

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEDULLOBLASTOMLARDA MORFOLOJİK OLARAK FARKLI
ALANLARDAKİ MYC C PROTOONKOGEN AMPLİFİKASYONUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. IŞILAY BİLGE YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYLAR POYRAZ**

**ANKARA
ARALIK 2010**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEDULLOBLASTOMLARDA MORFOLOJİK OLARAK FARKLI
ALANLARDAKİ MYC C PROTOONKOGEN AMPLİFİKASYONUNUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. IŞILAY BİLGE YILMAZ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AYLAR POYRAZ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2010-103 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
ARALIK 2010**

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresi boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yetişmemde büyük katkıları bulunan değerli hocalarım, Patoloji Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Gülen Akyol, Prof. Dr. Ömer Uluoğlu, Prof. Dr. Leyla Memiş, Prof. Dr. Ayşe Dursun. tez danışmanım Prof. Dr. Aylar Poyraz, Doç. Dr. Nalan Akyürek, Doç. Dr. Özlem Erdem, Yrd. Doç. Dr. İpek Işık Gönül, Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci, Yrd. Doç. Dr. Pınar Uyar Göçün, Yrd. Doç. Dr. Güldal Yılmaz'a, materyallere ulaşmamda bana büyük kolaylık sağlayan Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı Öğretim Görevlilerinden Doç. Dr. F. Güçlü Pınarlı'ya ve Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlilerinden Prof. Dr. Süleyman Büyükberber'e, örnekleri fotoğraflamamda bana yardımcı olan Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Görevlilerinden Doç. Dr. Meral Yirmibeş Karaoğuz'a, dostluklarını esirgemeyen, birlikte çalıştığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm laboratuvar personeline, küçük yaşına rağmen büyük bir anlayış ve sabırla beni bekleyen kızım Gülce Karya Yılmaz'a en içten sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

BOS	Beyin omurilik sıvısı
CGH	Komperatif Genomik Hibridizasyon
FISH	Floresan İn Situ Hibridizasyon
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
SSS	Santral sinir sistemi
ML	Moleküler tabaka
PCL	Purkinje hücre tabakası
IGL	İnternal granüler hücre tabakası
EGL	Eksternal granüler hücre tabakası
GCP	Granül hücre prekürsörleri
VZ	Ventriküler zon
SHH	Sonic Hedgehog sinyal yolağı
WNT	Wingless sinyal yolağı
APC	Adenomatöz polipozis koli
EGF	Epidermal büyüme faktörü
i17q	İzokromozom 17q
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
D/N MB	Desmoplastik/nodüler medulloblastom
LC MB	Büyük hücreli medulloblastom
A MB	Anaplastik medulloblastom
TGE	Total gros eksizyon
SUBTGE	Subtotal gros eksizyon
GFAP	Glial fibriler asidik protein
RT	Radyoterapi
KT	Kemoterapi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Histogenez	3
2.1.1 Medulloblastom Ve Kök Hücrede Önemli Sinyal Yolakları	6
2.1.2. Medulloblastom Ve Herediter Kanser Sendromları	12
2.1.3. Medulloblastomun Moleküler Sitogenetik Özellikleri	13
2.2. Epidemiyoloji	17
2.3. Lokalizasyon	18
2.4. Klinik Bulgular	18
2.5. Görüntüleme Bulguları	19
2.6. Makroskopik Özellikler	20
2.7. Histopatolojik Özellikler	20
2.7.1. Medulloblastomlarda Sık Görülen Diferansiasyonlar	25
2.7.2. Medulloblastomların İmmünohistokimyasal Özellikleri	27
2.8. Prognostik Ve Prediktif Faktörler	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Olguların Seçilmesi	32
3.2. Morfolojik Parametreler	32
3.3. Doku Mikroarray Aleti Kullanılarak Olguların Hazırlanması	34
3.4. Floresan İn Situ Hibridizasyon Yöntemi	35
3.5. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	71

7. KAYNAKLAR	74
8. ÖZET	87
9. SUMMARY	90
10. ÖZGEÇMİŞ	93

1.GİRİŞ

Medulloblastom serebellumun primitif nöroektodermal tümörüdür.

Çocuklarda en sık görülen malign beyin tümörü iken erişkinlerdeki tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %1'den azını oluşturur. (1)

Medulloblastomların histopatolojik özellikleri, moleküler profilleri ve klinik davranışları oldukça heterojenite gösterir. Bu nedenle hastaların tedavi planı ve sınıflandırılabilmesi için bir takım prognostik belirteçleri saptamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır. Günümüzde komperatif genomik hibridizasyon (CGH) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi modern moleküler sitogenetik çalışmalar ile medulloblastomlarda kromozomal kayıplar, kromozomal kazanımlar, bir takım protoonkogenlerin ekspresyonu ve amplifikasyonlarının tanımlanarak bu genetik heterojenitenin nedeni ortaya konmaya çalışılmıştır. Ayrıca klasik tedavilere karşı hastalığın direnci ve beyin omurilik sıvısı (BOS) yolu ile metastaz eğiliminin olması gibi kötü prognostik parametreler, bu tümörlerin moleküler biyolojisini anlamayı zorunlu kılmıştır. (2) Genetik değişikliklerin prognozla ilişkisine yönelik yapılan çalışmalarla da hastaların uygun tedaviye yönlendirilmeleri hedeflenmiştir.

Medulloblastomlarda en sık saptanan sitogenetik değişikliklerden biri Myc C protoonkogen amplifikasyonudur. Myc transkripsiyon faktörleri, medulloblastomların davranışlarında düzenleyici ve önemli prognostik belirteç olarak ortaya çıkmıştır. Medulloblastomlarda Myc C amplifikasyonu yaklaşık %5-10 oranında saptanmıştır. (3) Bu oran medulloblastomun büyük hücreli ve anaplastik tiplerinde daha yüksektir. Birçok çalışma çocuklarda klasik veya diğer

medulloblastom tipleri ile karşılaştırıldığında büyük hücreli ve anaplastik medulloblastomların prognozlarının daha kötü olduğunu ve bu kötü prognozun bazı klinik parametreler yanı sıra Myc C protoonkogen amplifikasyonu ile de ilişkili olduğunu bulmuştur. (4-5) Aldosari ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Myc C protoonkogen amplifikasyonunu kötü bir prognostik belirteç olarak raporlamışlardır. (6) Ayrıca Myc C protoonkogen amplifikasyonu büyük hücreli ve anaplastik subtip ile en güçlü prognostik ilişkili moleküler değişiklik olarak saptanmıştır. (4)

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında 2000-2010 yılları arasında medulloblastom tanısı alan erişkin olgularımız ve 1996-2010 yılları arasında medulloblastom tanısı alan pediatrik olgularımızda, FISH yöntemi ile Myc C protoonkogen amplifikasyon varlığını araştırmak, aynı tümör içinde histopatolojik olarak farklı alanlardaki Myc C protoonkogen amplifikasyonunun varlığını saptamak, medulloblastom subtiplemesinin Myc C protoonkogen amplifikasyonu ile ilişkisini ortaya koymak ve tümör progresyonundaki rolünü belirlemek, elde edilen sonuçları hastaların prognozları ve klinik takipleriyle karşılaştırmak ve ayrıca erişkin ve pediatrik olgular arasındaki histopatolojik ve klinik farklılıkları ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Medulloblastom, santral sinir sisteminin (S.S.S.) embriyonal tümörleri sınıfında yer alır. Neoplastik nöroepitelyumdan oluşan, çocuklarda görülme ve leptomeningeal yayılma eğilimi ile serebellumun invaziv malign bir tümörüdür. (7) Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre grade IV bir tümör olarak sınıflandırılmıştır.

İlk kez Dr. James Wright tarafından 1910 yılında serebellumda nöroblastoma benzeyen ve bu nedenle nörositom olarak adlandırılan bir tümör olarak tanımlanmıştır. (8) Medulloblastom terimi ilk kez 1925 yılında Bailey ve Cushing tarafından kullanılmıştır. Bailey ve Cushing medulloblastomu 4. ventrikülden kaynaklanan yüksek dereceli malign gliom olarak tanımlamışlar ve santral sinir sisteminin diğer alanlarına yayılma eğilimi olduğunu belirtmişlerdir. (143)

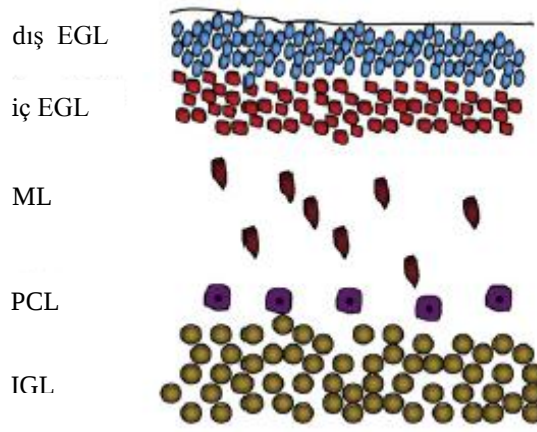
2.1.Histogenez

Medulloblastomun sıklıkla yerleştiği ve köken aldığı serebellum 3 yapısal ve fonksiyonel kompartmandan oluşur:

- korteks
- medulla
- derin nukleuslar

Korteks 3 farklı tabaka gösterir. En dışta hiposellüler moleküler tabaka (ML), ortada tek sıra hücre kalınlığında Purkinje hücre tabakası (PCL) ve derin bir hipersellüler internal granüler hücre tabakası (IGL). Fetal dönemde ve 1 yaşından

küçük çocuklarda ayrıca, ince bir fetal eksternal granüler hücre tabakası (EGL) şeklinde 4. bir tabaka kalıntısı göze çarpar. (Resim 1) Eksternal granüler hücreler yaşamın ilk 1 yılı boyunca IGL’de son pozisyonlarına ulaşmak için yavaş yavaş migrasyona uğrar ve azalır.



Resim 1: Granül hücre prekürsörlerinin postnatal gelişim boyunca proliferasyonu

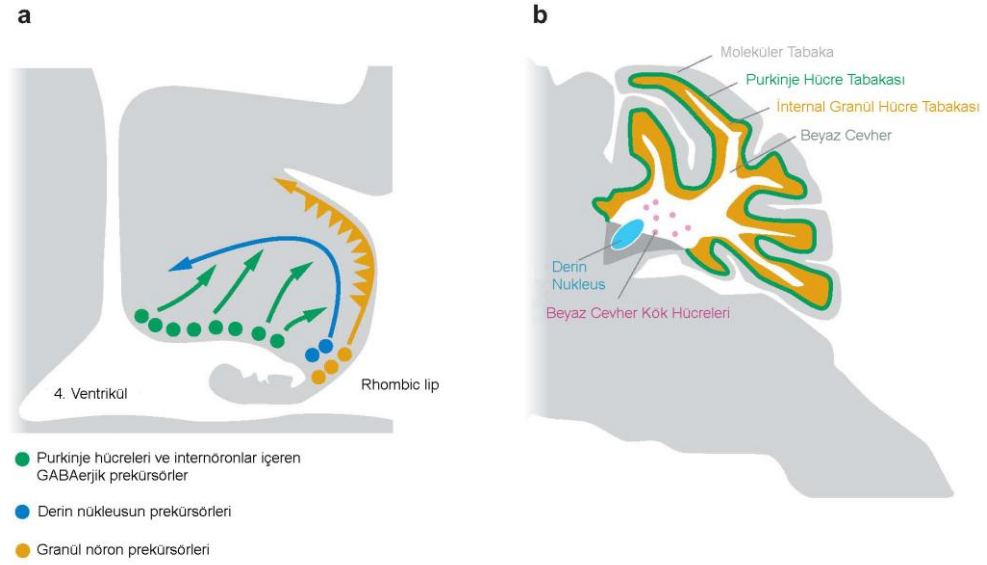
Moleküler tabakada stellat ve basket nöronlar, PCL’de purkinje hücreleri ve Bergman glia, IGL’de de granül nöronlar, golgi nöronları ve astrositler bulunur.

Granül hücreler serebellumun esas nöronal hücre tipidir. Kaslar ve diğer alanlardan gelen duyuşal girişler ile beyin sapı, spinal kord ve serebral korteksten gelen bilgileri birleştirerek denge, kas tonusu ve koordineli hareketlerin düzenlenmesini sağlar.

