

## MEDULLOBLASTOM VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Uz. Dr. Serap AKYÜREK\*

### ÖZET

Medulloblastom çocukluk çağında en sık görülen beyin tümörüdür. Geleneksel tedavisi cerrahiye takiben kraniospinal radyoterapi ve posterior fossaya boost tedavisini içermektedir. Son yıllarda risk faktörlerinin tanımlanması ile özellikle yüksek riskli hasta grubunda konvansiyonel kraniospinal radyoterapiye kemoterapi ilavesi önerilmektedir. Santral sinir sistemi gelişiminin tamamlanmadığı infantlarda ise radyoterapiye bağlı geç etkileri azaltmak amacı ile cerrahiye takiben kemoterapinin verilmesi ve radyoterapinin geciktirilmesi gündeme gelmiştir. Bu raporda medulloblastomda güncel tedavi yaklaşımları derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Medulloblastom, Radyoterapi, Kemoterapi, Tedavi

### ABSTRACT

Medulloblastoma is the most common malignant brain tumor in children. The traditional treatment for this disease has consisted of surgery followed by craniospinal radiation therapy plus a high-dose boost to entire posterior fossa. Currently, conventional craniospinal radiation therapy with in combination chemotherapy is recommended especially for patients with high-risk medulloblastoma and in an effort to decrease late toxicity to the immature central nervous system, radiation therapy can be delayed in a proportion of infants by administering chemotherapy after maximal tumor debulking. In this report the current treatment options of medulloblastoma are outlined.

**Key Words:** Medulloblastoma, Radiotherapy, Chemotherapy, Treatment

### MEDULLOBLASTOM VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Medulloblastom ilk kez 1925 yılında Bailey ve Cushing tarafından embriyolojik olarak serebellumun eksternal granüler

tabakasındaki medulloblast hücrelerinin malign transformasyonu ile geliştiğini öne sürmüşler ve bu tümörlere medulloblastom adını vermişlerdir. Ancak benzer morfolojik yapıda tümörlerin serebellum dışında santral sinir sistemi (SSS) alanlarında da bulunması primitif nöroektodermal tümör (PNET) teriminin benzer SSS tümörleri (medulloblastom, serebral nöroblastom, ependimoblastom, pinealoblastom gibi) için kullanılmalarına neden olmuştur (1).

Serebellar PNET ya da Medulloblastom tüm çocukluk çağı malignitelerinin %20'si, posterior fossa tümörlerinin ise %30'unu oluşturur. Olguların %80'i ilk 15 yaşta görülür ve median tanı yaşı 5- 6'dır. Hastaların %30'u 3 yaş altındadır (2).

Hastalığın belirtileri primer olarak hidrosefaliye bağlı gelişir. Sabah baş ağrıları ve kusma sonrası rahatlama tüm posterior fossa tümörlerinde tipik bir yakınmadır. Bazı olgularda denge ve yürüme bozuklukları ilk bulgu olabilir (3).

Medulloblastomların tanısında BT ve MRI altın standarttır. MRI'nin BT'ye üstünlüğü, tanısal değerinden çok, multiplanar kesit olanakları nedeni ile tümörün beyin sapı ve foraminalarla ilişkisi, serebellum ve vermise infiltrasyonu, serebellar tonsillerin pozisyonu ve tanı anında subaraknoid yayılımının varlığını gösterme açısındandır. Kranial tetkik sırasında spinal yayılıma yönelik tarama da mutlaka yapılmalıdır (4).

Medulloblastomlar için en sık kullanılan evreleme sistemi Chang sistemidir (Tablo 1). Bu sistemde cerrahi sırasındaki bulgular, patolojik tümör büyüklüğü (T evresi) ve primer tümör ve spinale ait BT ve MRI görüntülemelerden yararlanılır.

Ancak son çalışmalar T evresinin prognozda etkili olmayacağını göstermiştir. Laurent ve ark., metastaz, yaş, patoloji ve cerrahiye göre yeni bir evreleme sistemi

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

geliştirmişlerdir (5). Bu evrelemenin esas alındığı pek çok çalışmada yaş ve metastazların prognostik önemi gösterilmiştir.

Pratik olarak evrelemede ise hastanın yaşı, cerrahi sonrası ilk 48 saat içinde çekilen BT de rezidü tümör, spinal MRI da metastaz varlığına ve BOS sitolojisine göre standart ve yüksek risk grubu belirlenir.

Standart risk grubunu, 3 yaş ve üzeri, cerrahi sonrası en çok 1.5 cm<sup>3</sup> rezidü tümörün olması ve sitoloji veya spinal MRI da tutulum saptanmayan olgular oluşturur. Yüksek risk grubunu ise 3 yaş altı, 1.5 cm<sup>3</sup>'den fazla rezidü tümörü olan ve spinal tutulum saptanan olgular oluşturur.

### TEDAVİ

1970'li yıllardan önce standart tedavi yaklaşımı cerrahi ve kraniospinal radyoterapi (KS-RT, 36 Gy spinal ve tüm kranium, 54 Gy tümör lokalizasyonu) idi. Bu tedavi yaklaşımı ile 10 yıllık sağkalım oranları %30 ve %45 olarak bildirilmekteydi (6).

