



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

POSTOPERATİF RADYOTERAPİ UYGULANAN MEDULLOBLASTOMA
TANILI ÇOCUKLARDA UYGULANAN TEDAVİNİN HASTALIKSIZ VE
GENEL SAĞKALIMA ETKİSİ VE RADYOTERAPİYE BAĞLI GELİŞEN
KOMPLİKASYONLARIN ARAŞTIRILMASI

Dr. Oya KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2010



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**POSTOPERATİF RADYOTERAPİ UYGULANAN MEDULLOBLASTOMA
TANILI ÇOCUKLARDA UYGULANAN TEDAVİNİN HASTALIKSIZ VE
GENEL SAĞKALIMA ETKİSİ VE RADYOTERAPİYE BAĞLI GELİŞEN
KOMPLİKASYONLARIN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Oya KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Lütfi ÖZKAN

BURSA - 2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş	1
Klinik ve Prognoz.....	2
Tedavi Yaklaşımı ve Tarihsel Gelişim.....	4
Radyoterapinin Yan Etkileri.....	8
Gereç ve Yöntem.....	13
Bulgular.....	16
Tartışma ve Sonuç.....	23
Kaynaklar.....	28
Teşekkür.....	38
Özgeçmiş.....	39

ÖZET

Medulloblastoma serebellumdan gelişen bir primitif nöroektodermal tümör olup multidisipliner tedavi yaklaşımlarıyla %60'lara varan 5 yıllık sağkalım oranları elde edilebilmektedir. Radyoterapi (RT) multidisipliner tedavi yaklaşımının en önemli öğelerinden birisidir. Ancak çocukluk çağında uygulanan RT'nin; hastalığın lokal kontrolüne katkısının yanısıra, uzun dönem yan etkileri göz önünde bulundurulması gereken bir etmendir. Bu çalışmada medulloblastoma tanısıyla postoperatif RT uygulanan çocuklarda tedavinin hastalıksız ve genel sağkalıma etkisiyle RT'ye bağlı gelişen komplikasyonlar irdelenecektir.

Ekim 1995-Aralık 2008 tarihleri arasında, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Radyoterapi Merkezinde postoperatif RT uygulanan 21 medulloblastomalı olgu çalışmaya dahil edildi. Hastalara postoperatif kranial ortanca 4500 cGy (3690-5400 cGy), 5 fx/hafta, 1 fx da 150-180 cGy, spinal ortanca 3600 cGy (2850-3740 cGy), 5 fx/hafta, 1 fx da 150-180 cGy, posterior fossaya ortanca 5400 cGy (4500-6300 cGy), 5 fx/hafta, 1 fx da 150-180 cGy external RT uygulandı. Hastalardan birine (%4.7)'sine preoperatif kemoterapi (KT), 13'üne (%61.9) eş zamanlı KT, 16'sına (%76.1) postoperatif RT sonrası KT uygulanmıştır. Olgular uygulanan tedavinin genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi ile geç dönem komplikasyonları açısından değerlendirildi. İstatiksel analiz için Ki-kare, Mann Whitney-u, Kaplan Meier Testleri kullanıldı.

Hastalıksız sağkalım süresi, ortanca 39 ay (1-169 ay) ve genel sağkalım süresi, ortanca 50 ay (4-171 ay) olarak hesaplandı. Radyoterapi sonrası kemoterapi alan hasta grubuyla hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterildi (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.012$). Benzer şekilde RT sonrası regresyon görülen grup ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmüştür (sırasıyla $p=0.000$, $p=0.000$). Hastaların 8 (%66.6)'sının ders başarısı iyi, 3 (%25)'inin orta ve sadece 1 (%8.3) hastanın kötü seviyede

olduğu görüldü. 12 ocuk boy persentil eğrilerine göre değerlendirildiğinde 11 çocuğun (%91.6) 50 persentil altında kaldığı, sadece 1 (%8.4) ocuğun 50 persentil üzerinde boya sahip olduğu tespit edildi .

Radyoterapinin tedavi edici etkisi yanı sıra, sağlıklı vücut dokularının da radyasyonun zararlı etkilerine maruz kalabilmesi, medulloblastoma gibi intrakranyal tümörlerin tedavisinde, hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı etkilemeyecek Şekilde, daha düşük doz seçeneklerine yönelmek gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Medulloblastoma, radyoterapi, sağkalım, komplikasyon.

SUMMARY

Effect of Treatment That Implemented to Children with Medulloblastoma Who Receive Postoperative Radiotherapy on Survival of Patient Free Disease, Survival of General and Investigate of Radiotherapy Related Complications

Medullablastoma is a primitive neuroectodermal tumour developing from cerebellum that has 5-years survival rates of 60% with multidisiplinary approach. Radiotherapy is one of the most significant component of this multidisiplinary treatment. However, long term adverse effects of radiotherapy in childhood should be considered besides its effect on local control of the disease. In this study, the effect of radiotherapy on disease free and overall survival and the complications due to administered radiotherapy post-operatively in children with medullablastoma will be discussed.

Between October 1995-December 2008, 21 medullablastoma patients who received radiotherapy post-operatively in Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology were included in the study. Post-operatively, the externally radiotherapy doses administered were all 150-180 per fx and 5 fx weekly with cranial median of 4500 cGy (3690-5400 cGy); spinal median of 3600 cGy (2850-3740 cGy and posterior fossa median of 5400 cGy (4500-6300 cGy). One patient (4.7%) pre-operatively, 13 patients (61.9%) concomitant and 16 patients (76.1%) post-operatively received chemotherapy after RT. Subjects are evaluated for the effect on disease free and overall survival and long term complications of the administered therapy. X^2 , Mann Whitney-U and Kaplan Meier tests are used for the statistical analyses.

Disease free survival was 39 months (range; 1-169 months) and overall survival was 50 months (range; 4-171 months). In post-radiotherapy chemotherapy receiving patient group there was statistically significance in disease free and overall survival rates, with $p=0.001$ and $p=0.012$,

respectively. Similarly in the post-radiotherapy group where regression was observed, disease free and overall survival rates were also statistically significant, both with $p < 0.0001$. Eight patient's (66.6 %) school performance was good, three patient's (25%) was moderate and one patient's (8.3%) was poor. Compared with height percentiles, 11 out of 12 children (91.6%) were under 50 percentile whereas one patient (8.4%) was above 50 percentile.

In the treatment of intracranial tumours such as medullablastoma because of its harmful effects and radiation exposure to the healthy tissue besides the curative impact of radiotherapy, it is necessary to find lower dose alternatives which will not affect on disease free and overall survival.

Key words: Medulloblastoma, radiotherapy, survival, complication.

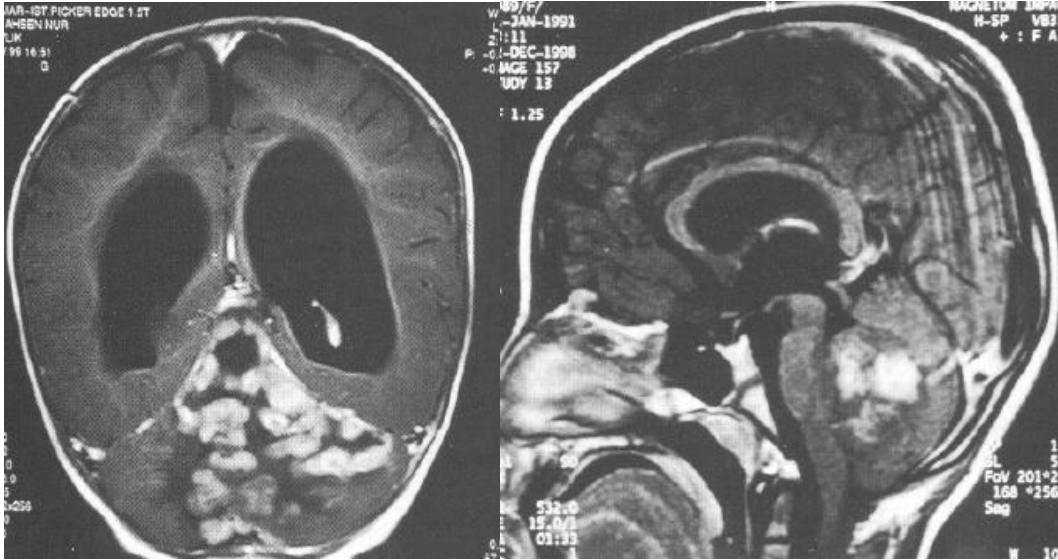
GİRİŞ

Epidemiyolojik Özellikler

Çocukluk çağı primer beyin tümörlerinin %20'sini (diğer bir söylemle 20 yaş altında görülme sıklığı %15-25'tir) posterior fossa tümörlerinin ise %40'ını oluşturan medulloblastom WHO'nun yeni histopatolojik sınıflamasına göre serebellumun embriyonal nöroepitelial bir tümörü olup, diğer bölgelerin benzer görünümlü embriyonal küçük hücreli tümörlerinden ayrı olarak ele alınması önerilmektedir (1, 2). Bu hastalar sıklıkla ilk dekatta tanı alırlar ve %70'ine 8 yaşın altında tanı konur (3).

Anatomi

Medulloblastomlar tipik olarak velum medullareden köken alırlar ve dördüncü ventrikül boşluğunu doldururlar. Yanlarda serebellar pedüncüllere yapışabilirler. Olguların 1/3'ünde beyin sapının dorseline infiltrirler.



Şekil-1: Kontrastlı MRG'de orta hat yerleşimli bir medulloblastoma (4).

Klinik ve Prognoz

Medulloblastomda klinik bulgular bu tümöre özgü olmayıp lokalizasyona bağlıdır. Bulgular posterior fossa serebeller orta hat tümörleriyle aynıdır. Medulloblastomun vermisten gelişip erken dönemde 4. ventrikülü doldurması nedeniyle obstruktif hidrosefali oluşturup kafa içi basıncını arttırarak baş ağrısı, kusma, bilinç bulanıklığı meydana getirmesi sıktır. Serebeller orta hatta yer alan ependimom ve astrositomlar da aynı belirti ve bulguları ortaya koyarlarsa da daha yavaş seyirlidirler. Genellikle medulloblastomda 2 ay veya daha kısa bir öykü mevcuttur (5). Medulloblastoma daha az olarak serebeller hemisfer ve pontoserebeller köşede yer alabilir. Bu olgularda kafa içi basıncı artması bulgularından önce, serebeller tutuluş bulguları ve kranial sinir parezileri ortaya çıkar. Ataksi ve vestibuler bulgular hastaların %90'ında ortaya çıkar (5, 6).

Prognostik faktörler çocukluk çağında oldukça değişkendir. Genelde yaşın 3 ve altında olması, postoperatif rezidü 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 (7-9). Postoperatif radyolojik tetkiklerde kalan tümör miktarı önemli bir kriterdir. Eski serilerde T3-4 tümörlerde kötü prognoz bildirilirken, günümüzde daha radikal eksizyonlar nedeniyle tümör boyutundan çok metastaz kriterleri prognoz üzerinde etkindir (10-12). Öte yandan postoperatif residuel tümör miktarı prognoz üzerinde etkili bulunmuştur (10). 1.5 cm^3 üzerindeki residuel tümör de rekürrens oranı yüksek ve kötü prognoz kriteri olarak belirlenmiştir (13). Çocukluk çağı medulloblastom hastalarının prognozu son 20 yılda yeni KT ajanları ve gelişen RT teknikleri ile iyileşmiştir (14). 1960 ve 1970'li yıllarda 5 yıllık sağkalım oranları %2-11 arasında değişmekte iken günümüzde bu oran %50-70'dir (15-17). Rekürren hastalığın prognozu daha kötü olup, hastalık sıklıkla bir yıl içinde ölümcül seyretmektedir (3).