Granül nöronlar metencephalonda rhombic lip olarak bilinen bir yapıdan köken alır ve 4. ventrikülün tavanının kranial kenarında lokalizedir. (Resim 2)

Granül hücre prekürsörleri, (GCP) serebellumun erken gelişimi döneminde proliferer olur ve dış yüzey boyunca rhombic lip’ten migrasyonu ile EGL meydana gelir. Bu hücreler burada erken postnatal dönem boyunca dıştaki EGL içinde klonal büyümeye maruz kalırlar ve mevcut hücre siklusundan sonra iç EGL içinde

diferansiasyonları başlar. Granül hücreler sonuçta IGL'da yerleşir. Diğer bütün serebellar nöronlar, glial hücreler ile birlikte ventriküler zon nöroepiteli, primer germinal zondan farklı zamanda ve noktalarda köken alırlar. (9)



Resim 2: Gelişen ve erişkin serebellumdaki prekürsör hücre popülasyonları
a) Embriyonik serebellum: Granül nöron prekürsör hücreleri rhombic lip içinde meydana gelir fakat migrasyona uğrar. b) Erişkin serebellumda hücrelerin son pozisyonları

Embriyogenez boyunca proliferen olan GCP'ler EGL'yi meydana getirir. Bununla birlikte progenitör havuzunun proliferasyonunun büyük kısmı postnatal dönem boyunca meydana gelir. EGL, 1'den 8 hücre kalınlığına kadar çoğalma görülebilir. (10)

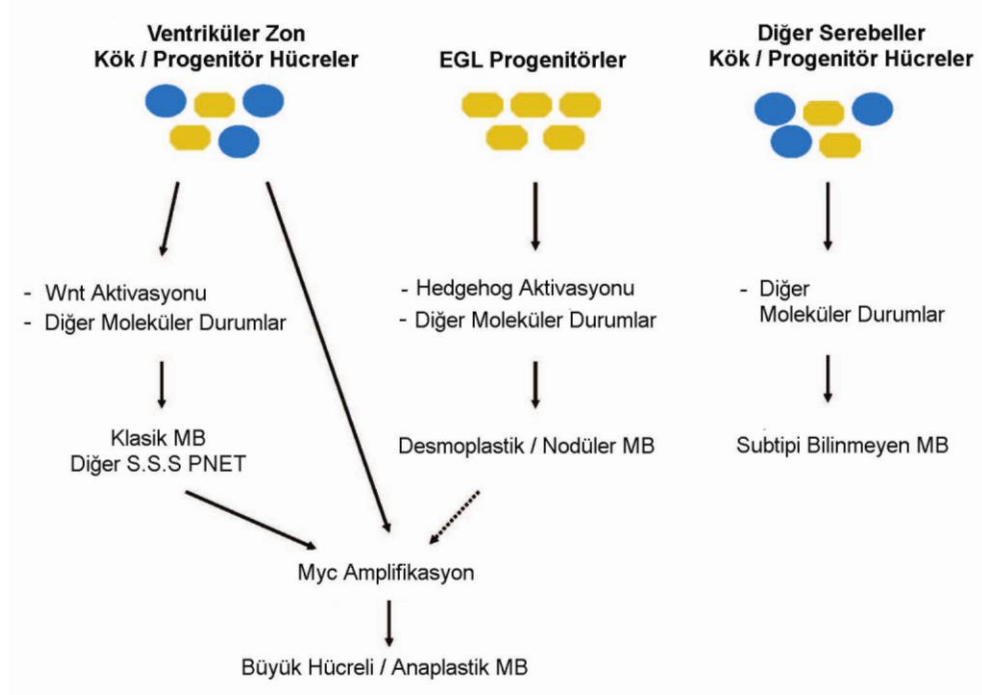
Yapılan bir çok çalışmada medulloblastomların birbirinden farklı multipl progenitör granül hücrelerden meydana geldiği ileri sürülmüş ve immünohistokimyasal çalışmalarla bu teori desteklenmeye çalışılmıştır. Örneğin Lee ve arkadaşları (11) son zamanlarda postnatal serebellumda beyaz cevherde yoğunlaşan CD 133 pozitif kök hücreler izole etmiştir. 2 başka grup rhombic

lip’de derin serebellar beyaz cevher nukleuslarında bulunan yeni progenitör hücre popülasyonu saptamıştır. (12-13) Son olarak Bergman gliaların diğer radial glialar gibi kök hücrelerin bazı özelliklerini taşıdığı ileri sürülmüştür. (14)

EGL’de bulunmayan, bir ventriküler zon belirteci olan Calbindin D’nin ekspresyonu başlıca klasik medulloblastomda olmak üzere medulloblastomların yarısından daha azında saptanırken (15) Desmoplastik / nodüler medulloblastomlar bir EGL belirteci olan p 75’i sıklıkla eksprese eder. Bu da dual orijin hipotezini destekleyerek tümörlerin ventriküler zon (VZ) veya EGL’den meydana geldiğini ileri sürer. (16) Ayrıca glial belirteçleri eksprese eden multipotent medulloblastomların, unipotent EGL prekürsörlerinin Sonic Hedgehog veya bone morfogenetik proteinlere maruz kalındığında gliayı da içeren multipl hücre tiplerine doğru diferansiasyon yeteneği kazandığı ve EGL’den nasıl bir multipotent tümör geliştiği de açıklanabilir. (17-18)

2.1.1. Medulloblastom Ve Kök Hücrede Önemli Sinyal Yolakları

Medulloblastomların serebellum içinde 2 farklı germinal zondan meydana geldiği bilinmektedir. Bu durum tümördeki histolojik ve moleküler heterojeniteyi açıklamaktadır. VZ’deki GCP’den kaynaklanan medulloblastomlar daha sıklıkla klasik orta hat medulloblastomlarına yol açarken EGL’deki prekürsörlerden kaynaklananlar lateral serebellar hemisferik desmoplastik medulloblastomlara yol açarlar. (Resim 3)



Resim 3: Medulloblastomun histolojik tiplerinin patogenetik yolları ve farklı kökeninin hipotetik modeli

Tümör oluşumu hücre proliferasyonu, migrasyonu, diferansiasyonu ve apoptozisi içeren süreçleri ile normal gelişim sürecine benzer. (19) Tümörögenезis aslında normal gelişimin sapması veya aberasyonudur. Serebellumun normal gelişiminde ve EGL'den IGL'ye sellüler geçişin düzenlenmesinde rol alan gelişimsel sinyal yollarının aşırı aktivitesi tümör formasyonuna neden olur.

Çeşitli medulloblastom subtiplerinde disregüle olmuş sinyal yollarının değerlendirilmesi onkogenezisde erken moleküler durumlar ve tümörü başlatan kök veya progenitör hücre popülasyonu arasında ilişki hakkında fikir sağlar. Serebellar gelişim ve tümör formasyonu arasında moleküler bağlantının daha iyi anlaşılması ile spesifik olarak hedeflenen medulloblastom hücrelerine karşı yeni tedavilerin geliştirilebilmesi umulmaktadır.

Sonic Hedgehog Sinyal Yolağı (SHH): Bu yolak serebellar gelişim boyunca GCP'lerin proliferasyonunda çok önemli bir rol oynar. (20) Bu yolak serebellar GCP için majör bir mitojendir. (21) SHH bir glikoproteindir ve belirgin olarak ventral Purkinje hücreleri tarafından üretilip sekrete edilir, EGL prekürsör hücreler üzerindeki PTCH 1 reseptörlerine bağlanır. PTCH 1, 9. kromozomun uzun kolunda lokalize bir tümör süpresör gendir ve SHH'nin inhibitörü olarak görev görür. Bu etkileşim Gli transkripsiyon faktörleri aktivasyonunu sağlar. (Resim 4) Bu yolakta 2 aracı vardır: SMOH ve SUFU. SMOH hücre reseptörü iken SUFU sitoplazmik bir moleküldür. SHH-PTCH 1 etkileşimi SMOH 'daki inhibisyonu kaldırarak Gli transkripsiyon faktörlerinin up-regülasyonuna ve SUFU'da Gli aktivitesinin inhibisyonuna neden olur. Bu yolak özellikle desmoplastik / nodüler medulloblastomların patogenezi ile ilişkilidir. (22) SHH yolağındaki mutasyonlar medulloblastom formasyonu ile sonuçlanan aberan yol aktivasyonuna ve kontrol dışı GCP proliferasyonuna neden olur. (23) Sporadik medulloblastomların %10-20'sinde PTCH 1 fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar izlenmiştir. (24-25) Bu durum medulloblastomlarda SHH yolağının aktivasyonunun en sık genetik mekanizması olarak görülür. Bu yolakta inhibitör rol oynayan SUFU'nun mutasyonu ise medulloblastomlu vakaların çok küçük bir kısmında görülür. (26) SMOH, PTCH 2 gibi SHH kompleksinin komponentlerini etkileyen mutasyonlar ise sporadik medulloblastomlarda daha az sıklıkla görülür. (27-29) Ayrıca primer medulloblastomların bir kısmında SHH yolak aktivasyonu ile ilişkili polycomb transkripsiyon regülatör BMI1'in overekspresyonu bildirilmiştir. (30-31) Bu gen ayrıca serebellar gelişim sırasında GCP

proliferasyonunu düzenler ve bunun SHH yolağı aktivitesi ile korelasyonu medulloblastom gelişiminde alternatif bir SHH sinyalizasyon mekanizması olduğunu düşündürmektedir. (2)

Wingless Sinyal Yolağı (WNT): Wnt sitozinden zengin bir glikoproteindir. Sellüler reseptörlere bağlanan lokal olarak aktif moleküller olarak fonksiyon görür. Wnt sinyal yolağı erken serebellar gelişim boyunca nöral progenitör hücrelerin spesifikasyon ve proliferasyonunu içeren önemli birkaç gelişimsel sürecin düzenlenmesi için gereklidir. (32-33) ve aberan aktivasyonu medulloblastom tümöröenezisi ile ilişkili bulunmuştur. (34-39) Normal gelişim sürecinde Wnt ligandları bu yolağın aktivasyonu için Frizzled (FRZ) reseptörleri ile bağlanır ve multiprotein bir kompleks yolu ile nukleusa sinyal gönderir. (40)

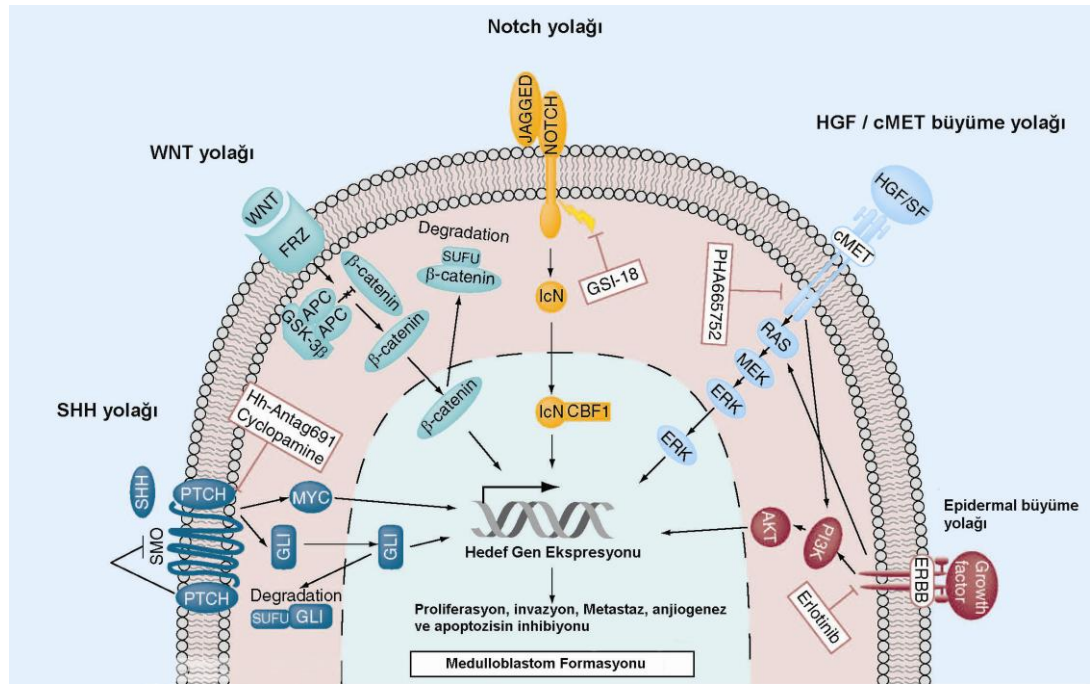
Adenomatöz polipozis koli (APC) proteini sitoplazmik beta-katenin seviyelerini düzenleyerek Wnt sinyal yolağının negatif bir düzenleyicisidir. Ligandların varlığında APC, AXIN, glikojen sentaz kinaz bağlayan protein ve glikojen sentaz kinaz 3 beta kompleks inaktive formdadır ve bunlar birlikte beta-katenin aktivitesini düzenlerler. (41) (Resim 4) Bu yolakta mutasyonlar olduğunda sitoplazmada beta-katenin seviyesinde kontrolsüz bir artış gelişir ve beta-katenin nukleusa transloke olur. Nukleusta Myc ve cyclin D1'i de içeren birkaç onkogenin transkripsiyonunu aktive eder. (38, 42) Sporadik medulloblastomlarda beta-katenin mutasyonu %5-10 oranında iken APC gen mutasyonu çok nadirdir. (34, 37, 43) AXIN gende de nokta mutasyonları bildirilmiştir. (38, 44) Bu sonuçlarla Wnt yolağının medulloblastomların önemli bir kısmında aktive edildiği söylenebilir. Gerçekten beta-kateninin nukleer pozitifliği medulloblastomların

%18-25'inde Wnt yolak aktivitesinin kanıtı olarak gösterilmiştir. (37, 39, 44) Ayrıca beta katenin mutasyonları ve nükleer lokalizasyonu iyi prognozla ilişkili olarak saptanmıştır. (34-39)

Notch Sinyal Yolağı: Bu yolak da diğerleri gibi hücre proliferasyonu, hücrenin seyrinin belirlenmesi ve gelişimi boyunca hücrenin yaşam sürecini içeren önemli birkaç basamağı düzenler. (45) Özellikle GCP'nin proliferasyonunu uyarır ve bunların diferansiasyonunu engeller. (22) Bugüne kadar 4 Notch reseptörü tanımlanmıştır: Notch 1-2-3-4. Bunlardan özellikle Notch 2'nin EGL progenitör hücrenin proliferasyonunu tetiklediği bilinir. (46) Ligandın (JAGGED) Notch reseptörüne bağlanması proteolitik ayrılmaya ve reseptörün aktivasyonuna neden olur. Bunu reseptörün intrasellüler kısmının salınımı izleyip membrandan nukleusa transloke olur. (47) Nukleusta bu protein Hes1, Hes5, p21 ve cyclin D1'i içeren efektör genlerin transkripsiyonunu aktive ederek DNA-binding protein CBF1 ile bir kompleks oluşturur. (Resim 4) Fan ve arkadaşları medulloblastomların %1'inde artmış Notch 2 kopya sayısı raporlamışlardır. (48) Medulloblastom örneklerinin bir kısmında Notch yolağı hedef gen Hes1'de up-regülasyon gösterilmiştir. (48)

Growth Faktör Yolağı: Tirozin kinaz reseptörlerinin, Epidermal Growth Faktör (EGF) ailesindeki anormallikleride araştırılmıştır. Ligandın bağlanması ile reseptör aktivasyonu PI3K ve MAPK sinyal kaskadının downstream aktivasyonu, dimerizasyonu ve otofosforilasyonuna neden olur. (49) (Resim 4) Bu süreç S.S.S. normal gelişimi için gereklidir. Bu yolağın aberan aktivasyonu downstream sinyal elementlerinin up-regülasyonu, artmış hücre proliferasyonu ve transkripsiyon

faktör hedef proteinlerinin aktivasyonu yolu ile hücre migrasyonunun değiştirilmesine neden olur. RAS-MAP kinaz downstream komponentlerinin up-regülasyonu medulloblastomların metastaz kapasitesi ile korele edilmiştir. (50-51) Ayrıca medulloblastomlarda EGF reseptör ailesi üyesi ErbB2'nin overekspresyonu bildirilmiştir ve metastazla bağlantılıdır. ErbB4 ve ErbB2'nin birlikte yüksek seviyede ekspresyonu da medulloblastom vakalarında kötü klinik gidiş anlamına gelir. (52-55)



Resim 44:Anahtar sinyal yolları ve büyüme faktör aktivasyon yolları içeren medulloblastom formasyonu. (Kırmızı sınırla çizili kutucuklarda bu yolların çeşitli inhibitörleri yer almaktadır.)

