

Çocukluk Çağı Primitif Nöroektodermal Tümörlü Hastaların Postoperatif Radyoterapi Sonuçları

Hüseyin BORA, Ö. Petek ERPOLAT, Aynur OĞUZ, Ceyda KARADENİZ,
Eray KARAHACIOĞLU, Müge AKMANSU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, ANKARA

ÖZET

Primitif nöroektodermal tümörler, çocukluk çağı beyin tümörlerinin en sık görülen ikinci malignansisidir. Multidisipliner tedavi yaklaşımı gerektiren bu hastalığın prognozu çocukluk çağında oldukça değişkendir. Çalışmamızın amacı medulloblastomalı hastaların genel sağkalımı üzerine etkili olabilecek faktörleri değerlendirmektir. Cerrahi sonrası 17 hastaya kemoterapi ve radyoterapi (günlük 1.5-1.8 Gy fraksiyon dozu ile kranyospinal bölgeye medyan 34.2 Gy ve posterior fossaya medyan 54 Gy dozunda) uygulanmıştır. Preoperatif ortalama tümör hacmi 41.5 cm³ olan hastaların 8'i standart, 9'u yüksek risk grubundaydı. Ortalama izlem süresi 27.8 ay olan hastaların genel sağkalım süresi medyan 3 yıldır. Genel sağkalımı etkileyen olumsuz prognostik faktörler, 30 cm³ üzerinde preoperatif tümör hacmi, supratentorial yerleşim, yüksek risk grubu ve 50 günden uzun süren radyoterapi olarak bulundu. Genel literatür bulgularından farklı olarak cerrahi öncesi büyük tümör hacmi ile radyoterapi süresinin uzun olması olumsuz prognostik faktörler olarak saptansa da hasta sayımızın az olması nedeniyle bulgularımızın daha geniş serili çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Primitif nöroektodermal tumor, Medulloblastom, Radyoterapi, Genel sağkalım, Prognostik faktörler

ABSTRACT

The Postoperative Radiotherapy Results of Patients with Primitive Neuroectodermal Tumors in Childhood

The primitive neuroectodermal tumors are the second common malignancies among the childhood brain tumors. Their prognosis are quite variable and the multidisciplinary treatment approach is required. The purpose of our study is to evaluate the factors that can affect overall survival. After the surgery, seventeen patients have received the radiotherapy (median 34.2 Gy to craniospinal region and median 54 Gy to posterior fossa at a 1.5-1.8 Gy daily fractionation dose) and the chemotherapy. The average preoperative tumor volume was 41.5 cm³. Eight patients were in a standard risk group and the rest was in a high risk group. The mean follow-up time was 27.8 months and the overall survival was three years. It has been found that the overall survival was affected by the unfavorable prognostic factors such as larger (>30 cm³) preoperative tumor volume, supratentorial location, being in high risk group and more than fifty days radiotherapy treatment. The preoperative large tumor volume and prolonged radiotherapy duration were determined as unfavorable prognostic factors in our study, that differ from the literature data. Due to the limited number of the patients in this study, these results should be confirmed with additional studies with larger patient groups.

Key Words: Primitive neuroectodermal tumors, Medulloblastoma, Radiotherapy, Overall survival, Prognostic factors

GİRİŞ

Küçük, yuvarlak, mavi hücreli tümör grubunda yer alan primitif nöroektodermal tümörlerin (PNET), infratentoriyal yerleşenleri medulloblastoma (MB) olarak adlandırılır (1). MB, çocukluk çağı beyin tümörlerinin %20-25'ini ve posterior fossa tümörlerinin %40'ını oluşturmaktadır. Supratentoriyal yerleşimli PNET ise daha az sıklıkta görülmektedir. İnsidansı tüm beyin tümörleri içerisinde %2.5 olarak bildirilmektedir (1,2). MB'un 20 yaş altında görülme sıklığı %15-25'tir. Bu hastalar sıklıkla ilk dekat-ta tanı alırlar ve %70'ine 8 yaşın altında tanı konur (3).

MB kraniospinal nöral akso, beyin omurilik sıvısı ile yayılıp metastatik odaklar oluşturabilmektedir (4,5). Prognostik faktörler çocukluk çağına oldukça değişkendir. Genelde yaşı ≤ 3 olması, postoperatif rezidiv hastalığın varlığı ($>1.5 \text{ cm}^3$), metastatik hastalık ($\geq$ Chang evre M1) kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu hastalar yüksek risk grubuna dahil edilerek tedavi edilmektedir (1,6,7).

Günümüzde düşük riskli gruplar için standart yaklaşım maksimum cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi (RT)'dir. Yüksek risk grubu için cerrahi ve RT'ye kemoterapi (KT) de eklenmelidir (6-8).

