmiştir (26).

Latchaw ve ark. ise çok sayıda merkezden 250’ye yakın medülloblastom vakasının bilgilerini değerlendirmiş ve bu çalışmada rekürrens zamanı “Collins Kuralı”na uymayan 5 vaka (<%2) bildirilmiştir. Bu vakaların tanı yaşına bakıldığı zaman bir hastanın 4 yaş altı, diğer dördünün ise 4 yaş üzeri olduğu görülmüştür. Hastalarda “CRP süresi” bitiminden sonra 1,5-4,5 yıl arasında rekürrens geliştiği saptanmıştır. Sonuç olarak “CRP süresi” kavramının medülloblastomda kür açısından kesin olmamakla beraber kullanışlı bir prognostik parametre olduğu vurgulanmıştır (27).

Bir yıl sonra Hershatte ve ark. 127 medülloblastom hastası içeren çalışmalarında “Collins Kuralı”na uymayan hasta olmadığını bildirmiştir (28). Belza ve ark. da 1991 yılında medülloblastom hastalarında rekürrens süresi ile ilgili bir çalışma yayınlamış ve 77 vakanın dahil olduğu çalışmada 4/36 (%11) hastanın rekürrensine “CRP süresi” bitiminden sonra geliştiğini bildirmiştir. Çalışmada medülloblastom hastalarında özellikle tedavi bitiminden sonra izlemde 8 yılı olaysız aşan hastalarda rekürrens görülmediği ve bu sürenin medülloblastom hastalarında kür açısından anlamlı olabileceği vurgulanmıştır (29).

Uzun dönem sonra, 1995 yılında Brown ve ark. “Collins Kuralı” kavramının diğer embriyonal tümörler için geçerliliğinin değerlendirilmesini amaçlayarak 1930-1979 yılları arasında takip edilmiş 21 yaş altı 3921 hastadan oluşan çalışmada bu kavramın 14 farklı tümörde sağkalım göstergesi olarak kullanılabilirliğini değerlendirmiştir. Anaplastik astrositom, glioblastom, pineoblastom, medulloblastom veya PNET, teratom, germinom, epandimom, papillom gibi tümörlerde bu kuralın geçerli olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu kavramın 8 yaş altı hastalar için kullanımının daha uygun olduğunu, yaşı daha büyük hastalarda yeteri kadar takip süresinin olmaması nedeniyle değerlendirmenin yanlış sonuçlar

vereceğini de vurgulamışlardır (30). Aynı yıl, medülloblastom hastalarında “Collins Kuralı” kavramının geçerliliğini değerlendiren diğer bir çalışmalarında ise rekürrenslerin sadece %3,8’inin “CRP süresi” dışında olduğunu göstermişlerdir (31).

Sure ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise bu parametrenin kür göstergesi olarak kullanımının doğru olmadığı ancak “Collins Risk Periyodu” içerisinde olan hastaların rekürrens açısından daha yüksek risk taşıdığı belirtilmiştir (32).

Paulino A. C. tarafından 2005 yılında “Collins Kuralı”nın sık görülen çocukluk çağı tümörlerinden nöroblastom, rabdomyosarkom, Wilms tümörü, medülloblastom, Ewing sarkom, ependimom, supratentoriyal PNET, sinoviyal sarkom için geçerliliği bir çalışma ile değerlendirmiş ve bu çalışmada sadece üç “Collins Kuralı” istisnası (%0,7) vaka saptanmıştır (33).

Literatürde “Collins Risk Periyodu” ötesinde uzun yıllar sonra görülen rekürrens vakaları da bildirilmiştir. Çoğunlukla geç dönemde rekürrens gelişen vakalarda primer tümörle aynı histolojik özellikleri taşımayan farklı yerden gelişen rekürren tümörler görülmüştür. Geç dönemde rekürrens olduğu bildirilen vakaların bir kısmında ise radyasyona ikincil gelişen glioblastoma multiforme ve astrositom gibi tümörler saptanmıştır. Uzun yıllar sonra aynı lokalizasyonda ve aynı histolojik grupta olarak gelişen medülloblastom vakaları da tanımlanmıştır. Amagasaki ve ark. tedavi kesiminden 19 yıl sonra gelişen ve histopatolojisi medülloblastom olarak doğrulanan bir geç rekürrens vakası bildirmiştir (34). Benzer şekilde Friedberg ve ark. da tedavi bitiminden 20 yıl sonra primer lokalizasyonda ve aynı histolojik özellikte rekürrens gösteren bir medülloblastom vakası yayınlamış ve medülloblastom hastaları için “kür” teriminin ihtiyatla kullanılması gerektiğini vurgulamıştır (35). Erişkin hastalarda da uzun dönem sonra görülen geç rekürrens vakaları literatürde bildirilmiştir (36, 37).

Doksanlı yıllarda tümör kinetiği kavramı onkolojide daha fazla ilgi odağı olmaya başlamıştır. Kanserin rekürrens süresinin öngörülebilirliği yanında, sağlıklı popülasyona kanser taramaları ile erken tanı konulabilmesi açısından da giderek artan önemde dikkat çekmiştir. Yıllar önce kanserde monoklonalite hipotezi ortaya atıldığından beri birçok tümör için bu kavramın geçerli olduğu kanıtlanmıştır. Zaman içerisinde, tümör hücrelerinin ikiye katlanarak çoğalıp tümör hacminde üstel büyüme

sağladığı gösterilerek “tümör hacminin ikiye katlanma süresi” kavramı ortaya konulmuştur. İlk kez Collins tarafından ortaya atılan tümörlerin doğrusal büyümesi fikri üzerinde izleyen yıllarda erişkin hastalar ile yapılan çalışmalarla meme, malign mezenkimal tümör, renal hücreli karsinom gibi tümörlerin ve metastazlarının izlemlerinde sabit büyüme hızıyla büyüdüğü gösterilmiştir (38-40). Doğrusal büyümenin istisnaları olarak kendiliğinden gerileme ve düzenli olmayan büyüme hızı gibi durumlar söz konusu olsa da tümörlerin çoğunlukla sabit büyüme hızıyla uzun süre içerisinde büyüdüğü ve metastaz veya rekürrenslerin de benzer şekilde geliştiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle rekürrenslerin 5 yıl içerisinde geliştiği kanserlerde tümör hücrelerinin primer tümörün çıkarılmasından önce çoğalmaya başlayarak yayılım gösterdiği fikri ileri sürülmüştür. Yavaş çoğalan tümörlerde rekürrenslerin de benzer şekilde uzun süre sonra gelişebildiği bildirilmiştir (41).

Erişkin hastalarda son 10 yıl içerisinde tümör kinetiği kavramı daha fazla ilgi çekmeye başlamıştır. Patrone ve ark. 2011 yılında “lokal rekürrense kadar geçen süre” ile ilgili “modifiye Collins Kuralı” kavramını ortaya koymuşlar. Tümör büyüme kinetiğinin etkilenmemesi için cerrahi sonrası kemoterapi, radyoterapi veya hormon tedavisi alan hastalar dışlanarak meme, akciğer ve kolorektal kanser hastalarında lokal rekürrens süresi taranmış ve bu sürenin meme kanseri için ameliyat sonrası 1-5 yıl (maksimum 5-6 yıl), akciğer ve kolorektal kanserler için ise ameliyat sonrası 1-3 yıl (maksimum 3-4 yıl) olduğu bildirilmiştir (42). “Collins Kuralı” kavramı ile tersten değerlendirildiğinde, tanı konulduğu zaman hastalarda kanserin yaşı meme kanserleri için yaklaşık 5-6 yıl, akciğer ve kolorektal kanserler için ise 3-4 yıl olarak hesaplanmıştır (42). Sonuç olarak bu hastalarda tedavi bitimi sonrası ilk 5 yıllık izlemde daha yakın kontrol ve takiplerin gerçekleşmesi gerektiği vurgulanmıştır (43)

Ganai ve ark. ise tümör kinetiği konusunda 2011 yılında yayınladıkları makalede “Collins Kuralı” kavramına göre tümör büyüme hızının zaman içerisinde sabit kalması fikrinin, büyüme dinamikleri kavramının literatüre dahil olmasından sonra basit kaldığını bildirmiştir. Gompertzian büyüme kavramına göre küçük tümörlerin büyüme hızı yüksek, büyük tümörlerin büyüme hızı ise yavaştır. Bu durum

“Collins Kuralı”nın sadece embriyonal, yavaş hızla büyüyen tümörler için erken gelişim evresinde uygun olabildiğinin göstergesi olabilir (44).



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Çocuk Onkolojisi bölümünde Ocak 1995 ve Aralık 2016 tarihleri arasında medülloblastom tanısı konulan hastalara ait bilgilere onkoloji dosyaları ve hastane bilgisayar sistemi üzerinden ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

Hastalarda;

1. Yaş <18 yıl
2. Histopatolojik olarak doğrulanmış medülloblastom tanısının olması
3. Planlı tedavilerin düzenli yapılmış olması (Cerrahi, Radyoterapi, Kemoterapi)
4. Remisyonunda olarak tedavi kesimi sonrası takiplerin düzenli yapılmış olması

Belirtilen süre içerisinde bölümümüzde izlenen toplam 241 hastadan 240'ının dosyasına ulaşıldı. Bir hastanın dosyasına ve sistem üzerinden de yeterli verisine ulaşılamadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Belirtilen dahil olma kriterlerini karşılamadığı için 95 hasta çalışma dışında bırakılarak 145 hasta değerlendirmeye alındı.

Elde edilen hasta bilgileri standart bir veri formuna kaydedildi ve kodlanarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Veri formuna hastaların dosya numarası, onkoloji dosya numarası, doğum tarihi, cinsiyeti, ilk başvuru tarihi, ameliyat tarihi, cerrahi rezeksiyon derecesi, ameliyat sonrası rezidü varlığı, radyoterapi başlanma tarihi, radyasyon alanı ve dozu, kemoterapi başlanma tarihi, verilen tedavi protokolleri ve kür sayısı, tedavi kesimi tarihi, rekürrens durumunda rekürrens tarihi, lokalizasyonu ve "Collins Risk Periyodu" içinde olup olmadığı, hastaların son başvuru tarihi ve son durumu kaydedildi.

Tanı konulduktan sonra takiplerine başka merkezde devam edilen, takiplere düzenli gelmeyen, tanı ile tedavi süreçleri arasında uzun süre olan, ameliyat sonrası izlemde "gross rezidü" kitlesi olan, kemoterapi kürünü yeterli sayıda almayan, tedavi

altında progresyon gelişmesi nedeniyle remisyona sağlanamadan toplam tedavi süresi 2 yılı aşan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların ilk başvuru tarihindeki yaşı analizler için esas alındı. Rekürrens durumu manyetik rezonans görüntülemeyle kanıtlanan hastaların rekürrens tarihi olarak görüntüleme tarihi kaydedildi. Her hasta için tedavi kesimi sonrası izlemde “Collins Risk Periyodu” olarak “ilk başvurudaki yaşı + 9 ay” olarak hesaplanan süre kabul edildi.

Hastaların genel yaşam durumları, düzenli kontrollere gelen hastalar için birinci grup (kod 1), kontrollere gelmeyen ve izlemde çıkan hastalar için ikinci grup (kod 2) ve eksitus olan hastalar için üçüncü grup (kod 3) olarak sınıflandırıldı.

Hastalar hastalısız yaşam durumlarına göre de 3 gruba ayrıldı; ilk grupta (kod1) hastalısız ve hayatta olarak izlemde olan hastalar, ikinci grupta (kod 2) takibe gelmeyen hastalar, üçüncü grupta (kod 3) dirençli veya progressif hastalığı olanlar, rekürrens gelişenler, ya da herhangi nedenle (hastalıkla ilişkili veya değil) eksitus olan hastalar yer aldı.

Hastalar son durumlarına göre de 5 gruba ayrıldı; ilk grupta hastalısız sağlıklı yaşayanlar, ikinci grupta hastalıklı yaşayanlar, üçüncü grupta hastalıklı eksitus olanlar, dördüncü grupta hastalısız olarak başka nedenle eksitus olanlar, beşinci grupta ise takibe gelmeyen hastalar yer aldı.

Tüm veriler bilgisayar ortamına kaydedildi, istatistiksel analizler SPSS 18.0 “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS Inc. Chicago IL) programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde gruplar arası dağılımların farklarının değerlendirilmesi için X^2 testi, grup ortalamaların karşılaştırılması için t testi, ortancaların karşılaştırılması için *Mann-Whitney-U* testi kullanıldı. Genel ve hastalısız yaşam hızları *Kaplan-Meier* yöntemi kullanılarak hesaplandı; farklı grupların karşılaştırılması için *log-rank* testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalında Ocak 1995 - Aralık 2016 tarihleri arasında tanı konulan 240 medülloblastom olgusundan dahil olma kriterlerini karşılayan 145'inin (%61,3) verisi değerlendirilmiştir.

Demografik özellikler

Analize alınan 145 vakanın tanı anında ortalama yaşı 7,9 yıl ($\pm 4,1$), ortanca yaşı 8,4 yıl (0,5-17,9) olup hastaların %9,7'si 3 yaş altında, %23,5'i 5 yaş altında, %63,5'i 10 yaş altında idi.