Medulloblastom patogenezinde, bu tümörlerin moleküler temelini daha iyi anlamak için başka yollar da araştırılmıştır. HGF/cMET sinyal yolağının da medulloblastom formasyonuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. (Resim 4) HGF

sinyalizasyon yolu ile cMET reseptörü serebellar GCP proliferasyonunda ve yaşam sürecinde kritik bir rol oynar. (47, 56) Bu yolağın aşırı aktivasyonu ile hücre proliferasyonunda artış ve hücre siklus disregülasyonu yolu ile maligniteler gelişebilir ve anormal hücre migrasyonu ile metastatik davranışa neden olabilir. (57) Medulloblastomda CGH yöntemi ile primer tümör örneklerinin %38,5'unda MET gen kopya sayısında artış saptanmıştır ve mRNA reseptör ekspresyon seviyeleri yaşam süreci ile ters olarak korele bulunmuştur. (58)

2.1.2. Medulloblastom ve herediter kanser sendromları:

Medulloblastom olgularının %6,4'ünde beraberinde bir genetik sendrom veya konjenital anomali olduğu bilinmektedir. (59)

1. Gorlin Sendromu: Nadir görülen otozomal dominant bir sendromdur. 9q22 gen lokusunda PTCH 1'de germline bir delesyon vardır. (60) Multipl nevoid bazal hücreli karsinomlar, odontojenik keratokistler ve oküler anomaliler ile karakterizedir. Medulloblastomlu çocuklarda Gorlin sendromu %1-2 iken Gorlin Sendromlu hastalarda medulloblastom insidansı %5-20 arasındadır. (61)
2. Turcot sendromu: Wnt sinyal yolağını düzenleyen APC tümör baskılayıcı gende mutasyonun yol açtığı otozomal dominant bir hastalıktır. (34) Bu hastalar kolorektal kanser ve S.S.S. tümörü geliştirme eğilimindedir.
3. Li Fraumeni sendromu: TP 53 tümör baskılayıcı gende germline mutasyon ile ilişkili çok nadir bir sendromdur. Bu hastalar sarkomlar, lösemi ve daha

çok astrositom olmakla birlikte medulloblastoma da yatkınlık yaratan genetik kanser sendromları arasındadır. (62)

4. Rubenstein Taybi sendromu: Kısa boy, gaga burun, malforme kulaklar, açılı el ve ayak parmakları, mental retardasyon ve inmemiş testisin görüldüğü bu sendrom da medulloblastom ile ilişkili bulunmuştur. (63)

2.1.3. Medulloblastomun moleküler sitogenetik özellikleri:

Medulloblastomların alternatif mekanizmalar yolu ile farklı antiteler şeklinde karşımıza çıkabilen farklı morfolojik tipleri gözlenmiştir. Günümüzde CGH ve FISH gibi modern moleküler sitogenetik çalışmalarla medulloblastom subtiplerinin gelişiminin altında farklı moleküler süreçlerin ilk ipuçları sağlanmıştır. (7, 64)

Moleküler genetik değişiklikler sık görülen kanserlerde hasta prognozlarına ilişkin bilgi sağlamak için kullanılmıştır. En sık değişikliklerin bu güne kadar promotor bölgelerin hipermetilasyonu veya delesyonlar, mutasyonlar yolu ile tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve genetik materyalin amplifikasyonu yolu ile onkogenlerin hiperekspresyonu nedeni ile olduğu bulunmuştur.

Medulloblastomlarda gözlenen en sık genetik anormallikler:

1. 17p delesyonu ve izokromozom 17q (i17q) medulloblastomlarda en sık görülen genetik anormalliktir. Ancak bu değişiklikler histolojik varyantlar arasında eşit olarak dağılım göstermez. Tümörlerde i17q varlığının kötü bir klinik gidiş ile ilişkili olduğu saptanmıştır. (52, 65)

2. Monozomi 6 özellikle klasik medulloblastomlarda iyi prognozla ilişkili olarak gösterilmiştir. Kromozom 6 aberan Wnt sinyal yolağı ile ilişkili bir tümör baskılayıcı gen barındırır.
3. 9q delesyonu desmoplastik medulloblastomların %40'ının üzerinde görülür. (66-67)
4. Kromozom 10q üzerinde biri PTEN ve diğeri DMBT1 olmak üzere 2 tümör baskılayıcı gen bulunur. Yapılan çalışmalarda medulloblastomlarda her ikisinde de homozigot delesyonlar ve DMBT1'de mutasyonlar saptanmıştır. (68)
5. Medulloblastomlarda diğerk sık genetik kayıplar, 16q (%16-17), 8p (%15-22), 10q (%21), 11q'daki (%11-16) kayıplardır. (69)
6. Medulloblastomda potansiyel onkogen içeren kromozomal lokuslardaki sık genetik kazanımlar, 7q21 (CDK6), 5p15 (hTERT), 14q22 (OTX2) gibi onkogenlerde overekspresyondur ve daha kötü bir klinik gidiş ile ilişkisi saptanmıştır.
7. ErbB2 ve ErbB4 ise medulloblastomların karakteristiğı olarak görülmez ancak tümörlerin büyük kısmında overekspresyonu saptanmıştır. ErbB2 varlığının göstergesi yüksek olan tümörler metastaz yapma eğilimindedir.
8. TrkC ekspresyonu birçok çalışmada medulloblastomlarda iyi prognozla ilişkili olarak gösterilmiştir. (70)
9. Medulloblastomlarda amplifikasyonu en sık saptanan gen Myc C protoonkogeni olmuştur. Bishop ve arkadaşları yaklaşık 20 yıl önce retroviral Myc V onkogenin sellüler homoloğı olarak Myc C genini keşfetmişlerdir.

(130) Myc C protoonkogen kromozom 8q24'de lokalizedir ve Myc gen ailesinin bir üyesidir. Bu aile Myc B, Myc L, Myc N, ve Myc C'den oluşur. Ancak sadece Myc C, Myc L ve Myc N'nin neoplastik potansiyeli vardır. (71) Myc gen veya bunun ürünü Myc C bir çok kanser tipinde rol alan bir onkogen olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda Myc transkripsiyon faktörleri önemli prognostik göstergeler olarak saptanmıştır ve medulloblastomların davranışlarında düzenleyicidir. Moleküler düzeyde Myc C protoonkogen amplifikasyonu medulloblastom için kötü bir prognostik belirteç olarak tanımlanmıştır. Normal bir hücrede Myc C ekspresyonu sıkı bir şekilde düzenlenirken kanserlerde sıklıkla bu regülasyon bozulur. Myc C geni etkileri hücre büyümesi, hücre proliferasyonu, apoptozis ve sellüler metabolizmayı içeren çeşitli hücresel süreçleri etkileyen bir onkogenik transkripsiyon faktör üretir. (Resim 5)



Resim 5: Myc C, hücre siklus regülasyonu; apoptozis ve hücre metabolizması üzerine pozitif etki gösterirken hücresel diferansiasyon ve hücre adezyonu üzerine negatif etkilidir.

Myc C / hücre siklusu ve hücre büyümesi: Myc C hücrenin G0 dinlenme fazından G1 fazına veya G1 fazından S fazına geçişi indükler ve bu geçiş DNA sentezi için bir hazırlıktır. Çalışmalarda bu hazırlığın artmış cyclin D1, cyclin E, cyclin A ekspresyonu ile azalmış p27 ekspresyonu ile Myc C ilişkisi sonucu olduğu belirtilmiştir. (72) Ayrıca bazı çalışmalarda CDK2 ve CDK4 ile aktive olan ve bir protein fosfataz üreten Cdc25A geninin Myc C'nin direkt hedefi olduğu saptanmıştır. (73) Myc C'nin hücre siklusu üzerindeki bir rolü de hücre sayısının ikiye katlanma süresini uzatmasıdır. (74)

Myc C / hücre diferansiasyonu ve hücre adezyonu: Myc C'nin hücre adezyon ve diferansiasyonunu aktif olarak baskıladığı görülmüştür. Özellikle büyümeyi durduran gadd45 ve gas1 genlerin her ikisi de Myc C tarafından baskılanır. Ayrıca trombospondin, kollajenler ve LFA1 gibi integrinleri içeren hücre adezyon moleküllerini kodlayan genler de Myc C tarafından baskılanır.

Myc C / hücre metabolizması: Tümör dokusunda kronik bir hipoksi durumu sözkonusudur. Tümörlerin yaşam süreci ve progresyonu, onların hipoksik duruma adaptasyon yeteneği ve neovaskülarizasyonuna bağlıdır. Adaptif bir mekanizma olarak tümör hücreleri glukoz tüketip enerji sağlamak için laktik asit üretir. (Warburg etkisi) Bu etkinin temelinde aktive onkogenlerin tümör süpresör genlerini inaktive etmesi ve hipoksi ile uyarılabilen transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu vardır. Bu etkiyi artıran genlerden biri laktat dehidrogenaz A (LDH-A) proteinidir. LDH-A enzimi piruvatı laktata dönüştürür ve sıklıkla kanserlerde arttığı görülmüştür, ayrıca bu gen Myc C'ye duyarlı bir hedef olarak saptanmıştır. Myc C bu yoldaki GLUT-1, fosfofruktokinaz ve enolaz A'yı da direkt aktive

etmektedir. LDH-A, HIF1 (hipoksi inducible factor 1) aktivitesi yolu ile hipoksi tarafından uyarılarak neoplastik transformasyon belirteci olarak kullanılmıştır. Myc C ve sellüler metabolizma arasındaki bağlantı hücre proliferasyonu ve metabolizmanın esas tamamlayıcısıdır. CAD, ornitin dekarboksilaz, dihidrofolat redüktaz ve timidin kinaz DNA metabolizmasında yer alan ve Myc C'nin diğer hedef genleri arasında bulunan gen ürünleridir.

Myc C / apoptozis: Hücreler büyüme faktörlerinden yoksun kaldıklarında hücre siklusundan çekilirler ve kaspazların ve apoptozun aktivasyonu gerçekleşir. Büyüme faktörü yokluğunda ornitin dekarboksilaz ve glikoz yoksunluğunda da LDHA 'nın apoptozu indüklediği ve hücreleri apoptoza götürdüğü gösterilmiştir. Ornitin dekarboksilaz ve LDHA Myc C'nin hedefleri arasında saptanmıştır. Ayrıca p53 ve CDC25A gibi hücre siklusunu düzenleyen Myc C hedef genleri Myc bağımlı apoptozla ilişkili bulunmuştur. Siklofilin, HSP70A ve Mer5 gibi mitokondrial fonksiyonda görev yapan Myc duyarlı genlerde apoptozisi etkileyebilir. Bunlar dışında Bcl2 veya Bcl-xl antagonisti olan BAX, TRDP-ANK, API2'de Myc C'nin hedef genleri arasındadır. FasL ve Fas aktivasyonu gibi apoptotik kaskaddaki olaylarda da Myc C aktivasyonuna dair kanıtlar birçok bağımsız çalışmalarla desteklenmiştir.

2.2.Epidemiyoloji

Medulloblastom bütün posterior fossa tümörlerinin %40'ı ve bütün pediatrik S.S.S. tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturan, çocuklarda en sık görülen malign beyin tümörüdür. (75) Medulloblastomun insidansı Central Brain

Tumor Registry of the United States 2008 raporuna göre 0-19 yaş arasında her 100.000 çocukta 0,6 olarak bildirilmiştir.

Medulloblastomlarda pik insidans 5-7 yaştır. İnsidans yaşla birlikte azalır. Olguların %10'u yaşamlarının ilk yılı içinde tanı alır. Tüm medulloblastomların yaklaşık %30'u ise 10 yaşından daha büyük çocuklardır. Literatürde bir olguda konjenital medulloblastom tanımlanmıştır. (76) Erişkinlerdeki tüm beyin tümörlerinin yaklaşık %1'inden azını oluşturur. Erişkin dönem medulloblastomlarının %80'i 20-40 yaşları arasındadır, nadiren 5. dekadadan sonra görülür. (1)

Medulloblastom beyaz ırkda siyahlara göre 1,85 kez daha sık iken erkeklerde kadınlara oranla 1,6 kez daha fazla görülür.(144)

2.3.Lokalizasyon

Medulloblastomların yaklaşık %75'i serebellumun orta hattında / vermisde görülür ve 4. ventrikülü invaze etme eğilimindedir. Hemisferik lokalizasyon daha ileri yaş ve desmoplastik histoloji ile ilişkilidir. (16)

2.4.Klinik Bulgular

Klinik bulgular hastaların yaşına ve tümörün boyutuna bağlıdır. En sık bulgusu, özellikle infantlarda, obstrüktif hidrosefaliden kaynaklanan artmış intrakraniyal basınç ve sonuç olarak da artmış kafa çevresi, kusma, aşırı iritabilitedir. Diplopi, nistagmus, ataksi ve papil ödem, eşlik eden diğer bulgular olabilir. Orta hat yerleşimli serebellar tümörler trunkal ataksi ve düzensiz bir

yürümeye neden olabilirler. Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde ise genellikle ilk semptom, yatar durumda olduğu zaman ve sabahları kalktıklarında daha şiddetli olan başağrısıdır, kusma ile sıklıkla rahatlanır.

