

Medulloblastomada Tedavi Seçenekleri

Treatment Options in Medulloblastoma

Elif BOLAT, Tuncer TURHAN

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Medulloblastomalar merkezi sinir sisteminin primer malign embriyonel tümörleridir. Çoğunlukla çocukluk çağında görülürler ve posterior fossaya yerleşme eğilimindedirler. Tedavinin belirlenmesi için hastalar standart ve yüksek risk grubu olarak iki ayrı grupta toplanmaktadır. Tedavinin temelini ise cerrahi girişim, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu oluşturmaktadır. Bu yazıda hastalığın tedavisi için genel olarak kabul görmüş tedavi yöntemleri ve gelecekte beklenenler özetlenmeye çalışılmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Medulloblastoma, Tedavi

ABSTRACT

Medulloblastomas are primary malignant embryonal tumours of the central nervous system. They are the most common in childhood and mostly found in posterior fossa. Patients are currently classified as being either standard or high risk in order to stratify treatment. Treatment of medulloblastoma include combination of surgery, chemotherapy and radiotherapy. In this manuscript we focused on the generally accepted treatment methods and expectations for the future.

KEYWORDS: Medulloblastoma, Treatment

■ GİRİŞ

Epidemiyoloji

Medulloblastoma, en sık karşılaşılan çocukluk çağı malign beyin tümörüdür. Pediatrik beyin tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur (24,42). İlk olarak 1925'te Bailey ve Cushing tarafından gliomdan farklı bir tümör olarak tanımlanmıştır (2). Posterior fossanın küçük, yuvarlak, mavi hücreler içeren, agresif ve invaziv primitif nöral ektodermal tümörüdür. Bazı genetik bozuklukların (Gorlin sendromu, Turcot sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu, ataksi-telenjektazi, vb) medulloblastoma gelişim riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinse de çoğu medulloblastomalı hastada etiyoloji bilinmemektedir (29,45).

Medulloblastoma aslında santral sinir sisteminin primitif nöroektodermal tümörlerinin (PNET) posterior fossa içerisinde

yerleşmiş olanlarına verilen özel isimdir (3). Medulloblastoma, çocukluk çağı ve adölesan dönemde ortaya çıkar ve hastaların %70'i 16 yaş altındadır. Erkeklerde belirgin olarak daha siktir (%65)(29).

Başvuru şikayetleri genellikle baş ağrısı, kusma ve ataksidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sıklıkla dördüncü ventrikül basısının ve üçüncü ventrikül ve lateral ventriküllerde dilatasyonun eşlik ettiği, kontrast tutan, heterojen bir serebellar kitleyi gösterir. T1 ağırlıklı MRG'de hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens görülür ve diffüzyon kısıtlaması sergiler. Medulloblastomaların %75'ten fazlası serebellar vermisten kaynaklanırken büyük çocuklarda serebellar hemisferlerden kaynaklanma insidansı daha yüksektir (3). Kraniyal MRG yanında metastazların değerlendirilmesi için spinal MRG ve serebrospinal sıvının (BOS) sitolojik incelemesi de yapılması gereken tetkiklerdir.



Yazışma adresi : Tuncer TURHAN

E-posta: tuncerturhan@ege.edu.tr

Medulloblastomaların serebrospinal sıvı yoluyla spinal yayılım eğilimi vardır ve hastaların yaklaşık %30'unda tanı anında sinir sistemi içi metastazlar mevcuttur. Bu metastazların tespiti ve takibi için spinal MRG incelemeleri ve BOS sitolojik çalışmaları hem tanı anında hem de takipler sırasında muhakkak yapılmalıdır. Bununla birlikte santral sinir sistemi dışı yayılım oldukça nadirdir (17).

Medulloblastomalarda kötü prognostik faktörler; tanı anında metastaz olması, postoperatif MRG'de 1,5 cm²'den büyük tümör varlığı, genç yaş ve anaplastik veya büyük hücreli histolojik tiptir (3,47). Tanı anında üç yaşından büyük olunması ve totale yakın tümör rezeksiyonu yapılması, metastaz olmaması, anaplastik ve büyük hücreli olmayan histolojik alt tipler 'standart risk' olarak kabul edilir. Üç yaşın altında radyoterapinin tedavi için kullanılamaz olması, bu yaş sınırının altındaki hastalarda sağ kalımı önemli oranda etkilemektedir. Medulloblastomalı çocukların yaklaşık %70'i standart risk grubundadır. Diğer hastalar ise 'yüksek risk'li grup olarak tanımlanır (19,33,39).