Çocukluk çağı MB hastalarının prognozu son 20 yılda yeni kemoterapötik ajanlar ve gelişen RT teknikleri ile iyileşmiştir (9). 1960 ve 1970'li yıllarda 5 yıllık sağkalım oranları %2-11 arasında değişmekte iken günümüzde bu oran %50-70'dir (10-12). Rekürren hastalığın prognozu daha kötü olup, hastalık sıklıkla bir yıl içinde ölümcül seyretmektedir (3).

Çalışmamızın amacı kliniğimizde tedavi gören PNET'li hastaların retrospektif analiz sonuçlarını literatür ışığında sunmaktır ve RT süresinin (RTS) sağkalım üzerine etkisini incelemektir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Kliniğimize 1996-2006 yılları arasında başvuran intrakranial PNET tanılı 17 hastanın kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Değerlendirme için yaş, cinsiyet, kitle yerleşim yeri ve boyutu, cerrahi türü, tümörün evresi, risk grubu, RT ve KT detayları gibi parametreler tespit edilerek, veriler dosya kayıtlarından oluşturuldu.

Cerrahi öncesinde tüm hastalara uygulanan kraniyal manyetik rezonans (MR)'lar yeniden değerlendirildi. Tümörün eni (X), derinliği (Y) ve boyu (Z), $(\Pi/6)(XYZ)$ formülüne göre hesaplanarak (13), tümör hacmi oluşturuldu ve istatistiksel değerlendirme için hastalar tümör hacmi $\leq 30 \text{ cm}^3$ ve $>30 \text{ cm}^3$ olacak şekilde iki gruba ayrıldı.

Eğer tümörün %90 ve üzeri rezeke edilmiş ve postoperatif rezidiv $<1.5 \text{ cm}^2$ ise, cerrahi yöntem tam eksizyon; şayet bu şartlar sağlanamamış ise kısmi eksizyon olarak kabul edildi.

Tüm veriler ışığında hastalar standart ve yüksek risk olarak iki gruba ayrıldı. Yaşın ≤ 3 olması, postoperatif rezidivin 1.5 cm^2 altında olması, metastaz varlığı ($\geq$ Chang evre M1) yüksek risk olarak sınıflandırıldı.

Hastalara uygulanan RT süresi (RTS) ve cerrahiden RT'ye kadar geçen süre (CRTS) hesaplandı. Hastalar RTS'si; <50 ve ≥ 50 gün ve CRTS'si ≤ 20 ve >20 gün olanlar şeklinde iki gruba ayrıldı.

Hastaların genel sağkalım süresine etki eden prognostik faktörler olarak yaş, cinsiyet, preoperatif tümör hacmi, kitlenin yerleşim yeri, tanı anında spinal metastaz ve/veya hidrosefali varlığı, cerrahi yöntem, postoperatif rezidiv durumu, risk grubu, CRTS ve RTS incelendi.

Değerlendirme sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS (versiyon 13.0) kullanıldı. Sağkalım eğrilerini belirlemek için Kaplan-Meier metodu, sağkalım analizlerinde değişkenlerin karşılaştırılmasında log-rank testi; sağkalım üzerine etkili olabilecek parametrelerin değerlendirilmesinde ise Cox regresyon testi kullanıldı. Genel sağkalım süresi, histopatolojik tanı anından kansere bağlı ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı. RT zamanı ile ilgili parametrelerden RTS, primer tümör bölgesine verilen RT'nin ilk fraksiyonundan son fraksiyonuna kadar geçen süre, CRTS ise kranyotomiden ilk RT fraksiyonuna kadar geçen süre olarak hesaplandı. 0.05 ve altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Değerlendirilen 17 hastanın 11 (%65)'i erkek, 6 (%35)'i kızdı. Bu olgularda erkek/kız oranı: 2/1 idi. Ortalama yaş 7.14 (2.5-16) yıldır. Üç yaş ve altındaki hasta sayısı 3 (%17.6) idi. Hastaların hepsine ilk

başvurularında kraniyal MR, 15 (%88)'ine ise spinal MR çekilmişti. Beyin omurilik sıvısı sadece 7 (%41) hastada sitolojik olarak değerlendirilmişti. Preoperatif kraniyal MR'larına ulaşılabilen 14 hastanın ortalama tümör hacmi 41.5 (6.8-174.7) cm³ idi. Tümör hacmi 8 (%57) hastada ≤30 cm³, 6 (%43)'sında ise >30 cm³ idi. Hastaların 5 (%31)'inde spinal yayılım varken 11 (%69)'inde yoktu. Tanı anında 7 (%41) hastada hidrocefali saptanırken, 10 (%59)'unda saptanmadı.

Hastaların 12 (%70.5)'sine tam, 3 (%17.5)'üne kısmi eksizyon, 2 (%12)'sine de tam eksizyon ve şant ameliyatı uygulanmıştı. Görüntüleme yöntemleri ve cerrahi değerlendirme sonucunda tümör yerleşimi 4 (%23.5) hastada supratentorial, 11 (%76.5) hastada ise infratentorialdi. Histopatolojik tanı 12 (%71) hastada klasik MB, 4 (%23) hastada PNET, 1 (%6) hastada ise desmoplastik MB olarak rapor edilmişti.