Evreleme

Medulloblastoma için uygun tedavi seçeneğini belirlemede evreleme yapılması çok önem taşımaktadır. Medulloblastoma evreleme sistemleri arasında en yaygın olarak kullanılanı ise Chang Evreleme Sistemi'dir (Tablo-1). Bu amaçla yapılması gereken, operasyon sonrasındaki ilk 24–36 saat içinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile operasyon öncesi MRG'deki görüntülerin karşılaştırılması ile kalan rezidü tümörün belirlenmesidir. Ek olarak eğer operasyon öncesi yapılmadı ise, operasyondan 21 gün sonra spinal MRG çekilmesi ve lomber ponksiyon ile beyin-omurilik sıvısı (BOS) sitolojisinin sitosantrifüj ile çalışılması evrelemenin diğer önemli basamaklarıdır. Yapılan tetkiklerin sonucuna göre hastalar standart risk veya yüksek risk olarak ikiye ayrılırlar. Üç yaşından büyük bir hastada MRG ile 1.5 cm³'den az rezidüel hastalık saptanması standart risk iken, hastanın 3 yaş ve altında olması veya rezidüel tümörünün 1.5 cm³'den fazla olması ve/veya metastazların varlığı yüksek risk olarak tanımlanır. Standart risk hastalarda hastalısız sağkalım oranları %60–94, yüksek riskli hastalar içinse %30–67 olarak saptanmıştır (18-26).

Tablo-1: Medulloblastoma Chang Evreleme Sistemi

EVRE	ÖZELLİK
T1	Tm < 3cm; orta hatta/serebellar hemisferlerde sınırlı
T2	Tm ≥ 3cm; komşu bir yapıya yayılımı var veya kısmen 4. ventrikülü doldurmakta
T3a	Tm komşu iki yapıyı da kapsamakta veya 4. ventrikülü tamamen doldurmakta ve akuadakt, Foramen Magendie/Luschka'ya uzanmakta
T3b	Tm 4. ventrikül tabanından veya beyin sapından köken alıyor ve 4. ventrikülü doldurmakta
T4	Tm akuadakt'tan 3. Ventrikül/mezensefalona veya üst servikal omuriliğe yayılmakta
M0	Metastaz yok
M1	BOS'ta mikroskopik tümör hücreleri
M2	Beyinde subaraknoid aralıkta gros nodüler yayılım
M3	Spinal subaraknoid aralıkta gros nodüler yayılım
M4	SSS dışına metastaz

Tedavi Yaklaşımı ve Tarihsel Gelişimi

Medulloblastoma tanı sonrası tedavi edilmeden önce standart risk ve yüksek risk grubuna sınıflandırılarak tedavi protokolu belirlenir. Standart risk grubunu 3 yaş ve üzeri, cerrahi sonrası en çok 1.5 cm³ rezidü tümörün olması veya spinal MRG'de tutulum saptanmayan olgular oluşturur. Yüksek risk grubunu ise 3 yaş altı, rezidü tümörü 1.5 cm³'den fazla olan ve spinal tutulum saptanan hastalar oluşturur.

Günümüzde medulloblastomun tedavisinde cerrahi girişim ilk basamak olarak yer almaktadır. Cerrahi teknik ve anesteziadaki ilerlemeler cerrahi mortaliteyi çok düşürmüştür (10). Cerrahi tedavide iki sorun ele alınmalıdır: Tümörün rezeksiyonu ve hidrosefalinin tedavisi. Medulloblastom radyasyona orta derecede duyarlıdır (27). Radyoterapi medulloblastom tedavisinde cerrahiden sonraki en önemli tedavi yöntemidir. Medulloblastomda uygulanan kraniospinal ışınlama 150-180 cGy günlük fraksiyonlar halinde total 5000-5500 Gy dir. 1970'li yıllara kadar medulloblastom hastalarının ancak 1/3'ü 5 yıl hayatta kalırken, teknolojiadaki ilerlemeler sonucu 5 yıllık hastaliksız sağkalım %50-70'lere ulaşmıştır (28-31).

Medulloblastomun *in vivo* ve *in vitro* KT duyarlılığı 25 yıldan beri bilinmektedir (32). Tek başına ve kombine KT uygulamaları hastalarda potansiyel bir klinik yararlanma ortaya koymuştur (32-35). 1970'li yılların ortasında birçok kurumun katıldığı iki prospektif çalışmadan biri Amerika Birleşik Devletleri'nde CCSG (Pediatrik Kanserler Çalışma Grubu), diğeri Avrupa'da SIOP (Entelektüel Pediatrik Kanser Derneği) tarafından yapılmış ve RT takiben CCNU (lomustin) uygulaması ile hastaliksız sağkalım süresinde gelişme gösterilmiştir (36). CCSG tarafından yapılan bir diğerk çalışmada yüksek riskli hastalarda cisplatin ilavesi ile adjuvan KT rolü kanıtlanmıştır (12). Ameliyatı hemen takiben KT uygulamasının kan-beyin bariyerini aşmasında kolaylık dolayısıyla teorik olarak bir avantajı vardır. Ancak 1984-1989 yılları arasında yapılan SIOP II çalışmasında, RT öncesi verilen KT'nin bir yararı gösterilememiş, hatta azaltılmış doz RT sonrası KT uygulanan grupta daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (37).

Standart Risk Medulloblastomada Tedavi Prensipleri

Standart risk hastalarda tedavideki ilk ve en önemli basamak tümörün maksimum rezeksiyonudur. Başka bir deyişle cerrahi ile amaç 1.5 cm³'den az rezidüel tümör bırakmaktır. Cerrahi sonrasında ise lokal olarak tümörün tekrarlamasını önlemek amacı ile kraniospinal (24 Gy) ve posterior fossaya boost ile (toplam 54 Gy) RT uygulanır. Operasyon ve RT'ye ek olarak KT uygulanır. Sıklıkla uygulanan kemoterapötik ilaçlar etkinliği Packer ve arkadaşları tarafından kanıtlanmış olan vinkristin, lomustin ve sisplatin kombinasyonudur (38). Ancak standart risk medulloblastomada bu tedavinin yanı sıra değişik seçenekler de mevcuttur (Tablo-2). Alman grubu tarafından radyoterapi öncesi KT ile RT sonrası KT seçenekleri HIT91 protokolü (bakınız tablo-2) ile karşılaştırıldığında RT'yi operasyondan hemen sonra vermenin hastaliksız sağkalım oranını yükselttiği saptanmıştır (24). Avrupa'da yapılan bir başka çalışmada sadece RT ile RT öncesinde KT uygulaması karşılaştırılmış ve sonuç olarak RT ile beraber KT uygulamasının daha başarılı olduğu gösterilmiştir (23). Amerika'da yapılan iki çalışmada da azaltılmış doz kraniospinal (23.4 Gy) ve 55.8 Gy lokal RT'yi takiben uygulanan KT ile olaysız sağkalım oranlarının %80 civarında olduğu gösterilmiştir (25, 39). Bu çalışmaların sonucunda net olarak RT ve KT'nin beraber uygulanması gerektiği anlaşılmıştır. Ancak optimal RT dozu konusunda araştırmalar devam etmektedir.

Tablo-2: Standart risk medulloblastomada tedavi uygulamaları ve sonuçları.

Protokol	Tedavi Şekli	Hastaliksız Sağkalım%	Referans
SIOP III	RT vs pre-RT VCR, Karbo, VP-16, CYC	60 vs 74	18
HIT 91	CDDP, VP-16, IFX, MTX, ARA-C pre-RT vs VCR, CDDP, CCNU, post-RT	65 vs 78	19
CCG9892	VCR, CDDP, CCNU, Post-RT	79	20
SJMB'96	VCR, CDDP, yüksek doz CYC, post-RT	94 (2 yıl)	23

CDDP, sisplatin; VP-16, etoposid; IFX, ifosfamid; MTX, metotreksat; ARA-C, sitarabin; VCR, vinkristin; CCNU, lomustin; Karbo, karboplatin; CYC, siklofosfamid; RT, radyoterapi

Yüksek Risk Medulloblastomada Tedavi Prensipleri

Yüksek riskli hastalarda tedavi aynı prensip ile yapılır yani; ilk ve en önemli basamak tümörün tama yakın çıkartılmasıdır. Sonrasında ise lokal olarak tümörün tekrarlamasını önlemek amacı ile kraniospinal (24 Gy) ve posterior fossaya boost ile (toplam 54 Gy) RT uygulanır. Ve sonrasında operasyon ve RT'ye ek olarak KT uygulanır. Yüksek risk hastalarda, standart riskli hastalardan farklı olarak KT her zaman tedavi protokolünde mevcuttur, ancak KT ilaçlarının seçimi, dozu ve zamanlaması konuları halen daha araştırılmaktadır (Tablo-3) (18, 40-41). Miyeloablatif ve hiperfraksiyone veya akselere RT tedavi seçenekleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Tablo-3: Yüksek risk medulloblastomada tedavi uygulamaları ve sonuçları

Protokol	Tedavi Şekli	Hastaliksız Sağkalım%	Referans
CCG 921	8'li ilaç (VCR, BCNU, CDDP, Prok, 5-HU, Ara-C, Pred, CYC) pre-RT vs VCR, CCNU, CDDP, post-RT	43 vs 63	13
SJMB'96	Topotecan pencere preRT, VCR, CDDP, Yüksek doz CYC ve otolog-KİT	70	24
SFOP	8'li ilaç (VCR, BCNU, CDDP, Prok, 5-HU, Ara-C, Pred, Cyc) + Karbo, VP-16 pre and post-RT	49.8	25

CDDP, sisplatin; VP-16, etoposid; ARA-C, sitarabin; VCR, vinkristin; BCNU, karmustin; Karbo, karboplatin; CYC, siklofosfamid; Prok, prokarbazin; 5-HU, 5-hidroksiüre; Pred, metilprednizolon; RT, radyoterapi; KİT, kemik iliği nakli

Erken Çocukluk Döneminde Medulloblastoma Tedavi Prensipleri

Nörotoksisite, kognitif fonksiyonlarda ve büyümede bozulma riskleri nedeni ile 5 yaş altında tanı alan medulloblastomalarda kraniospinal RT'siz tedavi seçenekleri araştırılmaktadır (Tablo-4) (42-47). Küçük yaşta çocuklarda genel olarak benzer KT ajanları yani vinkristin, siklofosfamid, platin grubu ajanlar ve etoposid kullanılmıştır ve RT mümkün olduğunca geciktirilmeye çalışılmıştır. 1980'li yıllarda uygulanan POG çalışmalarında RT'nin ilk tedavi şemasından tamamen çıkartılmamış olması nedeniyle bu çalışmadaki sağ kalan hastaların tümünün 5 yılın sonunda IQ (intelligence quotient) düzeylerinin 60 ve altında olduğu ve yardımsız kendi işlerini

yapamaz bireyler oldukları gözlenmiştir (45, 46). Radyoterapinin geç yan etkilerinden korunmak adına RT verilmeden yapılan çalışmalarda ise 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %20-30 düzeylerinde seyretmiştir (44, 47). Bugüne kadar yayınlanmış çalışmaların içinde en yüksek hastaliksız sağkalım oranı %58 ile Rutkowski ve arkadaşlarının çalışmasıdır (42). Ancak bu çalışmada intraventriculer metotreksat yüzünden hastaların çoğunda lökoensefalopati olduğu görülmüştür. İlginç olarak lökoensefalopatisi olan hastaların hiç birinde nörokognitif fonksiyonlarda bozulma görülmemiştir. Fransız grubu 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında medulloblastomada primer RT yerine progresyon veya relaps ile karşılaştıklarında ikincil operasyonu takiben yüksek doz KT ve kök hücre nakli ardından RT uygulamışlardır. Hastalardaki yüksek yaşam süresi de bu ikincil tedavi opsiyonunun başarılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada RT almayanlarda IQ'nun 91 seviyelerinde olduğu ancak RT alan grupta 72 seviyesine düştüğü görülmüştür (43).