Evreleme ve alt gruplar

Evreleme, medulla spinalis ve serebrospinal sıvı incelemesiyle tamamlanır. Medulloblastomalar Chang evreleme sistemine göre sınıflanır (33). Buna göre M0'da herhangi bir metastaz yoktur. M1'de serebrospinal sıvıda tümör hücrelerine rastlanmaktadır. M2'de primer saha dışında intrakraniyal tümör mevcuttur. M3'te spinal subaraknoid boşlukta gros nodüler seeding görülürken M4'te serebrospinal saha dışında (özellikle kemik iliği, kemik) metastaz saptanır. Bu sınıflama sistemi Tablo I de görülebilir. Chang evresi yükseldikçe prognozun kötüleştiği kabul edilir.

2007 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre medulloblastomanın beş alt tipi vardır; klasik medulloblastoma, desmoplastik nodüler medulloblastoma, yoğun nodülerite gösteren medulloblastoma, anaplastik medulloblastoma ve büyük hücreli medulloblastoma (29). Desmoplastik nodüler tip ve yoğun nodülerite içeren tip medulloblastoma çoğunlukla in-

fantlarda görülür ve prognozları oldukça iyidir. Büyük hücreli ve anaplastik tip medulloblastomalar ise yüksek proliferatif indekse sahiptir ve prognozları kötüdür (9,29). Desmoplastik nodüler tip ve yoğun nodülerite içeren tip medulloblastoma çoğunlukla infantlarda görülür ve prognozları oldukça iyidir. Büyük hücreli ve anaplastik tip medulloblastomalar ise yüksek proliferatif indekse sahiptir ve prognozları kötüdür (9,29).

Prognozu belirleyecek pek çok genetik marker belirlenmiştir. Kötü prognoz belirteçleri survivin overekspresyonu (13), HES1 overekspresyonu (12), ErbB2 ve ErbB4 overekspresyonu (18), C-myc ve N-myc amplifikasyonu (10,20,40), P53 mutasyonu ve azalmış TrkC ekspresyonudur (40). İyi prognoz belirteçleri ise β -catenin mutasyonu (38), TrkC overekspresyonu (20,40), ve azalmış myc'dir (40).

Medulloblastomalar, karakteristik moleküler gen belirteçlerinin varlığına göre ise dört ayrı alt gruba ayrılır; wingless (WNT), sonic hedgehog (SHH), Grup 3 ve Grup 4 (30,44).

2016 yılı WHO sınıflamasına göre ise medulloblastomanın genetik profiline göre beş alt gruba ayrılmıştır; WNT-activated, SHH-activated (TP-53-mutant, TP53-wildtype), Group 3 ve Group 4 (25).

WNT medulloblastoma

Medulloblastoma hastalarının yaklaşık %10'u bu alt gruptadır. Bu grupta, aktive olmuş bir WNT yolağı mevcuttur. CTNNB1a geninin ekson3'ünde bir mutasyon aktivasyonu yoluyla gerçekleşir. Bu da, WNT yolağının etken maddesi olan β -catenin nükleer birikimine yol açar. β -catenin intranükleer immünohistokimyası veya monozomi 6 varlığı, WNT tümörler için belirteç olarak kullanılır. Bununla birlikte monozomi 6, diğer alt gruplarda da görülebilir. WNT tümörler büyük çocuklar ve adölesanlarda görülür ve kız erkek oranı eşittir. Büyük hücreli anaplastik varyantlar görülebile de hastaların çoğunluğu klasik histolojiye sahiptir. Mevcut tedavi yaklaşımlarıyla WNT medulloblastoma hastalarında sonuçlar oldukça iyidir ve %95'in üzerinde sağ kalım oranları vardır (11,14).

Tablo I: Chang Sınıflama Sistemi

T derecesi	
T1	Tümör < 3 cm
T2	Tümör \geq 3 cm
T3a	Tümör \geq 3 cm ve aqueductus sylvius veya foramen luschka'lara ulaşmış
T3b	Tümör \geq 3 cm ve beyin sapı invazyonu mevcut
T4	Tümör \geq 3 cm ve tümör aqueductus sylvius veya foramen magnum sınırlarının dışına taşmış
M derecesi	
M0	Metastaz yok
M1	BOS içerisinde mikroskopik tümör hücresi mevcut
M2	Primer bölge dışında intrakraniyal nodüler metastaz mevcut
M3	Spinal subaraknoid alanda metastaz mevcut
M4	Santral sinir sistemi dışı metastaz mevcut