Hastaların tümüne cerrahi sonrası, RT öncesi kraniyal MR çekilmişti. Postoperatif kraniyal MR'larına ulaşılabilen 16 hastanın 9 (%56)'unda rezidiv yok iken, 7 (%44)'sinde vardı. Risk grubu değerlendirilmesi yapılan hastalardan 8 (%47)'i standart, 9 (%53)'u ise yüksek riskli kabul edildi. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastaların tümüne RT ve KT uygulanmıştı. RT planlamasında tüm hastalar pron pozisyonunda yatırılmış, başlarını sabitlemek için termoplastik maske yapılmıştı. Kraniospinal RT planlaması, tüm kranyuma karşılıklı lateral iki alan ve spinal aksa tek arka alan şeklinde planlanmıştı. Çevre normal dokular özel bloklama ile korunmuştu. RT alanları arasındaki çakışmaları önlemek ve medulla spinaliste sıcak nokta oluşumunu engellemek için alanlar arasında boşluk bırakılmış ve haftada bir alanlar kaydırılmıştı. Kranyospinal bölge için günlük fraksiyon dozu medyan 180 (150-180) cGy olup; RT haftanın beş günü, günde tek fraksiyon olarak uygulanmıştı. Spinal bölgeye uygulanan RT dozu medyan 3420 (2400-4140) cGy idi. Sonrasında bu bölge tedavi alanının dışında bırakılarak primer tümör yatağını içerecek şekilde alan küçültülmüştü (boost). MB'lu hastaların tedavi alanının daraltılmasında posterior fossa alan içine dahil edilmiş, supratentorial PNET'li hastaların planlamasında ise primer tümöre 1.5-2 cm marj verilmişti. Boost dozu medyan 1980 (1200-3150) cGy, kranyuma uygulama

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Hasta özellikleri	Sayısı(%)
Yaş	
≤6 yıl	9 (53)
>6 yıl	8 (47)
Cinsiyet	
Kız	6 (35)
Erkek	11 (65)
Tümör Hacimi	
≤30 cm ³	8 (57)
>30 cm ³	6 (43)
Tümör Yerleşimi	
Supratentorial	4 (23.5)
İnatentorial	13 (76.5)
Spinal Metastaz	
Var	5 (31)
Yok	11 (69)
Hidrocefali	
Var	7 (41)
Yok	10 (59)
Cerrahi Genişlik	
Total	14 (82)
Subtotal	3 (18)
Histopatolojik Tanı	
Desmoplastik	1 (6)
PNET	4 (23)
Klasik MB	12 (71)
Postoperatif Rezidiv	
Var	7 (44)
Yok	9 (56)
Risk Grubu	
Standart	8 (47)
Yüksek	9 (53)
Toplam RT süresi	
<50 gün	13 (76.5)
≥50 gün	4 (23.5)
Başarısızlık Durumu	
Var	10 (62.5)
Yok	6 (37.5)
Son Durum	
Yaşıyor	8 (47)
Eksitus	9 (53)

Tablo 2. Uygulanan radyoterapi dozu ve süresi

	Medyan	Minumum-maksimum
RT doz (cGy)		
Primer tümör	3420	2400-4140
Spinal aks		
RT süresi (gün)		
*CRTS	25	10-88
**RTS	44	24-59

*CRTS: Kraniotomiden RT'nin ilk fraksiyonuna kadar geçen süre

**RTS: RT'nin ilk fraksiyonundan son fraksiyonuna kadar geçen süre

nan total RT dozu ise medyan 5400 (4500-5940) cGy idi. Hastalara uygulanan RT dozu ve süresi ile ilgili özellikler Tablo 2'de gösterilmiştir.

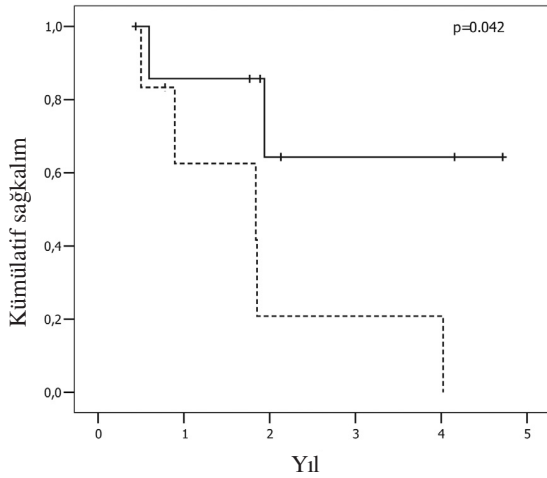
Hastaların takip süresi ortalama 27.8 (5.7-68) aydı. İzlemde 7 (%41) hasta hastalısız yaşıyor iken 10 (%59) hastada başarısızlık izlendi. Başarısızlık 3 (%17.6) hastada primer tümör yeri ve intrakranial bölgede, 3 (%17.6) hastada primer tümör yerinde, intrakranial bölgede ve spinada, 2 (%11.8) hastada primer tümör yerinde ve spinada, 1 (%5.9) hastada spinada, 1 (%5.9) hastada ise intraabdominal bölgede saptandı (Tablo 3). Başarısızlık izlenen 10 hastanın 9 (%53)'u eksitus olmuştu ve genel sağkalım (GS) süreleri ortalama 1.5 ± 0.4 yıldır. En son ölüm 4. yılda gözlemlendi. Tüm hastaların GS süresi ortalama 3 ± 0.5 (1.9-4) yıl iken 2 yıllık GS oranı %44, 5 yıllık GS oranı ise %33'tü.