Tablo-4: Erken çocukluk döneminde medulloblastoma tedavi uygulamaları ve sonuçları.

Protokol	Tedavi Şekli	Hastaliksız Sağkalım%	Referans
POG 8633 POG 9233	VCR, CYC/CDDP, VP16, 2 yaş sonu RT vs doz-yoğun	%31.5 vs %28 (MO/GTR %69)	29.30
CCG	8'li ilaç (VCR, CYC, CDDP, BCNU, prok, 5-HU, Ara-C, Pred) çoğu RT almadı	%22	28
SJ(<4y)	CYC, CDDP/Karbo, VP16; Nükste RT	%21	31
GPOH	VCR, CYC, Carbo, VP16, MTX, intra-ventrik MTX; nükste RT	%58 (lökoensefalopati) MO/GTR %82 (S %93)	26
SFOP(<5y)	Carbo, Prok/VP16, CDDP/CYC, VCR; Nükste Busulf, Tiot ve otolog KİT sonra RT	MO/GTR %29 (S %73) MO/<GTR %6	27

CDDP, cisplatin; VP-16, etoposid; ARA-C, sitarabin; VCR, vinkristin; BCNU, karmustin; Karbo, karboplatin; CYC, siklofosfamid; Prok, prokarbazin; 5-HU, 5-hidroksiüre; Pred, metilprednizolon; MTX, metotreksat; Busulf, busulfan; Tiot, tiotepa; RT, radyoterapi; KİT, kemik iliği nakli

Radyoterapinin Yan Etkileri

Radyoterapinin amacı iyonizan radyasyon kullanılarak malign hücrelerin ortadan kaldırılmasıdır. Sağlam hücrelerin radyasyondan korunması çağdaş RT uygulamalarının temel amaçlarındandır ancak çoğunlukla malign hücrelerin yakınındaki sağlıklı hücrelerinde yüksek radyasyon dozlarına maruz kalması kaçınılmazdır. Kullanılan RT tekniğine ve radyasyon tipine bağlı olarak cilt, ciltaltı dokusu ve tümör ile cilt arasındaki normal dokuda radyasyondan önemli miktarda etkilenecektir.

Radyoterapinin Akut Yan Etkileri

Radyasyonun neden olduğu akut yan etkiler RT sırasında ya da RT'nin tamamlanmasından hemen sonra ortaya çıkar. Özellikle hızlı bölünen ve çoğalan hücrelerin bulunduğu doku ve organlarda akut yan etkiler daha sık ve şiddetli olarak görülmektedir. Örneğin en hızlı çoğalan hücrelerin yer aldığı kemik iliği birkaç fraksiyon sonrasında baskılanabilmektedir, bu da RT uygulamalarında sıklıkla karşılaşılan lökopeni tablosunu ortaya çıkarmaktadır. Öte yandan hiç bölünmeyen ya da hücre bölünmesi uzun zaman alan hücrelerin radyasyona bağlı etkileri ortaya geç çıkar. Örneğin, sinir hücrelerinin bu özellikleri nedeniyle akut dönemde herhangi bir nörolojik semptom ortaya çıkması beklenmez. Radyasyonun akut yan etkilerinin şiddeti ve sıklığını hücrelerin radyoduyarlılığı, uygulanan tedavi tekniği, toplam radyasyon dozu, fraksiyonasyon özellikleri ve tedavi sahasının büyüklüğü belirlemektedir. Bu etkiler hemotopoetik sistemde lökopeni v.b., ciltte akut radyodermatit (radyoterapinin 2–3. haftasında tüy dökülmesi ile başlar, ilerleyen haftalarda eritem, kuru deskuamasyon görülür, ıslak deskuamasyonda gelişebilir) daha yüksek dozlarda ülserasyonlara kadar giden reaksiyonlar görülebilir. Ağız içinde RT'nin ikinci haftasından itibaren mukozalarda kızarıklık (mukozit) görülebilir, yutma güçlüğü (özofajit) gelişebilir. Tad duyusunun azalması, tükürük salgısının azalması sık görülen yan etkilerdendir. Özellikle ince barsaklar RT'ye çok duyarlıdır, abdominal yada pelvik ışınlamalarda bulantı, kusma diyare gibi yan etkiler görülebilir (48-50).

Radyoterapinin Geç Dönem Etkileri

Radyoterapiye bağlı SSS toksisitesi nadir görölen ama ciddi bir komplikasyon olup, mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Günümüzde birçok hastaya kombine tedavi uygulandığından bunların sinerjistik veya aditif etkileşimleri ortaya çıkmakta ve nörotoksisitenin esas nedenini belirlemek güçleşmektedir. Esas hedef hücreler endotelial ve glial hücreler olup, endotel hücre hasarı en çok üzerinde durulan mekanizmadır (51). En önemli olan radyasyona bağlı beyin hasarları geç ortaya çıkanlardır, 6 ay sonra ortaya çıkabildiği gibi yıllar sonra da izlenebilir (52). Radyonekroz ve nörokognitif disfonksiyon/lökoensefalopati kranial RT'nin en önemli geç komplikasyonlarıdır (53). Ayrıca demans şeklinde de ortaya çıkabilir (54, 55).

Medulloblastoma tanılı tedavi sonrası yaşayan olgularda birçok endokrinolojik, nörokognitif ve gelişimsel sekel tanımlanmıştır. Bunların birçoğunun pituiter beze ve talamusun direk RT hasarına bağlı olduğu düşünölmektedir. Hipotiroidizm %8 ila %60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (56-59). Klinik olarak ya düşük tiroid hormon seviyesi veya yüksek tiroid stümile edici hormon (TSH) düzeyleri mevcuttur. Bu bulgu direk tiroidde olan radyasyon hasarına bağlı olabildiği gibi hipotalamik hipotiroidizmde tanımlanmıştır. Hiperfraksiyone RT rejimleri tiroid toksisitesinde azalmaya neden olmuşlardır (56, 60, 61). Nadir vakalarda post-RT hipertroidizm bildirilmiştir (62).

Growth hormon (GH) salınım bozukuluğu %40-80 vakada rapor edilmektedir (Absolute düşük değerler ve provakatif testlere düşük cevap vardır). Bu hastalığa bağlı RT alanlarda en yaygın endokrin bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır. (57, 59, 63, 64).

GH eksikliği 18 Gy kadar düşük CSI dozlarında da gözlenmektedir fakat daha yüksek dozlarda daha şiddetlidir (64). Radyasyon tedavi yaşının GH üzerine etkisi açık değildir. Anormallikler pituiter eksiklikten ziyade hipotalamusa atfedilebilir. Bu eksikliğin giderilmesinde rekombine human Ig yerine koyma tedavisi kullanılmaktadır (65). Replasman tedavisi puberteden önce verildiğinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (66, 67). şimdiye kadar rekombine GH ile tedavinin tümör rekurrensini arttırmadığı saptanmış

olmakla birlikte yakın zamanda yapılan araştırmada bunun tam anlamıyla belirli olmadığı ileri sürülmüştür (68).

Adult boyu medulloblastomalılarda sıklıkla azalmıştır. Bu fenomen 3 faktörle bağlantılı görülmektedir. GH yetmezliği, erken puberte ve RT toksisitesine bağlı bozulmuş spinal büyüme (67, 69-72). GH yerine koyma tedavisi bile radyasyonun direk etkisine bağlı olarak gelişen oturma yüksekliği anormalliğini çok az miktarda düzeltmiştir. Radyasyon etkisiyle omurlar ile ekstremiteler arasında da uyumsuzluk meydana gelir (67). Oturma yüksekliği CSI dozu ile koreledir. 25 Gy'lik eşik dozu büyüyen vertebra hasarı için sınır olarak bildirilmiştir. İki doz halinde verilen CSI'yi inceleyen bir çalışma RT dozunun vertebral büyüme bozukluğu yapabileceğini göstermiştir (73). Büyüme hızındaki azalma genç hastalarda ve kızlarda daha fazladır. Lumbar vertebra torasik ve servikallere oranla daha çok etkilenmektedir. Enteresan olarak C3 ve C4 vertebra etkilenmemiş görünmektedir. Bu spinal ve kranial alanlar arasındaki bileşkenin dozunun homojen olmaması sonucu olduğu muhtemeldir. Erken puberte, geri kalmış boy uzunluğunun kendi başına bir sebebidir. Aynı zamanda GH tedavisini efektif olarak verilmesi gereken zaman aralığını da daraltmaktadır (66).

Cerrahi, entelektüel bozukluklarda bir rol sahibidir. Hidrosefali varlığı vermesin insizyonu menenjit ve şant enfeksiyonları gibi operatif ve preoperatif faktörler sadece nörolojik defisitlerde değil (azalmış el becerisi, okulomotor defisit ve serebellar mutism) IQ skorlarında da düşmeyle alakalıdır (74-76). Ancak entelektüel bozulmanın tek nedeni RT olmasa bile gözardı edilemez anahtar rolü herkes tarafından kabul edilmiştir. Birçok çalışmada sadece cerrahi uygulanan low grade astrositoma, cerrahi ve posterior fossa RT uygulanan ependimoma, cerrahi ve posterior fossa boost CSI uygulanan medulloblastomalı hastalarda IQ ölçümleri yapılmıştır (77-88). Bu çalışmalarda daha genç hastalarda belirgin olmak üzere tedavi öncesi IQ seviyelerine oranla daha düşük IQ seviyeleri tespit edilmiştir. Bu genç hastalarda daha belirgindir. Bu tümörün kendisinin uygulanan tedaviden bağımsız olarak entelektüel kayıplara neden olabileceğini düşündürmektedir. Tedavilerin özellikle elde edilmiş becerilerden ziyade yeni becerilerin elde

edilmesini engelliyerek etki ettiği düşünülmektedir (85). IQ azalması tedavi sırasında yaşı küçük olanlarda daha belirgindir. Bu IQ'daki azalmanın RT'siz sadece cerrahi uygulananlarda daha az belirgin posterior fossa boost uygulananlarda daha belirgin CSI uygulananlarda bariz kötü olduğu görülmüştür. 31 medulloblastomalı hastayı ele alan bir çalışmada sadece posterior fossa RT alanlarda IQ ortalama 84.5, 25 Gy CSI alanlarda IQ ortalamaları 76.9 ve ful doz 35 Gy CSI alanlarda ortalama IQ seviyeleri 63.7 olarak hesaplanmıştır (86). Hastaları 36 Gy veya 23.4 Gy olarak randomize eden POG 8631 çalışmasından elde edilen veriler, düşük doz kolunda nöropsikiyatrik toksitelere daha az rastlandığını göstermiştir (77). Medulloblastomalı hastalarda yıllık ortalama IQ düşüşü 2.5-4.3 olarak bildirilmiştir (78, 83, 85).