Hastalık, metastaz varlığında kendisini metastaz bölgesine bağlı klinik bulgular ile gösterebilir. Spinal korda yayılım sonucu kord kompresyonu bulguları veya serebral hemisferlere yayılımdan kaynaklanan kasılma nöbetleri bunlara örnektir. (77)

2.5.Görüntüleme Bulguları

Kontrastsız bilgisayarlı tomografide (BT) infantlarda klasik medulloblastom görüntüsü; orta vermiş yerleşimli, hiperdens veya izodens, vazojenik ödem ile çevrili bir kitle şeklindedir. Çocuklarda saptanan medulloblastom olgularının %95'i bu şekilde tanımlanmıştır. (78) Artmış dansite tümörün yüksek sellülaritesi ve yüksek nukleus / sitoplazma oranı ile ilişkilidir. (79) Erişkinlerde serebellar medulloblastom hafif-orta derecede genişlemeye neden olan iyi sınırlı hemisferik kitle olarak görülebilir. Tentoriuma bitişik olup bir menengioma izlenimi verebilir. Borquoin ve arkadaşlarının bir çalışmasında erişkinlerdeki medulloblastomlarda kontrast madde enjeksiyonundan sonra hafif-orta derecede artış görülürken çocuklardaki medulloblastomlarda belirgin şekilde homojen bir artış izlendiği belirtilmiştir. (80) Tanı anında %95'in üzerinde olguda hidrocefali izlenir. (81)

Bir posterior fossa kitlesinin tanısı manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile doğrulanır. Kitle, T1 ağırlıklı MRI'da beyaz cevhere göre kısmen

hipointensden izointense kadar değişen aralıkta izlenirken T2 ağırlıklı MRI’da sinyal değişkendir ve sıklıkla heterojen, gri cevhere göre hipointensden hiperintense kadar değişen aralıkta görülebilir. (82) Kistik değişiklikler, hemoraji, nekroz ve kalsifikasyon görülebilir ancak sık değildir. Bu bulgular T2 ağırlıklı görüntülemelerde sinyal heterojenitesinden sorumludur. Kalsifikasyon, olguların %20’sinde görülür. Kistik ve nekrotik dejenerasyon erişkin medulloblastomlarda daha sıktır.

2.6.Makroskopik Özellikler

Medulloblastomların çoğu vermisde yerleşmiş ve 4. ventrikülü doldurmuştur. Genelde yumuşak pembe-gri kitleler olarak görülür. Serebellar hemisferde görüldüğü zaman desmoplazinin varlığına ve yaygınlığına paralel olarak sert bir kıvam kazanır ve klasik varyantlara göre daha sınırlı olma eğilimindedir. Genelde tümörde noktasal odaklar tarzında, diffüz dağılmış şekilde nekroz ve hemoraji alanları görülür. Santral bir kavite şeklinde geniş nekroz ve kist formasyonu da görülebilir. (83)

2.7.Histopatolojik Özellikler

2007 Santral sinir sistemi WHO sınıflamasında medulloblastomlar klasik medulloblastom ve 4 histolojik tipi şeklinde sınıflandırılmıştır: (84)

- klasik medulloblastom
- desmoplastik / nodüler medulloblastom (D/N MB)
- aşırı nodüler medulloblastom

- büyük hücreli medulloblastom (LC MB)
- anaplastik medulloblastom (A MB)

Bir tümörün ve bu tümörün varyantlarının histopatolojik sınıflandırmasında, bu sınıflamanın klinik olarak uygulanabilmesi ve geliştirilebilecek tedavi yöntemlerine bir temel sağlaması hedeflenmelidir. Medulloblastomların WHO sınıflamaları arasında ilk kez bu sınıflamanın kliniğe katkısı gösterilmiştir. (85-86) Aşırı nodüler ve D/N MB infantlarda klasik tümörlere göre daha iyi bir seyir gösterirken LC ve A MB'lar daha agresif davranışlıdır.

Saf LC MB, medulloblastomların %2-4'ünü oluştururken LC/A MB kombinasyonu serilere göre %10-22 arasında değişir. D/N MB çocuklarda tüm medulloblastomların yaklaşık %7'sini oluştururken erişkinlerde daha yüksek görülme sıklığına sahiptir. Aşırı nodüler MB yaklaşık %3'ü oluştururken klasik tümörler ise kabaca geride kalan oranı oluşturur. (85, 87)

Tüm medulloblastomlar WHO sınıflamasında derece IV olarak kabul edilmektedir.

Klasik Medulloblastom: En sık görülen medulloblastom tipidir .(88) Bu lezyon diğer histolojik tiplerde tanımlanan herhangi bir yapısal özellik göstermeyen küçük hücrelerin belli bir patern oluşturmaksızın bir tabaka şeklinde dizilimi ile karakterizedir. Sitolojik olarak hücrelerin yüksek bir nukleus / sitoplazma oranı vardır. Yuvarlak, oval, veya havuç şeklinde hiperkromatik nukleuslu, dar sitoplazmalı yoğun hücreli tümörlerdir. Bir kısım tümörlerde hücreler uniform

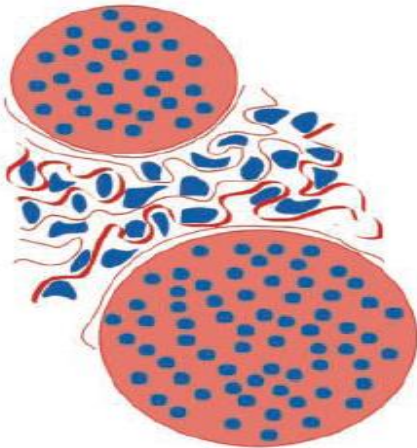
görünümdeyken bir kısmı orta derecede sitolojik pleomorfizm gösterebilirler. (89) Klasik medulloblastomda %25'e varan geniş ve belirgin nükleer pleomorfizm son çalışmalarda biyolojik olarak agresif anaplastik varyantı tanımlamak için kullanılan bir özellik olarak belirlenmiştir. (90-91) Psödopalizatlanmanın eşlik ettiği veya etmediği nekroz odakları ve vasküler proliferasyon değişen oranlarda görülebilir. Medulloblastomlarda, yüksek dereceli gliomlarda görülen glomerüloid vasküler endotelial proliferasyondan ziyade mikrovasküler bir yapılanma dikkati çeker. Nöroblastik (Homer-Wright) rozetler klasik histolojik tipin %40'ından azında görülür. Bu rozetlerin varlığı diferansiasyonun bir işareti olarak kabul edilmesine rağmen prognostik bir değeri yoktur. (7) Nörositik diferansiasyon veya nörositik ve ganglion hücrelerinin irregular gruplaşması klasik medulloblastomlarda belirsiz bir nodül görünümüne neden olabilir. (92) Bu görünümdeki klasik MB'lar D/N MB'lar ile karıştırılmamalıdır.

Çoğu medulloblastomlarda hücre döngüsü yüksektir. Apoptozis ve proliferasyon göstergeleri diğer herhangi bir malign nöroepitelial tümör kadar yüksek olabilirken bazı klasik tümörlerde embriyonal bir tümör için beklenen oranlardan düşük de olabilir. (93) Apoptotik indeks ve mitotik indeks genellikle paralellik gösterir. Çocukluk çağı medulloblastomlarında mitotik indeks %0,5-2 arasında iken KI 67 proliferasyon indeksi %20'den yüksek oranda izlenir. (91, 94)

Desmoplastik / Nodüler Medulloblastom: Bu histolojik tip, diferansiye nörositik hücre nodülleri ve en iyi histokimyasal olarak retikülin boyası ile gösterilebilen internodüler desmoplazi alanları ile karakterizedir. (95-96) Nodüller, nöronal matürasyon bölgesini temsil eder ve nörositik bir görünümde düşük bir nükleus /

sitoplazma oranı ile uniform, monoton, küresel ve oligodendrosit benzeri perinükleer halo formasyonu içeren hücrelerden oluşur. Zeminde fibriler bir matriks izlenir. Fibriler bir anükleer zon özellikle bu soluk adaların periferinde sıklıkla fark edilir. Nodüllerin kenarlarındaki hücre nükleusları biraz daha geniş olabilir ve daha belirgin nükleolleri vardır. Bu özellik erken ganglion hücre diferansiasyonunu akla getirebilir. Bu nodüller genellikle polihedral ve nükleer pleomorfizmi belirgin tümör hücrelerinin yer aldığı desmoplazi alanları arasında yayılmıştır. İnter ve intranodüler bölgeler arasında mitoz oranı ve sitolojik atipi derecesinde genellikle önemli farklılıklar vardır. İnternodüler alanda nükleer kromatin daha kabadır ve hücreler daha yüksek proliferasyon gösterir. (94, 97) Ki 67 proliferasyon indeksi internodüler alanda yüksek iken intranodüler tümör hücrelerinde belirgin şekilde azalmıştır veya yoktur. (7) Apoptozis ise bunun tersine intranodüler alanlarda daha belirgindir. (92, 98)

Nodüller ve bunu çevreleyen desmoplastik alan arasında retikülin pozitif bir hat olarak tanımlanan sınır tipik D/N MB'larda genellikle keskindir, (Resim 6) fakat bazen keskin olmayabilir ve bu durumda pleomorfik hücreler nodülün periferine doğru saçılıp bu iki hücre popülasyonu iç içe geçmiş görünebilir.



Resim 6: D/N MB'da nodüler yapının şematik görüntüsü. İnternodüler alan desmoplazi ile karakterli olup nodüler alanlar nöropil benzeri bir zeminde ve internodüler alana göre daha belirgin nörositik özellikler, daha güçlü bir nöronal immünofenotip, daha az nükleer pleomorfizm, daha belirgin apoptozis gösterir.

Aşırı nodüler medulloblastom : Medulloblastomların %5'den azını oluşturur. D/N MB ve aşırı nodüler MB temel histopatolojik özellikleri paylaşırlar. İlk tanımlandıklarında bu lezyonlar için serebellar nöroblastom terimi kullanılmıştır. (99) İnfantlarda görülme eğiliminde ve iyi prognozla ilişkilidir. Bu varyantta nodüller baskın histopatolojidir ve tipik olarak geniş, irregüler şekilli, sıklıkla lineer akar tarzda patern gösteren monomorfik nörositik hücreler içerir. (91) Hücreler uniform görünümündedir ve mitoz nadirdir. Eğer varsa ekstranodüler doku oldukça daralmıştır. (100) Bazen aşırı nodüler medulloblastomlar radyoterapi (RT) veya kemoterapi (KT) sonrası ganglion hücrelerinin baskın olduğu tümörlere doğru bir matürasyon gösterebilirler. (101)

Büyük hücreli medulloblastom: Bu histolojik tip medulloblastomların yaklaşık %2-4'ünde görülür. Geniş, yuvarlak veziküler nukleuslu, belirgin tek nukleollü ve değişen yoğunlukta eozinofilik sitoplazmalı monomorfik hücrelerden oluşur. (5, 89, 102-103) Bu hücreler klasik tümörlerdeki küçük yuvarlak hücrelerin ortalama 2-3 katı büyüklüktedir. (91) Hücreler kohezyon kaybı gösterirler. Mitoz ve apoptotik cisimcikler yoğundur.

Anaplastik medulloblastom: Bu histolojik tipin önemli özellikleri, belirgin nükleer pleomorfizm ve atipik şekilli nukleusların varlığı, nükleer 'molding' ve hücrelerin birbirini örtmesi ile yüksek mitotik aktivitedir. Ayrıca apoptozis de belirgindir. Anaplastik medulloblastom tanımı bu fenotip tarafından baskın tümörleri içerir ve hemen hemen tamamı nondesmoplastik tümörlerdir. (90-91, 102) Sadece fokal alanlarda bu özelliklerin varlığı lezyonu anaplastik medulloblastom olarak tanımlamak için yeterli değildir. Tüm medulloblastomlar

değişen derecelerde hücresel atipi gösterebilirler. Lezyonu anaplastik medulloblastom olarak tanımlamak için atipinin göze çarpması ve yaygın olması gerekir. Birçok çalışmada zaman içinde nonanaplastikten anaplastik medulloblastoma histolojik progresyon tanımlanmıştır ve bir tümör içinde bu geçiş görülebilir. Bu bir tümörde farklı derecelerde sitolojik atipi veya anaplazi anlamına gelir.(5, 89, 102-104)

2.7.1. Medulloblastomlarda sık görülen diferansiasyonlar

Nöroblastik veya nöronal diferansiasyon: Nöroblastik diferansiasyonun en sık histolojik yansıması Homer-Wright rozetleridir. Medulloblastomların yaklaşık %20'sinde nöroblastik rozetler görülür. Homer-Wright rozetleri ile açıkça nöroblastik özellik gösteren lezyonlarda sıklıkla ependimomdakine benzer perivasküler psödorozetler de izlenir. Daha az sıklıkla ganglion hücreleri veya nöroblast ve ganglion hücreleri ara formu şeklinde tam nöronal diferansiasyon görülür. Matür ganglion hücrelerinin yaygın olduğu durumları önceden varolan normal nöronlardan ayırmak çok zordur. Yapısal özelliklere özen göstermek bu konuda yardımcı olabilir. Neoplastik ganglion hücreleri sıklıkla nodüller içinde ve dağınık olarak bulunurken hem purkinje hücre tabakasının laminar yapısının hem de derin serebellar nukleusun uniform sellülaritesinin birlikte yokluğu normal ganglion hücreleri ve neoplastik ganglion hücrelerinin ayrımında kullanılan histolojik kriterlerdir.