Yapılan analizler sonucunda tanı anındaki kitle hacmi $\leq 30 \text{ cm}^3$ olan hastalarda, GS ortalama 3.5 ± 0.7 yıl iken, $>30 \text{ cm}^3$ olan olgularda ise 1.9 ± 0.6 yıldır. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.042$) (Şekil 1). Supratentorial kitlesi olan hastaların GS'ı ortalama 5 ± 0.4 yıl iken infratentorial kitlesi olan hastaların 2.1 ± 0.5 yıldır ($p=0.096$). Genel sağkalım ortalaması spinal yayılımı olan ve olmayan hastalarda sırasıyla 1.3 ± 0.4 ve 3.8 ± 0.7 yıldır ($p>0.05$). Tam rezeksiyon uygulanan hastaların GS'ı ortalama 3 ± 0.6 yıl iken kısmi rezeksiyon uygulananlarda bu süre 1.2 ± 0.5 yıldır

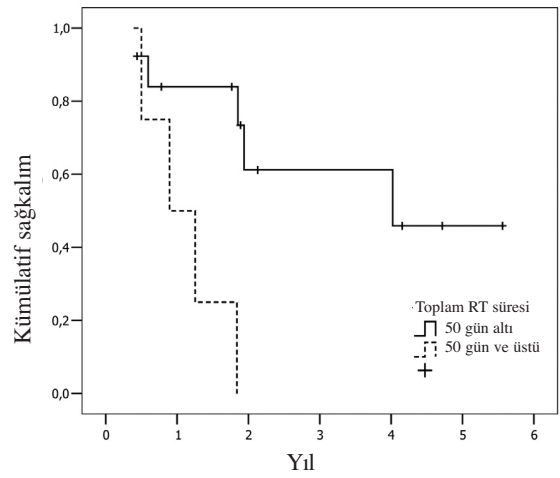
Tablo 3. Hastaların ilk başarısızlık yerleri

Başarısızlık yeri	Hasta sayısı (%)
Primer tümör yeri+ intrakranyum	3 (17.6)
Primer tümör yeri+ intrakranyum+spina	3 (17.6)
Primer tümör yeri+ spina	2 (11.8)
Spina	1 (5.9)
Sistemik (intraabdominal)	1 (5.9)

($p>0.05$). Cerrahi sonrasında rezidiv saptanmayan hastaların GS'ı ortalama 3.8 ± 0.7 yıl iken rezidiv saptananlarda 1.2 ± 0.3 yıl olarak saptandı ve iki grup arası fark anlamlıydı ($p=0.049$). Standart risk grubunda yer alan hastaların GS'ı ortalama olarak 3.9 ± 0.6 yıl, yüksek risk grubundaki hastaların ise 1.2 ± 0.2 yıldır ($p=0.043$). Toplam RT süresi <50 gün ve ≥ 50 gün olan hastaların ortalama GS süresi sıray-



Şekil 1. Genel sağkalım ve tümör hacmi arasındaki ilişki



Şekil 2. Genel sağkalım ve toplam radyoterapi süresi arasındaki ilişki

la 3.7 ± 0.6 ve 1.1 ± 0.3 yıl olup fark anlamlıydı ($p=0.006$) (Şekil 2). CRTS ≤ 20 ve >20 gün olan hastaların GS süreleri sırayla 3.7 ± 0.8 ve 2.2 ± 0.6 olup, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). GS üzerine etkileri incelenen faktörler Tablo 4’de gösterilmiştir. Tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunan bu faktörlerden tümör hacmi, postoperatif rezidiv varlığı, risk grubu ve toplam RT süresinin çok değişkenli analizlerde GS üzerine etkili olmadığı bulundu.

TARTIŞMA

MB, çocukluk çağıının en sık görülen beyin tümörüdür. RT, tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Kliniğimize PNET/MB tanısıyla başvuran 17 hastanın postoperatif RT sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik ve toplam RT süresinin sağkalım üzerine etkisini inceledik.