Sonraki yıllarda bu tedavi sonuçlarını iyileştirmek için CCG (Childeren Cancer Group), POG (Pediatric Oncology Group), SIOP (International Society of Pediatric Oncology) bir dizi çalışmalar başlattılar. SIOP I çalışmasında post operatif KS-RT ile eş zamanlı Vinkristin (Vcr) ve RT sonrası Vcr+CCNU 1 yıl verildiğinde 10 yıllık genel sağkalım %45, hastaliksız sağkalım ise kemoterapi (KT) kolu lehine %71'e karşı %53 olarak bulundu (P=0.05). Ancak uzun dönem takiplerde bu avantajın ortadan kalktığı gözlemlendi (%50'e karşı %42). Alt grup analizleri yapıldığında, tam olmayan rezeksiyon yapılanlarda, beyin sapı tutulumu olanlarda, T3-T4 tümörde KT alan grupta hastaliksız yaşam daha iyi bulundu (7). POG ve CCG da benzer sonuçlar elde ettiler. Bu çalışmaların sonucunda adjuvan KT'nin özellikle yüksek risk gruplu hastalarda katkısı anlaşıldı.

1980'li yıllarda KS-RT'nin nörokognitif, nöroendokrin ve büyüme üzerine yan etkilerinin daha iyi anlaşılması ile düşük doz KS-RT (23.4 Gy) ile ilgili çalışmalar başlatıldı. CCG-POG ortak çalışmasında 126 standart riskli hasta post operatif 23.4 Gy ve 36 Gy KS-RT olarak randomize edildi. Ancak ara değerlendirmede spinal relapsların fazla olması nedeni ile protokol erken dönemde kapatıldı (8). Bunun üzerine düşük doz RT grubuna adjuvan KT ilavesi gündeme geldi. CCG'un 65 standart

riskli hastayı içeren çalışmasında post operatif düşük doz KS-RT (23.4 Gy, post fossa 54 Gy) ile eşzamanlı Vcr ve sonra adjuvan Vcr, Cisp, Lomustin aldılar. Üç yıllık hastaliksız yaşam %86, 5 yıllık %79 olarak bulundu (9). Sonuç olarak standart risk grubunda düşük doz KS-RT ile adjuvan KT uygulaması makul bir yaklaşım gibi görünse de geniş randomize çalışmaların sonuçları beklenmelidir.

Rad'yoterapi öncesi KT'nin yerinin araştırıldığı SIOP II çalışmasında ise post operatif 364 standart ve yüksek riskli hasta RT öncesi KT ve sadece RT olarak randomize edildi. Yüksek riskli hastalar ayrıca adjuvan KT aldılar, standart riskli hastalar da ise KS-RT dozu 25 Gy'e karşı 35 Gy olarak ayrıca randomize edildi. Bu çalışmanın sonucunda RT öncesi KT'nin her iki risk grubunda da hastaliksız ve genel sağkalım avantajı gösterilemedi. Düşük doz KS-RT alan grupta ise spinal relaps oranları yüksek bulundu (10).

Sonuç olarak medullablastom tanımlı hastalarda klinik, histopatolojik ve genetik faktörleri ile risk grupları belirlenerek tedavi protokolleri belirlenmelidir. Yüksek risk gruplu hastalarda daha yoğun KT protokolleri ve konformal RT kullanımı ile daha iyi ve kaliteli yaşam elde edilmesi, standart risk grubunda ise adjuvan KT ilavesi ile düşük doz KS-RT uygulamaları gelecekteki çalışmaların esaslarını oluşturacaktır.

**Tablo I. Chang Evreleme Sistemi**

Evre	
T1	3 cm'den küçük, vermiş, 4. ventrikül tavanı veya serebellar hemisferde lokalize tm
T2	3 cm'den büyük veya 4. ventrikülü parsiyel doldurmuş tm
T3a	Komşu yapılara invaze veya 4. ventrikülü tamamen doldurmuş, aquadukt sylvius, foramen magendi veya luhka uzanımı olan hidrosefaliye yol açmış tm
T3b	4. ventrikül tabanından köken alan, beyin sapı uzanımı olan tm
T4	3. ventrikülü tutan, beyine veya servikal spinele uzanımı olan tm
M0	Meningial ve sistemik yayılım yok
M1	Serebrospinal sıvıda mikroskopik tm
M2	Serebellar veya serebral subaraknoid alanda gross noduler ekilim, 3. ventrikül veya lateral ventriküle ekilim
M3	Spinal subaraknoid alanda gross nodüler ekilim
M4	Serebrospinal aks dışında metastaz varlığı

## KAYNAKLAR

1. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and it's relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuro Pathol Exp Neurol.* 1983;42:1-15.
2. Roberts RO, Lynch CF, Jones MP ve ark. Medulloblastoma: a population-based study of 532 cases, *J Neuro Pathol Exp Neuro,* 1991;50:134-144.
3. Friedman HS, Oakes WJ, Bigner SH ve ark. Medulloblastoma: tumor biological and clinical perspectives, *J Neuro Oncol.* 1991;11:1-5.
4. Nelson M, Diebler C, Forbes WSC. Paediatric medulloblastoma: atypical CT features at presentation in the SIOP II trial, *Neuroradiology.* 1991;33:140-142.
5. Laurent JP, Chang CH, Cohen ME. A classification for primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa, *Cancer.* 1995;56:1807-1809.
6. Hughes EN, Shillito J, Sallan SE ve ark; Medulloblastoma at the Joint Center for Radiation Therapy between 1968-1984;;The influence of radiation dose on the patterns of failure and survival, *Cancer.*1988;61; 1992-1998.
7. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ ve ark. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: The first multicentre controlled trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), *Eur J Cancer.* 1990;26:464-469.
8. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL ve ark. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation, *J Clin Oncol.* 2000;18(16):3004-11.
9. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS ve ark. Treatment of children with reduced dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy. A Children's Cancer Group Study, *J Clin Oncol.* 1999;17(7): 2127-36.
10. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S ve ark Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II, *Med Pediatr Oncol.* 1995 Sep;25(3):166-178.