SHH Medulloblastoma

Bu tip medulloblastoma, sonic hedgehog sinyal yolağında somatik değişikliklerle karakterizedir. Bu değişiklikler çoğunlukla PTCH1, PTCH2, SUFU ve SMO mutasyonlarını kapsar (22,37). GLI2 ve MYCN amplifikasyonları da sıklıkla gözlenir (30). Medulloblastomaların %30'u bu gruptadır. Sonic hedgehog tümörler bimodal yaş dağılımı sergiler; infantlarda ve erişkinlerde görülme oranı fazladır, ancak özellikle infantlarda siktir. Bu tümörlerde de cinsiyet oranı eşittir. Tüm histolojik medulloblastoma varyantları bu genetik özellikte olabilmekle birlikte, nodüler desmoplastik medulloblastoma ve yoğun nodülerite gösteren medulloblastoma daha sıklıkla bu grup tümörler içerisinde yer alır. Sonic hedgehog yolak değişiklikleri olan hastalarda prognoz değişkenlik gösterir; desmoplastik tümörlerde prognoz oldukça iyidir (1).

Grup 3 medulloblastoma

Bu grupta henüz baskın bir sinyal yolak değişikliği gösterilememiştir; ancak TGF1 beta yolak değişiklikleri görülebilmektedir (31). Tüm medulloblastoma alt grupları içerisinde en kötü prognoza sahip gruptur (5). Hasta grubunu infant ve büyük çocuklar oluşturur, erişkinlerde görülmez. Başvuru anında sıklıkla metastaz mevcuttur (31).

Grup 4 medulloblastoma

Medulloblastoma hastalarının çoğunluğu bu gruptadır. Erkeklerde görülme oranı yaklaşık 3 kat daha fazladır. Sıklıkla büyük çocukları etkiler. Tanı anında metastatik yayılım siktir. Çoğunlukla klasik histolojiye sahiptir. Hastaların çoğunda izokromozom 17q mevcuttur. Prognoz değişkenlik gösterir; follistatin ilişkili protein 5 ekspresyonu yüksek olanlarda prognoz kötü seyredir (1).

■ TEDAVİ

Medulloblastomalarda tedavi standart olarak maksimum cerrahi rezeksiyon ve ardından radyoterapi ve kemoterapidir. Adjuvan tedavinin yoğunluğu, tanı anında risk faktörlerinin varlığına bağlıdır (26).

Cerrahi tedavi

Çoğu medulloblastoma olgusu, serebellum ve beyin sapına yoğun infiltrate değilse totale yakın rezeksiyon edilebilmektedir. Tümör rezeksiyonunun genişliği, özellikle metastatik olmayan medulloblastomalı olgularda prognoz açısından belirleyicidir. Cerrahi tedavinin amacı nörolojik fonksiyonlara en az hasarla primer tümörün maksimum rezeksiyonu olmalıdır. Cerrahi komplikasyonlar arasında kanama, geçici diabetes insipidus, uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, enfeksiyon, komünike hidrosefali, aseptik ve septik menenjit, serebrospinal sıvı kaçağı, psödomeningosel gelişimi, diplopi, kraniyal sinir paralizileri sayılabilir (32). Nörolojik komplikasyonlar arasında yer alan posterior fossa sendromu hastaların yaklaşık dörtte birini etkiler ve bulguları arasında mutizm, yutma güçlüğü, trunkal ataksi, emosyonel instabilite yer alır. Patoloji tam olarak anlaşılmamış olsa da dentat-talamik-kortikal traktusların hasarının sorumlu olduğu düşünülmektedir ve riskin azaltılması için vermiş bütünlüğünün bozulmasından kaçınmak amacıyla telovelar yaklaşım düşünülmelidir (21,36).

Obstrüktif hidrosefalinin ciddiyetine göre cerrahi rezeksiyondan önce veya cerrahi esnasında acil eksternal ventriküler drenaj kullanılabilir. Kalıcı hidrosefali tedavisi için ise endoskopik üçüncü ventrikülostomi veya ventriküloperitoneal şant uygulanabilir.

Postoperatif MRG, artefakt riskini en aza indirmek için, cerrahiden sonra ilk 72 saat içerisinde gerçekleştirilmelidir. Özellikle non-metastatik hastalıkta postoperatif 1,5 cm²'den büyük rezidüel tümör varlığında ikinci cerrahi düşünülmelidir. Bu, ilk cerrahiden hemen sonra veya ileri tedavi sürecinde olabilir.

İnfantlarda medulloblastoma tedavisi

Bu yazıdaki infant kelimesinin 0-3 yaş arasındaki çocukları kapsadığı unutulmamalıdır. İnfantlarda radyoterapiden kaçınılmalıdır. Bu yaş grubunda radyoterapinin kabul edilebilir olmayan nörokognitif sonuçları görülür. Bu nedenle hem tedavi algoritmaları değişmekte, hem de kullanılan kemoterapi ajanları farklılık göstermektedir. Kullanılan ajanlar ve yeni tedavi arayışları kemoterapi bölümünde tartışılmıştır. Daha büyük çocuklara oranla infantlarda prognoz belirgin olarak daha kötüdür. Bununla birlikte yoğun nodülerite gösteren medulloblastomada ve desmoplastik medulloblastomada ise 5 yıl için %80'in üzerinde sağ kalım oranı mevcuttur (1).