Miyojenik diferansiasyon: Medulloblastomun herhangi bir histolojik tipinde fokal rabdomyoblastik elemanların izlenmesi miyojenik diferansiasyonu

göstermektedir. Çoğu tümör hücresi klasik medulloblastomdaki oval-yuvarlak, küçük hiperkromatik nukleuslu ve dar sitoplazmalı hücreler şeklindeyken ek olarak uzun, iğsi şekilli, elonge nukleuslu ve eozinofilik sitoplazmalı hücreler izlenir. Tümörün bu alanlarında hücrelerde fokal çapraz çizgilenmeler görülebilir.

Miyojenik diferansiasyon gösteren medulloblastomlar için önceki sınıflamada medullomyoblastom terimi kullanılmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda miyojenik diferansiasyonlu medulloblastomdaki genetik değişikliklerin diğer medulloblastomlardakine benzediği saptanmış ve 2007 WHO sınıflamasında ayrı bir tip olarak kabul görmemiştir. (105)

Glial diferansiasyon: Medulloblastomlarda glial diferansiasyon oldukça tartışmalı bir konudur. Çünkü saptanması güç olabilir. Varlığı sıklıkla immünohistokimyasal veya ultrastrüktürel düzeyde kanıtlanır. Glial diferansiasyon, kısa ve bipolar glial fibriler asidik protein (GFAP) pozitif hücreler şeklindedir. GFAP pozitif hücreler genellikle desmoplastik / nodüler lezyonlarda nodüller içinde sınırlıdır fakat bazı vakalarda internodüler doku boyunca diffüz olarak da görülebilir. (83)

Melanotik diferansiasyon: Melanotik diferansiasyon gösteren medulloblastomlar önceki sınıflamada melanositik medulloblastom olarak adlandırılmıştır. Ancak melanotik tümör hücreleri medulloblastomun farklı alt tiplerinde izlenebildiğinden ayrı bir histolojik tip olarak kabul edilmemiştir. Melanotik tümör hücrelerinin fenotipi vakadan vakaya farklı olabilir; andiferansiye, PNET komponentine benzer şekilde veya tübüler, papiller ve epitelyal hücre kümeleri şeklinde görülebilir. (106-109) Bu hücreler genellikle S-

100 protein pozitif iken negatif vakalarda bildirilmiştir. (107) Bu negatiflik gelişimin çok erken evrelerindeki oküler pigment tabakasının hücreleri için tanımlanmıştır. (106)

Retinal diferansiasyon: Medulloblastom retinal marker ekspresyonunu da içeren multipl dizide diferansiasyon gösterebilir. Retinal diferansiasyon çok nadir olarak görülür. Medulloblastomlarda transthyretin ekspresyonu medulloblastomların retinal pigment epitel diferansiasyonu ile uyumludur. (110)

2.7.2. Medulloblastomların immünhistokimyasal özellikleri

Medulloblastomlarda nöronal diferansiasyon sık olduğundan immüfenotipik olarak başta sinaptofizin olmak üzere nörofilament, class III beta tübülün, MAP2 (microtubul associated protein), PGP 9,5, nöron spesifik enolaz gibi nöronal belirteçler en azından fokal olarak eksprese edilir. (111-112) Nörofilament ekspresyonu bunlar arasında nispeten daha az sıklıkla görülür. Özellikle D/N MB'ların soluk nodüler alanları ve Homer Wright rozetleri bu belirteçler ile immünreaktiftir. (113-115) Böylelikle tümör içi heterojenite de saptanabilir. LC MB'ların immünhistokimyasal bir özelliği nörofilament ve kromograninin bu varyantta daha sık gözlenmesi ve sinaptofizinin de karakteristik “dot like” paternde izlenmesidir. (145)

Medulloblastomlarda GFAP eksprese eden hücreler de bulunur. Bu hücreler sıklıkla klasik medulloblastomun andiferansiye hücreleridir. S.S.S. embriyonal tümörlerinde glial diferansiasyonun ikna edici morfolojik yansımaları nadir olarak görülür. Klasik medulloblastom vakalarının yaklaşık %10'unda

GFAP immünreaktivitesi gösteren gerçek neoplastik elemanlar mevcuttur. (7) Bir gliom ve S.S.S. embriyonal tümörün kombine özellikleri seyrek olmakla birlikte bu durumda tedavinin yönlendirilebilmesi için tümörün küçük hücre komponentinin embriyonel bir tümöre mi yoksa küçük hücreli bir glioblastomaya mı ait olduğu ayrımını yapmak için immünhistokimyasal ve ultrastrüktürel özelliklerin gösterilmesi gerekebilir.

Medulloblastomlar ayrıca vimentin, nestin, (116) NCAM (neural cell adhesion molecule), (117-118) sinir büyüme faktörü, (119) retinal S-Ag (112, 120-121) ve rodopsin gibi fotoreseptör ilişkili proteinlerle de pozitifdir. Nükleer INI-1 (integrin interactor 1) ekspresyonu ise bütün medulloblastom varyantlarında tespit edilmiştir ve atipik teratoid/rabdoid tümör ayırımında yardımcıdır.

Brown ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kombine LC/A MB'lu 31 olgunun immünhistokimyasal analizinde tüm olgularda sinaptofizin pozitifliği, 1 olguda kromogranin pozitifliği, 1 olguda da GFAP pozitifliği saptanmıştır. (102)

İmmünhistokimyasal çalışma inter ve intratümöral heterojeniteyi saptamaya ek olarak hücre siklusu ve apoptozisi düzenleyen gen ürünlerinin ekspresyon oranlarını göstererek bunların prognozla ilişkilerini değerlendirmede de kullanılmıştır Bunlardan Bcl 2 apoptozisi inhibe eder. P53 ise apoptozisin regülasyonuna katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarda Bcl 2 ve P53 immünreaktivitesinin yoğunluğunun ve boyutunun medulloblastomlar arasında değiştiği saptanmıştır. Bu çelişkili bulgular apoptozisle ilgili düzenleyici mekanizmaların komplet etkileşimini yansıtmaktadır. (122) D/N MB'larda

apoptozis intranodüler alanlarda daha çok iken P53 ve Bcl 2 imünreaktivitesi nodüllere göre internodüler alanlarda daha güçlü ve daha geniş görülür (92) Birçok çalışma P53 proteinin belirgin birikiminin agresif bir fenotiple ilişkili olduğunu belirtirken (123-125) medulloblastomlarda Bcl 2 ekspresyonunun prognostik bir önem taşıdığı gösterilememiştir. (126-127)

Ki 67 proliferasyon indeksi immünhistokimyasal olarak incelendiğinde medulloblastomlarda, hemen hemen tüm çalışmalarda %10'un üzerinde bildirilmiş ve glioblastomlara göre daha yüksek bir proliferatif indekse sahip olduğu belirlenmiştir. (94, 128-130) Literatürde, medulloblastom prognozu ve hücre proliferasyonu ilişkisini gösteren birbirinden farklı, çelişkili sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir kısım çalışmalar prognozla proliferasyon arasında ilişki saptarken bir kısmı prognoz ve proliferasyon arasında bir ilişki olmadığı şeklindedir (125-126, 129, 131-132)

2.8.Prognostik ve prediktif faktörler:

Çocukluk çağı medulloblastomlarda 5 yıllık yaşam 1960'larda %30'larda iken tedavisindeki önemli gelişmeler ile günümüzde %60-70 civarındadır. Yaşam sürecinde benzer bir artış erişkin medulloblastomlarda da başarılmıştır. Bu gelişme cerrahi ve anestezi tekniklerinde ilerlemeler, daha iyi görüntüleme yöntemleri, daha iyi perioperatif bakım ve daha doğru adjuvan terapiler ile ilişkilidir.

Medulloblastomun güncel tedavisi, çocuklarda (genelde 3 yaşın üzerinde) ve erişkinlerde uygulanabilen maksimum cerrahi rezeksiyon, kraniospinal RT ve

KT'den oluşmaktadır. RT için en uygun dozu ve zamanı saptamak, KT için en uygun ilaçları, dozlarını ve kombinasyonlarını belirlemek ve daha az yoğun tedavi alması mümkün hastaları seçebilmek amacıyla prognostik faktörleri ortaya koyabilmek tedavinin en önemli ve en fazla zorluk yaratan kısmını oluşturur.

Klinik evreleme sistemi 1969 yılında Chang tarafından yapılmıştır. Bu sistem preoperatif görüntüleme, cerrahın operasyon sırasındaki izlenimi ve BOS sitolojisini birleştirmektedir. (Tablo 1) Bu evreleme sistemi ile birlikte günümüz medulloblastom risk belirlenmesi ise hastanın yaşı, MRI bulguları ve BOS sitolojisine dayanılarak dissemine hastalığın varlığı veya yokluğu ile rezeksiyonun genişliğine dayandırılarak yapılır. Buna göre hastalar standart risk ve yüksek risk grubuna ayrılırlar. (Tablo 2) Hastalara verilecek KT ve RT protokolü bu risk grubuna göre belirlenmektedir.

Prognostik açıdan önemli olan histopatolojik alttip LC MB'dur ve kötü prognozu açıkça belirlenebilmiştir Tanı anında metastatik hastalık varlığı ile ilişkili bulunmuştur.

Prognostik önemi olan moleküler belirteçlerin bir kısmı iyi prognoz bir kısmı ise kötü prognozla ilişkilidir. Bunlardan öne çıkan Myc C / Myc N protoonkogen amplifikasyonu veya overekspresyonu, ErbB2 overekspresyonu, 17p kromozom kaybı ve i17q, agresif biyolojik davranışla ilişkilidir. Trk C overekspresyonu ve beta-kateninin nükleer birikimi iyi prognostik bir belirteçtir.

Proliferasyon ve apoptozisin ölçümünün ise klinik olarak faydasının kesin bir kanıtı yoktur. Son çalışmalar ile çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Sağ kalım analizleri Ki 67 / MIB1 gibi prognostik indikatörlerin kullanımını

desteklememiştir. Apoptotik indeks ise tutarlı bir şekilde prognozla ilişkili değildir. Bununla birlikte apoptozis fokal, diffüz ve yaygın olarak kategorize edildiğinde fokal apoptozisli medulloblastomlarda prognozun diğer iki kategoriye göre daha iyi olduğu gösterilmiştir.

Tablo 1: Chang Evreleme Sistemi

EVRE	TANIM
<i>Tümör</i>	
T1	Tümör çapı < 3 cm ve vermisde orta hatta, 4.ventrikülün tabanına ve daha seyrek olarak serebellar hemisferlere sınırlı
T2	Tümör çapı > 3 cm, bir komşu bölgeye uzanım gösteriyor veya 4.ventrikülü kısmen dolduruyor.
T3a	Tümör 2 komşu dokuya uzanım gösteriyor veya 4.ventrikülü tamamen doldurup aquaduct sylviusa, Foramen Magendiye veya Foramen Lushka'ya uzanıyor ve belirgin hidrosetali meydana getiriyor.
T3b	Tümör 4.ventrikülün tabanından veya beyin sapından çıkarak 4.ventrikülü dolduruyor.
T4	Tümör aquaduct sylviusun ötesine geçerek 3.ventrikül ve orta beyini içine alıyor veya tümör üst servikal korda uzanıyor.
<i>Metastaz</i>	
M0	Görünen subaraknoid veya hematojen metastazı yok
M1	BOS'da mikroskopik tümör hücreleri varlığı
M2	Serebral subaraknoid alanda veya 3. veya lateral ventriküller içinde makroskopik nodüler seeding metastaz varlığı
M3	Spinal subaraknoid alanda makroskopik nodüler seeding metastaz varlığı
M4	Ekstranöral metastaz varlığı

Tablo 2: Medulloblastomların risk sınıflaması

<i>Standart risk</i>	<i>Yüksek risk</i>
3 yaşından büyük Komplet cerrahi rezeksiyon Metastatik hastalığın yokluğu	3 yaşından küçük infant İnkomplet cerrahi rezeksiyon Metastatik hastalığın varlığı

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olguların Seçilmesi

Çalışmamızda 1996-2010 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında eksizyonel biyopsi materyallerinde medulloblastom tanısı almış pediatrik olgular ve 2000-2010 yılları arasında medulloblastom tanısı almış erişkin olgular arşiv kayıtları ve hastanenin otomasyon sistemi kullanılarak taranmıştır. Toplam 29 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olguların Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlarındaki histopatolojik özellikleri değerlendirilerek 2007 WHO kriterlerine göre yeniden sınıflandırılmıştır.

Vakalara ait yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu ile tanı anı metastaz, nüks varlığı ve risk sınıflaması gibi prognoz bilgileri klinik izlem dosyalarından ve patoloji raporlarından elde edilmiştir.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 15 Haziran 2009 tarihinde 373 numaralı karar ile yerel etik kurul onayı alınmıştır. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2010-103 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

3.2.Morfolojik parametreler

Olgulara ait tümör içeren tüm Hematoksilen-Eozin boyalı lamalar aşağıdaki morfolojik parametreler açısından tekrar değerlendirilmiştir.

*Histopatolojik değerlendirme:*Tümörlerin histolojik tiplendirmesi WHO 2007 medulloblastom alt tiplendirmesine göre sınıflandırılmıştır. (84)

Klasik medulloblastom: Nukleus / sitoplazma oranı yüksek, yuvarlak-oval nukleuslu, belirgin bir patern oluşturmayan, monoton küçük hücrelerden oluşan olgulardır.

Desmoplastik/nodüler medulloblastom:Diferansiye nörositik hücrelerden oluşan iyi sınırlı nodüler alanlar ve bu nodüller arasında desmoplazinin ve intranodüler alanlara göre daha pleomorfik ve atipik hücrelerin yerleştiği internodüler alanların izlendiği olgulardır

Aşırı nodüler medulloblastom: Oldukça geniş, sınırları belirsiz ve içerisinde monomorfik nörositik hücreler içeren nodüllerin baskın morfolojide olduğu, internodüler desmoplazinin belirgin şekilde izlenmediği olgular için kullanılmıştır.