IQ'daki azalmanın nöroanatomik sebebi halen tartışma konusudur. Bazı yazarlar serebral kortexte bir azalmadan veya azalmış hipokampal volumden bahsederler (89, 90). Netice itibariyle en ilişkili gözlemlenebilir özellik beyaz cevher kaybıdır (91-101). Yeni beyaz cevher oluşumundaki defektin yanı sıra var olan cevherinde tedavi sırasında kaybı izlenmektedir (91, 92). Beyaz cevherde azalma ve organizasyon kaybı, yüksek doz RT alan beyin alanlarında daha belirgindir (93, 96-98). Bununla birlikte aynı doz alan değişik alanlardan, frontal loblardan difüzyon MR dikkate alındığında parietal loblara göre daha fazla bir bozulmanın olduğu görülmektedir (96, 101). Beyaz cevher kaybıyla IQ azalması arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur (93, 99-101). Dikkat sağlama kabiliyetindeki zorluklar seçilen alanlardaki beyaz cevher miktarı ile koreledir (Bu alanlar cingular gyrus, frontal ve prefrontal loblar) (95). Beyaz cevher ile kognitif kayıp arasında sebep sonuç ilişkisinin direk bir kanıtı bulunamamasına rağmen, her ikisinin bağımlı olduğu bilinmeyen üçüncü bir faktör olabilir, ve bu da mantıklı bir hipotez gibi görünmektedir.

Çocukluk çağı tümörlü hastaların sağ kalanlarında RT nedeniyle bir diğer hastalık gelişme ihtimali fazladır. Biz de yukarıda değinilen çalışmalarını temel alarak postoperatif RT uygulanan medulloblastoma tanılı çocuklarda

uygulanan tedavinin hastaliksız ve genel sağkalıma etkisi ve RT'ye bağlı gelişen komplikasyonları araştırıp sonuçlarını literatürle karşılaştırmak istedik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Radyoterapi merkezinde medulloblastoma tanısıyla postoperatif RT uygulanan 21 olgu, hastalısız ve genel sağkalım ile tedaviye bağlı yan etkiler üzerinde etkili olabilecek etmenlerin belirlenmesi, amacıyla değerlendirildi. Çalışmamıza başlamadan önce 26.05.2009 tarihli, 2009-9/41 karar nolu etik kurul onayı alındı.

Retrospektif olarak başlangıçta değerlendirmeye aldığımız 21 hastanın 15'i erkek (%71.4), 6'sı kızdı (%28.5). Hastaların 1'ine (%4.7) biopsi ile patolojik tanı konulurken, 11'ine (%52.3) subtotal, kalan 9 (%42.8) hastaya total rezeksiyon yapıldı ve postoperatif rezidü kitleye sahip toplam 12 (%57.1) hasta mevcuttu. Cerrahi sonrası 4 (%19.1) hastaya şant uygulandı. Diğer 17 (%80.9) hastaya şant takılmadı. Hastalardan 1 (%4.7)'sine preoperatif KT, 13 (%61.9)'una eş zamanlı KT, 16 (%76.1)'ine postoperatif RT sonrası KT uygulandı. Postoperatif RT sırasında oluşan yan etkiler nedeniyle 7 (%33.3) hastada RT'ye ara verilmek zorunda kalındı. Patolojik tanısı alınan 21 hastanın 16'sı (%76.1) medulloblastoma, 3'ü (%14.2) desmoplastik medulloblastoma, 1'i (%4.7) undiferansiye ve son olarak 1'i (%4.7) glial diferansiasyonlu histolojik alt tiplere sahipti.

Preoperatif yapılan radyolojik incelemelerde 14 hastanın (%66.6) tümör boyutunun 4 cm üzerinde, 4 hastada (%19.1) 4 cm altında olduğu görüldü. 3 hastanın (%14.3) ise kitle boyutu verilerine ulaşılamadı.

Chang Evreleme Sistemi'ne göre evrelendirilen hastaların 8 (%38)'i T2, 6 (%28.5)'i T3a, 3 (%14.2)'si T3b ve 4 (%19.1)'i T4 evrede olduğu tespit edildi. Ayrıca M sınıflamasına göre 14 (%66.6)'sının M0, 4 (%19.1)'inin M1, 3 (%14.2)'sinin M3 kategorisinde olduğu tespit edildi. Bu karakteristik özellikler tablo-5'de gösterilmiştir.

Hastalara postoperatif kranial ortanca 4500 cGy (3690-5400 cGy), 5 fraksiyon (fx)/hafta , 1 fx da 150-180 cGy, spinal ortanca 3600 cGy (2850-

3740 cGy), 5 fx/hafta, 1 fx da 150-180 cGy, posterior fosaysa ortanca 5400 cGy (4500-6300 cGy), 5 fx/hafta, 1 fx da 150-180 cGy external RT uygulandı.

RT süresince her hafta akut komplikasyonlar açısından hemogram takibi ve fizik muayene (FM) yapıldı. Hastalar RT sonrası rutin kontrole alındı. Yaşayan hastalar için hazırlanan formda akut ve geç komplikasyonlar açısından FM, özellikle cinsiyet, obezite, akantosiz nigrikans, aksiler kıllanma, pubik kıllanma, telarş, jinekomasti, penis boyu, tiroid gland evrelemesi, boy, kilo, oturma yüksekliği muayeneleri yapıldı ve hedef boy hesaplandı. Değerlendirme sonuçları boy, kilo ve penis boyu için Türk Standart Persentil Eğrileri'ne göre, aksiler kıllanma, pubik kıllanma Tenner Sınıflaması'na göre sınıflandırıldı (102-104).

Ders başarısı, folliküler stimüle edici hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), estrodiol (E2), total testesteron, prolaktin (PRL), insulin like growth faktör-1 (IGF-1), insulin like growth faktör binding protein-3 (IGFP-3), adrenokortikotropik hormon (ACTH), açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin (Aİ), alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), hemogloblin (Hb), total kolesterol (TKOL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), tiroid stimulating hormon (TSH), serbest T4 (fT4), total T4 (tT4), tiroglobülin, histoloji, kemik yaşı, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda malign hücre varlığı, preoperatif kitle boyutu, postoperatif rezüdü varlığı ve boyutu, cerrahi şekli, cerrahi ile RT arası süre, şant varlığı, preoperatif KT, eş zamanlı KT, RT sonrası KT alıp almadığı, T evresi, M evresi, kranyum, posterior fossa ve spinal RT dozları, RT'ye ara verilip verilmemesi, RT sonrası regresyon, nüks varlığı, nükste tedavi verilip verilmediği, metastaz varlığı, ex nedeni, RT sırasında gelişen akut myelosupresyon, akut mukozit, akut enfeksiyon açısından hastalar değerlendirildi.

Tablo-5: Hastaların başlangıçtaki karakteristik dağılımları.

Karakteristik	Hasta sayısı (%)	Karakteristik	Hasta sayısı (%)
Cinsiyet		Preop KT	
Erkek	15(%71.4)	Yok	20(%95.2)
Kız	6 (%28.5)	Var	1 (%4.7)
Histoloji		Eş zamanlı KT	
Medulloblastoma	16(%76.1)	Yok	8 (%38)
Undifferansiye	1 (%4.7)	Var	13(%61.9)
Desmoplastik	3 (%14.2)		
Glial diferansiasyonlu	1 (%4.7)		
Cerrahi		Postop RTKT	
Bx	1(%4.7)	Yok	5 (%23.8)
Subtotal	11(%52.3)	Var	16(%76.1)
Total	9 (%42.8)		
Şant		RT ara verilen	
Yok	17(%80.9)	Yok	14(%66.6)
Var	4 (%19.1)	Var	7 (%33.3)
Preop kitle		T evre	
Boyut yok	3(%14.2)	T1	0 (%0)
4cm ve üstü	15(%71.4)	T2	8 (%38)
4cm altı	3(%14.2)	T3a	6 (%28.5)
		T3b	3 (%14.2)
		T4	4 (%19.1)

İstatistiksel yöntem olarak iki bağımsız grubun karşılaştırılması için Mann Witney-u Testi, kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi için Pearson Ki-kare ve Fisher'in Kesin Ki-kare Testi, değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson ve Spearman Korelasyon Analizi, yaşam verileri için Kaplan Meier Analizi, iki grubun yaşam sürelerinin karşılaştırılması için Log-rank Testi kullanıldı. P değeri 0.05 ve daha küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tedavi sonrası 4 hastada (%19.1) nüks tespit edildi. Nüks görülen hastaların tamamına ikinci seri RT uygulandı. Ayrıca hastaların 2'sinde (%9.5) metastaz tespit edildi. Tedavi sonrası 21 hastadan 9'u (%42.9) retrospektif çalışmamıza başladığımız tarihten önce ex olmuştu. 5'i (%55.5) primer hastalık nedeniyle, 4'ü (%44.5) primer hastalık dışı sebeple kaybedildi.

Hastaların genel sağkalım süresi 50 ay (4-171 ay) olarak hesaplandı. Genel sağkalımı etkileyebilecek tedavi ve tümör karakteristikleri arasında yapılan değerlendirmede cinsiyet, RT yaşı, tanı yaşı, BOS -/+'liği, preoperatif kitle büyüklüğü, preoperatif KT uygulaması, eş zamanlı KT uygulaması, tümör evresi, metastaz varlığı yönünden anlamlı fark saptanmadı. Hastaların tedavi süresince aldıkları kranyal, posterior fossa, spinal RT dozları ile GSK arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi. Buna karşılık RT sonrası KT alması ve RT sonrası regresyon saptanması ile GSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterildi ($p=0.012$, $p=0.000$). Hemogloblin düzeyleri ile GSK arasında korelasyon analizlerinde ilişki saptanmasına rağmen, grubun birinde hiç ölen olmadığı için, grupta ortalama hesaplanamadığından, Kaplan Meier Analizi yapılamadı.

Hastaliksız sağkalım (HSK) süreleri 39 ay (1-169 ay) olarak hesaplandı. Hastaların HSK etkileyebilecek tedavi ve tümör karakteristikleri göz önüne alındığında cinsiyet, RT yaşı, tanı yaşı, BOS -/+'liği, preoperatif kitle büyüklüğü, eş zamanlı KT uygulaması, tümör evresi, metastaz varlığı yönünden anlamlı fark saptanmadı. Hastaların tedavi süresince aldıkları kranyal, posterior fossa, spinal RT dozları ile HSK arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi. Buna karşılık RT sonrası KT alan hasta grubuyla, RT sonrası regresyon olan grup ile HSK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterildi ($p=0.001$, $p=0.000$). Hemogloblin düzeyleri, preoperatif KT alan hasta grubu ile HSK arasında korelasyon analizlerinde ilişki saptanmasına rağmen, grubun birinde hiç ölen olmadığı için, grupta ortalama

hesaplanamadığından, Kaplan Meier Analizi yapılamadı. Bu verilere ait değerler Tablo 6 ve 7’de gösterildi.

Tablo-6: Hastaliksız sağkalım ile genel sağkalım değerlerinin cins ve RT yaşı ile olan ilişkisi.

	Cins			RT Yaşı		
	E	K	P	10y ve altı	10y üstü	P
Hsk	94.257±20.041	43.600±8.433	0.766	102.518±20.066	46.167±11.594	0.789
Gsk	99.244±19.585	76.125±15.23	0.641	109.410±19.177	48.778±11.699	0.684

Tablo-7: Hastaliksız sağkalım ile genel sağkalım değerlerinin postoperatif RT sonrası KT ve RT sonrası regresyon ile olan ilişkisi.