Büyük çocuklarda medulloblastoma tedavisi

Büyük çocuklarda tedavi, klinik prognostik belirteçlere bağlı olarak, standart ve yüksek risk gruplarında tedavi olarak ayrılır. Yaştan sonra en önemli prognostik belirteç metastatik hastalık varlığıdır. Metastaz varlığı hastayı yüksek risk grubuna sokar. Bazı protokollere göre ise histolojik tip risk grubunu belirler. Buna göre büyük hücreli medulloblastoma ve anaplazi varlığı yüksek risk grubunu tanımlar. Maksimum cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi ve sonrasında kemoterapi, her iki risk grubunda da standart tedavi yöntemidir. Tedaviyle standart risk grubu hastalarda 5 yıllık sağ kalım %80'in üzerine çıkar. Yüksek risk hasta grubunda ise uygun tedavi sonrası sağ kalım %40-82 arasında değişmektedir (15).

Radyoterapi

Medulloblastoma radyosensitif bir tümördür ve radyoterapi halen tek en etkili postoperatif tedavi yöntemidir (6). Gamma knife, cyber knife, intensity modulated radiotherapy (IMRT) yöntemlerinin medulloblastomanın tedavisinde yeri yoktur. Üç boyutlu konformal radyoterapi ise konvensiyonel radyoterapiye göre belirgin olarak daha üstündür (4). Ayrıca helikal tomoterapinin hassas yapıları koruma ve doz dağılımındaki homojenitesinin bu bölgede çok daha üstün olduğuna dair yayınlar da bulunmaktadır (35,41).

İdeal radyasyon tedavisi, tanımlayıcı cerrahi girişimden yaklaşık 30 gün sonra başlamalıdır. Tanı anında hastalığın yaygınlığına bakılmaksızın kraniyospinal radyoterapi uygulanır. Tedavinin son kısmında posterior fossaya boost radyoterapi uygulanır. Geçmişte serebellumun tamamı boost radyoterapiye dahil edilirken günümüzde uygun sınır belirlenip tümör yatağına radyoterapi uygulanmaktadır. Sadece tümör yatağı hedeflendiğinde de yeterli lokal kontrol elde edilmekte ve kraniyal sinir harabiyet riski azaltılmaktadır. Medulloblastomalarda radyoterapi

günlük 1,8 Gy'lik fraksiyonlarla toplamda 54-59 Gy verilir (26). Radyoterapinin akut yan etkileri arasında bulantı ve anoreksi yer alır. Bu yan etkiler spinal alanların gastrointestinal traktusa yakınlığı nedeniyledir. Çocuklarda vertebra cisimlerinin kemik iliği aktiftir ve normal kan sayımının devamlılığı için önemlidir. Bu nedenle radyoterapi esnasında ve hemen sonrasında sitopenilere dikkat edilmelidir (26). Radyasyona maruziyet ayrıca menenjiom ve glioblastom gibi sekonder malignitelerin gelişme riskini de artırır (23,34). Medulloblastomalı hastalarda, infantlar dışında, radyoterapinin kontrendike olduğu çocuk hasta grubu yoktur. Radyoterapisiz stratejilere sıklıkla 3 yaş altı hastalarda ve desmoplastik nodüler tip medulloblastomalarda başvurulur. İnfant hastaların tedavisi, radyoterapiyle ilişkili nörokognitif olumsuz etkiler nedeniyle oldukça zordur.

Yan etkilerin azaltılmasına yönelik radyoterapide kullanılan dozun düşürülmesi için çeşitli denemelerde bulunulmuştur. SFOP M4, POG 8631 /CCG 923 çalışmalarında toplam dozlardaki düşüşün yüksek nüks oranlarına neden olduğu bildirilmiştir (3,7).