Prognostik faktörler çocukluk çağı MB’u için oldukça değişkendir. Literatürde yaş, cinsiyet, semptomların süresi, tümör lokalizasyonu, cerrahi genişlik, metastatik hastalık, hidrosefali varlığı, şant ameliyatı, histopatolojik ve moleküler özellikler, RT ve/veya KT şemaları gibi birçok parametre prognostik açıdan değerlendirilmiştir. Bu parametrelerden bazılarının prognostik önemi netleşse de, çoğu parametre için literatür verileri çelişkilidir.

Hastaların genel özelliklerinden yaşın ve cinsiyetin genel sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde, prognozun, erkek ve 3 yaş ve altındaki hastalarda kötü olduğu bildirilse de (10,14,15) tersini savunan yayınlar da mevcut (3,11) Çalışmamızda erkek cinsiyetin GS üzerine etkisi gösterilememiştir. 3 yaş ve altındaki hasta sayımızın (3 hasta, %17.6) istatistiksel değerlendirme için yetersiz olması nedeni ile yaş parametresi değerlendirilmemiştir.

Literatürde PNET’li hastalarda belirli bir değer üzerindeki tümör hacminin prognostik önemini değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Ancak, 32 anaplastik oligodendrogliomalı olgunun değerlendirildiği retrospektif analizde, 50 cm³ üzerindeki tümör hacminin prognostik önemini tek değişkenli analizde anlamlı ($p=0.0057$), çok değişkenli analizde ise anlamlılığa yakın ($p=0.051$) olduğu bildirilmiştir (13). Hastaların preoperatif tümör hacimlerini preoperatif kranyal MR’dan hesaplayarak genel sağkalım üzerine etkisini inceledik. Ortalama tümör hacmini 41.5 (6.8-175) cm³ olarak bulduk. Sınır değer ≤ 30 cm³ ve >30 cm³ alındığında, küçük tümör hacminin GS üzerine olumlu etkisini gözlemledik (3.5 ve 1.9 yıl, $p=0.042$). Ancak hasta sayımızın az ve çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle sonuçlarımızın daha geniş serili prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Tablo 4. Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler

Prognostik Faktör	Hasta Sayısı (%)	Genel Sağkalım (yıl)	p değeri*
Yaş			
≤6 yıl	9 (53)	2.2±0.62	0.467
>6 yıl	8 (47)	3.5±0.76	
Spinal metastaz			
Var	5 (31)	1.3±0.4	0.106
Yok	11 (69)	3.8±0.7	
Hidrosefali			
Var	7 (41)	2.7±0.7	0.621
Yok	10 (59)	3±0.7	
Tümör yerleşim yeri			
Supratentoriyal	4 (23.5)	5±0.4	0.096
Infratentoriyal	13 (76.5)	2.1±0.5	
Tümör hacmi			
≤30 cm ³	8 (57)	3.5±0.7	0.042
>30 cm ³	6 (43)	1.9±0.6	
Cerrahi genişlik			
Tam	14 (82)	3±0.62	0.803
Kısmi	3 (18)	1.2±0.5	
Postoperatif rezidiv			
Var	7 (44)	3.8±0.7	0.049
Yok	9 (56)	1.2±0.3	
Risk grubu			
Standart	8 (47)	3.9±0.7	0.043
Yüksek	9 (53)	1.2±0.2	
CRTS**			
≤20 gün	7 (41)	3.7±0.83	0.26
>20 gün	10 (59)	2.2±0.6	
RTS***			
<50 gün	13 (76.5)	3.7±0.6	0.006
≥50 gün	4 (23.5)	1.1±0.3	

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**CRTS: Kraniotomiden RT'nin ilk fraksiyonuna kadar geçen süre

*** RTS: RT'nin ilk fraksiyonundan son fraksiyonuna kadar geçen süre

MB'un rezeksiyon genişliğinin sağkalım üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Tam rezeksiyonun (%90 ve üzeri) GS'ı artırdığı bildirilse de (10,16,17) tersini savunan yayınlar da mevcuttur (3,15). Albright ve ark.ları, tam rezeksiyonun, 3 yaşın üzerinde metastazı olmayan çocuklarda sağkalımı artırdığını bildirmiştir (18). Çalışmamızda %82'sine tam, %18'ine kısmi rezeksiyon uygulanan hastalar arasında sağkalım farkı saptanmamıştır. Ancak kısmi rezeksiyon uygulanan 3 hastadan 2'sinde postoperatif rezidiv $>1.5 \text{ cm}^2$ olduğunda bu hastalar yüksek risk grubuna dahil edilmiştir. Cerrahi genişliğin önemi, kısmi rezeksiyon sonrası postoperatif rezidiv boyutunun, risk grubu ve tedavi şemasını belirleyen parametrelerden biri olmasına bağlanabilir. Literatür incelendiğinde, Chang sistemindeki T evresi, postoperatif rezidiv boyutu ile karşılaştırıldığında daha az prognostik öneme sahipmiş gibi görülmektedir (5,18). Ancak M evresi sağkalımla istikrarlı bir korelasyon göstermektedir (18). Tanı anında saptanan metastatik hastalığın genel sağkalım üzerine olumsuz etkisi gösterilemese de (11,12,16,17) rekürrensiz sağkalım için en önemli faktörlerden biri olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur. (15,19).