Değerlendirmeye alınan hastaların %66,2'si erkek, %33,8'i kız olup erkek/kız oranı 1,9 (96/49) idi. Analize alınmayan 95 olgu ile cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Klinik ve patolojik özellikler

Tanı anında 145 hastanın primer tümör ve hastalık yaygınlığı durumuna bakıldığında %82,7'sinde tümörün sadece posterior fossada yerleşik olduğu, %0,7'sinde posterior fossa ve intrakraniyal yayılım, %13,8'inde posterior fossa ve spinal yayılım, %2,8'inde ise tüm SSS'de yaygın tutulum olduğu görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. 145 medülloblastom vakasında ilk tanı zamanında tümör yaygınlığı durumu

Tanı anında tutulum yeri	n	%
Posterior fossa	120	82,7
Posterior fossa + intrakraniyal yayılım (posterior fossa dışı)	1	0,7
Posterior fossa + spinal yayılım	20	13,8
SSS'de yaygın tutulum	4	2,8
Toplam	145	100

Analize alınan hastaların tümünde primer tümöre cerrahi rezeksiyon yapılmıştı. Çalışmaya alınan hastalardan 120'sine (%82,7) tanı ve tedavi amacıyla tam

veya tama yakın rezeksiyon, 23'üne (%15,9) kısmi rezeksiyon uygulandığı görüldü. İki (%1,4) hastanın hastane kayıtları ve dosyası üzerinden rezeksiyon derecesi bilgisine ulaşılamadı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. 145 medülloblastom vakasında cerrahi rezeksiyon derecesi

Cerrahi rezeksiyon derecesi	n	%
Tam veya tama yakın	120	82,7
Kısmi	23	15,9
Bilgi yok	2	1,4
Toplam	145	100

Ameliyat sonrası tümör rezidüsü durumu değerlendirildiğinde, hastaların 89'unda (%61,4) rezidü görülmediği, 35'inde (%24,1) minimal rezidü olduğu, bir (%0,7) hastada "gross" rezidü olduğu saptandı. Yirmi (%13,8) hastanın tümör rezidüsü durumu çeşitli nedenlerle görüntüleme yapılamaması sebebiyle değerlendirilemedi. Bu hastalar, tedavi sürecinde yapılan erken değerlendirilmelerinde MRG ile doğrulanmış remisyonları olduğu için çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hastaların ameliyat sonrası tümör rezidüsü durumları Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. 145 medülloblastom vakasında ameliyat sonrası tümör rezidüsü durumları

Ameliyat sonrası rezidü durumu	n	%
Yok	89	61,4
Minimal rezidü	35	24,1
"Gross" rezidü	1	0,7
Bilgi yok	20	13,8
Toplam	145	100

Hastalara uygulanan tedavi yöntemlerine bakıldığında, dört (%2,8) hastaya yaşlarının küçük olması nedeniyle (6, 18, 19, 21 ay) radyoterapi verilmediği, geri kalan

141 hastaya (%97,2) radyoterapi uygulandığı görüldü. Ameliyat sonrası radyoterapiye kadar geçen ortalama süre 59 gün (± 64), ortalama süre 42 gün (8-392) idi.

Hastalar arasında kemoterapi verilmeyen yoktu. Kemoterapi rejimlerinden en sık olarak “sisplatin + etoposid”den oluşan protokolün 124 hastaya (%85,5) verildiği görüldü. Üç hastaya (%2,1) “sisplatin + etoposid + diğer grup kemoterapötikler”i içeren protokoller verildiği, geriye kalan 18 hastanın (%12,4) vinkristin, lomustin, karboplatin, temozolomid gibi farklı ajanları içeren tedavi protokolleri ile tedavi edildiği görüldü. Ameliyat sonrası kemoterapi başlanmasına kadar geçen ortalama süre 59,2 gün (± 43), ortalama süre ise 43 gün (8-218) idi.

İzlem ve sağkalım

Analize alınan 145 hastada ortalama olaysız yaşam süresi 87 ay (9-281) olup 95 hastanın (%65,5) hastalıksız izlemde, sekizinin (%5,5) takipten çıkmış olduğu saptandı. Kırk iki olguda ise (%29) “olay” olarak değerlendirilen “progresif hastalık veya rekürrens geliştiği ya da eksitus oldukları” görüldü. Tüm hastaların olaysız yaşam durumları Tablo 4.4’te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. 145 medülloblastom hastasında olaysız yaşam durumları

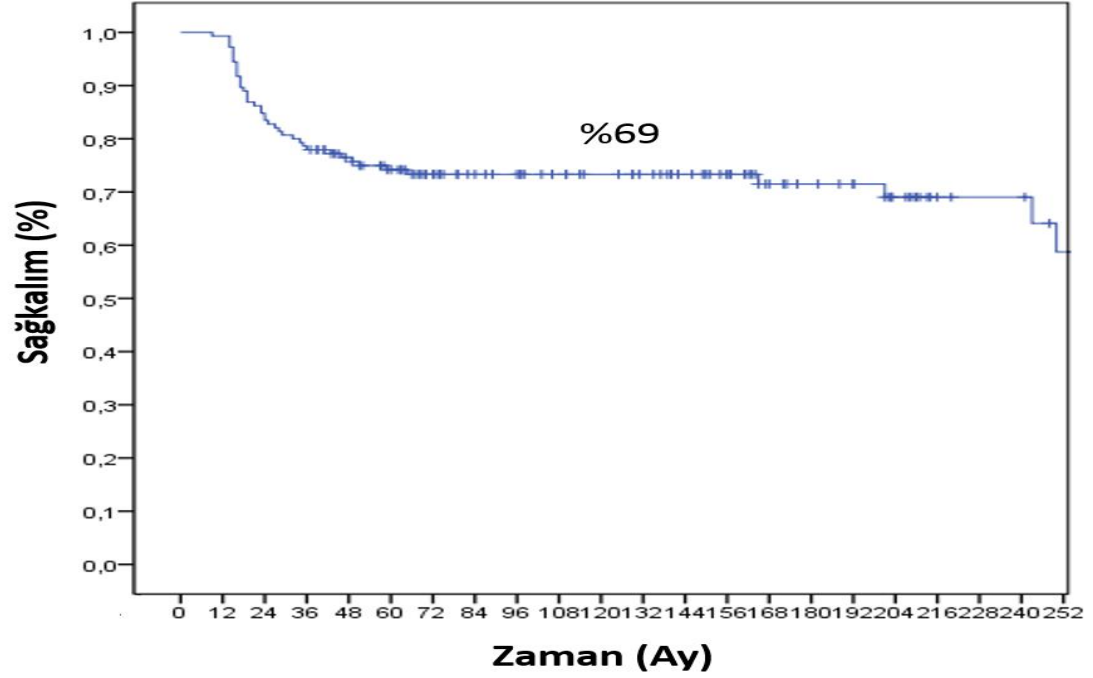
Olaysız yaşam durumu	n	%
Hastalıksız izlemde	95	65,5
Takipten çıkmış	8	5,5
“Olay” gelişmiş*	42	29
Toplam	145	100

*“Olay = progresif hastalık veya rekürrens gelişmiş veya eksitus durumu”

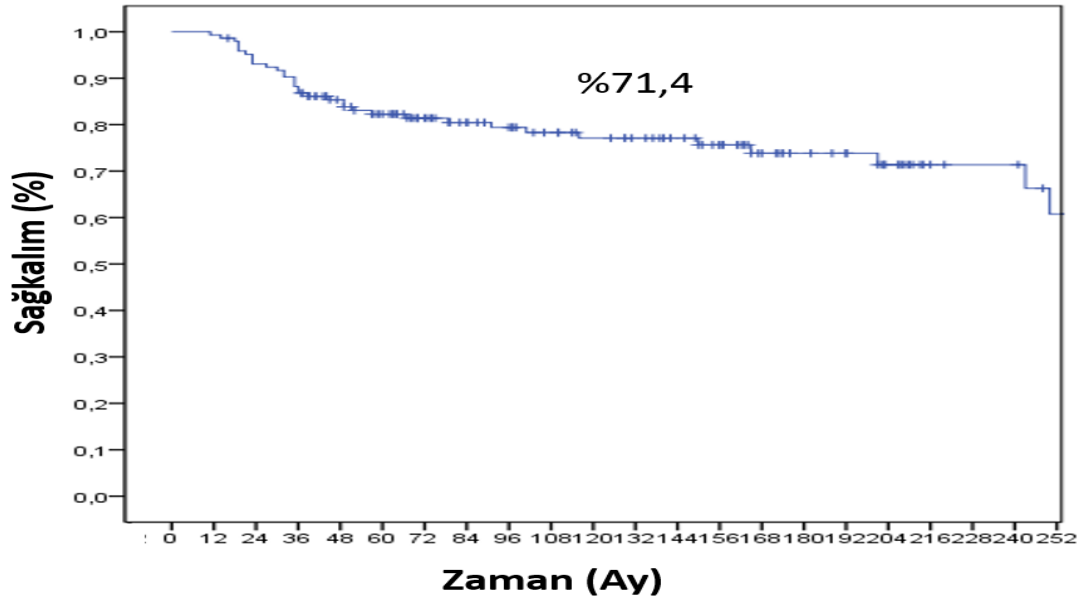
Analize alınan 145 hastanın 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalım hızları sırasıyla %74,2 ve %69 idi (Şekil 4.1).

Yüz kırk beş hastanın genel yaşam durumlarına bakıldığında, hastaların 98’inin (%67,6) hayatta olarak izleminin devam ettiği, 12’sinin (%8,3) takipten çıktığı, 35’inin (%24,1) ise eksitus olduğu görüldü (Tablo 4.5). Hastaların ortalama genel yaşam süresi

98 ay (11-281), 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım hızları ise sırasıyla %81,4 ve %71,4 idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.1. 145 medulloblastom hastasında 10 yıllık olaysız sağkalım



Şekil 4.2. 145 medulloblastom hastasında 10 yıllık genel sağkalım

Tablo 4.5. 145 medülloblastom hastasında analiz zamanındaki genel yaşam durumları

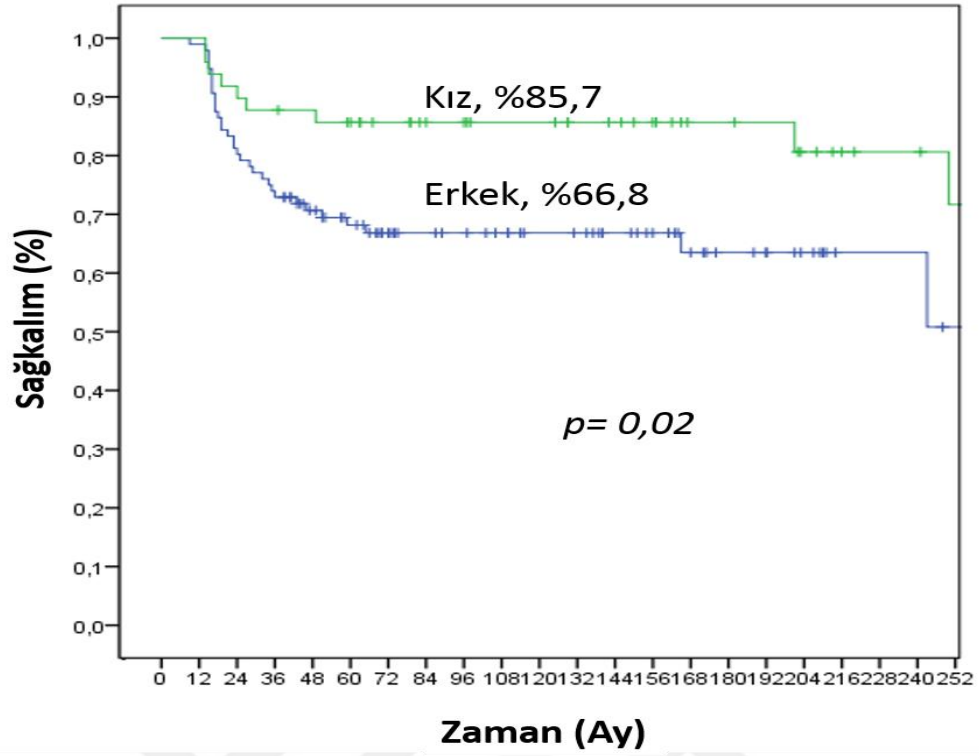
Genel yaşam durumu	n	%
Hayatta, izlemde	98	67,6
Takipten çıkmış	12	8,3
Eksitus	35	24,1
Toplam	145	100

Cinsiyete göre hastaların 5 yıllık olaysız sağkalım hızları erkeklerde %66,8, kızlarda %85,7 ($p=0,02$); beş yıllık genel sağkalım hızları ise erkeklerde %71,7, kızlarda %89,7 ($p=0,03$) idi (Şekil 4.3, 4.4). Olaysız ve genel sağkalım hızları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi.