Proton tedavisi

Proton tedavisi eksternal radyoterapi yöntemlerinden birisidir. Alışıldık proton beam radyoterapi yöntemleri ile karşılaştırıldığında doz dağılımı ve hedefe etkisinin daha üstün olduğu düşünülmektedir. Bu tedavi yönteminde çevre doku ışınlanması minimuma indirgenmekte ve proton beam tedavilerin geç komplikasyonları veya istenmeyen etkileri azaltılmaktadır. St. Claire ve ark. çevre doku etkilenmesi ve hedef üzerindeki yoğunlaşmanın hem konvansiyonel hem de IMRT yöntemlerine göre olan üstünlüklerini pediatrik, medulloblastomalı hastalar üzerinde göstermişlerdir (43). Başka bir çalışmada özellikle spinal ışınlanmanın etkileri araştırılmış ve karaciğer ve kalp üzerindeki olumsuz etkilerin proton tedavisinde en az olduğu iddia edilmiştir (28). Ayrıca istenmeyen bir diğer etki olan vertebra cisimlerinin radyoterapiden etkilenmesi ve buna bağlı oluşan kemik iliği depresyonu için de proton tedavisi daha koruyucu gibi görünmektedir (46). Bunların dışında radyoterapiye bağlı ikincil tümör gelişimi insidansının da proton tedavisi ile azalacağı belirtilmektedir (27). Tüm bu pozitif etkileri ve koruyucu yapısı nedeniyle ileride proton tedavisinin çocuklarda kullanılan tüm radyoterapiler için bir standart olacağı düşünülebilir. Ancak kullanımını bugün için kısıtlayan neden pratik bazı sorunlar nedeniyle henüz yaygınlaşmamış olmasıdır.

Kemoterapi

Medulloblastomada kemoterapinin amacı tümörün lokal kontrolüne yardım ve mikrometastatik hastalığın tedavisidir (26). Kemoterapi, standart riskli medulloblastoma hastalarında radyoterapi esnasında ve sonrasında adjuvant tedavi olarak uygulanır (6). Kemoterapötikler hızlı bölünen hücreleri (gastrointestinal traktus, saç follikülleri ve kemik iliği gibi) etkiler. Medulloblastomalarda standart riskli ve radyoterapi almış hastalarda adjuvant tedavi için kullanılan kemoterapi ajanları sisplatin, lomustin ve vinkristin'dir (6,26). Vinkristin hem adjuvant tedavinin bir parçasıdır, hem de radyoterapi ile birlikte eş zamanlı olarak kullanılır. Yüksek riskli hastalarda ve özellikle 3 yaş altında ise sisplatin, karboplatin, siklofosfamid,

ve vinkristin kombinasyonunun daha etkili olduğu bildirilmektedir (3). Yüksek riskli ve özellikle metastatik hastaların hayat sürelerini uzatmak için konvansiyonel kraniospinal radyoterapi ve kemoterapi sonrası yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu denemektedir (16). Radyoterapi içermeyen ancak benzer şekilde kök hücre transplantı içeren protokoller ayrıca 3 yaş altındaki hastalarda da sağ kalımı uzatmak ve radyoterapiye kadar olan süreyi yakalayabilmek için kullanılmaktadır (8).

■ TARTIŞMA

Son yirmi yılda özellikle radyoterapi ve cerrahi yöntemlerdeki gelişmeler nedeniyle medulloblastomalı çocuklarda sağ kalım artmaktadır. Ancak halen yüksek risk grubundaki veya 0-3 yaş aralığındaki çocuklarda sonuçlar istenilen düzeyde değildir. Sağ kalımdan daha öte olarak tedavinin hayat kalitesi üzerinde ciddi azaltıcı etkileri mevcuttur. İnfantlar için hâlâ kemoterapi kaçınılmaz tedavi seçeneğidir ve buna eklenen kök hücre nakli tedavileri umut vadetmektedir. Şu anda devam etmekte olan head start III ve ACNS0334 çalışmaları myeloablatif tedavi ajanlarının en doğru kombinasyonları için muhakkak takip edilmelidir. Radyoterapi halen elimizdeki en etkili tedavi opsiyonudur ancak özellikle uzun dönemli kognitif yan etkilerin azaltılabilmesi için kemoterapi ile kombine olarak kullanılması ve bu şekilde kullanılan dozun azaltılabilmesi için çalışmalar sürmektedir. Son olarak bazı merkezlerde kullanılan proton tedavisi hem yüksek tedavi etkinliği hem de düşük yan etki potansiyeli nedeniyle yeni bir tedavi opsiyonu olarak ortaya çıkmaktadır.

■ AKILDA KALMASI GEREKENLER

1. Medulloblastoma malign bir tümördür ve sadece cerrahi girişim ile tedavi edilemez.
2. Üç yaş altında olmak tek başına kötü prognoz kriteridir.
3. 0-3 yaş arasında radyoterapi uygulaması yapılamaz.
4. Tanı anında BOS sitolojisi ve spinal MRG incelemesi muhakkak yapılmalıdır.
5. Postoperatif ilk 72 saat içerisinde muhakkak kontrol MRG incelemesi yapılmalı, rezidüel kitleler için tekrarlanan cerrahilerden kaçınılmamalıdır.