PNET'li hastaların leptomeningeal metastaz oranı %10-35 arasında değişmektedir (20) Hastalarımızın %31'inde tanı anında spinal metastaz mevcuttur. Spinal metastaz varlığı 1 hastada BOS sitoloji, 2 hastada MR, 2 hastada ise BOS sitoloji+MR ile saptanmıştır. Mikroskopik spinal metastaz (M1) oranı gerçekte daha yüksek olabilir, çünkü hastaların sadece 7 (%41)'sinde BOS sitoloji ile değerlendirme yapılmıştır. Çalışmamızda spinal metastaz varlığının GS üzerine etkisi bulunmamıştır (1.3 ve 3.8 yıl, $p>0.05$). Evresi M0 olan, postoperatif kranyum+spinal MR ile BOS sitoloji değerlendirmesinde rezidivi $\leq 1.5 \text{ cm}^2$ olan hastalar standart risk grubuna, evresi M1-3 olan ve postop rezidivi $>1.5 \text{ cm}^2$ olan hastalar yüksek risk grubuna dahil edilerek tedavi edilmektedir (18,21,22). Ancak PNET-4 gibi bazı güncel çalışmalar, prognostik değeri olmadığı gerekçesiyle (23) rezidiv hastalığı yüksek risk olarak kabul etmemektedir. Son 10 yıllık periyotta tedavi gören hastaları değerlendirdiğimiz çalışmada risk grupları oluşturulurken postoperatif rezidivin $>1.5 \text{ cm}^2$ olması yüksek risk olarak kabul edilmiştir ve yüksek riskli hastaların sağkalım sürelerinin daha kötü olduğu gözlenmiştir (1.2 yıl, $p=0.043$).

RT, standart ve yüksek risk grubundaki hastaların tedavisinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Postoperatif RT'nin her iki hasta grubunda rekürrens ve metastaz oranını önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir (10). Seksenli yılların başından beri kullanılan kranyospinal ışınlama tekniği ile sağkalım oranlarında belirgin bir artış sağlanmıştır (12). Kranyospinal RT planlamasında kribriiform palatinin tedavi alanına dahil edilmesi ve posterior fossaya uygulanan RT dozunun $\geq 50 \text{ Gy}$ olması ile lokal başarısızlık oranları azalmıştır (20,21,24). Kranyospinal ışınlama santral sinir sistemleri gelişmediği için 3 yaş ve altındaki çocuklara önerilmemektedir (12). POG (Paediatric Oncology Group) ve CCSG (Children Cancer Study Group)'nin prospektif çalışmalarında standart risk grubundaki (minimal rezidiv tümör, M0 hastalık, beyin sapı tutulumu olmaması) hastalara adjuvan KT verilmeksizin uygulanan düşük doz RT (23.4 Gy kranyospinal aksa, 54 Gy primer tümöre) ve standart doz RT (36 Gy kranyospinal aksa, 54 Gy primer tümöre) karşılaştırılmış ve düşük doz kolunda primer hastalık dışındaki bölgelerde ciddi oranda başarısızlık izlenmiştir (sırayla %31 ve %15) (20). Standart riskli hastalarda adjuvan KT ile birlikte düşük doz uygulanan RT'nin 5 yıllık GS oranları konvansiyonel şemayla karşılaştırıldığında benzerdir ve lokal başarısızlık oranlarında artış olmamıştır (11,12). Kliniğimizde PNET'li hastaların hepsine kranyospinal RT uygulanmaktadır. Spinal bölgeye uygulanan RT dozu medyan 34 (24-41) Gy'dir. 36 Gy ve altındaki doz hastaların %53'üne uygulanmıştır ancak $>36 \text{ Gy}$ RT alan grupla karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

RT süresinin, PNET'li hastaların prognozu üzerindeki etkisi halen bilinmemektedir. Baş-boyun ve serviks kanseri gibi malignansilerde RTS'nin önemi gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Bilindiği gibi baş-boyunun skuamöz hücreli kanserleri hızlı proliferasyonla olmaktadır ve repopülasyonları RT'nin ilk fraksiyonundan 14-28 gün gibi kısa bir süre sonra gerçekleşmektedir. Bu nedenle tedaviye başladıktan sonra ara vermemek ve bir an önce RT'yi tamamlamak gerekmektedir (25). Tedavi süresindeki artışın baş-boyun kanserlerinde lokal başarısızlık oranını artırdığı bilinmektedir (26). PNET hastalarında RTS'nin lokal kontrol ve sağkalıma katkısını bildiren az sayıda çalışma mevcuttur. Ito ve ark.ları çalışmalarında bromodeoksi üridin label in-