Büyük hücreli medulloblastom: Belirgin tek nukleollü, yer yer veziküler nukleuslu geniş hücrelerden oluşan tümörlerdir.

Anaplastik medulloblastom: Belirgin nükleer pleomorfizm ve atipi içeren, nükleer ‘molding’ ve hücrelerin üst üste düşmesinin izlendiği ve bu özelliklerin yaygın görüldüğü olgulardır.

Histolojik derece: Blastik görünüm ve agresif biyolojik davranışlarından dolayı tüm medulloblastomlar WHO sınıflamasında derece IV olarak kabul edilmektedir.

Nodüler alan: Her olgu için nörositik hücre diferansiasyon alanları değerlendirilmiş, D/N ve aşırı nodüler medulloblastomlar dışındaki alt tiplerde fokal nodüler alanın bulunup bulunmadığı var veya yok şeklinde not edilmiştir.

Anaplastik alan: Belirgin nukleer pleomorfizm, hücrel atipi ve artmış nukleer boyut anaplazi kriterleri olarak belirlenmiştir. Tüm olgular anaplazi alanı içerip içermediğine göre değerlendirilmiş ve fokal anaplazi alanları içeren olgular not edilmiştir

Diğer histopatolojik özellikler: Tüm tümör örneklerinde nekroz, kalsifikasyon, glial-miyojenik ve melanotik diferansiasyon, rozet / psödorozet ve vasküler endotelyal proliferasyon varlığı araştırılarak var veya yok olarak değerlendirilmiştir.

Mitoz: Her olgu için 10 büyük büyütme alanındaki mitoz sayısı not edilmiştir.

3.3. Doku Mikroarray Aleti Kullanılarak Olguların Hazırlanması

Biyopsilerin incelenmesi sırasında, aynı tümörde farklı histopatolojik özellikler gösteren alanlar Hematoksilen-Eozin boyalı lam üzerinde işaretlenmiştir. İşaretlenen alanların biri medulloblastomun histolojik alt tipini yansıtan alanı içermektedir. Ayrıca bu histopatolojik görünümünden farklı, önceden tanımlanan anaplazi kriterlerine uyan odaklardan da işaretleme yapılarak 2’şer farklı alan elde edilmiştir. Anaplazi veya farklı histopatolojik özellik içermeyen tümörlerden ise tümörün herhangi 2 alanından işaretleme yapılmıştır. İşaretlenen bu alanlar parafin bloklarda doku mikroarray aletinde koordinatlar eşleştirilerek bulunmuş ve bloklarda da bu alanlara uyan alanlar tesbit edilerek işaretlenmiştir. Alıcı bloklarda, doku mikroarray aleti kullanılarak satır ve sütunlar şeklinde 0,1 cm çapta delikler açılmıştır. Bu deliklere verici bloklarda işaretlenmiş alanlardan

çıkarılan 0,1 cm çaptaki seçilmiş dokular yerleştirilmiştir. Satır ve sütunların hangi tümöre ait olduğunu gösteren haritalar hazırlanarak vakaların karışması önlenmiştir. Hazırladığımız parafin bloklara gömdüğümüz dokular arasında seviye farkı olmasını önlemek amacıyla olguların esas parafin bloklarındaki doku kalınlığına göre vakalar 2 grupta toplanmıştır. Parafin bloklarında kalın doku bulunduran 21 tümör bir blokta ve parafin bloklarında ince doku bulunduran 5 tümör 2. parafin blokta toplanmıştır. 3 olgunun parafin bloklarında doku mikroyarray yöntemi için yeterli doku bulunmadığından bu olgularda FISH yöntemi doğrudan parafin bloklardan hazırlanan kesitlere uygulanmıştır.

3.4.Floresan İn-Situ Hibridizasyon Yöntemi

Hazırladığımız kesitlerde Myc C protoonkogen amplifikasyonunu belirlemek amacıyla aşağıdaki protokole göre boyama yapılmıştır.

1. Pozitif şarjlı lam üzerine alınan 4 mikron kalınlığındaki kesitler 56 °C'lik etüvde 12 saat bekletilerek deparafinize edilmiştir
2. 3 kez 10'ar dakika süre ile %100 ksilol içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
3. 2 kez 5'er dakika süre ile %100 etanol içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
4. 45-50 °C'lik hotplate üzerinde 2-5 dk kurutulmuştur.
5. 20 dakika süre ile 2N HCL içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
6. 3 dakika süre ile distile su içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
7. 3 dakika süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.

8. 30 dakika süre ile 80 °C'lik su banyosunda önceden bu ısıya getirilmiş parafin pretreatment solüsyonu içeren şalede inkübe edilmiştir.
9. Lamlar 1 dakika süre ile distile su içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
10. 2 kez 5'er dakika süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
11. 10 dakika süre ile 37 °C'lik etüvde önceden bu ısıya getirilmiş protease solüsyonu içeren şalede bekletilmiştir.
12. 2 kez 5'er dakika süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
13. 45-50 °C'lik hotplate üzerinde 2-5 dakika kurutulmuştur.
14. 10 dakika süre ile %10 tamponlanmış formalin içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
15. 2 kez 5'er dakika süre ile wash buffer içeren şalede oda sıcaklığında bekletilmiştir.
16. 45-50 °C'lik hotplate üzerinde 2-5 dakika kurutulmuştur.
17. Her birinde 3'er dakika bekletilerek sırasıyla %70, %85 ve %100'lük etanolden geçirilmiştir.
18. 45-50 °C'lik hotplate üzerinde 2-5 dakika kurutulmuştur. Bundan sonraki aşamalar karanlıkta gerçekleştirilmiştir.
19. Önceden oda ısısına getirilmiş prob tüpü vortekslenmiş, mikrosantrifüjde spin atılmış ve tekrar vortekslenmiştir.

20. Herbir lamın hedef alanına 10 mikrolitre prob (Vysis; LSI C-MYC (8q24.12-q24.13) Spectrum Orange Probe) damlatılmış ve hemen uygun boyutta bir lamelle hava kabarcığı kalmayacak şekilde kapatılmıştır.
21. Lamellerin etrafı rubber cement ile çevrenmiştir.
22. Lamalar Hybrite cihazına yerleştirilip kapağı kapatılmış ve önceden programlanan prosedür başlatılmıştır. (denatürasyon 73 °C 'de 5 dakika, hibridizasyon 37 °C'de 16 saat)
23. Bir gece hibridizasyondan sonra lamaların üzerinden rubber cement ayrılmış ve oda ısısındaki yıkama solüsyonu içerisinde çalkalanarak lamellerin ayrılması sağlanmıştır.
24. 2 dakika süre ile su banyosunda önceden 73 °C'ye getirilmiş olan yıkama solüsyonu içerisinde bekletilmiştir.
25. Lamalar oda ısısında distile su içeren şaleye batırılıp çıkarıldıktan sonra karanlıkta kurumaya bırakılmıştır.
26. Herbir hibridizasyon alanına 10 mikrolitre 4'6-diamidino-2-phenylindole damlatılarak uygun boyutta lamelle kapatılmıştır.
27. Lamalar analiz öncesi en az 15 dakika buzdolabında bekletilmiştir.

Floresan in-situ hibridizasyonun değerlendirilmesi:

Değerlendirme Olympus BX51 marka floresan mikroskopta yapılmıştır. Sayıdan bağımsız olarak hücre nükleuslarında kümelenmeler ve gruplar şeklinde izlenen kırmızı amplifikasyon sinyalleri pozitif olarak kabul edilmiştir. Bunlar dışında nükleuslarda tek tek izlenen sinyaller negatif olarak değerlendirilmiştir.

3.5.İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) biçiminde ifade edilmiştir. Olası risk faktörlerinin genel sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirilmiştir. Risk faktörlerine ilişkin kaba sağkalım, 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları, beklenen ortalama yaşam süresi ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. Nominal değişkenler Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle incelenmiştir.

$p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızın istatistiksel analiz kısmında, histopatolojik özelliklerinin belirli bir derecede örtüşmesi, benzer prognoz göstermeleri ve ayrı ayrı değerlendirildiğinde düşük insidansa olmaları nedeniyle LC ve A MB subtipleri, tek grup olarak değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca vaka sayımızın az olması ve tek tek değerlendirildiğinde genel sağ kalım oranlarını doğru yansıtmayacağı düşünülerek klasik, D/N ve aşırı nodüler medulloblastom subtipleri sağ kalım çalışmalarında, diğerleri şeklinde tek grup olarak değerlendirmeye alınmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 29 olgunun 16'sı pediatrik olgu ve 13'ü erişkindir. Olguların yaş aralığı 1 ile 50 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş $18,6 \pm 13,8$ olarak saptanmıştır Olguların 10'u kadın ve 19'u erkektir.

Medulloblastomların lokalizasyonlarına göre dağılımı incelendiğinde olgularımızda yaştan bağımsız olarak tüm tümörler değerlendirildiğinde en sık yerleşim yerinin vermis olduğu izlenmiştir. Tümör lokalizasyonu yaşa bağımlı olarak incelendiğinde pediatrik grupta en sık vermis yerleşimi görülürken erişkinlerde hemisferlerin vermise oranla daha sık tutulduğu izlenmiştir. (Tablo 3)

Tümörün histolojik alt tipleri değerlendirildiğinde, bir olguda yetersiz doku nedeniyle tiplendirme yapılamamakla birlikte, kalan 28 olgu arasında en sık histolojik tipi, hem yaştan bağımsız hem de pediatrik ve erişkin olarak ayrı ayrı incelendiğinde klasik subtipin oluşturduğu izlenmiştir. (Tablo 3) Histolojik subtiplerin yaşa ve lokalizasyona göre dağılımı tablo 4’de sunulmuştur. Ayrıca cinsiyet ile histolojik subtip karşılaştırıldığında her 2 grupta klasik medulloblastom en sık görülen histolojik alt tipi oluşturmuştur. (Tablo 5)

Olgularımızda izlediğimiz klasik, D/N, aşırı nodüler, anaplastik ve büyük hücreli medulloblastom histolojik alt tiplerinin Hematoksilen-Eozin boyalı lamaların ışık mikroskopik görünümlerine ait örnekler sırasıyla resim 7, resim 8, resim 9 resim 10 ve resim 11’de gösterilmiştir. Ayrıca özellikle D/N MB’larda desmoplazi varlığını ve izlenen nodüllerin keskin sınırlılığını değerlendirmek açısından oldukça yararlı gümüş boyası örnekleri resim 8 ve resim 9’da verilmiştir.

Tablo 3. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	n=29
Yaş	18,6±13,8
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	10 (%34,5)
<i>Erkek</i>	19 (%65,5)
Lokalizasyon	
<i>Hemisfer</i>	11 (%37,9)
<i>Vermis</i>	18 (%62,1)
Tümör Tipi	
<i>Klasik</i>	14 (%48,3)
<i>D/N</i>	4 (%13,8)
<i>Aşırı Nodüler</i>	2 (%6,9))
<i>LC/A</i>	8 (%27,6)
Nodülerite	9 (%31,0)
Anaplazi	15 (%51,7)
Nekroz	13 (%44,8)
Rozet Yapısı	9 (%31,0)
Psödorozet Yapısı	5 (%17,2)
Kalsifikasyon	4 (%13,8)
Mitoz Sayısı	8 (0-27)
Glial Diferansiasyon.	3 (%10,3)
Miyojenik Diferansiasyon	2 (%6,9)
Melanotik Diferansiasyon	2 (%6,9)
Vasküler Endotelyal Proliferasyon	5 (%17,2)
Myc C Amplifikasyonu	2 (%6,9)
Risk	
<i>Standart</i>	7 (%24,1)
<i>Yüksek</i>	13 (%44,8)
Tanı Anı Metastaz	7 (%24,1)
Nüks	8 (%27,6)
Tedavi	
<i>TGE+KT+RT</i>	15 (%51,7)
<i>TGE+KT</i>	1 (%3,4)
<i>TGE+RT</i>	1 (%3,4)
<i>TGE</i>	1 (%3,4)
<i>SUBTE+KT+RT</i>	2 (%6,9)
Takip Süresi	24 (1-108)
Exitus	8 (%27,6)

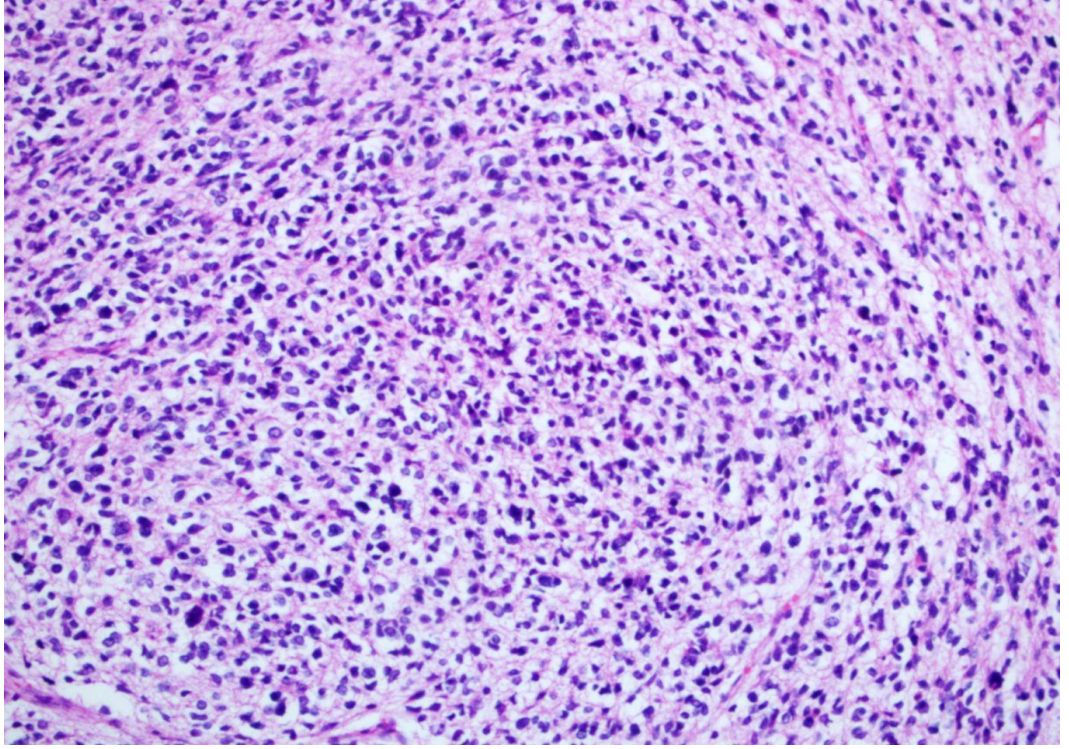
Tablo 4. Pediatri ve Erişkin Yaş Gruplarında Tümör Tiplerine Göre Lokalizasyonların Dağılımı