■ KAYNAKLAR

1. Adamski J, Ramaswamy V, Huang A, Bouffet E: Advances in managing medulloblastoma and intracranial primitive neuroectodermal tumors. F1000 Prime Rep 6:56, 2014
2. Bailey P, Cushing H: Medulloblastoma cerebelli: A common type of midcerebellar glioma in childhood. Arch Neurol Psychiatry 14:192-224, 1925
3. Bartlett F, Kortmann R, Saran F: Medulloblastoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 25:36-45, 2013
4. Breen SL, Kehagioglou P, Usher C, Plowman PN: A comparison of conventional, conformal and intensity-modulated coplanar radiotherapy plans for posterior fossa treatment. Br J Radiol 77: 768-774, 2004

5. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, Santagata S, Ligon A, Greulich H, Berhoukim R, Amani V, Goumnerova L, Eberhart CG, Lau CC, Olson JM, Gilbertson RJ, Gajjar A, Delattre O, Kool M, Ligon K, Meyerson M, Mesirov JP, Pomeroy SL: Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 29: 1424-1430, 2011
6. De Braganca KC, Packer RJ: Treatment options for medulloblastoma and CNS primitive neuroectodermal tumor (PNET). *Curr Treat Options Neurol* 15:593-606, 2013
7. Deutsch M, Thomas PR, Krischer J, Boyett JM, Albright L, Aronin P, Langston J, Allen JC, Packer RJ, Linggood R, Mulhern R, Stanley P, Stehbens JA, Duffner P, Kun L, Rorke L, Cherlow J, Freidman H, Finlay JL, Vietti T: Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3,600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2,340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma. A Combined Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group Study. *Pediatr Neurosurg* 24:167-176; discussion 176-167, 1996
8. Dhall G, Grodman H, Ji L, Sands S, Gardner S, Dunkel IJ, McCowage GB, Diez B, Allen JC, Gopalan A, Cornelius AS, Termuhlen A, Abromowitch M, Sposto R, Finlay JL: Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer* 50:1169-1175, 2008
9. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS, Strother DR, Burger PC: Histopathologic grading of medulloblastomas: A Pediatric Oncology Group study. *Cancer* 94:552-560, 2002
10. Eberhart CG, Kratz J, Wang Y, Summers K, Stearns D, Cohen K, Dang CV, Burger PC: Histopathological and molecular prognostic markers in medulloblastoma: c-myc, N-myc, TrkC, and anaplasia. *J Neuropathol Exp Neurol* 63:441-449, 2004
11. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, Lusher ME, Weston CL, Taylor RE, Pearson AD, Clifford SC: Beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: The United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J Clin Oncol* 23: 7951-7957, 2005
12. Fan X, Mikolaenko I, Elhassan I, Ni X, Wang Y, Ball D, Brat DJ, Perry A, Eberhart CG: Notch1 and notch2 have opposite effects on embryonal brain tumor growth. *Cancer Res* 64: 7787-7793, 2004
13. Fangusaro JR, Jiang Y, Holloway MP, Caldas H, Singh V, Boue DR, Hayes J, Altura RA: Survivin, Survivin-2B, and Survivin-deltaEx3 expression in medulloblastoma: Biologic markers of tumour morphology and clinical outcome. *Br J Cancer* 92: 359-365, 2005