deks hesabı sonucunda, MB'nın 20-24 günde repopüle olabilen, yüksek proliferasyon özellikli tümör olduğunu göstermiştir (27). Radyobiyojide yüksek proliferasyon oranına sahip tümörlerin RT ve KT'ye iyi yanıt verdiği bilinmektedir. Bu özelliğinden dolayı MB'ların da radyo duyarlı olduğu kabul edilebilir. Hızlı repopüle olmaları nedeniyle MB'nın tedavisinde kısa RTS'nin sağkalım üzerindeki olumlu etkisi gösterilmiştir. Bu ilişkiyi değerlendiren tek prospektif çalışma SIOP (Society of Paediatric Oncology) /UKCCSG (United Kingdom Children's Cancer Study Group) PNET-3 çalışmasıdır. Çalışmaya alınan hastaların altgrup analizinde tedavi süresinin 50 gün üzerinde olmasının lokal başarısızlığı artırdığı ve genel sağkalımı olumsuz etkilediği bildirilmiştir (28). Del Charco ve ark.ları 53 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, RTS ≤ 45 gün olan grubun, 5 yıllık relapsız sağkalım oranını %76, lokal kontrol oranını da %89 olarak bildirmiştir. RT süresinin 45 günün üzerinde olduğu hasta grubunda oranlar sırayla %43 ve %68'dir ($p < 0.05$) (29). Çalışmamız sonucunda RTS < 50 ve ≥ 50 gün olan hastaların GS süreleri karşılaştırılmış ve RTS kısa olan hasta grubunun ortalama 2.56 yıl daha fazla yaşadığı saptanmış ve her iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (sırayla 3.7 ve 1.1 yıl, $p = 0.006$).

Diğer bir tartışmalı konu CRTS'dir. Günümüzde genel yaklaşım, RT'ye cerrahi sonrasında mümkün olan en kısa sürede başlanmasıdır. SIOP/UKCCSG PNET-3 çalışmasında, protokol RT'ye ilk 28 gün içerisinde başlanması şeklinde tasarlanırsa da, sadece 12 hastada (%13.5) başarılı olunmuştur. CRTS ≤ 28 ve > 28 gün olan hasta grupları karşılaştırıldığında genel sağkalımda fark saptanmazken ($p = 0.0792$), kısa CRTS'nin hastalıksız sağkalıma katkısı gösterilmiştir ($p = 0.032$). Ancak kısa CRTS olan grupta hasta sayısının az olması bu sonucun dikkatli değerlendirilmesini gerektirmektedir. Sınır değer 42 gün olarak alınarak yapılan genel ve hastalıksız sağkalım analizinde, anlamlı fark bulunmamıştır (28). Tek merkezli Kanada çalışmasında RT'ye geç başlamanın sağkalımı azalttığı bildirilmiş, ve gecikmenin ana nedeni postoperatif komplikasyon olarak bildirilmiştir (5). Halihazırda devam eden PNET-4 çalışmasının protokülünde CRTS 4-6 hafta olarak belirlenmiştir (23). Ancak günümüzdeki konsensus, CRTS'nin kısa olması gerektirir. Kliniğimiz protokolü gereğince MB'lu hastaların tedavisine mümkün olan en kısa süre içerisinde

başlanmaktadır. Hastalarımızın CRTS, 10-188 gün arasında değişmekte olup, medyan süre 25 gündür. CRTS 188 gün olan hastamızın tanı anında yaşının 2.5 olması nedeniyle kranyospinal ışınlama 3 yaşını doldurana kadar geciktirilmiş, bu süre içerisinde 8 kür KT verilmiştir. Gecikmiş CRTS'nin diğer nedenleri arasında postoperatif komplikasyonlar, hastanın kliniğimize geç başvurusu ve genel anestezi altında RT'si planlanan olguların değerlendirilme süresi ve randevu tarihi yer almaktadır. 20 gün ve altı ile > 20 gün CRTS olan hastaların sağkalımları arasında fark bulunmamıştır (sırayla 3.7 ay ve 2.2 ay, $p = 0.21$).

MB evre T3-4, M1-2 hastalarda KT'nin hastalıksız sağkalımı artırdığı CCSG/RTOG (Radiotherapy Oncology Group) (15) ve SIOP I çalışmalarında gösterilmiştir (30). Bunun yanı sıra SIOP II (4) çalışmasında düşük riskli hastalarda RT'den önce KT verilmesinin hastalıksız sağkalım üzerine katkısının olmadığı bulunmuştur. 3 yaş ve altındaki hastalarımız hariç diğer hastalarımıza RT öncesi KT verilmesine rağmen standart ve yüksek riskli hastalarımızın hepsi KT almıştır. KT almayan grup olmadığı için bu konuda ileri analiz yapılamamıştır.