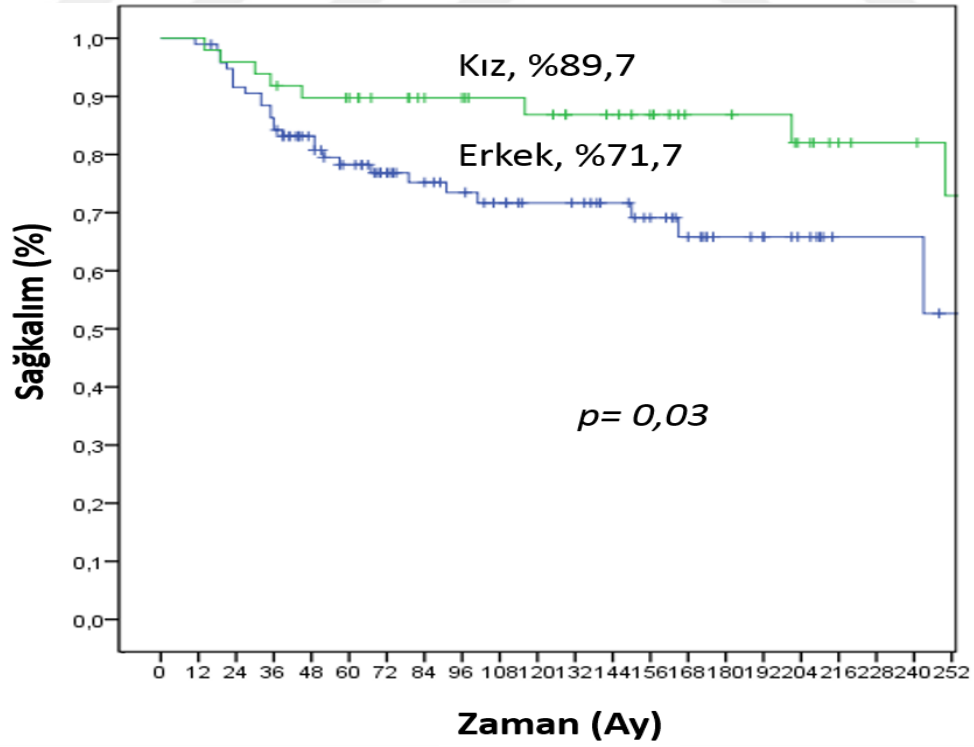
Tanı anında tümörlerin ekilim metastazı durumuna göre 5 yıllık olaysız sağkalım hızları ekilim metastazı olanlarda %46,8, olmayanlarda %79,8 ($p<0,001$) idi. Bu hastaların genel sağkalım hızları ekilim metastazı olanlarda %58,2, olmayanlarda %87,1 idi ($p<0,001$). Aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı idi (Şekil 4.5, 4.6).

Yaş gruplarına göre olaysız sağkalım hızları tanı yaşı <5 yıl olan hastalarda %70,5, ≥ 5 yıl olan hastalarda ise %75,3 idi. Olaysız sağkalım hızları arasında yaş grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,76$).

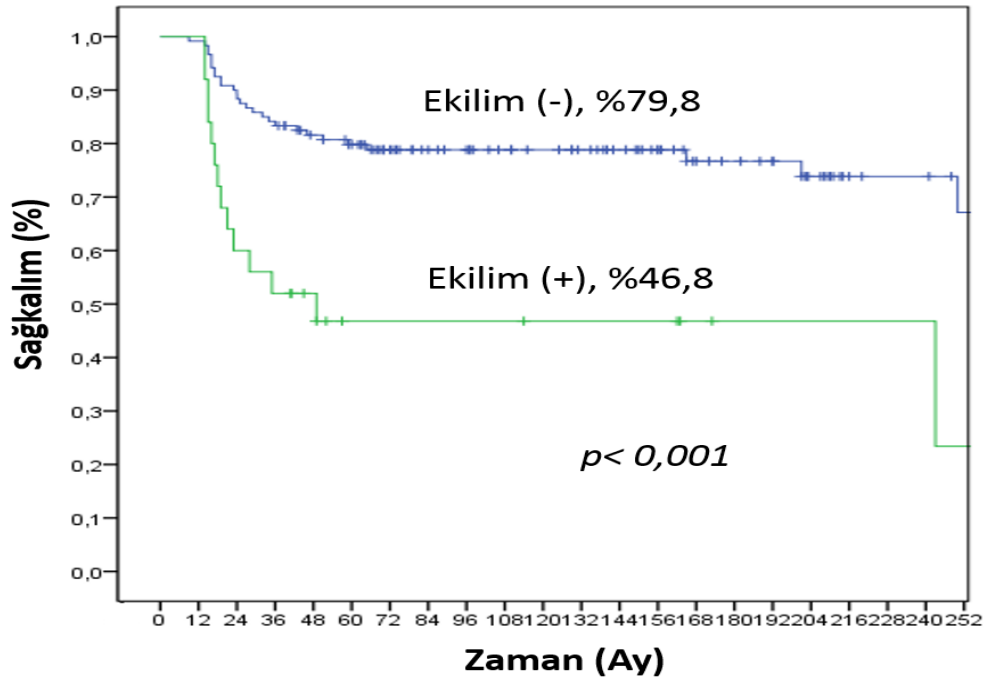
Yaş gruplarına göre genel sağkalım hızları <5 yıl olanlarda %81,8, ≥ 5 yıl olanlarda ise %82,4 idi. Yaş grubuna göre genel sağkalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,43$).



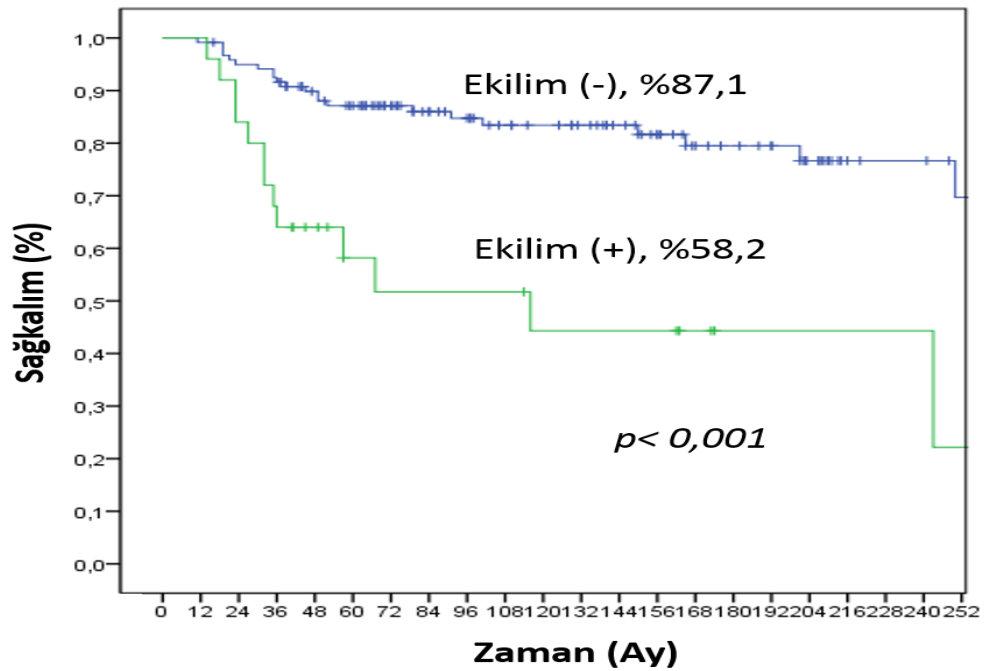
Şekil 4.3. 145 medülloblastom hastasında cinsiyete göre 5 yıllık olaysız sağkalım



Şekil 4.4. 145 medülloblastom hastasında cinsiyete göre 5 yıllık genel sağkalım



Şekil 4.5. 145 medülloblastom hastasında tümörlerin ekilim metastazı durumuna göre 5 yıllık olaysız sağkalım



Şekil 4.6. 145 medülloblastom hastasında tümörlerin ekilim metastazı durumuna göre 5 yıllık genel sağkalım

Hastaların sağkalım hızları **Tablo 4.7’de** özetlenmiştir.

Tablo 4.6. Tüm hastalarda; ayrıca, cinsiyet, yaş grupları ve tanı anında ekilim metastazı varlığına göre olaysız ve genel sağkalım hızları*

	Olaysız sağkalım hızı		Genel sağkalım hızı
Tüm hastalar (n= 145)	%74.2		%81.4
Cinsiyet	n	%	%
Erkek	96	66,8	71,7
Kız	49	85,7	89,7
<i>p</i>		0,02	0,03
Yaş	n	%	%
<5 yıl	34	70,5	81,8
≥5 yıl	111	75,3	82,4
<i>p</i>		0,76	0,43
Ekilim metastazı	n	%	%
Yok	120	79,8	87,1
Var	25	46,8	58,2
<i>p</i>		0,001	0,001

*Tüm hastalar için 10 yıllık, alt gruplar için 5 yıllık

Rekürrensler

Belirtilen süre içerisinde (1995-2016) tedavi ve takip edilen ve analize alınan hastaların 108’inde (%74,5) rekürrens görülmemiş olup 37 (%25,5) hastada rekürrens saptanmıştır. Rekürrens gelişen hastaların 31’i erkek, 6’sı kız idi. Erkek hastalarda

rekürrens gelişme oranı kızlara göre belirgin olarak yüksek idi (erkek 31/96, kız 6/49, $p= 0.01$).

Tanı zamanında yaşı <5 yıl ve ≥ 5 yıl olan hastalarda rekürrens gelişme oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.6$).

Tanı anında ekilim metastazı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla rekürrens geliştiği görüldü (ekilim olanlarda 12/25, olmayanlarda 25/120, $p= 0,005$).

Rekürrenslerin en sık olarak sırasıyla intrakraniyal (posterior fossa dışı) ve spinal alanlarda, posterior fossada, spinal alanlarda, intrakraniyal alanlarda ve SSS'de tüm alanlarda olduğu saptandı. Rekürrens gelişen yerlerin dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.7. İzlemde rekürrens saptanan 37 hastada rekürrens yerleri*

Rekürrens yeri	n	%
İntrakraniyal + spinal	10	27
Posterior fossa	8	21
Spinal	6	16,2
İntrakraniyal	5	13,5
Posterior fossa + intrakraniyal + spinal	4	10,8
Posterior fossa + spinal	2	5,4
Posterior fossa + intrakraniyal	1	2,7
Santral sinir sistemi dışı (kemik)	1	2,7
Toplam	37	100

*İntrakraniyal= posterior fossa dışı

İzlemde rekürrens gelişen 37 hastadan sekizinde rekürrensin, uygulanan cerrahi rezeksiyon sonrası tümörün histopatolojik incelemesi ile, SSS dışı metastazı olan bir hastada kemik biyopsisi örneğinin histopatolojik incelemesi ile, iki hastada ise BOS sitolojisinde malign hücrelerin görülmesi ile doğrulandığı saptandı. Diğer 26 hastada ise rekürrenslere klinik ve radyolojik (MRG) bulgularla tanı konulmuştur.

Otuz yedi hastada rekürrenslerin tanıdan itibaren ortalama 25,9 ay ($\pm 13,6$), ortalanca 21 ayda (9-65) geliştiği görüldü. Tanı sonrası izlem sürelerine bakıldığında, rekürrenslerin hastaların %62'sinde tanı sonrası ilk 2 yıl, %83,8'inde 3 yıl, %97'sinde 5 yıl içinde geliştiği saptandı. En geç rekürrens gelişen hastaya yaşı 184 ay (15,4 yıl) iken tanı konulduğu, tanı anında sadece posterior fossada tutulum olduğu, tanı sonrası takibinin 13. ayında tedavisinin tamamlandığı, tanı sonrası 65. ayda rekürrens geliştiği (CRP süresi 193 ay; $65/193 = 0.33$), tanı sonrası 150. ayda hastalıklı eksitus olduğu görüldü. Bu hastamız, rekürrensin 5 yıl üzerinde gelişmesine rağmen "CRP süresi" içinde ortaya çıkması nedeniyle vurgulanmıştır.

"CRP süresi" içerisinde rekürrens gelişen hastaların onunda (%27,7) tanı yaşı < 5 yıl, 19'unda (%52,7) <8 yıl idi.

Rekürrens gelişen ve hayatta olarak izlenen (ikisi hastalıklı, birisi hastaliksız) üç hastanın "CRP süre"leri sırasıyla 61, 117 ve 53 ay olup rekürrens sonrası sırasıyla 37, 64 ve 207 ay süre izlenmişlerdi. Rekürrens gelişen hastalar arasında hayatta olarak en uzun izlenen hastaya yaşı 44 ay (3,6 yıl) iken tanı konulduğu, tedavi kesimi sonrası takibinin 19. ayında rekürrens geliştiği (CRP süresi 53 ay; $19/53 = 0.35$), tanı sonrası 207 aylık toplam takip süresi sonunda sorunsuz olduğu görüldü.

Geriye kalan 34 hastadan 29'unun hastalıklı, birinin hastaliksız eksitus olduğu, dördünün ise takipten çıkmış olduğu görüldü. Takipsiz olan dört hastadan birisine 41 aylıkken tanı konulduğu, tedavi kesimi sonrası takibinin 35. ayında rekürrens geliştiği (CRP süresi 50 ay; $35/50 = 0,7$), toplam 174 ay takip süresi sonunda hastaliksız iken takipten çıktığı saptandı. Yukarıda vurgulanan iki hasta rekürrens sonrası oldukça uzun yaşam süreleri nedeniyle dikkat çekicidir [Şekil 4.7 (A)].