14. Fattet S, Haberler C, Legoix P, Varlet P, Lellouch-Tubiana A, Lair S, Manie E, Raquin MA, Bours D, Carpentier S, Barillot E, Grill J, Doz F, Puget S, Janoueix-Lerosey I, Delattre O: Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: Correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics. *J Pathol* 218:86-94, 2009
15. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Kun LE, Merchant TE, Woo S, Wheeler G, Ahern V, Krasin MJ, Fouladi M, Broniscer A, Krance R, Hale GA, Stewart CF, Dauser R, Sanford RA, Fuller C, Lau C, Boyett JM, Wallace D, Gilbertson RJ: Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose 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* 7: 813-820, 2006
16. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, Solero C, Spreafico F, Pecori E, Riva D, Collini P, Pignoli E, Giangaspero F, Luksch R, Berretta S, Poggi G, Biassoni V, Ferrari A, Pollo B, Favre C, Sardi I, Terenziani M, Fossati-Bellani F: Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol* 27: 566-571, 2009
17. Gerber NU, Mynarek M, von Hoff K, Friedrich C, Resch A, Rutkowski S: Recent developments and current concepts in medulloblastoma. *Cancer Treat Rev* 40:356-365, 2014
18. Gilbertson RJ, Clifford SC, MacMeekin W, Meekin W, Wright C, Perry RH, Kelly P, Pearson AD, Lunec J: Expression of the ErbB-neuregulin signaling network during human cerebellar development: Implications for the biology of medulloblastoma. *Cancer Res* 58:3932-3941, 1998
19. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvet A, Gentet JC, Lejars O, Frappaz D, Doz F, Rialland X, Pichon F, Bertozzi AI, Chastagner P, Couanet D, Habrand JL, Raquin MA, Le Deley MC, Kalifa C: Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: An SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 6: 573-580, 2005
20. Grotzer MA, von Hoff K, von Bueren AO, Shalaby T, Hartmann W, Warmuth-Metz M, Emser A, Kortmann RD, Kuehl J, Pietsch T, Rutkowski S: Which clinical and biological tumor markers proved predictive in the prospective multicenter trial HIT'91-implications for investigating childhood medulloblastoma. *Klin Padiatr* 219:312-317, 2007
21. Gudrunardottir T, Sehested A, Juhler M, Schmiegelow K: Cerebellar mutism: Review of the literature. *Childs Nerv Syst* 27:355-363, 2011
22. Jones DT, Jager N, Kool M, Zichner T, Hutter B, Sultan M, Cho YJ, Pugh TJ, Hovestadt V, Stutz AM, Rausch T, Warnatz HJ, Ryzhova M, Bender S, Sturm D, Pleier S, Cin H, Pfaff E, Sieber L, Wittmann A, Remke M, Witt H, Hutter S, Tzaridis T, Weischenfeldt J, Raeder B, Avci M, Amstislavskiy V, Zapatka M, Weber UD, Wang Q, Lasitschka B, Bartholomae CC, Schmidt M, von Kalle C, Ast V, Lawerenz C, Eils J, Kabbe R, Benes V, van Sluis P, Koster J, Volckmann R, Shih D, Betts MJ, Russell RB, Coco S, Tonini GP, Schuller U, Hans V, Graf N, Kim YJ, Monoranu C, Roggendorf W, Unterberg A, Herold-Mende C, Milde T, Kulozik AE, von Deimling A, Witt O, Maass E, Rossler J, Ebinger M, Schuhmann MU, Fruhwald MC, Hasselblatt M, Jabado N, Rutkowski S, von Bueren AO, Williamson D, Clifford SC, McCabe MG, Collins VP, Wolf S, Wiemann S, Lehrach H, Brors B, Scheurlen W, Felsberg J, Reifenberger G, Northcott PA, Taylor MD, Meyerson M, Pomeroy SL, Yaspo ML, Korbel JO, Korshunov A, Eils R, Pfister SM, Lichter P: Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature* 488: 100-105, 2012