Günümüzde nörocerrahi ile RT tekniklerinin gelişmesi ve yeni KT ajanlarının bulunması ile PNET'li hastaların sağkalım oranlarında artış sağlanmıştır. 5 yıllık GS oranı %32-83 arasında değişmektedir (1). Çalışmamızda 5 yıllık GS oranı %33'tür. Ancak hasta sayımızın, yüksek riskli hastalarımızın çoğunlukta olması ve bazı hastalarda CRTS ile RTS'nin uzun olması sağkalım oranımızın düşüklüğünü açıklayabilir. Çalışmamız sonucunda tek değişkenli analizlerde PNET'li hastalarda prognostik önemi olabilecek faktörler tümör hacimi, postoperatif rezidiv, risk grubu ve toplam RT süresi olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde ise bu parametrelerin anlamlı bulunmaması hasta sayımızın az olmasına bağlanmıştır. Bu nedenle sonuçlarımızın daha geniş serili prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Paulino AC, Melian E. Medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: an institutional experience. Cancer 86: 142-148, 1999.

2. Santos MA, Viegas CMP, Servidoni RA, et al. Timing of radiation in children with medulloblastoma/PNET. *Pediatr Blood Cancer* 48: 416-422, 2007.
3. Modha A, Vassilyadi M, George A, et al. Medulloblastoma in children-the Ottawa experience. *Childs Nerv Syst* 16: 341-350, 2000.
4. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomized 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* 25: 166-178, 1995.
5. Jenkin D, Goddard K, Armstrong D, et al. Posterior fossa medulloblastoma in childhood: Treatment results and a proposal for new staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19: 265-274, 1990.
6. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: An update of the Paediatric Oncology Group experience. *Neuro-Oncol* 1: 152-161, 1999.
7. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy. A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17: 2127-2136, 1999.
8. Strother D, Ashley D, Kellie SJ, et al. Feasibility of four consecutive high dose chemotherapy cycles with stem-cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiotherapy: results of a collaborative study. *J Clin Oncol* 19: 2696-2704, 2001.
9. Packer RJ. Chemotherapy for medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors of the posterior fossa. *Ann Neurol* 28: 823-828, 1990.
10. Cervoni L, Cantore G. Medulloblastoma in paediatric age: a single institution review of prognostic factors. *Childs Nerv Syst* 11: 80-85, 1995.
11. Giordana MT, Schiffer P, Schiffer D. Prognostic factors in medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 14: 256-262, 1998.
12. Whelan HT, Krouwer HG, Schmidt MH, et al. Current therapy and new perspectives in the treatment of medulloblastoma. *Pediatr Neurol* 18: 103-115, 1998.
13. Kang SG, Kim JH, Nam DH, Park K. Clinical and radiologic prognostic factors of anaplastic oligodendroglioma treated by combined therapy. *Neurol Med Chir* 45: 232-239, 2005.
14. Di Rocco C, Ianelli A, Papacci F, Tamburrini G. Prognosis of medulloblastoma in infants. *Childs Nerv Syst* 13: 388-396, 1997.
15. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 72: 572-582, 1990.
16. Geyer R, Levy M, Berger MS, et al. Infants with medulloblastoma: a single institution review of survival. *Neurosurgery* 29: 707-711, 1991.
17. Sure U, Berghorn WJ, Bertalanffy H, et al. Staging, scoring and grading of medulloblastoma. A postoperative prognosis predicting system based on the cases of a single institute. *Acta Neurochir (Wien)* 132: 59-65, 1995.
18. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 38: 265-271, 1996.
19. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 94: 552-560, 2002.
20. Deutsch M. Medulloblastoma: Staging and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 1103-1107, 1988.
21. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusion from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 17: 832-845, 1999.
22. Packer RJ, Boyett JM, Janss AJ, et al. Growth hormone replacement therapy in children with medulloblastoma: use and effect on tumor control. *J Clin Oncol* 19: 480-487, 2001.
23. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17: 2127-2136, 1999.
24. Thomas P, Deutsch M, Kepner J, et al. Low-stage medulloblastoma: Final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuroaxis irradiation. *J Clin Oncol* 18: 3004-3011, 2000.
25. Hall JE, Giaccia AJ. Time, dose and fractionation in radiotherapy. In: *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins, 2006: 378-398.
26. Barton MB, Keane TJ, Gadalla T, Maki E. The effect of treatment time and treatment interruption on tumor control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 23: 137-143, 1992.

27. Ito S, Hoshino T, Prados MD, Edwards MS. Cell kinetics of medulloblastomas. *Cancer* 70: 671-678, 1992.
28. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, et al. Impact of radiotherapy on outcome in the interantional society of paediatric oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 study of preradiotehrapy chemotherapy for M0-1 medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 1184-1193, 2004.
29. Del Charco JO, Bolek JW, Mc Collough WM, et al. Medulloblastoma: Time-dose relationship based on a 30 year review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 147-154, 1998.
30. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma; the first multicentre control trial of the Interantional Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 26: 464-469, 1990.

Yazışma Adresi

Dr. Ö. Petek Erpolat

Konut Kent 2, A-8 Blok, No: 62

Çayyolu

ANKARA

Tel: (0.312).202 65 95

0.533.348 59 50

petektater@yahoo.com