	Post RTKT			RT Sonrası Regresyon		
	Alan	Almayan	P	Tam	Stabil	P
Hsk	117.258±18.291	15.200±7.754	0.001	120.931±19.238	5.000±2.000	0.012
Gsk	122.119±17.520	32.800±16.626	0.000	129.460±17.081	8.500±3.500	0.000

Halen yaşayan 12 hasta (8 erkek, 4 kız) üzerinde yapılan değerlendirmelerde hastaların 8 (%66.6)’sının ders başarısı iyi, 3 (%25)’inin orta ve sadece 1 (%8.3) hastanın kötü seviyede olduğu görüldü. 12 çocuk her yaş için ayrı ayrı boy persentil eğrilerine göre değerlendirildiğinde 11 çocuğun (%91.6) 50 persentil altında kaldığı, sadece 1 (%8.4) çocuğun 50 persentil üzerinde boy uzunluğuna sahip olduğu tespit edildi (102). Kilo açısından değerlendirildiğinde 8 (%66.6) çocuğun Türklere için yapılmış persentil eğrilerine göre 50 persentil altında olduğu 4 (%33.4)’ünün 50 persentil ve üzerinde olduğu görüldü (103). Kızların 1 (%25)’inin telarş yönünden evre 3, 3’ünün (%75)’inin evre 4’de olduğu tespit edildi. 8 erkek hastanın hiçbirinde jinekomasti saptanmadı. Penis boyu ölçümlerine göre 7 (%87.5)’inin standart değerlerin gerisinde, sadece 1 (%12.5)’inin normal sınırlarda penis boyuna sahip olduğu görüldü. Endokrin gelişim açısından ayrıca aksiler kıllanma ve pubik kıllanma evrelemesine göre hastalar değerlendirildiğinde; aksiler kıllanma evrelemesine göre 5 (%41.6)’sının evre 1, 3 (%25)’inin evre 2, 1 (%8.3)’ünün evre 3, 2 (%16.6)’sının evre 4, 1 (%8.3)’ünün evre 5’de olduğu tespit edildi. Pubik kıllanma evrelemesine göre hastalar değerlendirildiğinde

ise 2 (%16.6)'sının evre 1, 4 (%33.3)'ünün evre 2, 2 (%16.6)'sının evre 3, 3 (%25)'inin evre 4, 1 (%8.3)'ünün evre 5 olduğu tespit edildi. Bu evrelerle ilgili bilgiler aşağıda Tablo-8 ve 9'da ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hastaların tamamı BOS -/+'liği açısından MR ile değerlendirilirken sadece 14 (%66.6)'sına lomber ponksiyon (LP) yapılmıştı. MR ve LP sonuçları birlikte değerlendirildiğinde 13 (%61.9) hastada BOS (-), 8 (% 38) hastada BOS (+) saptanmıştır.

Postoperatif RT sonrası yapılan değerlendirmede 15 hastada (%71.4) tam regresyon, 2 hastada (%9.5) stabil hastalık tespit edildi. 4 hastada (% 19.1) RT sonrası regresyon değerlendirilmemişti.

Tablo-8: Yaşayan 12 hasta üzerinde yapılan incelemeler sonrası elde edilen bulgular.

Karakteristik	Hasta sayısı (%)	Karakteristik	Hasta sayısı (%)
Ders başarısı		Tiroid evre	
İyi	8 (%66.6)	Evre0	10 (%83.3)
Orta	3 (%25)	Evre1	1 (%8.3)
Kötü	1 (%8,3)	Evre2	1 (%8.3)
Obesite		Akantozis Nigrikans	
Yok	10 (%83.3)	Yok	12 (%100)
Var	2 (%16.6)	Var	0 (%0)
Aksiler Kılınma		PubikKılınma	
Evre1	5 (%41.6)	Evre1	2 (%16.6)
Evre2	3 (%25)	Evre2	4 (%33.3)
Evre3	1 (%8.3)	Evre3	2 (%16.6)
Evre4	2 (%16.6)	Evre4	3 (%25)
Evre5	1 (%8.3)	Evre5	1 (%8.3)
Telarış(n=4)		Jinekomasti(n=8)	
Evre3	1 (%25)	Yok	8 (%100)
Evre4	3 (%75)	Var	0 (%0)

Tablo-9: Çalışma başlangıcında dahil edilen 21 hastaya ait bulgular.

Karakteristik	Hasta sayısı (%)	Karakteristik	Hasta sayısı (%)
BOS		RTsonrası regresyon	
MR- LP-	8 (%38)	Değerlendirilemeyen	4 (%19.1)
MR+LP+	0 (%0)	Tamregresyon	15 (%71.4)
MR+LP-	5 (%23.8)	Stabil hastalık	2 (%9.5)
MR-LP+	1 (%4.5)		
MR-	5 (%23.8)		
MR+	2 (%9.5)		
Postop rezidü		Metastaz	
Yok	9 (%42.8)	Yok	19 (%90.4)
Var	12 (%57.1)	Var	2 (%9.6)
Nüks		Nüks tedavi	
Yok	17 (%80.9)	Yok	0 (%0)
Var	4 (%19.1)	Var	4 (%100)
Ex nedeni		Akut hematolojik	
Primer hastalık	5 (%55.5)	komplikasyon	
Hastalık dışı	4 (%44.5)	Yok	11 (%52.4)
		Var	10 (%47.6)
Akut mukozit		Akut enfeksiyon	
Yok	12 (%57.1)	Yok	17 (%80.9)
Var	9 (%42.9)	Var	4 (%19.1)

Hastaların takip süreçlerinde değerlendirilen parametreler açısından sürekli değişkenlerin kendi içerisinde Pearson Korelasyon Testi, kategorik değişken içerenlerse Spearman Korelasyon Testi kullanılarak parametreler arasında korelasyon analizleri yapıldı. Buna göre testis volümü 5.5 ml (3.0-10.0 ml), penis boyu 5.8 cm (3.5-10 cm) arasında pozitif korelasyon (p: 0.025, r: 0.772) tespit edilirken testis volümü 5.5 ml (3.0-10.0 ml) ile fT4 1.01 ng/dl (0.89-1.54 ng/dl) arasında yine tT4 6.61 mg/dl (5.34-11.35 mg/dl) ve açlık insülin 8.0 mU/ml (1.20-25.81 mU/ml) arasında negatif korelasyon tespit edildi. (Sırasıyla p:0.026, p: 0.024, p: 0.035 ve sırasıyla r: -0.768, r: -0.774, r: -0.795). İnsülin Like Growth Faktör-1 (IGF-1) median (minimum- maksimum) değerlerine göre IGF- 1 98 ng/ml (48- 632 ng/ml) ile fT4 1.01 ng/dl (0.89- 1.54 ng/dl) , tT4 6.61 mg/dl (5.34-11.35 mg/dl) , FSH 7.29 mIU/ml (1.31- 37.74 mIU/ml), LH 3.56 mIU/ml (0.09-8.33 mIU/ml) arasında pozitif korelasyon görüldü. (Sırasıyla p: 0.033, p: 0.030, p: 0.001, p: 0.041 ve sırasıyla r: 0.672, r: 0.652, r: 0.832, r: 0.621) .

Oturma yüksekliği ortalama ve standart sapma değerine göre oturma yüksekliği 72.58±6.33 cm ile RT yaşı (ortanca 10 yaş (4-16 yaş)), LH 3.62±2.31 mIU/ml, testesteron 4.21±2.60 ng/ml, boy 146.04±11.98 cm, kilo

41.83±9.49 kg arasında pozitif korelasyon tespit edildi (Sırasıyla p: 0. 002, p: 0. 037, p: 0. 020, p: 0. 002, p: 0. 033 ve sırasıyla r: 0. 805, r: 0. 605, r: 0. 791, r: 0. 806, r: 0. 615).

Bunların dışında Pearson Korelasyon Analizi'nde tanı yaşı ile prolaktin, testesteron ile RT yaşı arasında, penis boyu ile açlık insülini arasında, prolaktin ile açlık kan şekeri arasında, RT yaşı ile prolaktin ve testesteron seviyeleri arasında, testesteron ile tanı yaşı, LH, boy arasında GSK ile penis boyu, hb, HSK arasında, HSK ile hb, penis boyu ve GSK arasında pozitif korelasyon gösterildi. Bu ve diğer bazı korelasyon analizlerinin p değerleri aşağıdaki tabloda dökümente edilmiştir.

Tablo-10: Pearson Korelasyon Test Analizi'ne göre anlamlı bulunan ilişkiler.

	Tanı yaşı	Testis vol	Penis boyu	Rt yaş	Testosteron	Oturma yüksekliği	Gsk	Hsk
Penisboyu		0.025					0.021	0.026
fT4		0.026						
Aç İns		0.035	0.018					
tT4		0.024						
PRL	0.014		0.049	0.012				
AKŞ			0.001					
testosteron	0.037			0.012		0.020		
RTyaşı	0.000					0.002		
Tanı yaşı				0.000	0.037	0.003		
LH					0.025	0.037		
Boy					0.006	0.002		
Kilo						0.033		
Hb							0.005	0.012
Gsk								0.000
Hsk							0.000	

Kategorik değişkenlerle yapılan korelasyon analizine göre aksiler kılınma ile pubik kılınma, FSH, LH düzeyleri M evrelemesine göre aralarında korelasyon görülmüştür. Pubik kılınma ile aksiler kılınma, boy ve tiroid evre kategorizasyonuna göre oturma yüksekliği, RT yaşı ve tanı yaşı

arasında korelasyon tespit edildi. Bu korelasyon analizine ait Spearman Korelasyon Analizi değerleri Tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: Spearman Korelasyon Testi Analizi’ne göre anlamlı bulunan ilişkiler.

	Aksiler Kılanma	Pubik kılanma	Tiroid evre
Pubik kılanma	0.000		
Aksiler kılanma		0.000	
Oturma yüksekliği			0.021
FSH	0.031		
LH	0.008	0.012	
M	0.036		
BOY		0.038	
RTyaşı			0.040
Tanı yaşı			0.038

Yaşayan hastalar cins ve RT yaşı göz önüne alındığında özellikle ders başarısı, boy, kilo, oturma yüksekliği, kemik yaşı, HSK, GSK açısından anlamlı fark saptanmadı. Ders başarısı iyi, orta, kötü olarak Türkçe, matematik, yabancı dil başarı oranlarına göre 3 gruba ayrıldı. Ders başarısı kendi içerisinde istatistiki olarak 2’li gruplar halinde cins ve RT yaşı ile karşılaştırıldı. Toplamda yaşayan 12 hastadan 8 (%66.6)’inin ders başarısı iyi, 3 (%25)’inin orta, 1 (%8.3)’ünün kötü bulundu. Ders başarısı iyi olan 8 hastanın 3’ü kız 5’i erkek, orta olan 3 hastanın 3’ü de erkek, kötü olan 1 hasta kızdı. 10 yaş üzerinde RT alan toplam 3 (%100) hastanın ders başarısı iyi olarak bulundu. 10 yaş ve altı ders başarısı iyi olan 5 hastadan 4’ü erkek 1’i kız, orta olan 3 hastanın 3’ü de erkek, kötü ders başarısı olan bir hastada kız olarak tespit edildi. Ders başarısı katagorizasyonunun cinsiyet ve RT yaşı ile olan değişimi tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo-12: Ders başarısının cinsiyete ve RT yaşına göre değişimi.