Tüm hastalarda ortalanca "CRP süresi" 104 ay (15-223) idi. Rekürrens gelişen 37 hastada rekürrens gelişme süreleri tedavi kesimi sonrası en erken 9., en gec 65. ay idi. Rekürrens gelişen hastaların 36'sında rekürrensin hesaplanan "CRP süresi" içerisinde, sadece bir hastada (%2,7) rekürrensin "CRP süresi" sonrası geliştiği görüldü. "CRP süresi" sonrası rekürrens gelişen bu hastanın tanı yaşı 25 ay idi; bu hastada rekürrens "CRP süresi" bitimini izleyen 17. ayda, tanı sonrası takibin ise 51. ayında gelişmiş olup

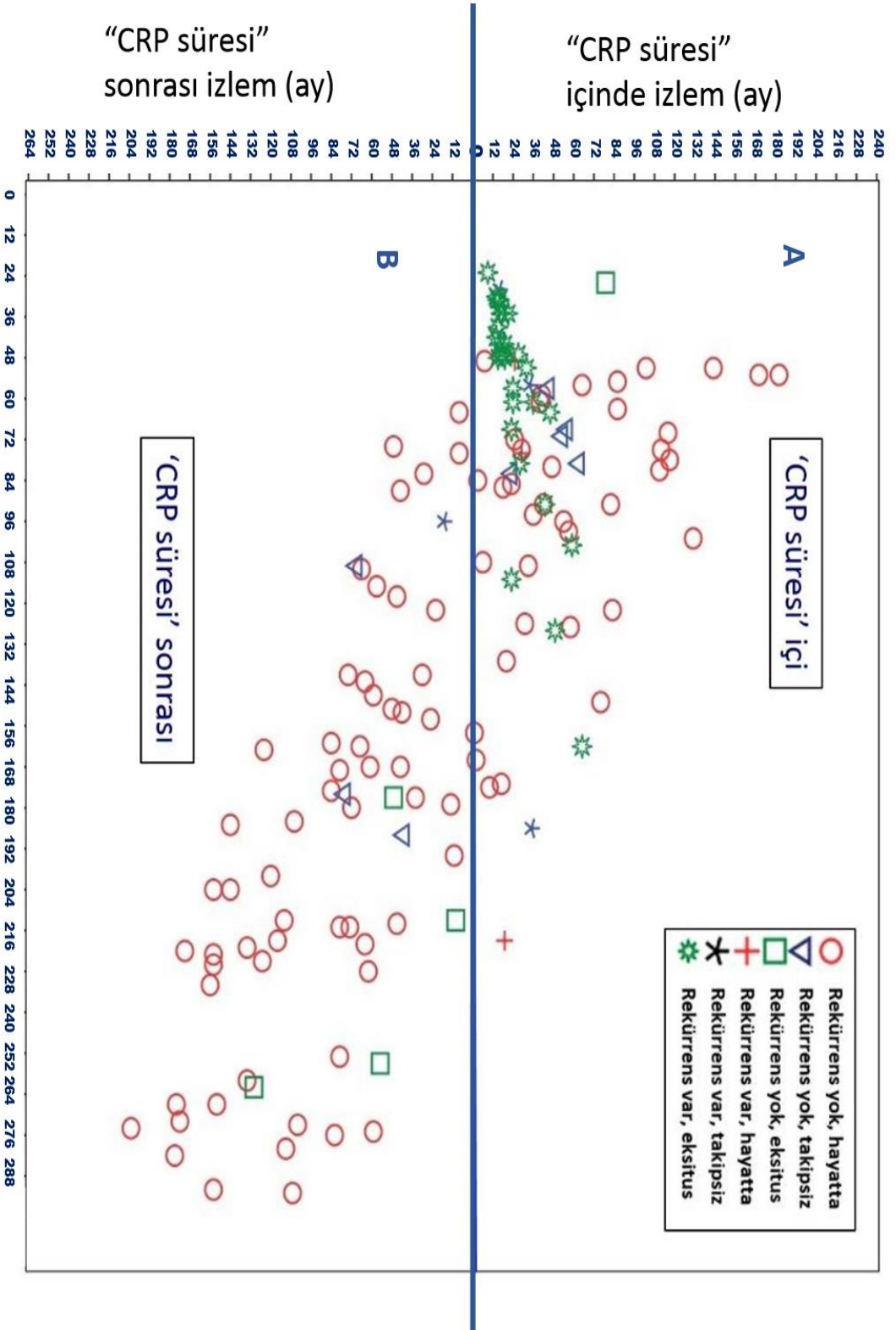
(Şekil 4.8), rekürrens sonrası 33 ay daha takip edildikten sonra takipten çıktığı saptandı [Şekil 4.7(B)].

Rekürrenslerin “CRP süresi” içerisinde geliştiği 36/37 hastada ortalama rekürrens gelişme süresi 20 ay olup 104 ay olan ortalama “CRP süresi”ne oranı 0.2’dir. Rekürrenslerin bu hastalardan 2/36’sında “CRP süresi”nin yarısı ve üzeri zamanda (rekürrens süresi/ “CRP süresi” oranı sırasıyla 0,5 ve 0,7), geri kalan hastalarda ise “CRP süresi”nin yarısına erişmeden geliştiği görüldü.

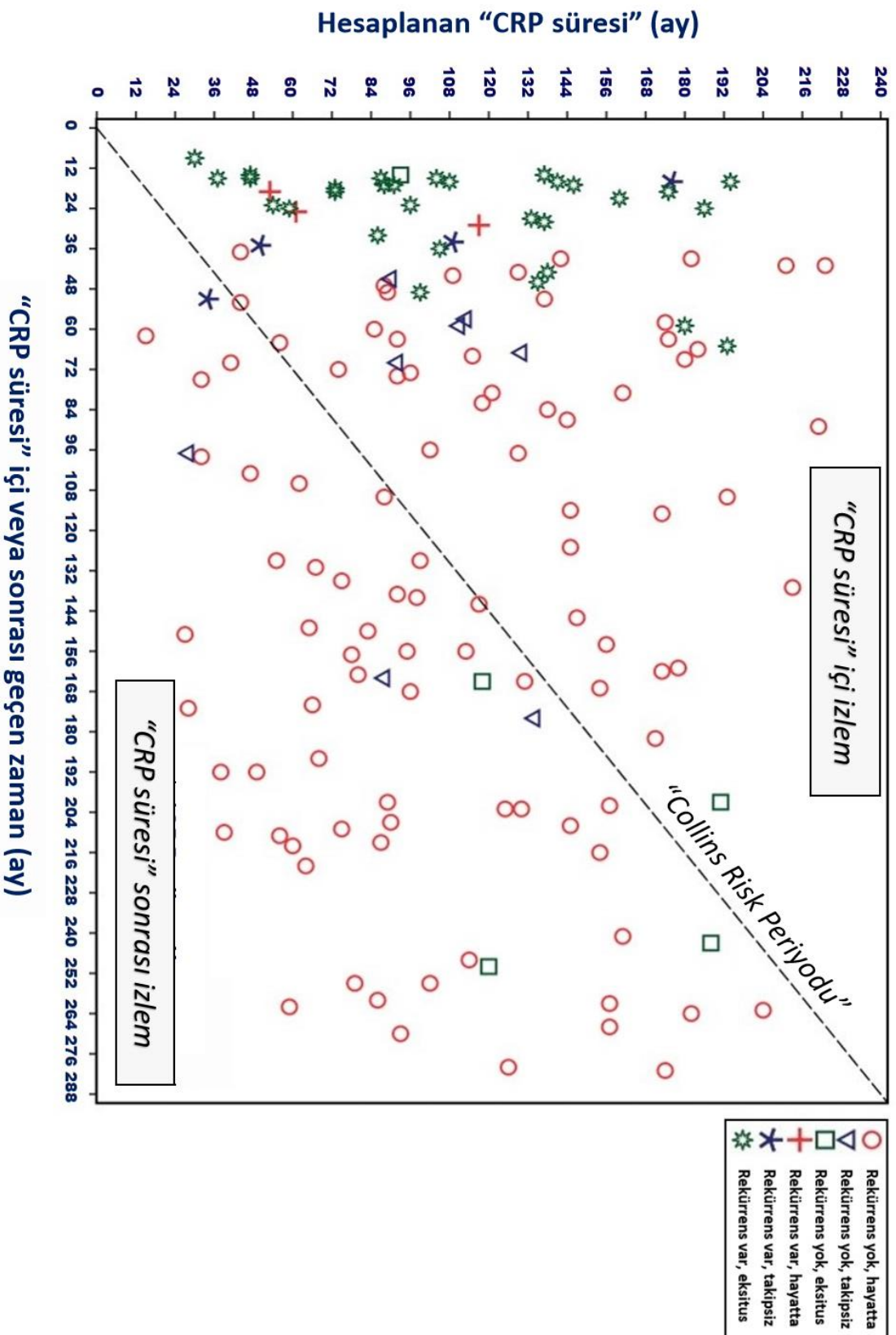
Rekürrens gelişmeyen 108 hastadan “CRP süresi” içinde izlemi yapılan 37/43 hastanın hayatta olduğu, 5/43 hastanın takipten çıktığı, birinin ise eksitus olduğu saptandı [Şekil 4.7(A)].

Rekürrens gelişmeyen ve izlemde “CRP süresi” tamamlanıp ötesinde izlemine devam edilen 65 hastanın “CRP süresi” sonrası ortalama 86 ay ($\pm 50,3$), ortalama 74 ay (8-203) süreyle izlendiği saptandı [Şekil 4.7(B)]. Bu hastaların son durumuna bakıldığında, 58’inin hayatta olduğu, dördünün hastalısız olarak tümör dışı nedenlerle eksitus olduğu, üçünün ise sırasıyla toplam 97, 164, 176 ay izlem sonunda takipten çıktığı görüldü.

Hayatta olarak “CRP süresi” sonrası izlemine devam edilen 58 hastanın ortalama genel yaşam süresinin 185 ay, ortalama “CRP süresi”nin 86 ay olduğu saptandı. Bu hastalardan 43/58’inde ortalama genel yaşam süresinin ortalama “CRP süresi”ne oranı $\geq 1,1$ olup 13/58 hastada ise üçün üzerinde idi.



Şekil 4.7. 145 medüloblastom hastasının “CRP süresi” içinde (çizgi üzeri, A) ve “CRP süresi” dolduktan sonraki izlemlerde son durumları (çizgi altı, B).



Şekil 4.8. 145 medüloblastom hastasının “CRP süresi” içi veya sonrası izlemde son durumları

Çalışmamızda analize alınan 145 hastanın klinik ve patolojik özellikleri toplu olarak Tablo 4.8’de özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Çalışmaya dahil edilen 145 medülloblastom olgusunda klinik ve patolojik özellikler

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	96	66,2
Kız	49	33,8
Yaş grupları (yıl)		
<3	14	9,7
3-4,9	20	13,8
5-9,9	58	40
>10	53	36,6
Tutulum yerleri		
Posterior fossa	120	82,7
Intrakraniyal yayılım	1	0,7
Spinal yayılım	20	13,8
Yaygın tutulum	4	2,8
Cerrahi rezeksiyon		
Tam veya tama yakın	120	82,7
Kısmi	23	15,9
Bilgi yok	2	1,4
Ameliyat sonrası rezidü durumu		
Yok	89	61,4
Minimal	35	24,1
“Gross”	1	0,7
Bilgi yok	20	13,8
Radyoterapi		
Aldı	141	97,2
Almadı	4	2,8
Kemoterapi protokolü		
“Sisplatin + etoposid”	124	85,5
“Sisplatin + etoposid + diğer”*	3	2,1
Diğer**	18	12,4
Rekürrens		
Var	37	25,5
Yok	108	74,5
“Collins Risk Periyodu” içerisinde rekürrens (n= 37)		
Evet	36	97,2
Hayır	1	2,7

*“karboplatin + etoposid” veya temozolomid

**prokarbazin, vinkristin, lomustin

Tablo 4.9’da hastaların “CRP süresi” içinde ve ötesindeki son durumları özetlenmiştir.

Tablo 4.9. Çalışmaya dahil 145 hastanın “CRP süresi” içinde ve ötesinde son durumları (n)

	“CRP” içinde		“CRP” ötesinde		Toplam
	Rekürrens var	Rekürrens yok	Rekürrens var	Rekürrens yok	
Hayatta	3	37	0	58	98
Takipten çıkmış	3	5	1	3	12
Eksitus	30	1	0	4	35

5.TARTIŞMA

Medülloblastom çocukluk çağı SSS tümörlerinin önemli bir grubunu oluşturur. Son yıllarda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi alanındaki gelişmeler sonucunda sağkalım hızlarında belirgin artış sağlanmıştır. Çeşitli serilerde medülloblastom hastalarında 5 yıllık olaysız ve genel sağkalım hızları sırasıyla %50-60 ve %70-80 arasında bildirilmektedir (18, 45).

İki binli yıllara kadar genel olarak medülloblastom hastalarında rekürrens gelişmesi durumunda kür sağlanmasının çok zor olduğu kabul edilmekteydi. Son 20 yılda tedavideki gelişmelerle beraber rekürrens sonrasında, yüksek oranda olmasa da, uzun süreli sağkalım önceki yıllara göre daha fazla bildirilmektedir. Dolayısıyla hastaların yakın takibi ve rekürrenslerin erken tespit edilmesi daha da önem kazanmıştır.