Değişkenler	Klasik	D/N	Aşırı Nodüler	Large Cell /Anaplastik	P
Pediatri					0,524
<i>Hemisfer</i>	1 (%11,1)	1 (%100,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	
<i>Vermis</i>	8 (%88,8)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	5 (%100,0)	
Erişkin					0,913
<i>Hemisfer</i>	3 (%60,0)	2 (%66,7)	2 (%100,0)	2 (%66,7)	
<i>Vermis</i>	2 (%40,0)	1 (%33,3)	0 (%0,0)	1 (%33,3)	

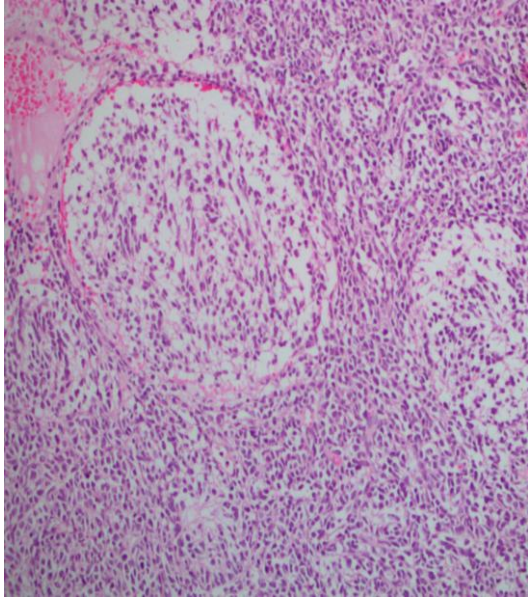
Tablo 5. Cinsiyete Göre Tümör Tipleri Yönünden Olguların Dağılımı

Değişkenler	Klasik	D/N	Aşırı Nodüler	Large Cell /Anaplastik	P
Cinsiyet					0,214
<i>Kadın</i>	4 (%44,4)	2 (%22,2)	2 (%22,2)	1 (%11,1)	
<i>Erkek</i>	10 (%52,6)	2 (%10,5)	0 (%0,0)	7 (%36,8)	

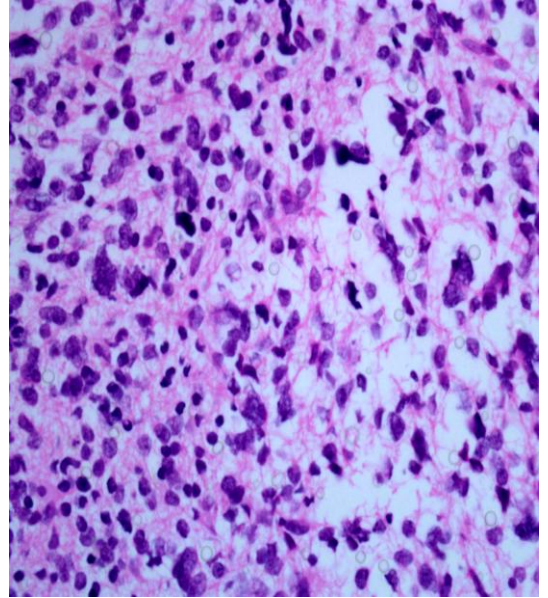
Morfolojik parametre olarak değerlendirdiğimiz nodülerite, anaplazi, rozet / psödorozet, kalsifikasyon, glial diferansiasyon, miyojenik ve melanotik diferansiasyon, vasküler endotelyal proliferasyon ve mitoz sayısının histolojik subtipten bağımsız olarak olgularımızda görülme oranları da Tablo 3’de belirtilmiştir. Toplam 29 olgunun 9’unda (%31,0) nodülerite, 15’inde (%51,7) anaplazi, 13’ünde (%44,8) nekroz 14’ünde (%48,2) rozet / psödorozet formasyonu, 4’ünde (%13,8) kalsifikasyon, 3’ünde (%10,3) glial diferansiasyon, 2’sinde (%6,9) immünhistokimyasal olarak desminle de desteklenen miyojenik diferansiasyon, 2’sinde (%6,9) melanotik diferansiasyon ve 5’inde de (%17,2) vasküler endotelyal proliferasyon saptanmıştır. (Resim 10)



A

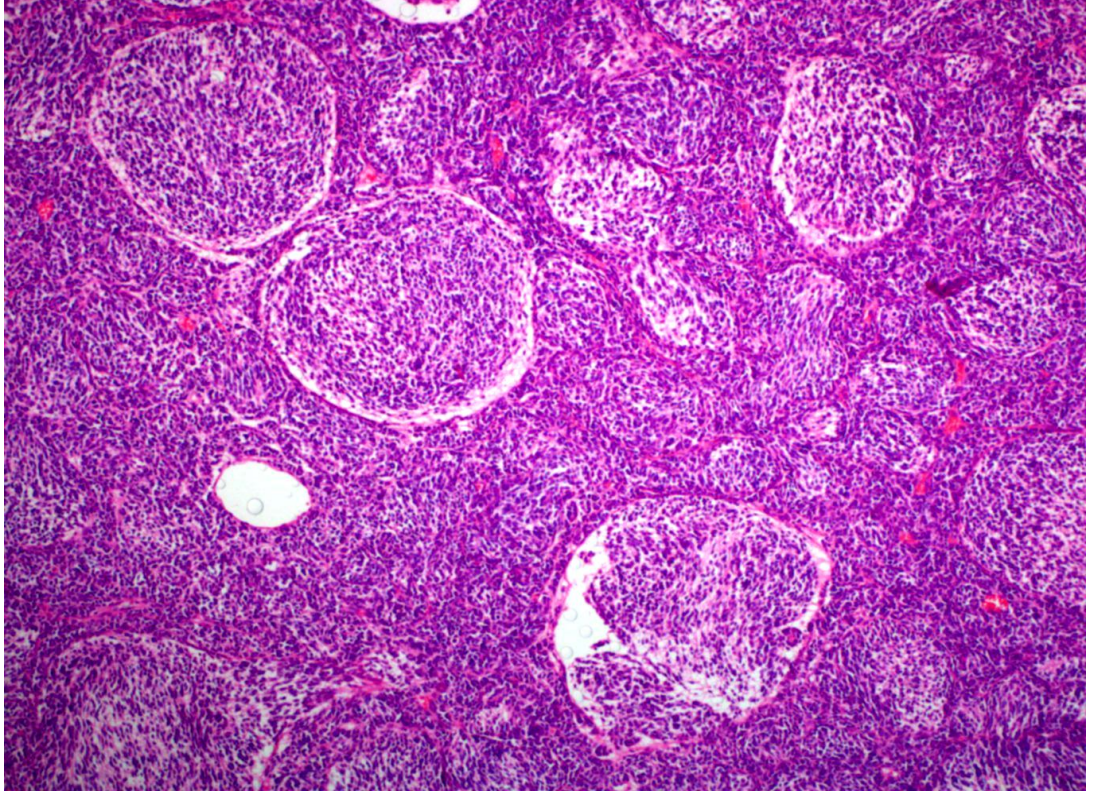


B

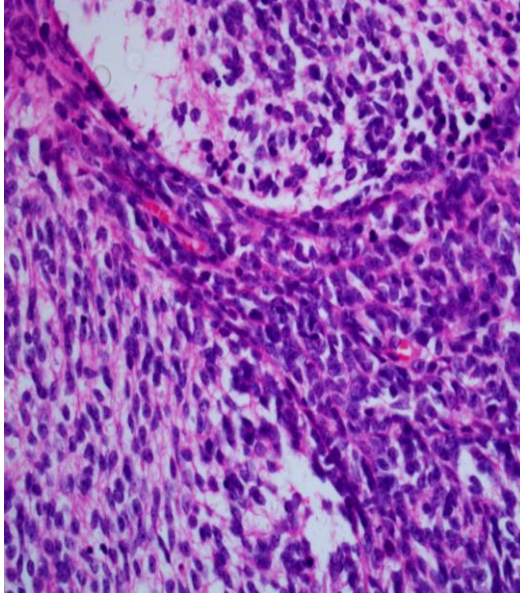


C

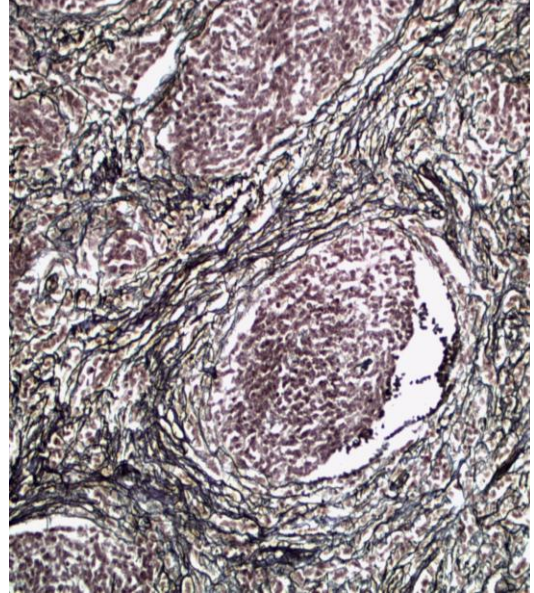
Resim 7: Klasik Medulloblastom (A) Yüksek bir nukleus / sitoplazma oranına sahip küçük hücrelerden oluşmaktadır. Hafif nükleer pleomorfizm izlenebilir. Tümör hcreleri arasında mitotik figürler ve apoptotik cisimcikler vardır. (HEX20) (B) Fokal nodüler ve (C) fokal anaplazi alanları eşlik edebilir. (HEX20)



A

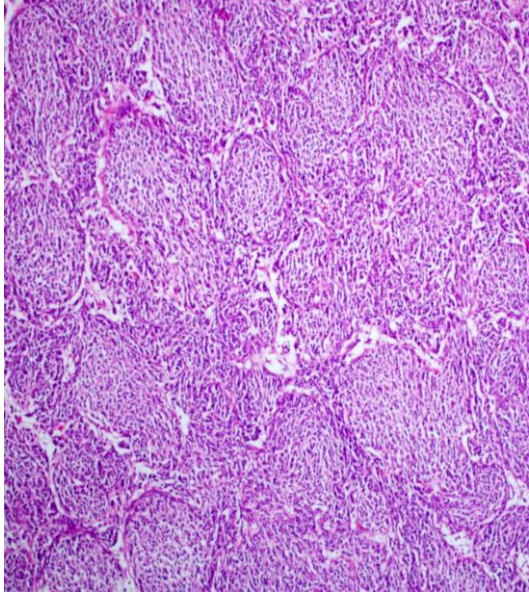


B

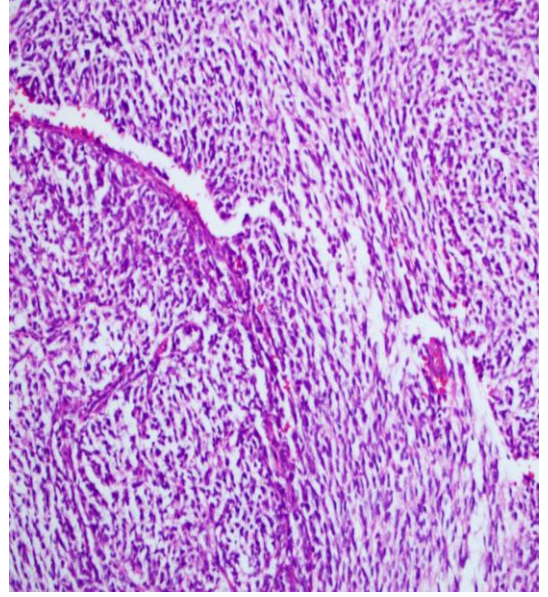


C

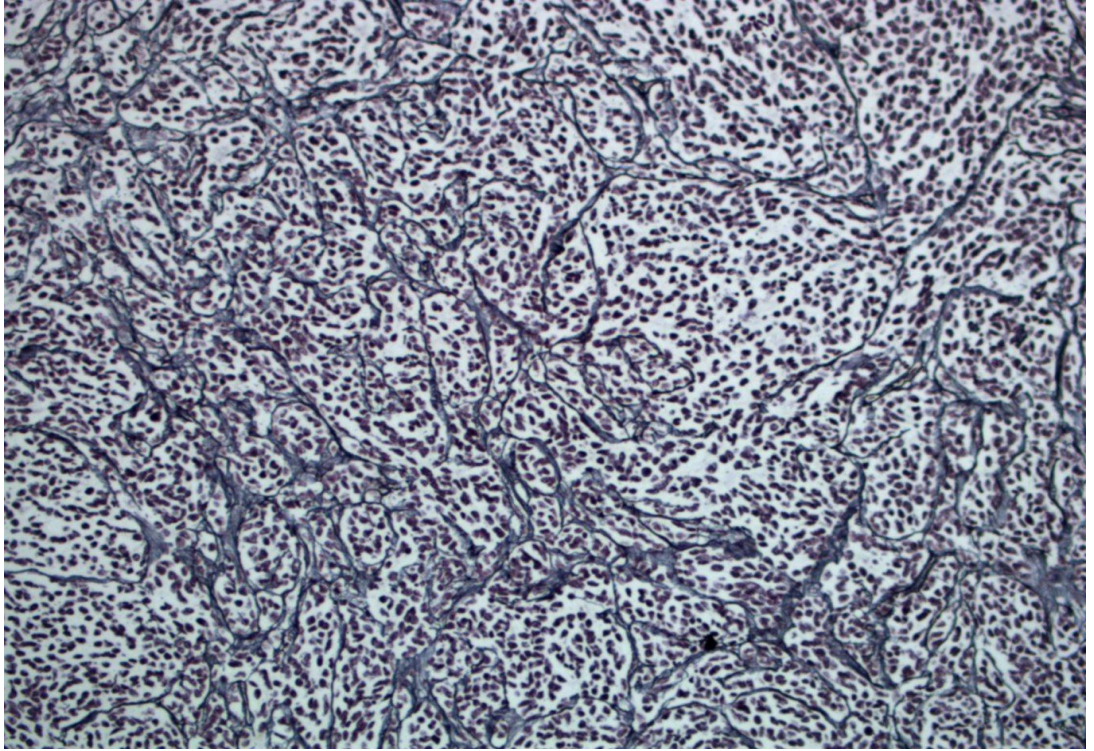
Resim 8 D/N medulloblastom: (A) Diferansiye nörositik hücrelerin bulunduğu iyi sınırlı nodüller izlenir. Desmoplastik internodüler alanlar andiferansiye embriyonel hücrelerle karakterizedir. (HEX10) (B) Nodüller arası alandaki hücreler intranodüler alandaki hücelere göre daha pleomorfik ve atipiktir. (HEX40) (C) İternodüler alanda gümüş boyası ile kolaylıkla görülebilen desmoplazi mevcuttur. (HEX20)