Ders başarısı	Cinsiyet		P	RT yaşı		P
	Erkek n: 8	Kız n: 4		10 y ve altı n: 9	10 y üzeri n: 3	
İyi ve kötü	5(%62.5)	4(%100)	0.43	6(%66.6)	3(%100)	0.49
İyi ve orta	8(%100)	3(%75)	0.49	8(%88.8)	3(%100)	0.49
Kötü ve orta	3(%37.5)	1(%25)	0.25	4(%44.4)	0	*

* 10 yaş üzeri RT alan grupta ders başarısı kötü ve orta olan olmadığı için ölçüm yapılamadı

Hastalar nüks ve metastaz açısından değerlendirildiğinde BOS (+)'liğinin varlığı ile M evresi ve preop kitle büyüklüğü ile metastaz gelişimi arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki gösterilemedi. (sırasıyla p: 0.042, p: 0.039). Bu verilere ait değerler tablo-13'de gösterilmiştir.

Tablo-13: BOS pozitifliğinin M evresi ile olan ve preoperatif kitle büyüklüğünün metastaz gelişimi ile olan ilişkisi.

BOS	M evre		P	Preop Kitle	Metastaz		p
	1 ve altı	1 üzeri			Var	Yok	
-	13	0	*	4cm ve altı	2	2	0.039
+	5	3	0.042	4cm üzeri	14	0	**

* BOS – hastalardan M evresi 1 üzerinde olan hasta olmadığı için ölçüm yapılamadı

** Preop kitlesi 4cm ve üzeri olan hastalardan hiçbirinde metastaz olmadığı için ölçüm yapılamadı.

Postoperatif kitle büyüklüğü ile metastaz arasında ölçüm yapılamadı. Preoperatif KT, eş zamanlı KT, post RTKT, T evresi ve RT sonrası regresyon ile metastaz gelişimi istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı gösterilemedi. Nüks olan grupta hiç preoperatif KT alan hasta olmadığı için, postoperatif kitle büyüklüğü , RT sonrası regresyon olanlarda ise tek grup hasta olduğu için istatistiksel analiz yapılamadı. Nüks varlığı ile eş zamanlı KT, post RTKT, BOS - / +'lığı, T evre ve preoperatif kitle büyüklüğü arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çocukluk çağı malign SSS tümörlerinin en yaygını olan medulloblastoma, 0-19 yaş aralığında görülen pediatrik beyin tümörlerinin %16-20'sini oluşturmaktadır. Medulloblastoma, serebellumdan gelişen bir primitif nöroektodermal tümördür ve çocukluk çağı beyin tümörlerinden RT'ye en sensitif olanıdır. Postoperatif RT'nin cerrahi sonrası nüksleri azalttığı ve standart tedavi olarak önerilmesi gerektiği klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Medulloblastoma tedavisinde KT'nin de etkili olduğu gösterilmiş olup, medulloblastomanın tedavisinde KT'nin de içinde olduğu kombine tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Postoperatif uygulanan RT'nin lokal kontrol ve genel sağkalıma olan önemli etkisi bilinmektedir. Radyoterapi medulloblastomada çok etkili bir tedavi olmasına rağmen, sağlam beyin dokularına etkisiyle de hasar oluşturabilmektedir. Kranyospinal RT medulloblastomada gerekli bir tedavi yöntemi olmakla birlikte çocuklarda uzun dönemde önemli sekellerin ortaya çıkmasına neden olur (105-107).

Çocukluk çağı medulloblastomada 5 yıllık genel sağkalım oranları %60 civarında bildirilmektedir. Düşük risk grubunda bu oran %65-80 arasında iken yüksek risk grubunda %30-55 arasında değişmektedir (108-111). Fransız Pediatrik Onkoloji grubunun (112) adjuvan KT'yi takiben azaltılmış dozla kranyospinal RT yapılan 136 hastanın 5 yıl hastalıksız sağkalım oranları %64.8 ve genel sağkalım oranları %73.8 olarak rapor edilmiştir. Çalışmamızda 5 yıllık hastalıksız sağkalım %24 (ortanca 39 ay (1-169 ay)), genel sağkalım %33 (ortanca 50 ay (4-171 ay) olarak bulundu. Oranların literatürdeki değerlerle uyumsuz olması hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Seksenli yıllarda Avrupa'da yüksek risk grubunda sağkalımı artırmak ve standart risk grubunda sağkalım sonuçlarını riske etmeden RT dozlarını azaltmak amacıyla 4 koldan yürütülen randomizasyonda ve Amerika'da yapılan adjuvan ve sandviç KT randomize çalışmalarında RT öncesi KT

çalışmalarının önceki çalışmalara üstünlüğü gösterilememiş ve 5 yıllık hastaliksız sağkalımlar %50-60 arasında kalmıştır (113, 114).

Çok merkezli faz-III çalışmada standart risk hastalarda standart doz RT'den önce uygulanan yüksek doz ve yüksek etkinliği olan ilaçların sağkalım üzerine etkileri araştırılmış. Üç hafta ara ile verilen 4 kür dönüşümlü (vinkristin, etoposit, karboplatin ve vinkristin, etoposit, siklofosfamid) KT alan standart risk hastalarda KT almayanlara göre hastaliksız sağkalım %74 vs %59 ($p=0.03$) olmak üzere anlamlı bulunmuş (115). Bu çalışma ile gerek standart gerekse yüksek riskli hastalarda KT multimodel tedavideki yerini kesinleştirmiş olmakla birlikte henüz kabul görmüş standart bir KT rejimi belirlenmiş değildir. Kemoterapinin en iyi sonuç verdiği hasta grubu 3 yaş altındaki medulloblastomlu hastalar olmuştur. Kemoterapi öncesi cerrahi ve kraniospinal RT ile 5 yıllık sağkalımlar %20'nin altındayken 1-2 yıl süreli KT'ler ile bu yaş grubunda sağkalım sonuçları %60-70'lere ulaşmıştır (116). Ancak bu iyi sonuçların, tümü ile KT'ye mal edilmesi doğru olmayabilir. Zaman içinde cerrahi, anestezi, radyodiagnostik ve RT tekniklerindeki ilerlemeler ve destek tedavideki gelişmeler bu başarıda payı olan unsurlar olarak sıralanabilir (117-118).

Kranyospinal RT'nin mukozit, eritem, myelosupresyon v.b. akut komplikasyonların yanı sıra özellikle endokrin fonksiyonlar, büyüme gelişme, nörokognitif fonksiyonlar üzerinde gerçekleşen geç dönemde ortaya çıkan ciddi yan etkileri görülebilmektedir. Retrospektif olarak yaptığımız çalışmamızda RT, RT ve KT ile tedavi edilmiş yaşayan hastalarda gelişen geç dönem yan etkileri literatür eşliğinde değerlendirdik.

Daha önce de belirttiğimiz gibi geç dönem yan etkilerden sıklıkla karşılaşılanlar endokrin fonksiyonlar, büyüme gelişme ve nörokognitif fonksiyonlardaki disfonksiyonlardır. Ribic ve ark. (119) yaptıkları bir çalışmada medulloblastoma nedeniyle tedavi uygulanmış hastaların %61'inde endokrin bozukluk, %76 nörolojik komplikasyon ve %72'sinde önemli okul başarı problemleri görülmüştür. Bizim çalışmamızda da nöroendokrin gelişim açısından benzer bulgular görülmekle birlikte ders başarısında tespit edilen gerileme belirgin olmamıştır.

Radyoterapi sonrası nöroendokrinolojik disfonksiyonlardan en yaygın olanları büyüme gelişme bozukluğu ve hipotiroidizmdir (120,121). Bu ve benzeri komplikasyonların gelişmesi normal beyin dokusunun RT sonrası ne kadar etkilendiğiyle paralellik göstermektedir. Beyin dokusunun radyasyona tolerans dozları kabaca bilinmektedir. Tüm beyin ışınlandığında 45 Gy ile %5, 60 Gy ile %50 nekroz görülmektedir (122). Doz ve hacmin fonksiyon ile yapılan hesaplardan ve deneysel çalışmalardan tolerans dozları, beyin dokusunun 2/3'ü için 50 ve 65 Gy, 1/3'ü için 65 ve 70 Gy bulunmuştur (123, 124). Bilişsel disfonksiyon için tolerans dozları, tüm beyin RT'si uygulandığında 24 Gy, parsiyel beyin RT'si uygulandığında 50 Gy'dir. Lösemi ve lenfoma nedeniyle profilaktik 18-24 Gy total beyin RT'si uygulanan çocuklarda eğer 3 yaşından küçük değiller ise RT'ye bağlı bilişsel disfonksiyon oluşmamaktadır. Bu nedenle medulloblastomalı çocuklarda sık karşılaşılan entelektüel gerilemeyi önlemek için total beyin RT dozunun 24 Gy'i aşmaması gerektiği Pediatrik Onkoloji Grubu (POG) çalışmaları ile gösterilmiştir. POG medulloblastom çalışmalarında total beyin RT'sinin 24 Gy altına düşürülmemesinin 4-7 yaş grubu çocuklarda entelektüel gerilemeye neden olduğu, daha büyük çocuklarda fark olmadığını göstermiştir. Ayrıca sağkalım da değişmemektedir. Medulloblastomada total beyin RT dozunun 24 Gy'i aşmaması gerektiği sonucuna varılmıştır (125). Retrospektif çalışmamıza dahil ettiğimiz 21 hastanın kranyumuna 45 Gy (36.9-54 Gy) , posterior fossaya 54 Gy (45-63 Gy) , spinale 36 Gy (28.5-37.4 Gy) , günde 150-180 cGy fraksiyonel dozlarda haftada 5 gün, 5 hafta boyunca RT uygulandı. Hastaların 9'u (%42) tedavi sonrası erken dönemde ex oldu. Uzun dönem takibe alınan 12 hasta ders başarısı açısından değerlendirildiğinde 8 (%66.6) hastanın ders başarısının iyi, 3 (%25) hastanın orta olduğu sadece 1 (%8.3) hastada kötü ders başarısı olduğu görüldü. Literatürün aksine çalışmamızda kötü ders başarısının düşük oranda görülmesi, yüksek doz RT'ye rağmen, hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir.

Çocukluk çağında kranyal RT'nin en yaygın yan etkisinin endokrin fonksiyonlar üzerinde ortaya çıktığını belirtmiştik. Bu da RT'nin hipotalamo-hipofizer aks üzerindeki etkilerine bağlanabilir ki, bu aksdaki en sık değişiklik

GH eksikliği olarak karşımıza çıkmaktadır. Çocukluk çağı kalıcı idiopatik GH eksikliği tanısında insulin like growth faktör-1 (IGF-1) ve insulin like growth faktör binding protein-3 (IGFB-P-3) önemli bir diagnostik faktördür (126). Fakat kranyal RT sonrası GH eksikliğinin tanısında zayıf bir diagnostik faktör olduğu belirtilmiştir (127-129). Yine de Adan ve ark. (130) yaptıkları bir çalışmada kranyal RT alan hemen hemen tüm hastalar da plazma IGF-1 konsantrasyonlarının düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı şekilde bizim çalışmamızda da 11 (%91.6) hastada IGF-1 plazma konsantrasyonlarında düşüklük tespit edilmiştir. Ayrıca Adan ve ark. (130) IGF-1 plazma konsantrasyonları ile GH pikleri arasındaki pozitif korelasyonu da göstermişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da IGF-1 plazma konsantrasyonları ile diğer hipofizer hormonlardan prolaktin (PRL), folliküler stimülize hormon (FSH), lüteinize hormon (LH) arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında Adan ve ark. (130) IGF-1 plazma konsantrasyonunun rezidüel GH sekresyonunun monitorizasyonunda kullanılabileceğini böylece kranyal RT ile tedavi edilen hastalarda GH eksikliğinin takibinde iyi bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir.