Bu çalışmamıza dahil edilen hastalar demografik ve klinik özellikleri ile bölümümüzün takibinde olan hastalar ve literatür verileriyle uyumludur. Çalışmamızdaki hasta grubunun bu bakımdan hedef hasta grubunu temsil ettiği değerlendirilebilir. Ayrıca hasta grubumuzun 1995-2016 yılları arasında tanı konulan ve standart tedavi yaklaşımları uygulanarak düzenli izlemleri yapılmış hastalardan oluşması elde edilen sonuçların güvenilirliği açısından da önemlidir.

“Collins Risk Periyodu” kavramı 1955 yılında V.P. Collins tarafından ilk kez bildirildikten sonra ilgi uyandırmış ve bu yönde çalışmaların yapılmasına öncü olmuştur. Literatürde medülloblastom hastalarında “Collins Risk Periyodu”nun araştırılması amacıyla yapılan sınırlı sayıda çalışma vardır. Ülkemizde ise bu konuda bildirilmiş çalışma saptanmamıştır. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı 40 yılı aşkın sürede 500’e yakın medülloblastom hastasının takip edildiği önemli bir referans merkezidir ve bu nedenle bu tür bir çalışmanın yapılabilmesi için en uygun merkezlerden biridir.

1995-2016 yılları arasında tanı konulan hastalar, standart tedavi almaları ve en az 3 yıl kadar takip sürelerinin olması nedeniyle çalışma grubu olarak seçilmiştir.

Analize alınan 145 vakanın tanı anında ortalama ve ortanca yaşları 8 yıl civarı olup %10 kadarı 3 yaş altında idi. Bu bulgular medülloblastomun genel literatür

bilgileri ile uyumludur (4, 46). Değerlendirmeye alınan hastaların erkek/kız oranı 1,9 olup literatürde de bu oranlar genelde 1,3-2 arasında bildirilmiştir (47, 48). Çocukluk çağı beyin tümörlerinin çoğunlukla erkek çocuklarda yüksek oranda görülmesi dikkat çekicidir (49). Nedeni tam olarak açıklanamasa da, farklı cinsiyetlerde genetik farklılıklar sonucu tümör gelişiminin etkilenmesinin rolü olduğu tartışılmaktadır.

Bölümümüzden daha önce bildirilen çalışmada incelenen, 1975-2006 yılları arasında tanı konulan hastaların da demografik özellikleri çalışma grubumuz ile benzerdir (2).

Çalışmamızda 145 vakanın tanı anındaki tümör yaygınlığı durumuna bakıldığı zaman primer tümörün en sık sadece posterior fossada yerleşik, ikinci sıklıkla ise posterior fossa ve spinal yayılım şeklinde olduğu görüldü. Bu bulgular literatür sonuçları ile benzer olup, Bouffet ve arkadaşlarının bir çalışmasında %66 hastada tümörün sadece posterior fossada yerleşik olduğu bildirilmiştir (50, 51).

Medülloblastom hastalarının tedavisinde “cerrahi + radyoterapi + kemoterapi” şeklindeki kombine modalite yaklaşımı kabul görmüş olup her bileşenin zamanında ve uygun şekilde yapılması çok önemlidir. İlk başvuruda öncelikli yaklaşım olan cerrahinin en fazla ve güvenli cerrahi rezeksiyon uygulanarak tamamlanması hastaların prognozu ve oluşabilecek yan etkiler açısından önemlidir. Çalışmamızda analize alınan hastaların hepsinde primer tümöre cerrahi rezeksiyon yapılmış olup, büyük çoğunluğuna tam veya tama yakın rezeksiyon uygulandığı görülmüştür. Bu durum medülloblastomdaki genel yaklaşıma uygunluk açısından önem taşımaktadır.

Doksanlı yıllarda rezeksiyon derecesinin hastalarda sağkalım üzerine etkili olmadığı tartışılrsa da çeşitli çalışmalarda rezeksiyon derecesinin cerrah tarafından tanımlanmasının yanlış sonuçlara neden olabileceği öne sürülmüştür. Albright ve ark. medülloblastom hastalarında nörocerrah tarafından belirtilen rezeksiyon derecesi ile sağkalım arasında ilişki olmadığını, sadece ameliyat sonrası tümör rezidü kitlesinin sağkalım üzerinde önemli etkisi olduğunu vurgulamıştır (52). Çalışma hastalarımızın tümör rezeksiyon derecesi bilgisi hem nörocerrah tarafından ameliyat notunda kaydedilmiş, aynı zamanda ameliyat sonrası çekilen MRG ile de çoğunlukla doğrulanmıştır. 2006 yılında yayınlanan 36 medülloblastom hastasının da dahil

olduğu bir çalışmada hasta sayısının az olmasıyla beraber makroskopik olarak tam rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık sağkalımın %80 üzerinde olduğu bildirilmiştir (53). Merkezimizde takip edilen medülloblastom olgularında olaysız ve genel sağkalım hızlarının yıllar içerisinde daha iyiye gitmesinde daha başarılı cerrahi rezeksiyon uygulanmasının rolü tartışmalıdır.

Analize alınan 145 medülloblastom vakasının ameliyat sonrası çoğunlukla tümör rezidüsü olmadığı veya minimal rezidü olduğu görüldü. Üç yaş üstü hastaların risk grubuna göre sınıflandırılmasında tümör rezidüsü durumu önemli parametrelerden biridir. Literatürde yayınlanan çalışmalarda da genellikle metastazi olmayan, üç yaş üzeri, rezidüel kitlesi $< 1,5$ ve $\geq 1,5$ cm² olan hastalarda olaysız sağkalım hızlarında anlamlı fark olduğu saptanmıştır (51, 53).

Radyoterapi medülloblastom hastalarında cerrahi sonrası uygulanan standart tedavi yaklaşımıdır. Analize alınan hasta grubumuz incelendiğinde sadece dördüne (%2,8) primer tedavi yaklaşımı olarak radyoterapi verilmediği görüldü. Literatürdeki genel yaklaşıma paralel olarak hastanemizde de 3 yaş altı hastalara olabildiğince radyoterapi uygulamasından sakınılmakta veya geciktirilmektedir.

Radyoterapinin posterior fossa tümörlerinde rutin kullanımı son 40 yılda giderek yaygınlaşmış ve standart tedavi olarak uygulanması ile sağkalım hızlarında belirgin artış olduğu görülmüştür (54). 1980'li yıllarda radyoterapi dozlarının da aynı şekilde sağkalım üzerine etkili olduğu, farklı dozda ışınlanan hastalarda sağkalım hızları ve rekürrens oranları arasında belirgin fark olduğu ortaya konulmuştur (55, 56). Çalışmamızdaki hastaların hemen hepsine uygun doz ve planlamalarla radyoterapi uygulamalarının yapılmış olması hasta grubumuzun standart tedavi yaklaşımları açısından uygun ve önemlidir.

Çalışmamızdaki hastalarda ameliyat sonrası radyoterapiye kadar geçen ortalama sürenin 42 gün olması ve bu sürenin en fazla 392 güne kadar uzaması yaşı küçük olan hastaların radyoterapisinin 3 yaşından sonrasına ertelenme çabasına veya hastalarda oluşan çeşitli komplikasyonlar ile yaşanan gecikmelere bağlı olarak değerlendirilmiştir. Abacıoğlu ve ark. tarafından Marmara Üniversitesinden 2002'de bildirilen erişkin medülloblastom hastalarından oluşan hasta grubunda

radoterapinin cerrahiden sonraki <3 hafta, 3-6 hafta ve >6 hafta süre içinde uygulanması durumlarında 5 yıllık olaysız sağkalım hızlarının sırasıyla %0, %85 ve %75 olarak saptanmıştır (57). 2018 yılında Chin ve arkadaşları tarafından, retrospektif olarak düzenledikleri çalışma sonucunda ameliyat sonrası <3 hafta içinde radyoterapiye başlanan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım hızının daha düşük olduğu, 4 hafta üzerinde radyoterapi başlanan hastalarda ise yaş grupları arasında genel sağkalım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı gösterilmiştir. Makalede Abacıoğlu'nun çalışması ile bu yönde yayınlanan 4 çalışma daha vurgulanmıştır (58). Sonuç olarak hastalarda radyoterapiye kadar geçen sürenin uzun olmasının sağkalım üzerine anlamlı bir olumsuz etkisi olmadığı kabul edilirse, radyoterapi uygulanan hastalarımızın hemen hepsinin uygun şekilde tedavi edildiği düşünülebilir.

Medülloblastom hastalarının sağkalım hızları önceki yıllarla kıyaslandığında son 30-40 yılda belirgin olarak artmıştır. Tedaviye kemoterapi ajanlarının eklenmesinin bunun üzerine etkisi büyüktür. Yapılan çalışmalarla da kemoterapi verilen hastaların sağkalım hızlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (59). Analize alınan hastalarımız arasında kemoterapi verilmeyen hasta yoktu.

Tedavide kullanılan kemoterapi ajanlarıyla ilgili çok sayıda çalışma mevcuttur. Bölümümüzde medülloblastom hastalarında 1996 yılına kadar ağırlıklı olarak "lomustin (CCNU) + vinkristin + prednizolon" içerikli tedavi uygulanmakta olup, sonraki yıllarda "sisplatin + etoposid" içerikli protokol kullanımına başlanmıştır. 2008 yılında bildirilen ve merkezimizde 32 yılda tanı konulan medülloblastom vakalarını inceleyen çalışmada CCNU içeren protokol ile "sisplatin + etoposid" içeren protokolün uygulandığı hastaların genel sağkalım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (2). Çalışmamız 1995-2016 yıllarında tanı konulan medülloblastom hastalarını kapsamaktadır. Bu nedenle hastaların aldıkları kemoterapi protokollerine bakıldığı zaman %85 kadarını "sisplatin + etoposid"den oluşan protokol ile, %2,1'inin "sisplatin + etoposid + diğer grup kemoterapi ajanları", %12,4'ünün vinkristin, lomustin, karboplatin, temozolomid gibi farklı ajanları içeren protokollerle tedavi edildiği görüldü.

Standart risk grubu medülloblastom hastalarında kemoterapi kullanımı ile son 20 yılda sağkalım hızları belirgin olarak artarak %80'leri bulmuş olup, iki-dört ilaçlı protokollerin kullanımı bu grup için yeterli görülmektedir. Yüksek risk grubu ve 3 yaş altı hastalarda kemoterapinin etkin kullanımına rağmen halen aynı derecede başarı yakalanamamıştır. Merkezimizde yüksek risk grubu hastalarında da aynı tedavi yaklaşımı uygulanmakta olup tedavi altında progresyon durumunda protokol değişimine gidilmektedir. İnfantlarda ameliyat sonrası öncelikle çoğu hastada kemoterapi tedavisi başlanmaktadır. Kalifa ve ark. infantlarda beyin tümörlerinde tedavi ile ilgili çalışmaları değerlendirmiş ve medülloblastom vakalarında genel sağkalım hızlarının düşük olmasına karşın "gross" total rezeksiyon yapılması ve tanıda metastaz olmamasının prognozu iyi yönde etkileyen faktörler olduğunu, bu hastalarda radyoterapinin kemoterapiyi izleyecek şekilde 3 yaşından sonrasına ertelenmesinin genel sağkalımda belirgin fark oluşturmadığını bildirmiştir (60).

Analize alınan hastalarımızın ortanca genel yaşam süresi yaklaşık 100 ay olup (en fazla 280 ay) çalışmanın amacı ve sonuçları açısından yeterli ve önemli bir süre olarak değerlendirilebilir. Bu kadar uzun süreli izlemde hastalardan %92'sinin takipte ve son durumlarının biliniyor olması çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliği açısından önemlidir. Hastalarımızın 10 yıllık olaysız ve genel sağkalım hızları genel olarak literatürdeki verileri yansıtmaktadır (18, 45). Sabel ve ark. 2016 yılında Avrupa'dan çok merkezli bir çalışmada medülloblastom hastaları için 10 yıllık olaysız ve genel sağkalım hızlarını %76 ve % 78 olarak bildirmiştir (17). Bölümümüzden 2008 yılında bildirilen, 1975-2006 arasında tanı konulup izlenen 203 olguda ortalama 8 yıllık izlemde olaysız sağkalım hızı %41,9, genel sağkalım hızı ise %43,1 olarak saptanmış olup bu çalışmamızda incelenen 1995 sonrası olgulara göre oldukça düşüktür (2). Sağkalım hızlarındaki artışta, çalışmamıza planlı ve düzenli tedavi alan ve takibi yapılan hastaların dahil edilmesinin katkısı önemli olsa da, son 25-30 yılda tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle de ilişkili olduğu düşünülebilir.

Çalışma hastalarımızda cinsiyete göre 5 yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım hızları arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Son 50 yılda McFarland 1360, Weil ve ark. 109, Tulla ve ark. 1420 medülloblastom olgusunu içeren çalışmalarında

erkeklerde sağkalım hızlarının belirgin olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir (48, 61, 62). Curran ve ark.'nın 2009 yılı çalışmasında sadece 3 yaş üzerindeki hastalarda erkeklerle kızların sağkalım hızları arasında fark olduğu saptanmıştır (63). Daha önce bölümümüzden yapılan çalışmada da erkeklerde sağkalım hızlarının kızlara göre düşük olması dikkat çekici olmuştur (2). Cinsiyete göre gözlenen bu farkın nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber östrojen hormon reseptörleri ile ilişkisinin olduğu yönünde çalışmalar bildirilmiştir (64).