23. Kantar M, Cetingul N, Kansoy S, Anacak Y, Demirtas E, Ersahin Y, Mutluer S: Radiotherapy-induced secondary cranial neoplasms in children. *Childs Nerv Syst* 20:46-49, 2004
24. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, Jemal A, Anderson RN, Ajani UA, Edwards BK: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst* 103: 714-736, 2011
25. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Kleihues P, Ellison DW: The 2016 World Health Organization classification of tumours of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* 131(6): 803-820, 2016
26. Martin AM, Raabe E, Eberhart C, Cohen KJ: Management of pediatric and adult patients with medulloblastoma. *Curr Treat Options Oncol* 15:581-594, 2014
27. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U: Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 824-829, 2002
28. Miralbell R, Lomax A, Russo M: Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: Spinal theca irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 805-811, 1997
29. Nakazato Y: Revised WHO classification of brain tumours. *Brain Nerve* 60:59-77, 2008
30. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, Bouffet E, Clifford SC, Hawkins CE, French P, Rutka JT, Pfister S, Taylor MD: Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 29: 1408-1414, 2011
31. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, Garzia L, Morrissy AS, Zichner T, Stutz AM, Korshunov A, Reimand J, Schumacher SE, Beroukhi R, Ellison DW, Marshall CR, Lionel AC, Mack S, Dubuc A, Yao Y, Ramaswamy V, Luu B, Rolider A, Cavalli FM, Wang X, Remke M, Wu X, Chiu RY, Chu A, Chuah E, Corbett RD, Hoad GR, Jackman SD, Li Y, Lo A, Mungall KL, Nip KM, Qian JQ, Raymond AG, Thiessen NT, Varhol RJ, Birol I, Moore RA, Mungall AJ, Holt R, Kawachi D, Roussel MF, Kool M, Jones DT, Witt H, Fernandez LA, Kenney AM, Wechsler-Reya RJ, Dirks P, Aviv T, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Haberler CC, Delattre O, Reynaud SS, Doz FF, Pernet-Fattet SS, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Scheurlen W, Eberhart CG, Fevre-Montange M, Jouvret A, Pollack IF, Fan X, Muraszko KM, Gillespie GY, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EM, Kloosterhof NK, French PJ, Kros JM, Olson JM, Ellenbogen RG, Zitterbart K, Kren L, Thompson RC, Cooper MK, Lach B, McLendon RE, Bigner DD, Fontebasso A, Albrecht S, Jabado N, Lindsey JC, Bailey S, Gupta N, Weiss WA, Bogner L, Klekner A, Van Meter TE, Kumabe T, Tominaga T, Elbabaa SK, Leonard JR, Rubin JB, Liao LM, Van Meir EG, Fouladi M, Nakamura H, Cinalli G, Garami M, Hauser P, Saad AG, Iolascon A, Jung S, Carlotti CG, Vibhakar R, Ra YS, Robinson S, Zollo M, Faria CC, Chan JA, Levy ML, Sorensen PH, Meyerson M, Pomeroy SL, Cho YJ, Bader GD, Tabori U, Hawkins CE, Bouffet E, Scherer SW, Rutka JT, Malkin D, Clifford SC, Jones SJ, Korbel JO, Pfister SM, Marra MA, Taylor MD: Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 488: 49-56, 2012
32. Packer RJ, Macdonald T, Vezina G, Keating R, Santi M: Medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. *Handb Clin Neurol* 105: 529-548, 2012
33. Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ: Medulloblastoma: Present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg* 39:60-67, 2003
34. Packer RJ, Zhou T, Holmes E, Vezina G, Gajjar A: Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: Results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol* 15: 97-103, 2013
35. Parker W, Brodeur M, Roberge D, Freeman C: Standard and nonstandard craniospinal radiotherapy using helical TomoTherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 77: 926-931, 2010
36. Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, Spoto R, Packer RJ, Gajjar A, Dias MS, Allen JC: Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: A prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg* 105:444-451, 2006
37. Robinson G, Parker M, Kranenburg TA, Lu C, Chen X, Ding L, Phoenix TN, Hedlund E, Wei L, Zhu X, Chalhoub N, Baker SJ, Huether R, Kriwacki R, Curley N, Thiruvankatam R, Wang J, Wu G, Rusch M, Hong X, Becksfort J, Gupta P, Ma J, Easton J, Vadodaria B, Onar-Thomas A, Lin T, Li S, Pounds S, Paugh S, Zhao D, Kawachi D, Roussel MF, Finkelstein D, Ellison DW, Lau CC, Bouffet E, Hassall T, Gururangan S, Cohn R, Fulton RS, Fulton LL, Dooling DJ, Ochoa K, Gajjar A, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR, Zhang J, Gilbertson RJ: Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature* 488:43-48, 2012
38. Rogers HA, Miller S, Lowe J, Brundler MA, Coyle B, Grundy RG: An investigation of WNT pathway activation and association with survival in central nervous system primitive neuroectodermal tumours (CNS PNET). *Br J Cancer* 100: 1292-1302, 2009
39. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JE, Kortmann RD, Kuehl J: Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352: 978-986, 2005
40. Rutkowski S, von Bueren A, von Hoff K, Hartmann W, Shalaby T, Deinlein F, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Emser A, Bode U, Mittler U, Urban C, Benesch M, Kortmann RD, Schlegel PG, Kuehl J, Pietsch T, Grotzer M: Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: Results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT'91. *Clin Cancer Res* 13: 2651-2657, 2007
41. Sharma DS, Gupta T, Jalali R, Master Z, Phurailatpam RD, Sarin R: High-precision radiotherapy for craniospinal irradiation: Evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiation therapy and helical TomoTherapy. *Br J Radiol* 82:1000-1009, 2009
42. Smoll NR, Drummond KJ: The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci* 19:1541-1544, 2012

43. St Claire WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM, Loeffler JS, Tarbell NJ: Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(3): 727-734, 2004
44. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM: Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol* 123:465-472, 2012
45. Villani A, Malkin D, Tabori U: Syndromes predisposing to pediatric central nervous system tumors: Lessons learned and new promises. *Curr Neurol Neurosci Rep* 12:153-164, 2012
46. Yuh GE, Loredó LN, Yonemoto LT, Bush DA, Shahnazi K, Preston W, Slater JM, Slater JD: Reducing toxicity from craniospinal irradiation: Using proton beams to treat medulloblastoma in young children. *Cancer J* 10:386-390, 2004
47. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, Allen JC, Stevens KR, Stanley P, Li H, Wisoff JH, Geyer JR, McGuire-Cullen P, Stehbens JA, Shurin SB, Packer RJ: 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* 17:832-845, 1999