GH eksikliğine bağlı gelişen kısa boy ve kısa oturma yüksekliği medulloblastomaların başarılı tedavilerinden sonra yaygın görülebilen bir durumdur. Kranyospinal RT'ye sekonder gelişen GH yetersizliği veya eksikliği lineer büyüme yetersizliğinde büyük etyolojik faktördür (131). Medulloblastomalı çocuklar kısa boy ve oturma yüksekliği için belirgin bir riske sahiptirler. Çünkü hastalar genellikle tanı konulup kranyospinal RT ve/veya KT ile kombine tedavi edildiklerinde büyüme çağında bulunmaktadır. Ayrıca spinal RT'nin direk etkisiyle meydana gelen orantısız büyüme bozukluğunu da dökümanete etmiş yayınlar da bulunmaktadır (132, 133). Çalışmamızda da yaşayan 12 hastadan sadece 1 (%8.4) çocuğun boy persentil değerlerine göre 50 persentil üzerinde olduğu, kilo açısından da sadece 4 (%33.4) çocuğun 50 persentil üzerinde olduğu görülmüştür. Bu bulgular da literatürdeki benzer yayınlarla desteklenmektedir. Weizhen ve arkadaşları medulloblastoma nedeniyle tedavi olanlarda kranyospinal RT ve KT'nin lineer büyüme ve oturma yüksekliğinde önemli bir

etkisi olduğunu belirtmişler ve recombinant GH tedavisi düzenlendiğinde hastaların hedef boya yakın değerlere ulaşabileceklerini göstermişlerdir (134).

Hipotiroidizm de medulloblastoma nedeniyle kranyospinal RT uygulanan hastalarda %8 ile %60 arasında değişen oranlarda farklı yayınlarda rapor edilmiştir (135-138). Hastalarda ilk rastlanan bulgu düşük tiroid hormon seviyeleri veya yükselmiş tiroid stimüle edici hormon (TSH) seviyeleridir. Bu daha çok direk tiroidin radyasyon hasarına bağlı olsa da hipotalamik hipotiroidizm de düşük sıklıkta rapor edilmiştir. Bilgisayarlı tomografi (BT) destekli azaltılmış doz ile yapılan (23.4 Gy) kranyospinal RT ile ful doz (36 Gy) yapılan hastalarda gelişen tiroid disfonksiyonları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilememiştir (137). Fakat hiperfraksiyone RT rejimleri tiroid toksisitesinde bir azalma göstermektedir (135, 139, 140).

Medulloblastoma çocukluk çağı en yaygın beyin tümörlerinden birisi olup son yıllarda kombine tedavi yöntemleriyle oldukça başarılı sonuçlar alınmakta ve RT bu kombine tedavinin vazgeçilmez bir unsuru olarak önemini korumaktadır.

RT'nin tedavi edici etkisinin yanı sıra, sağlıklı dokuları da etkilemesi nedeniyle medulloblastoma gibi intrakranyal tümörlerin tedavisinde de, HSK ve GSK'yı etkilemeyecek şekilde, daha düşük doz seçeneklerine yönelmeye neden olmuştur.

Kranyospinal RT sonrası uzun dönem takiplerde sıklıkla nörokognitif, endokrinolojik ve büyüme gelişme bozukluklarının ortaya çıktığını; bu bozukluklar arasında cinsiyet ve yaş dağılımı arasında anlamlı bir fark saptanmadığını söyleyebiliriz.

Ayrıca daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesi açısından hasta sayısının daha çok olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:215-25. discussion 226-9.
2. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 2002; 15;94:552-60.
3. Modha A, Vassilyadi M, George A, et al. Medulloblastoma in children- the Ottawa experience. *Childs Nerv Syst* 2000;16:341-50.
4. Erdinçler P, Dalgıç A, Tüzgen S, Çıplak N, Oral Z, Kuday C. Çocukluk çağı posterior fossa tümörleri: 73 olgunun değerlendirilmesi *Türk Nöroşirurji Dergisi* 2002;12:31 – 39.
5. Choux M, Lena G. Le medulloblastome. *Neurochirurgie* 1982;28(suppl 1):11-23.
6. Yazıcı N, Varan A. Çocukluk çağı beyin tümörleri. *Türkiye Klinikleri* 2004: Onkoloji Özel Sayısı; 867-76.
7. Paulino AC, Melian E. Medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: an institutional experience. *Cancer* 1999;86:142-8.
8. 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* 1999;1:152-61.
9. 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* 1999;17: 2127-36.
10. Lena G, Gentet JC. Medulloblastoma. In: Choux M, Dirocco C, Hocley A, Walker M (eds). *Pediatric Neurosurgery* Weds. London: Churchill Livingstone; 1999. 461-70.
11. Laurent JP, Chang CH, Cohen ME. A classification system for primitive neuroectodermal tumors (medulloblastoma) of the posterior fossa. *Cancer* 1985;56:1807-9.
12. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994;81:690-8.
13. Zeltser PM, Boyett JM, Finlay JL 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;17:832.
14. Packer RJ. Chemotherapy for medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors of the posterior fossa. *Ann Neurol* 1990;28:823-8.
15. Cervoni L, Cantore G. Medulloblastoma in paediatric age: a single institution review of prognostic factors. *Childs Nerv Syst* 1995;11:80-5.

16. Giordana MT, Schiffer P, Schiffer D. Prognostic factors in medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 1998;14:256-62.
17. Whelan HT, Krouwer HG, Schmidt MH, et al. Current therapy and new perspectives in the treatment of medulloblastoma. *Pediatr Neurol* 1998;18:103-15.
18. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, 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;17:832-45.
19. Miralbell R, Bieri S, Huguenin P, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytology in pediatric medulloblastoma. Swiss Pediatric Oncology Group. *Ann Oncol* 1999;10:239-41.
20. 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* 1990;72:572-82.
21. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:166-78.
22. Gottardo NG, Gajjar A. Current therapy for medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8:319-34.
23. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, et al. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:727-34.
24. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:269-79.
25. 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* 1999;17:2127-36.
26. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4202-8.
27. Weichselblau RR, Liszack Phillips JP. Characterization and radiobiologic parameters of medulloblastoma in vitro. *Cancer* 1977;40:1087-96.
28. Berry M, Jenkin J, Keen C et al. Radiation therapy for medulloblastomas: A 21 year review *J Neurosurg* 1981;55:43-51.
29. Silverman CL, Simpson JR. Cerebellar medulloblastoma: importance of posterior fossa dose to survival an pattern of failure. *Int J Radiot Biol Phys* 1982;8:1869-76.

30. Allen JC, Bloom J, Ertel I, et al. Brain tumors in children: current cooperative and institutional chemotherapy trials in newly diagnosed and recurrent disease. *Semin Oncol* 1986;1:110-22.
31. Norris D, Bruce D, Byrd R, et al. Improved relapse free survival in medulloblastoma using modern techniques. *Neurosurgery* 1981;9:661.
32. Lassman LP, Pearce GW, Banna M, Jones R. Vincristine sulfate in the treatment of skeletal metastases from cerebellar medulloblastoma. *J Neurosurg* 1969;55:749-56.
33. Allen JC, Helson L. High dose cyclophosphamide chemotherapy for recurrent CNS tumors in children *J Neurosurg* 1981;55:749-56.
34. Rosenblum ML, Reynolds AF, Smith KA, et al. CCNU in the treatment of malignant brain tumors *J Neurosurg* 1973;39:306-14.
35. Allen JC, Walker R, Rosen C. Preradiation high-dose intravenous methotrexate with leucovorin rescue for untreated primary childhood brain tumors. *J Clin Oncol* 1988;6:649-53.
36. Evans EA, Jenkin RDT, Spoto R et al. The treatment of medulloblastoma-the result of prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72:572-82.
37. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomized trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1995;25:166-78.
38. Packer RJ, Sutton LN, Goldwein JW, et al. Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg* 1991;74:433-40.
39. 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* 2001;19:2696-704.
40. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Riskadapted craniospinal radiotherapy followed by highdose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006;7:813-20.
41. Verlooy J, Mosseri V, Bracard S, et al. Treatment of high risk medulloblastomas in children above the age of 3 years: a SFOP study. *Eur J Cancer* 2006;42:3004-14.
42. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352:978-86.
43. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvét A, et al. French Society of Paediatric Oncology. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005;6:573-80.
44. Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS

- treated with eight drugs in 1 day: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1607-15.
45. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725-31.
 46. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. *Neuro-oncol* 1999;1:152-61.
 47. 47.Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, et al. Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999;17:3720-8.
 48. Bond VP, Flidner TM, Archembeau JO. Mammalian Radiation Lethality. A disturbance in cellular kinetics. New York: Acad Press; 1965.
 49. Patt HM. Quantative aspects of radiation effects at the tissue and tumor level. *Amer J Roentgenol* 1963;90:928.
 50. Wiernick G, Plant M. Radiation effect on the human intestinal mucosa. In: current topics in radiation research. Amsterdam: North-Holland Publishing Co;1970. 327.
 51. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral Radiation Necrosis. *The Neurologist* 2003;9:180-8.
 52. Hall EJ. Clinical Response of Normal Tissues. In: Hall EJ (ed). *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins Press; 2000. 339-60.
 53. Keime-Guibert F, Napolitano M, Delattre JY. Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 1998;245:695-08.
 54. New P. Radiation injury to the nervous system. *Curr Opinion in Neurology* 2001;14:725-34.
 55. Gutin PH. Treatment of radiation nerosis of the brain. In: Gutin PH, Leibel SA, Sheline GE (eds). *Radiation Injury to the nervous system*. New York: Raven Pres;1991. 271-82.
 56. Chin D, Sklar C, Donahue B, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer* 1997;80:798-04.
 57. Heikens J, Michiels EM, Behrendt H, Endert E, Bakker PJ, Fliers E. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer* 1998;34:1592-7.
 58. Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 543-7.
 59. Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, New MI, Levine LS. Longterm endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. *J Pediatr* 1986;108:219-23.
 60. Ricardi U, Corrias A, Einaudi S, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: a comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1287-94.