Tanı anında ekilim metastazının olması kötü risk faktörü olup sağkalım hızlarını etkilemektedir (65). Çalışmamızda tanı anında ekilim metastazı olanların 5 yıllık olaysız ve genel sağkalım hızları (%46,8 ve %58,2) ekilim metastazı olmayanlara göre (%79,8 ve %87,1) belirgin düşük saptandı. Zeltzer ve ark. medülloblastom hastalarında Chang evrelemesine göre tanı anında M0, M1 ve M2 olan hastaların olaysız sağkalım hızlarını sırasıyla %70, %57 ve %40 olarak bildirmiştir (51). Sanders ve ark. tüm yaş grupları için ekilim metastazı olmayanlarda genel sağkalım hızını %84,4, ekilim metastazı olanlarda %59,8 olarak bildirmiştir (66).

Çalışmamızda 5 yaş altı ve üzeri hastalarda sağkalım hızları arasında fark saptanmadı. Literatürde Bleil ve ark. tarafından bildirilen bir çalışmada da 3 yaş altı ve üzeri hastalarda olaysız ve genel sağkalım hızları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (67).

Ortalama olaysız izlem süresi 90 ay olan hasta grubumuzun %26'sında rekürrens saptanmıştır. Daha önce bölümümüzden bildirilen bir çalışmada da medülloblastom hastalarında rekürrens oranı yaklaşık %32 civarında saptanmıştır (14). Son yıllarda rekürrens oranlarının daha düşük bildirilmesinde tedavi yaklaşımlarında sağlanan gelişmelerin rolü olduğu değerlendirilebilir.

Çalışmaya alınan hastaların tanı konulup takiplerinin yapıldığı süreler içerisinde başlangıç ve izleyen beyin ve spinal görüntülemeleri ağırlıklı olarak MRG ile yapılmıştır. Medülloblastom hastalarında rekürrens saptanması açısından rutin takip SSS görüntüleme incelemelerinin yeri literatürde tartışmalıdır (14).

Çalışmamızda rekürrensler erkek hastalarda daha yüksek oranda görüldü. Daha önce Çin'den bildirilen tek merkezli bir çalışmada da aynı şekilde erkek/kadın

rekürrens gelişme oranı 2,1:1 olarak bildirilmiştir (68). Cinsiyete göre fark bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (69). Bunun nedeni tam olarak bilinmese de ilerleyen zamanlarda yapılan çalışmalarla açıklığa kavuşabilir.

Çalışmamızda tanı anında yaşa göre rekürrens saptanma oranlarında fark görülmedi. Genel olarak literatürde 3 yaş altı hastaların prognozunun kötü olarak bildirilmesi nedeniyle rekürrenslerin daha fazla bu yaş grubunda geliştiği bilinmektedir (70). Çalışma grubumuzda alt gruplardaki hasta sayısının az olması nedeniyle bu konuda ayrıntılı inceleme yapılamadı.

Tanı anında ekilim metastazı olan hastalarımızda daha fazla rekürrens geliştiği görüldü. Standart risk grubu hastaları için tanıda metastaz durumunun kötü prognoz göstergesi olduğu literatürde de bildirilen bir durumdur (71).

Çalışmamızda rekürrenslerin posterior fossada daha fazla oranda (%21) geliştiği görüldü. Literatürdeki çalışmalarda da rekürrensler posterior fossada daha fazla gözlemlense de, bazı çalışmalarda metastatik rekürrensler daha fazla bildirilmiştir (yaklaşık %85) (68, 69, 72). Posterior fossada primer tümör sahasında rekürrens gelişen vakalarda 5 yıllık sağkalım hızlarının diğer rekürrens yerlerine göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (73).

Çalışmamızda rekürrens gelişen vakalardan sadece 11'inde rekürrens tanısı histopatolojik olarak doğrulanmış, diğer hastalarda ise MRG ile tanımlanmış idi. Bu durum cerrahların yaygın tutulum olması halinde ameliyat dışı tedavi seçenekleri önermesine ve sadece şüpheli durumlarda biyopsi uygulanmasına gidilmesine bağlı olarak değerlendirilebilir. Hastanemiz radyoloji bölümünün bu konudaki tecrübesi de rekürrenslerin tesbit edilmesinde görüntülemelerin öne çıkmasında önemli bir etkindir.

Çalışmamızda rekürrens gelişen hastalarda, tanıdan itibaren rekürrens gelişme süresi ortalama 26 ay (2,2 yıl) olarak saptandı. Literatürde de rekürrenslerin gelişme süresi genelde ortalama iki yıl olarak bildirilmiştir (68, 72). Bazı çalışmalarda daha sık aralıklı görüntülemelerle takip sonucunda bu süre daha kısa olup ortalama 16 ay olarak gösterilmiştir (74). Hastalarımızın %84'ünde tanı sonrası izlemlerinde rekürrenslerin ilk 3 yıl içerisinde geliştiği görülmüş olup verilerimiz literatür bilgileri

ile benzerdir (32). Medülloblastomda tedavi kesimi sonrası 5 yıl üzerinde de rekürrenslerin görülebileceği yanında çok nadiren 20 yıla kadar geç gelişen rekürrensler de bildirilmiştir (17, 35, 73, 75). Bu çalışmamızda sadece bir hastada rekürrens 5 yıl üzerinde 65. ayda saptanmış idi. Bölümümüzden 2002 yılında bildirilen çalışmada da medülloblastom hastalarında görülen 31/95 rekürrensin hepsi ilk dört yıl içinde saptanmıştır (14).

Rekürrens gelişen vakalardan üçünün hayatta olması ve bu hastalardan tanı sonrası izlemde birinin 207, diğerinin 174 ay kadar uzun yaşam sürelerine sahip olması önemlidir. İkibinli yıllara kadar medülloblastom hastalarında rekürrens durumunda uzun süreli tümör kontrolünün tekrar sağlanmasının çok zor olduğu ve bu olguların nerdeyse tümünün kaybedildiği bildirilmekte idi (18, 29). Günümüzde, cerrahi uygulamalar, kemoterapi protokollerindeki değişiklikler ve radyoterapi alanındaki gelişmeler sonucunda rekürrens durumlarında da, yüksek oranda olmasa da, remisyon sağlanabilmesi mümkün olabilmektedir (32, 36, 37).

Çalışmamızın birincil amacı rekürrens gelişen hastaların “CRP süresi”ne göre değerlendirilmesi olup ortalanca 100 aya yakın izlem süresi olan hasta grubumuzun ortalanca “CRP süresi” 104 ay olarak saptandı. Bu süre, “Collins Kuralı” kavramının hastalarımızda değerlendirilmesi için yeteri kadar uzun ve 145 olan hasta sayımız içinden sadece 12’sinin son durumlarının bilinmiyor olması da verilerimizin değeri açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda rekürrens gelişen 37 hastadan sadece birinde (%2,7) rekürrens, “Collins Kuralı” istisnası olarak, “CRP süresi” ötesinde gelişmiştir. Diğer 36 hastada (%97,3) rekürrensler “Collins Kuralı” ile uyumlu olarak “CRP süresi” dahilinde gelişmiştir. “CRP süresi” içerisinde rekürrens gelişen vakaların rekürrenslerinin çoğunlukla “CRP süresi”nin yarısına ulaşmadan geliştiği de dikkat çekicidir.

Literatürde genel olarak medülloblastom hastalarında rekürrenslerin tanı sonrası ilk 5 yıl içerisinde geliştiği bilgisi yaygındır (71, 76). Rekürrens gelişen vakalarımızdan sadece birinde 5 yıl ötesinde (65. ay) rekürrens gelişmesine karşın bu hasta “CRP süresi”nin %35’ini (65/193 ay) tamamlamış olup riskli dönem içinde izlenmekte idi. Bu hastanın ilk tanı yaşı 15 yıl olup Collins hipotezine göre tümör

büyüme hızının yavaş olması nedeniyle geç rekürrensin gelişmesi de beklenen bir durum olarak değerlendirilebilir.

Bu konuda yaşı büyük hastalarda çalışma yapılması zor olsa da kanser hastalarında tedavi bitiminden sonra uzun dönem kontrol ve takiplere devam edilmesinin gerekli olduğunun önemi ortaya çıkmaktadır. Yaşı büyük hastalarda rekürrenslerin geç gelişmesi, Collins ve sonrasında da Knox'un da açıklamaları temelinde tümör büyüme hızının yavaş olmasıyla açıklanabilir.

Brown ve ark. bir yayınlarında medülloblastom hastalarında "CRP süresi" ötesinde <4 rekürrens olduğunu bildirmiştir. Bu istisna vakalarda tanı yaşının ortalama $2,15 \pm 1,95$ yıl olduğu ve hastalardan sadece birine kemoterapi verildiği, diğer birine radyoterapi uygulandığı, üçüne total rezeksiyon, diğerlerine ise kısmi rezeksiyon uygulandığı vurgulanmıştır (31). Sonuç olarak istisna olan hastalarda rekürrens süresinin "Collins Kuralı"na uymamasının vakaların optimum tedavi almamaları ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Sure ve ark. 1996 yılında tek merkezde takip edilen 66 medülloblastom hastasından üçünün tanı konulduktan sonra ilk 6 ay içinde eksitus olduğunu, sekizinin "CRP süresi"ni rekürrens gelişmeden tamamladığını, 35 hastada "CRP süresi" içerisinde rekürrens geliştiğini, 20 hastanın ise "CRP süresi" içerisinde takiplerinin devam ettiğini bildirmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde rekürrensler "Collins Kuralı" ile uyumlu olarak gelişmiş, üçünde ikincil kanser geliştiği görülmüştür. Sonuç olarak, rekürrens riskinin "CRP süresi" içerisinde daha yüksek olduğunu ve bunun prognoz açısından önemli olduğunu, ancak literatürde "CRP süresi" ötesinde de gelişen rekürrens vakaları olduğu için bu kavramın kür göstergesi olarak kullanılamayacağını yorumlamışlardır (32). Bu çalışmada incelenen hastaların ortalama tanı yaşı 14 yıl olup (0-47 yıl) erişkin hastaları da içermesi yanında ortalama takip süresinin 55 ay, en uzun takip süresinin ise 184 ay olması nedeniyle, "Collins Kuralı" kavramının değerlendirilmesi için önemli bir çalışma olarak değerlendirilebilir. Çalışmada da vurgulandığı üzere, erişkin hastaların belirtilen risk süresini tamamlayamayacakları varsayıldığı için bu kavramın sadece çocuklarda yararlı olabileceği düşünülebilir.

Bu konudaki literatür taramalarında en son 2009 yılında yayınlanan Paulino'nun çalışması bulunmuştur. Elli dokuz medülloblastom vakasının da dahil edildiği çocukluk çağıının sık görülen embriyonal tümörleri için "CRP süresi" kavramının geçerliliğinin incelenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada medülloblastom hastaları için "Collins Kuralı"na uymayan hasta olmadığı bildirilmiştir (33).

Çalışmamızda "CRP süresi" ötesinde rekürrens gelişen ve "Collins Kuralı" istisnası olan tek vakaya 2 yıl 1 aylıkken tanı konulduğu, tanıda tutulumun sadece posterior fossada olduğu, "gross total" rezeksiyon sonrası rezidü olmadığı, CCNU içeren kemoterapi protokolü uygulandığı, ameliyat sonrası 35. günde, yaşının küçük olması gözetilerek radyoterapinin sadece kraniyal bölgeye yönelik verildiği ve spinal bölgeye yönelik tedavi verilmediği görüldü. Takibinin 12. ayında tedavisi tamamlanan hastada tanı sonrası 51. ayda (tedavi kesiminden 38 ay, "CRP süresi" bitiminden 17 ay sonra) spinal bölgede rekürrens geliştiği saptandı. Hastadaki rekürrensin spinal bölgede olması ve bu alana radyoterapi verilmemiş olması; gelişen rekürrensin gerçekten "Collins Kuralı"nın istisnası mı olduğu yoksa radyoterapinin spinal sahaya verilememesinden dolayı gelişen bir sonuç mu olduğu tartışmalı olarak değerlendirilmiştir. Hastamızdaki rekürrens histopatolojik olarak doğrulanmamış olsa da "CRP süresi" bitimini izleyen iki yıl içerisinde gelişmiş olması nedeniyle radyoterapiye ikincil tümörden ziyade rezidü kalan mikroskobik tümörden tekrar tümör gelişimi olarak değerlendirilebilir.

Literatürde yayınlanan ve "Collins Kuralı" istisnası vakaları bildiren yayınlardan, Paulino'nun çalışmasında 3 istisna vakasının 2 yaş altında olduğu vurgulanmış ve bu durumu açıklayacak bir neden belirtilmemekle beraber 2 yaş altındaki hastalar için bu kavramın geçersiz olabileceğine dikkat çekilmiştir (33). Benzer şekilde Brown ve ark. çalışmasında da istisna vakalar 3 yaş altı hastalardır. Optimum tedavi almamakla beraber bu hastalar için de rekürrenslerin "CRP süresi" ötesinde gelişmelerinin bir açıklaması yapılamamıştır.

Genellikle 2 yaş altındaki hastaların prognozunun kötü olduğu düşünülürse, çalışmamızdaki tek istisna hastamızda diğer tedavi bileşenlerinin zamanında ve uygun şekilde uygulanmış olmasının rekürrens gelişmesini sadece geciktirdiği, spinal alanın

ışınlanmamış olmasının da bu bölgeden rekürrens gelişmesi için zemin yarattığı öne sürülebilir.

King ve ark. tarafından literatürde ilk kez 1975 yılında medülloblastom vakalarında “CRP süresi” ötesinde gelişen üç rekürrens vakası bildirilmiştir. Kemoterapinin medülloblastom hastalarında rutin kullanıma girmediği yıllarda takip edilen iki vakalarında sadece cerrahi ve radyoterapi uygulandığı, rekürrens gelişen iki hastanın da 6 yaş altında olduğuna dikkat çekilmiştir (77).

Literatürde medülloblastom tanısı konulduktan 10 yıl sonra gelişen, glioblastoma multiforme ve astrositom olarak ikincil tümör vakaları da tanımlanmıştır (78, 79). Bu tümörlerin medülloblastomun tekrar farklılaşması sonucu veya radyoterapiye ikincil olarak geliştiği tartışmalıdır. Uzun dönem sonra saptanan tümörlerin radyoterapiye ikincil gelişmiş olması daha olası olarak değerlendirilmektedir.

1988 yılında Lefkowitz ve ark. PNET/medülloblastom hastalarından oluşan çalışmalarında 7 geç rekürrens vakası olduğunu bildirmiştir. Bu rekürrensler arasında üçünün “CRP süresi” ötesinde geliştiği, ikisinin belirtilen süre bitimi sonrası ilk iki yıl içerisinde, birinin ise 2 yıl 3 ay içerisinde geliştiği ve histolojik olarak glial tümör de içerdiği görülmüştür (80).

Literatürde yayınlanan rekürrens gelişmiş vakaların az kısmında rekürrens yeri tanı zamanı ile aynı olup aynı histolojik özellikleri paylaşmaktadır. Brown kendi çalışmasında 1995 yılına kadar yayınlanan 22 “Collins Kuralı” istisnası medülloblastom vakasından sadece 4’ünün ilk tanı zamanı ile aynı histopatolojik özellikleri taşıdığını bildirmiştir. “CRP süresi” ötesinde rekürrens gelişen vakaların hepsinin 6 yaş altında olduğu ayrıca vurgulanmıştır. Sonuç olarak “Collins Kuralı” kavramının sağkalım ve rekürrens öngörüsünde önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir (31).

Nishio ve ark. 1997 yılı çalışmalarında 63 medülloblastom hastası arasından sadece üçünde rekürrensin belirtilen risk süresi ötesinde olduğunu bildirmiştir. Bu üç hastadan ikisinin tanı zamanında bir yaş altında olduğuna özellikle dikkat çekilerek diğer hastanın yaşının 7 yıl olduğu, “Collins Kuralı” kavramının 8-12 yaş arasındaki

hastalar için daha iyi bir prognoz göstergesi olabileceği, yine de bu hastalarda uzun dönem takiplerin önemli olduğu vurgulanmıştır (81).

Diğer geç medülloblastom rekürrensi vakalarını bildiren çalışmalardan birisinde Amagasaki ve ark. 19 yıl sonra rekürrens gelişen ve histolojik olarak tanısı doğrulanan bir vaka yayınlanmıştır. Bu vaka bildiriminde, bu kadar uzun süre sonra gelişen rekürren tümörün radyoterapiye ikincil olabileceği veya radyoterapi ile baskılanmış tümörün uzun süre sonra tekrar büyüme yapabileceği yanında, tümör çevresindeki hücrelerin tedaviye bağlı değişime uğraması sonucunda uzun yıllar sonra tekrar medülloblastom gelişimine neden olabileceği fikirleri tartışılmıştır. Sonuç olarak, rekürrens nedeni açıklanamasa da tümör hastalarında uzun dönem takiplerinin 10 yıl üzerinde de devam etmesi gerektiği, risk periyodu kavramının yakın takip açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (34).

Bir diğer yayında bildirilen, aynı lokalizasyonda geç rekürrens gelişen ve histolojik olarak tanısı doğrulanan hastanın tanı anında yaşının <3 yıl olması ve sadece “gross total” rezeksiyon ve radyoterapi şeklinde tedavi edilmiş olup kemoterapi verilmemiş olması dikkat çekicidir. Sonuç olarak, medülloblastom hastaları için uzun yıllar sonra bile kür kavramının ihtiyatla kullanılması gerektiği tekrar vurgulanmıştır (35).

Her ne kadar çoğu çalışmada “Collins Risk Periyodu” tanımlamasının erişkin hastalar için uygun olmadığı öne sürülse de, bu konu halen tartışmalıdır. Cieslak ve ark. tarafından medülloblastomda geç rekürrens olarak yayınlanan bir erişkin vakada tanıdan 23 yıl sonra yeni tümör geliştiği bildirilmiştir. Bu hastanın tanı anında 24 yaşında olduğu ve rekürrensin de aslında “CRP süresi” içerisinde geliştiği görülmektedir (36). Lopez ve ark. tarafından erişkin bir hastada bildirilen bir yayında da tanıdan 17 yıl sonra rekürrens gelişmesine rağmen rekürrensin aslında “CRP süresi” içerisinde olduğu görülmektedir (37). Her iki vakada da rekürrens sonrası tedaviyle tam remisyon sağlanmış olup rekürrens durumunda da tedaviyle tümörün kontrol altına alınabileceği vurgulanmıştır. Erişkinlerde medülloblastomda rekürrenslerin genellikle tanı sonrası ilk iki yıl içerisinde geliştiği öne sürülse de bu hastalar için de “Collins Kuralı” açısından değerlendirme ve izlem önemli olabilir.

Kanserlerde tanı konulduğu zaman tümörün yarı ömrüne ulaşmış olduğu düşünülmektedir. Tümörün 35-40 kez ikilenme gerçekleşerek tanı konulacak boyutlara ulaştığı öne sürülmektedir. Genelde tümör tanı konulacak boyutlara ulaşmadan önce yayılımın gerçekleşmiş olabileceği ileri sürülmüştür. Bazı kanser türlerinde geç rekürrenslerin tümörün yavaş büyüme hızına bağlı olarak geliştiği düşünülecek olursa, tüm kanser türleri için 5 yıllık sağkalım hızı kavramının genel bir kür tanımlaması olarak değerlendirilmesinin hatalı sonuçlara neden olabileceği düşünülebilir. “Tümör hacminin ikiye katlanma süresi” bilinen tümörlerde, bu hastalarda rekürrens için risk periyodu hesaplanması sonucunda tedavi sonuçları ve takip yaklaşımlarının değerlendirilmesi doğru olacaktır (41).

Çalışmamızdaki hastalardan rekürrens gelişmeyen 37’sinin çalışma anında hayatta ve “CRP süresi” içerisinde izlemde olduğu görüldü. Bu hastaların rekürrens için halen riskli olduğunun kabul edilmesi ve izlemlerine “CRP süresi” içinde yakın aralıklarla, sonrasında da düzenli olarak devam edilmesi gerekir. “CRP süresi”ni rekürrens gelişmeden tamamlayan hastalarımızdan sadece üçü takipten çıkmış olup geri kalanların kontrol ve takiplerine halen düzenli olarak devam edilmektedir. Bu hastalarda kür sağlandığı kabul edilse bile ikincil kanserler ve geç yan etkiler açısından takiplerinin 10 yıl üzerinde de devam edilmesi önemlidir.

Çalışmamızdaki rekürrens gelişmeyen 58 hastanın ise “CRP süresi”nin tamamlanmış ve hastaların yarısından fazlasında toplam izlem sürelerinin “CRP süreleri”nin iki katı ve ötesinde olduğu görülmüştür. “Collins Kuralı”na göre bu hastalarda rekürrens gelişme riskinin çok düşük olarak değerlendirilmesi ve takiplerinin de daha uzun aralıklarla yapılması önerilebilir.

Sonuç olarak, “Collins Risk Periyodu” kavramı sağkalım ve prognoz açısından önemli bir parametre olarak değerlendirilebilir. Özellikle, uygun şekilde tedavi verilen hastalar için belirtilen risk süresi içerisinde rekürrens gelişme olasılığının daha fazla olduğu, ancak riskli sürenin bitiminden sonra da hastaların ikincil kanserler yanında geç yan etkiler veya düşük riskli de olsa yeniden tümör gelişimi açısından takip edilmesi önemlidir. Çocukluk çağıının embriyonal kanserlerinde rekürrens için riskli dönemin belli bir kanser türü için genellenmemesi ve her hasta için “CRP süresi”

gözetilerek bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir. Çalışmamızın sonuçları, “Collins Risk Periyodu” kavramının çocukluk çağı medüloblastom vakalarında “kür sağlandığı” değerlendirmesi için ‘ihtiyatlı’ şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Çalışma grubumuz yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri yanında klinik özellikleri ile de hedef hasta grubunu temsil etmektedir.
- Hastalarımız medülloblastom için önerilen modern kombine tedavi yaklaşımları ile tedavi edilmiştir.
- Hastalarımızın olaysız ve genel sağkalım hızları güncel literatür bilgilerine benzer şekilde olup son 25 yıldaki tanı ve tedavilerde sağlanan gelişmeleri yansıtmaktadır.
- Erkek hastalarda kızlara göre sağkalım hızları daha düşük olup nedenleri konusunda kesin yorum yapılamamıştır.
- Yaşı beş yıl altı ve üzeri hastalarda sağkalım hızlarında anlamlı farklılık saptanmamış olup çalışma grubundaki hastalarımıza tüm yaş gruplarında gerekli şekilde tedavilerin verilmesi ve düzenli izlemlerinin yapılmış olması bu durumu açıklayabilir.
- Hasta grubumuzun %25'inde izlemde rekürrens saptanmış olup bu oran medülloblastom için literatürde bildirilen oranlara benzerdir.
- Erkek hastalarda rekürrens gelişme oranları belirgin olarak daha yüksektir.
- Tanı anında ekilim metastazı olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek oranda rekürrens geliştiği saptanmış olup bu bulgu literatür bilgileri ile uyumludur.
- Çalışmamızda rekürrenslerin ortalama olarak tanıdan itibaren ilk iki yıl içerisinde, hastaların %97'sinde ilk 5 yıl içerisinde geliştiği görüldü. Bu bulgular da genel olarak literatür bilgilerini yansıtmaktadır.
- Rekürrens gelişen 37 hastadan sadece birinde (%2.7) rekürrensin "CRP süresi" ötesinde olduğu görüldü. Uygun şekilde tedavi yaklaşımları yapılmış yeterli sayıda hasta içeren çalışmamızda, izlem sürelerinin de oldukça uzun olduğu göz önüne alınınca bu oran anlamlı ve değerli görülmüştür.
- Rekürrens gelişen hastalardan üçünün hayatta olarak izlemine devam edilmesi ve rekürrens sonrasında da uzun sağkalım sürelerine sahip olması

son yıllarda medülloblastom tedavisinde sağlanan gelişmelerin olumlu sonucu olarak değerlendirilebilir.

- “CRP süresi” ötesinde rekürrens gelişen tek vakanın yaşının küçük olması ve bu nedenle radyoterapinin tüm kraniyospinal alana yönelik verilememesi bu rekürrensin gerçekten “Collins Kuralı”na uyumsuzluğu durumunu tartışmalı yapmaktadır.
- Literatürdeki istisna vakaların çoğunun 3 yaş altı hastalar olması ve genellikle uygun tedavileri tam verilemeyen hastalar olması da dikkat çekicidir.
- Çalışmamızda “CRP süresi” içerisindeki rekürrenslerin 34/36’sı “CRP süresi”nin ortasına erişmeden gelişmiştir (tedavi kesimi sonrası rekürrense kadar geçen süre/”CRP süresi” < 0,5).
- “CRP süresi”ni rekürrens gelişmeden tamamlayıp hayatta olarak izlemine devam edilen 58 hastada toplam izlem sürelerinin ortalama değerinin “CRP süreleri”nin ortalama değerinin iki katından fazla olduğu saptanmış olup bu hastaların rekürrens riskinin yok denecek düzeyde olduğu ve ‘kür’ sağlandığının sayılabileceği değerlendirilmiştir.
- Planlı tedavileri düzenli olarak verilen ve takipleri yapılan medülloblastom hastalarında “CRP süresi” kavramının ‘kür göstergesi’ olarak ihtiyatla kullanılması gerekse de, hastalarda “CRP süresi” ötesinde rekürrens gelişme riski çok belirgin olarak düşüktür.
- Çocukluk çağıının embriyonal kanserlerinde rekürrens için riskli dönemin belli bir kanser türü için genellenmemesi ve her hasta için “CRP süresi” gözetilerek bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir.
- Çalışmamızın sonuçları, “Collins Risk Periyodu” kavramının çocukluk çağı medülloblastom vakalarında ‘kür sağlandığı’ değerlendirilmesi için ‘ihtiyatlı’ şekilde kullanılabileceğini göstermiştir.
- Vakaların çok uzun yıllar sonra bile, çok düşük risk olsa da, rekürrensler yanında olası ikincil kanserler ve uygulanan tedavilerin geç etkileri açısından düzenli izlenmeleri gerekir.