61. Corrias A, Einaudi S, Ricardi U, et al. Thyroid diseases in patients treated during pre-puberty for medulloblastoma with different radiotherapeutic protocols. *J Endocrinol Invest* 2001;24:387–92.
62. Slacmeulder M, Brauner R, Guilhaume B, Habrand JL, Kalifa C, Hartmann O. Post-radiotherapy hyperthyroidism: a rare complication of cancer treatment in the child. *Arch Pediatr* 2003;10:42–4.
63. Kanev PM, Lefebvre JF, Mauseth RS, Berger MS. Growth hormone deficiency following radiation therapy of primary brain tumors in children. *J Neurosurg* 1991;74:743–8.
64. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5245–51.
65. Ahmed SR, Shalet SM. Hypothalamic growth hormone releasing factor deficiency following cranial irradiation. *Clin Endocrinol* 1984;21:483–8.
66. Adan L, Sainte-Rose C, Souberbielle JC, Zucker JM, Kalifa C, Brauner R. Adult height after growth hormone (GH) treatment for GH deficiency due to cranial irradiation. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:14–9.
67. Xu W, Janss A, Moshang T. Adult height and adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4677–81.
68. 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* 2001;19: 480–7.
69. Clayton PE, Shalet SM. The evolution of spinal growth after irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991;3:220–2.
70. Nishiyama K, Funakoshi S, Izumoto S, Ikeda T, Oku Y. Longterm effects of radiation for medulloblastoma on intellectual and physical development. A case report of monozygotic twins. *Cancer* 1994;73:2450–5.
71. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987;62:461–4.
72. Kiltie AE, Lashford LS, Gattamaneni HR. Survival and late effects in medulloblastoma patients treated with craniospinal irradiation under three years old. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:348–54.
73. Hartley KA, Li C, Laningham FH, Krasin MJ, Xiong X, Merchant TE. Vertebral body growth after craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1343–9.
74. Grill J, Viguier D, Kieffer V, et al. Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage. *J Neurosurg* 2004;101(Suppl. 2):152–8.
75. Kao GD, Goldwein JW, Schultz DJ, Radcliffe J, Sutton L, Lange B. The impact of perioperative factors on subsequent intelligence quotient deficits in children treated for medulloblastoma posterior fossa primitive neuroectodermal tumors. *Cancer* 1994;74:965–71.
76. Chapman CA, Waber DP, Bernstein JH, et al. Neurobehavioral and neurologic outcome in long-term survivors of posterior fossa brain

- tumors: role of age and perioperative factors. *J Child Neurol* 1995;10:209–12.
77. Hoppe-Hirsch E, Brunet L, Laroussinie F, et al. Intellectual outcome in children with malignant tumors of the posterior fossa: influence of the field of irradiation and quality of surgery. *Childs Nerv Syst* 1995;11:340–5.
 78. Spiegler BJ, Bouffet E, Greenberg ML, Rutka JT, Mabbott DJ. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. *J Clin Oncol* 2004;22:706–13.
 79. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, et al. Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 1992;10:1390–6.
 80. Dennis M, Spiegler BJ, Hetherington CR, Greenberg ML. Neuropsychological sequelae of the treatment of children with medulloblastoma. *J Neurooncol* 1996;29:91–101.
 81. Hoppe-Hirsch E, Renier D, Lellouch-Tubiana A, Sainte-Rose C, Pierre-Kahn A, Hirsch JF. Medulloblastoma in childhood: progressive intellectual deterioration. *Childs Nerv Syst* 1990;6:60–5.
 82. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol* 2004;5:399–408.
 83. Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, et al. Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999;17:3720–8.
 84. Palmer SL, Gajjar A, Reddick WE, et al. Predicting intellectual outcome among children treated with 35–40 Gy craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Neuropsychology* 2003;17:548–55.
 85. Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, et al. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:2302–8.
 86. Grill J, Renaux VK, Bulteau C, et al. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:137–45.
 87. Ronning C, Sundet K, Due-Tonnessen B, Lundar T, Helseth E. Persistent cognitive dysfunction secondary to cerebellar injury in patients treated for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg* 2005;41:15–21.
 88. Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT. Medulloblastoma in childhood: an epidemiological study. *J Neurosurg* 1984;61:657–64.
 89. Liu AK, Marcus KJ, Fischl B, et al. Changes in cerebral cortex of children treated for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:992–8.
 90. Nagel BJ, Palmer SL, Reddick WE, et al. Abnormal hippocampal development in children with medulloblastoma treated with risk-adapted irradiation. *Am J Neuroradiol* 2004;25:1575–82.
 91. Reddick WE, Russell JM, Glass JO, et al. Subtle white matter volume differences in children treated for medulloblastoma with conventional or

- reduced-dose cranial–spinal irradiation. *Magn Reson Imaging* 2000;18:787–93.
92. Palmer SL, Reddick WE, Glass JO, et al. Decline in corpus callosum volume among paediatric patients with medulloblastoma: longitudinal MR imaging study. *Am J Neuro Radiol* 2002;23:1088–94.
 93. Reddick WE, White H, Glass JO, et al. Developmental model relating white matter volume with neurocognitive deficits in paediatric brain tumour survivors. *Cancer* 2003;97:2512–9.
 94. Mulhern RK, White HA, Glass JO, et al. Attentional functioning and white matter integrity among survivors of malignant brain tumours of childhood. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:180–9.
 95. Khong PL, Kwong DLW, Chan GCF, et al. Diffusion-tensor imaging for the detection and quantification of treatment-induced white matter injury in children with medulloblastoma: a pilot study. *Am J Neuro Radiol* 2003;24:734–40.
 96. Shan ZY, Liu JZ, Glass JO, Gajjar A, Li CS, Reddick WE. Quantitative morphologic evaluation of white matter in survivors of childhood medulloblastoma. *Magn Reson Imaging* 2006;24:1015–22.
 97. Qiu D, Leung LH, Kwong DL, Chan GC, Khong PL. Mapping radiation dose distribution on the fractional anisotropy map: applications in the assessment of treatment-induced white matter injury. *Neuroimage* 2006;31:109–15.
 98. Reddick WE, Glass JO, Palmer SL, et al. Atypical white matter volume development in children following craniospinal irradiation. *Neuro-oncol* 2005;7:12–9.
 99. Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE, et al. Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *J Clin Oncol* 2001;19:472–9.
 100. Mulhern RK, Reddick WE, Palmer SL, et al. Neurocognitive deficits in medulloblastoma survivors and white matter loss. *Ann Neurol* 1999;46:834–41.
 101. Qiu D, Kwong DL, Chan GC, Leung LH, Khong PL. Diffusion tensor magnetic resonance imaging finding of discrepant fractional anisotropy between the frontal and parietal lobes after whole-brain irradiation in childhood medulloblastoma survivors: reflection of regional white matter radiosensitivity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:846–51.
 102. Neyzi O, Furman A, Bundak R, Gunoz H, Darendeliler F and Bas F Growth references for Turkish children aged 6 to 18 years, *Acta Paediatrica* 2006;95:1635-41.
 103. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendeliler F, Bas F, and Neyzi O, Body mass index references for Turkish children, *Acta Paediatrica* 2006;95: 194-8.
 104. Lee PA. Puberty and its disorders. In: Lifshitz F (ed). *Pediatric endocrinology*. 4th edition. NewYork: MarcelDekler; 2003.
 105. Freeman CR, Taylor RE, Kortmann RD, Carrie C. Radiotherapy for medulloblastoma in children: A perspective on current international clinical research efforts. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:99-108.

106. Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *Lancet Oncol* 2004;5:209-18.
107. Rood BR, Macdonald TJ, Packer RJ. Current treatment of medulloblastoma: Recent advances and future challenges. *Semin Oncol* 2004;31:666-75.
108. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al: Prospective randomised trial of hemotherapy 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;25:166-78.
109. Tait DM, Thornton-Jones H, Bloom HJ, et al. Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: The first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I). *Eur J Cancer* 1990;26:464-469.
110. 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* 1990;72:572-82.
111. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, 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;21:1581-91.
112. Oyharcabal-bourden V, Kalifa C, Gentet JC, Frappaz D, Edan C. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2005;20;23:4726-34.
113. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, Phillips A, Neidhardt MK. 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;25:166-78.
114. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, 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;17:832-45.
115. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, 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;15;21:1581-91.
116. Ater JL, van Eys J, Woo SY, Moore B 3rd, Copeland DR, Bruner J. MOPP chemotherapy without irradiation as primary postsurgical therapy for brain tumors in infants and young children *J Neurooncol*. 1997;32:243-52.

117. Ayan I, Kebudi R, Bayindir C, Darendeliler E. Microscopic local leptomeningeal invasion at diagnosis of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:461-6.
118. Packer RJ. Radiation-induced neurocognitive decline: the risks and benefits of reducing the amount of whole-brain irradiation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2002;2:131-3.
119. Ribi K, Relly C, Landolt MA, Alber FD, Boltshauser E et al. Outcome of medulloblastoma in children: long-term complications and quality of life. *Neuropediatrics* 2005;36:357-65.
120. Corrias A, Picco P, Einaudi S. Growth hormone treatment in irradiated children with brain tumors. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:41-9.
121. Chin D, Sklar C, Donahue B, Naaveen U, Geneiser N et al. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer* 1997;80:798-04.
122. Rubin P, Cooper RA, Philips TL. Radiation biology and radiation therapy pathology syllabus. Chicago: American College of Radiology; 1978.
123. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytical function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21: 123-35.
124. Lyman JT. Complication probability as assessed from dose volume histograms. *Radiat Res Suppl* 1985;8:13-9.
125. Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR, Armstrong FD, Friedman HS, Kun LE. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1723-8.
126. Bussières L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. The use of insulin-like growth factor I reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in prepubertal children. *Clin Endocrinol* 2000;52:735–9.
127. Sklar C, Sarafoglou K, Whittam E. Efficacy of insulin-like growth factor binding protein 3 in predicting the growth hormone response to provocative testing in children treated with cranial irradiation. *Acta Endocrinol* 1993;129:511–5.
128. Tillmann V, Buckler JMH, Kibirige S, Price DA, Shalet SM, Wales JKH, Addison MG, Gill MS, Whatmore AJ, Clayton PE. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:531–5.
129. Brennan BMD, Rahim A, Mackie EM, Eden OB, Shalet SM. Growth hormone status in adults treated for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Clin Endocrinol* 1998;48:777–83.
130. Adan L, Trivin C, Saint-rose C, Zucker JM, Hartmann RO, Braunergh R. Deficiency caused by cranial irradiation during childhood: Factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5245–51.

131. Darendeliler F, Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG. Growth and growth hormone secretion in children following treatment of brain tumours with radiotherapy. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:950–6.
132. Clayton PE, Shalet SM. The evolution of spinal growth after irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1991;3:220–2.
133. Kiltie AE, Lashford LS, Gattamaneni HR. Survival and late effects in medulloblastoma patients treated with craniospinal irradiation under three years old. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:348–54.
134. Weizhen XU, Janss A and Moshang T. Adult Height and Adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4677–81.
135. Chin D, Sklar C, Donahue B, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer* 1997;80:798–04.
136. Heikens J, Michiels EM, Behrendt H, Endert E, Bakker PJ, Fliers E. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer* 1998;34:1592–7.
137. Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 543–7.
138. Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, New MI, Levine LS. Longterm endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. *J Pediatr* 1986;108:219–23.
139. Ricardi U, Corrias A, Einaudi S, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: a comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1287–94.
140. Corrias A, Einaudi S, Ricardi U, et al. Thyroid diseases in patients treated during pre-puberty for medulloblastoma with different radiotherapeutic protocols. *J Endocrinol Invest* 2001;24:387–92.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım, hocam, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Lütfi ÖZKAN'a, Doç. Dr. Sibel KAHRAMAN ÇETİNTAŐ'a, Doç. Dr. Meral KURT'a, Doç. Dr. Süreyya SARIHAN'a, Uzm. Dr. Candan DEMİRÖZ'e, ihtisas sürem boyunca birlikte çalıştığım tüm klinik hemőire, tekniker, teknisyenlerine, tez çalışmam sırasında hasta takiplerinde bana çok büyük destek veren sekreter Feryal GÖK, Aslı DEMİREL'e teőekkürlerimi sunarım.

Bana asistanlık eğitimimden önce, asistanlık eğitimim sırasında ve tez çalışmalarımda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bundan sonrada esirgemeyeceğini bildiğim sevgili eőim Dr. Erkan KARADAĞ'a ve sahip olduğum en güzel varlık olan kızım Naz'a teőekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

12.06.1975 Diyarbakır'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Manavgat-Antalya'da tamamladım. 1999 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2000-2004 yılları arasında pratisyen hekim olarak çalıştım. Kasım 2004'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda asistan doktor olarak çalışmaya başladım. Evli ve 1 çocuk annesiyim.