7. KAYNAKLAR

1. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neurectodermal tumours in adults and children. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012;19(11):1541-4.
2. Akyuz C, Varan A, Kupeli S, Akalan N, Soylemezoglu F, Zorlu F, et al. Medulloblastoma in children: a 32-year experience from a single institution. *J Neurooncol*. 2008;90(1):99-103.
3. Massimino M, Biassoni V, Gandola L, Garre ML, Gatta G, Giangaspero F, et al. Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;105:35-51.
4. Bartlett F, Kortmann R, Saran F. Medulloblastoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(1):36-45.
5. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1408-14.
6. Chang CH, Housepian EM, Herbert C, Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology*. 1969;93(6):1351-9.
7. Skowron P, Ramaswamy V, Taylor MD. Genetic and molecular alterations across medulloblastoma subgroups. *J Mol Med*. 2015;93(10):1075-84.
8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
9. Cassia GSE, Alves C, Taranath A, Lopez NS, Oztekin O, Goncalves FG, et al. Childhood Medulloblastoma Revisited. *Top Magn Reson Imaging*. 2018;27(6):479-502.
10. Soelva V, Hernaiz Driever P, Abbushi A, Rueckriegel S, Bruhn H, Eisner W, et al. Fronto-cerebellar fiber tractography in pediatric patients following posterior fossa tumor surgery. *Childs Nerv Syst*. 2013;29(4):597-607.
11. Kumar V, Kumar V, McGuire T, Coulter DW, Sharp JG, Mahato RI. Challenges and Recent Advances in Medulloblastoma Therapy. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(12):1061-84.
12. Kieran MW, Chisholm J, Casanova M, Brandes AA, Aerts I, Bouffet E, et al. Phase I study of oral sonidegib (LDE225) in pediatric brain and solid tumors and a phase II study in children and adults with relapsed medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2017;19(11):1542-52.
13. Lou E, Schomaker M, Wilson JD, Ahrens M, Dolan M, Nelson AC. Complete and sustained response of adult medulloblastoma to first-line sonic hedgehog inhibition with vismodegib. *Cancer Biol Ther*. 2016;17(10):1010-6.

14. Yalcin B, Buyukpamukcu M, Akalan N, Cila A, Kutluk MT, Akyuz C. Value of surveillance imaging in the management of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 2002;38(2):91-7.
15. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1581-91.
16. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, Kwiecien R, Pietsch T, Warmuth-Metz M, et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: A prospective observational multicentre study. *European Journal of Cancer.* 2013;49(4):893-903.
17. 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;129(3):515-24.
18. 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-e63.
19. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, Faria CC, Perreault S, Cho YJ, et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1200-7.
20. Collins VP. Wilms' tumor: its behavior and prognosis. *J La State Med Soc.* 1955;107(12):474-80.
21. Collins VP. The treatment of Wilms's tumor. *Cancer.* 1958;11(1):89-94.
22. Knox WE, Pillers EMK. Time of Recurrence or Cure of Tumours in Childhood. *Lancet.* 1958;1(Jan25):188-91.
23. Pollock WF, Hastings N, Snyder WH. The Collins Period of Risk Formula for Malignant Tumors in Children, with Particular Reference to Wilms Tumor and Neuroblastoma. *Surgery.* 1960;48(3):606-9.
24. Bloom HJ, Wallace EN, Henk JM. The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. A study of 82 verified cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1969;105(1):43-62.
25. Quest DO, Brisman R, Antunes JL, Housepian EM. Period of risk for recurrence in medulloblastoma. *J Neurosurg.* 1978;48(2):159-63.
26. Raimondi AJ, Tomita T. Brain tumors during the first year of life. *Childs Brain.* 1983;10(3):193-207.
27. Latchaw JP, Hahn JF, Moylan DJ, Humphries R, Mealey J. Medulloblastoma - Period of Risk Reviewed. *Cancer.* 1985;55(1):186-9.

28. Hershatte BW, Halperin EC, Cox EB. Medulloblastoma - the Duke-University Medical-Center Experience. *Int J Radiat Oncol.* 1986;12(10):1771-7.
29. Belza MG, Donaldson SS, Steinberg GK, Cox RS, Cogen PH. Medulloblastoma: freedom from relapse longer than 8 years--a therapeutic cure? *J Neurosurg.* 1991;75(4):575-82.
30. Brown WD, Tavaré CJ, Sobel EL, Gilles FH. The Applicability of Collins Law to Childhood Brain-Tumors and Its Usefulness as a Predictor of Survival. *Neurosurgery.* 1995;36(6):1093-6.
31. Brown WD, Tavaré CJ, Sobel EL, Gilles FH. Medulloblastoma and Collins Law - a Critical-Review of the Concept of a Period of Risk for Tumor Recurrence and Patient Survival. *Neurosurgery.* 1995;36(4):691-7.
32. Sure U, Berghorn WJ, Bertalanffy H. Collins' law. Prediction of recurrence or cure in childhood medulloblastoma? *Clin Neurol Neurosurg.* 1997;99(2):113-6.
33. Paulino AC. Collins' law revisited: Can we reliably predict the time to recurrence in common pediatric tumors? *Pediatr Hemat Oncol.* 2006;23(1):81-6.
34. Amagasaki K, Yamazaki H, Koizumi H, Hashizume K, Sasaguchi N. Recurrence of medulloblastoma 19 years after the initial diagnosis. *Childs Nerv Syst.* 1999;15(9):482-5.
35. Friedberg MH, David O, Adelman LS, Heilman CB. Recurrence of medulloblastoma: violation of Collins' law after two decades. *Surg Neurol.* 1997;47(6):571-4.
36. Cieslak E, Kepka L, Fijuth J, Marchel A, Kroh H. Very late relapse of medulloblastoma. *Folia Neuropathol.* 2004;42(1):49-53.
37. Vargas Lopez AJ, Sola Vendrell E, Fernandez Carballal C. Late recurrence of medulloblastoma after 17years of complete remission. *J Clin Neurosci.* 2019;64:33-5.
38. Fournier DV, Huter J, Muller A, Klapp J, Lorenz U, Kubli F. Growth-Rate of Breast-Cancer and Sequelae for Early Detection and Treatment. *Arch Gynakol.* 1977;224(1-4):336-8.
39. Breur K. Growth rate and radiosensitivity of human tumours. I. Growth rate of human tumours. *Eur J Cancer.* 1966;2(2):157-71.
40. Fujimoto N, Sugita A, Terasawa Y, Kato M. Observations on the growth rate of renal cell carcinoma. *Int J Urol.* 1995;2(2):71-6.
41. Friberg S, Mattson S. On the growth rates of human malignant tumors: implications for medical decision making. *J Surg Oncol.* 1997;65(4):284-97.
42. Patrone MV, Hubbs JL, Bailey JE, Marks LB. How long have I had my cancer, doctor? Estimating tumor age via Collins' law. *Oncology (Williston Park).* 2011;25(1):38-43, 6.

43. Williams R. Cancer age: can we reliably estimate and apply this knowledge? *Oncology (Williston Park)*. 2011;25(1):58, 61.
44. Ganai S, Winchester DP. Understanding the kinetics of cancer: implications from prevention to prognostication. *Oncology (Williston Park)*. 2011;25(1):50, 6, 8.
45. 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. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4961-8.
46. Chatty EM, Earle KM. Medulloblastoma. A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival. *Cancer*. 1971;28(4):977-83.
47. Preston-Martin S, Staples M, Farrugia H, Giles G. Primary tumors of the brain, cranial nerves and cranial meninges in Victoria, Australia, 1982-1990: patterns of incidence and survival. *Neuroepidemiology*. 1993;12(5):270-9.
48. Tulla M, Berthold F, Graf N, Rutkowski S, von Schweinitz D, Spix C, et al. Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors. *Pediatrics*. 2015;136(3):e623-32.
49. Sun T, Plutynski A, Ward S, Rubin JB. An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(17):3323-42.
50. 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.
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;17(3):832-45.
52. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery*. 1996;38(2):265-71.
53. Monteith SJ, Heppner PA, Woodfield MJ, Law AJ. Paediatric central nervous system tumours in a New Zealand population: a 10-year experience of epidemiology, management strategies and outcomes. *J Clin Neurosci*. 2006;13(7):722-9.
54. Brown RC, Gunderson L, Plenk HP. Medulloblastoma. A review of the LDS hospital experience. *Cancer*. 1977;40(1):56-60.
55. Hughes EN, Shillito J, Sallan SE, Loeffler JS, Cassady JR, Tarbell NJ. Medulloblastoma at the joint center for radiation therapy between 1968 and 1984. The influence of radiation dose on the patterns of failure and survival. *Cancer*. 1988;61(10):1992-8.

56. Silverman CL, Simpson JR. Cerebellar Medulloblastoma - the Importance of Posterior-Fossa Dose to Survival and Patterns of Failure. *Int J Radiat Oncol.* 1982;8(11):1869-76.
57. Abacioglu U, Uzel O, Sengoz M, Turkan S, Ober A. Medulloblastoma in adults: treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):855-60.
58. Chin AL, Moding EJ, Donaldson SS, Gibbs IC, Soltys SG, Hiniker SM, et al. Survival impact of postoperative radiotherapy timing in pediatric and adolescent medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2018;20(8):1133-41.
59. Christopherson KM, Bradley JA, Rotondo RL, Pincus DW, Fort JA, Morris CG, et al. Local control in non-metastatic medulloblastoma. *Acta Oncol.* 2014;53(9):1151-7.
60. Kalifa C, Grill J. The therapy of infantile malignant brain tumors: current status? *J Neurooncol.* 2005;75(3):279-85.
61. Mcfarland DR, Horwitz H, Saenger EL, Bahr GK. Medulloblastoma - a Review of Prognosis and Survival. *Brit J Radiol.* 1969;42(495):198-+.
62. Weil MD, Lamborn K, Edwards MS, Wara WM. Influence of a child's sex on medulloblastoma outcome. *JAMA.* 1998;279(18):1474-6.
63. Curran EK, Sainani KL, Le GM, Propp JM, Fisher PG. Gender affects survival for medulloblastoma only in older children and adults: a study from the Surveillance Epidemiology and End Results Registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(1):60-4.
64. Zannoni GF, Ciucci A, Marucci G, Travaglia D, Stigliano E, Foschini MP, et al. Sexual dimorphism in medulloblastoma features. *Histopathology.* 2016;68(4):541-8.
65. Dufour C, Beaugrand A, Pizer B, Micheli J, Aubelle MS, Fourcade A, et al. Metastatic Medulloblastoma in Childhood: Chang's Classification Revisited. *Int J Surg Oncol.* 2012;2012:245385.
66. Sanders RP, Onar A, Boyett JM, Broniscer A, Morris EB, Qaddoumi I, et al. M1 Medulloblastoma: high risk at any age. *J Neurooncol.* 2008;90(3):351-5.
67. Bleil CB, Bizzi JWJ, Bedin A, de Oliveira FH, Antunes ACM. Survival and prognostic factors in childhood medulloblastoma: A Brazilian single center experience from 1995 to 2016. *Surg Neurol Int.* 2019;10:120.
68. Du SX, Yang SL, Zhao X, Xiao J, Ren SQ, Li ST, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Children With Relapsed Medulloblastoma: A Retrospective Study at a Single Center in China. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(8):598-604.
69. Koschmann C, Bloom K, Upadhyaya S, Geyer JR, Leary SE. Survival After Relapse of Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(4):269-73.
70. Warmuth-Metz M, Blashofer S, von Bueren AO, von Hoff K, Bison B, Pohl F, et al. Recurrence in childhood medulloblastoma. *J Neuro-Oncol.* 2011;103(3):705-11.

71. Estelles LI, Charriel PB, Nieto AC. Medulloblastoma: improved survival in recent decades. Unicentric experience. *An Pediatr*. 2017;86(1):4-10.
72. Massimino M, Antonelli M, Gandola L, Miceli R, Pollo B, Biassoni V, et al. Histological variants of medulloblastoma are the most powerful clinical prognostic indicators. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):210-6.
73. Bowers DC, Gargan L, Weprin BE, Mulne AF, Elterman RD, Munoz L, et al. Impact of site of tumor recurrence upon survival for children with recurrent or progressive medulloblastoma. *J Neurosurg*. 2007;107(1 Suppl):5-10.
74. Saunders DE, Hayward RD, Phipps KP, Chong WK, Wade AM. Surveillance neuroimaging of intracranial medulloblastoma in children: how effective, how often, and for how long? *J Neurosurg*. 2003;99(2):280-6.
75. Mealey J, Jr., Hall PV. Medulloblastoma in children. Survival and treatment. *J Neurosurg*. 1977;46(1):56-64.
76. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvett A, Gentet JC, Lejars O, Frappaz D, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol*. 2005;6(8):573-80.
77. King GA, Sagerman RH. Late recurrence in medulloblastoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1975;123(1):7-12.
78. Dell S, Cohen M, Kushner M. Period of risk hypothesis after prophylactic radiotherapy. *Childs Brain*. 1981;8(5):372-81.
79. Pearl GS, Mirra SS, Miles ML. Glioblastoma multiforme occurring 13 years after treatment of a medulloblastoma. *Neurosurgery*. 1980;6(5):546-51.
80. Lefkowitz IB, Packer RJ, Ryan SG, Shah N, Alavi J, Rorke LB, et al. Late recurrence of primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Cancer*. 1988;62(4):826-30.
81. Nishio S, Morioka T, Takeshita I, Fukui M. Medulloblastoma: survival and late recurrence after the Collins' risk period. *Neurosurg Rev*. 1997;20(4):245-9.