A

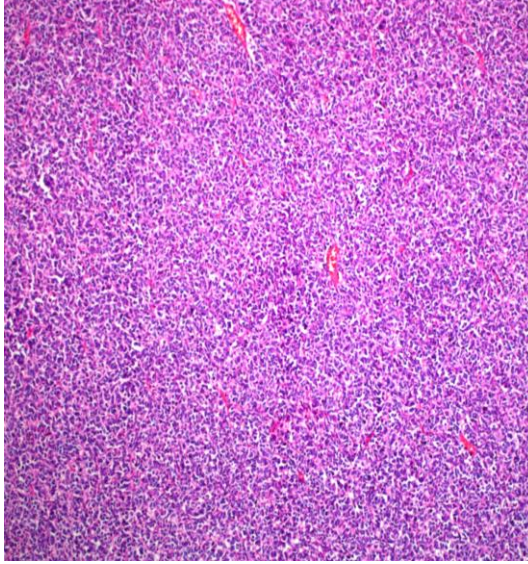


B

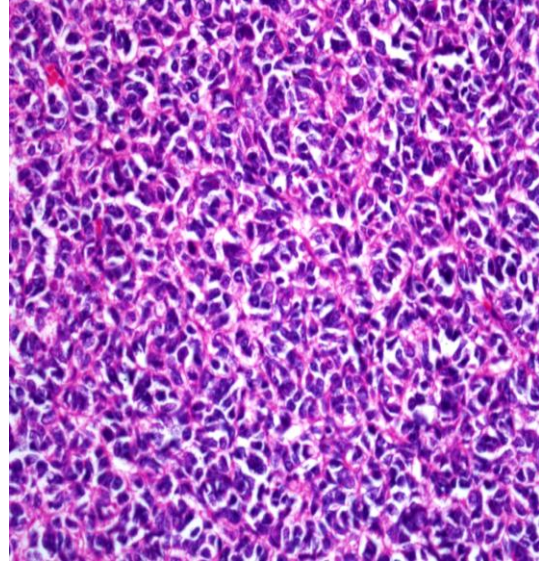


C

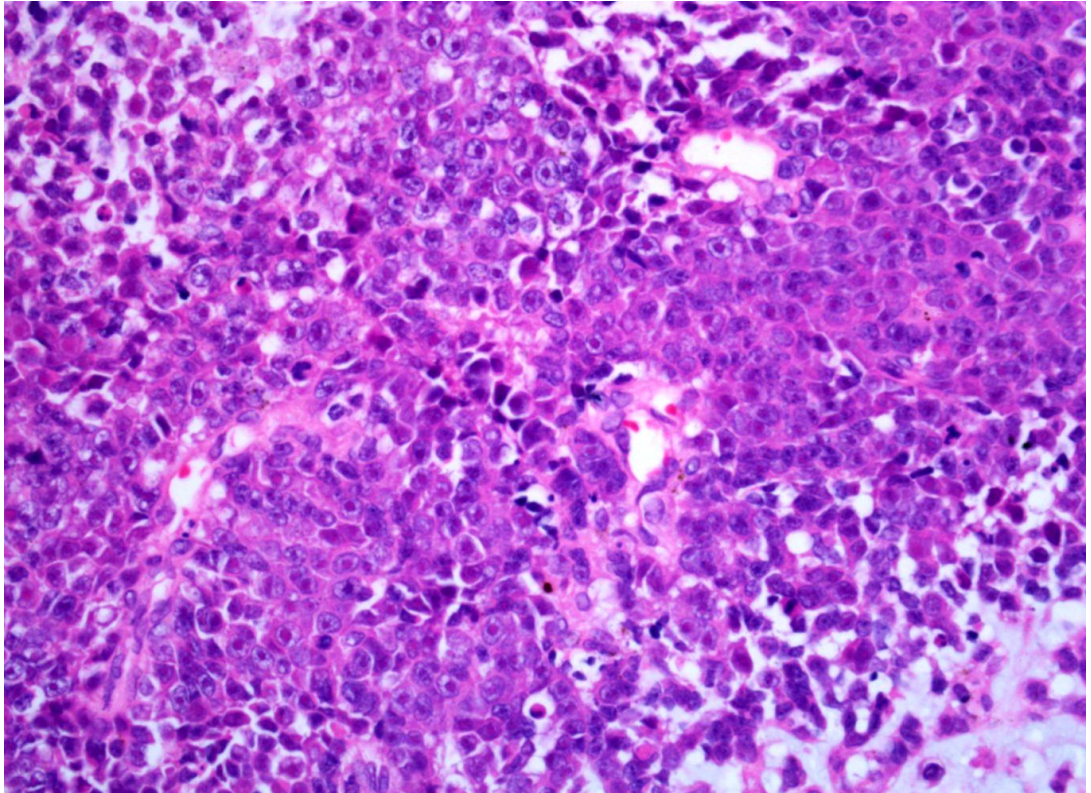
Resim 9: Aşırı nodüler medulloblastom (A-B) Nörositik hücrelerin yer aldığı geniş, sınırları düzensiz nodüler alanlardan meydana gelir. (HEX10) (HEX20) (C) Bu histolojik alt tipte gümüş boyası ile de desmoplastik internodüler alan belirgin değildir. (HEX20)



A

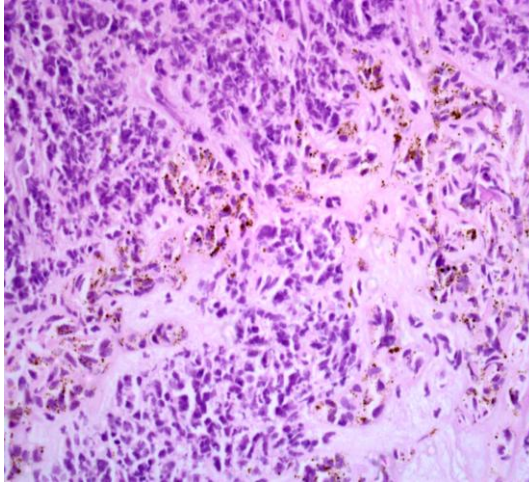


B

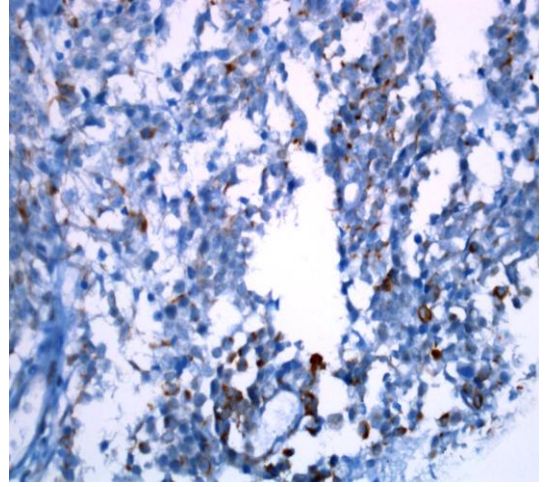


C

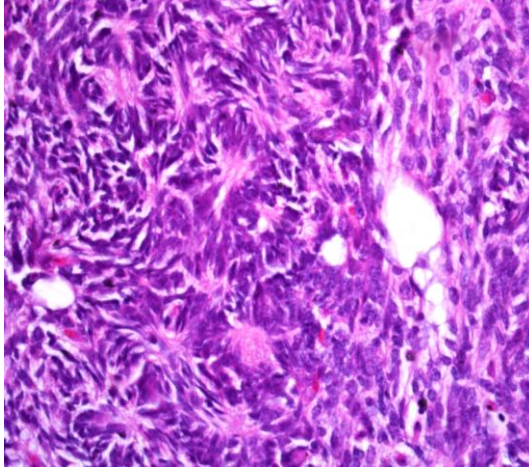
Resim 10: Anaplastik medulloblastom: (A) belirgin pleomorfik ve atipik hücrelerden oluşur. Mitoz ve apoptotik cisimcikler belirgindir. (HEX10) (B) Hücrelerin moldingi ve birbirini sarması önemli özelliğidir. (HEX20) Büyük hücreli medulloblastomlar (B) geniş, belirgin tek nukleollü hücrelerden meydana gelir. LC ve anaplastik medulloblastomun hücresel özellikleri içiçe geçmiştir. (HEX40)



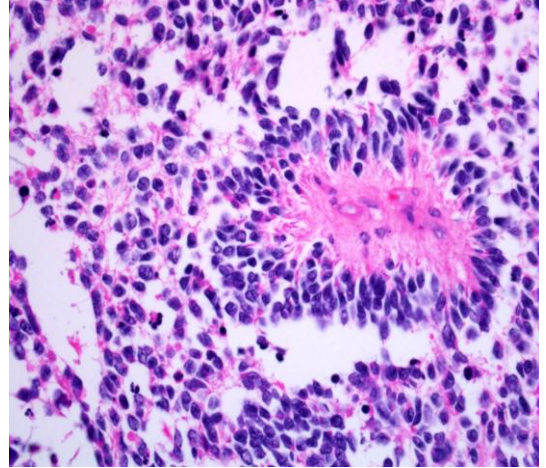
A



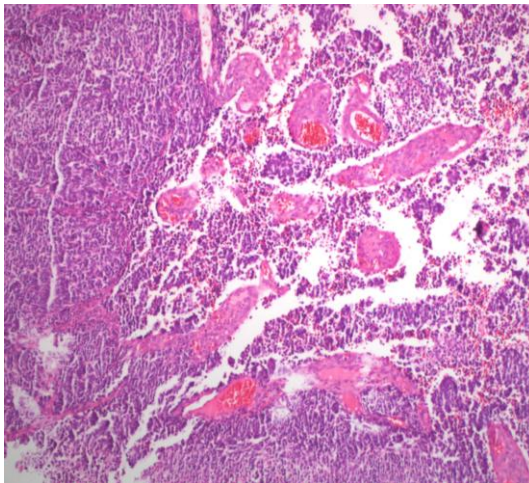
B



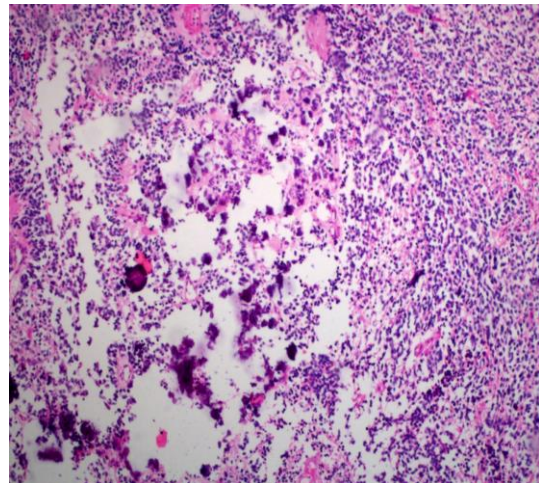
C



D



E



F

Resim 11 Medulloblastoma eşlik eden özelliklerden (A) melanotik diferansiasyon (HEX40) (B) immünohistokimyasal olarak desminle pozitif saptanan miyojenik diferansiasyon (HEX40) (C) rozet ve (D) psödorozet formasyonu (HEX40) (E) vasküler endotelial proliferasyon (HEX10) ve (F) kalsifikasyon (HEX10) görülmektedir.

Ortalama mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında 8'dir. Değerlendirme 28 olgu üzerinden yapılmıştır. En yüksek mitoz oranı bir anaplastik medulloblastom olgusunda saptanmış ve 10 büyük büyütme alanında 27 olarak izlenmiştir. Biri aşırı nodüler, diğer 3'ü klasik medulloblastom alt tipi olarak değerlendirdiğimiz 4 olguda mitoz izlenmemiştir. Histolojik tipler ve mitoz arasındaki ilişki değerlendirildiğinde LC/A MB'larda mitozun diğer subtiplere göre daha fazla görüldüğü izlenmiş ve bu oranın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır. ($p<0,05$) Anaplazi varlığı ile mitoz oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da anaplazi içeren 15 olguda ortalama mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında 12 iken anaplazi içermeyen olgularda bu oran 4,5'dur. (Tablo 6)

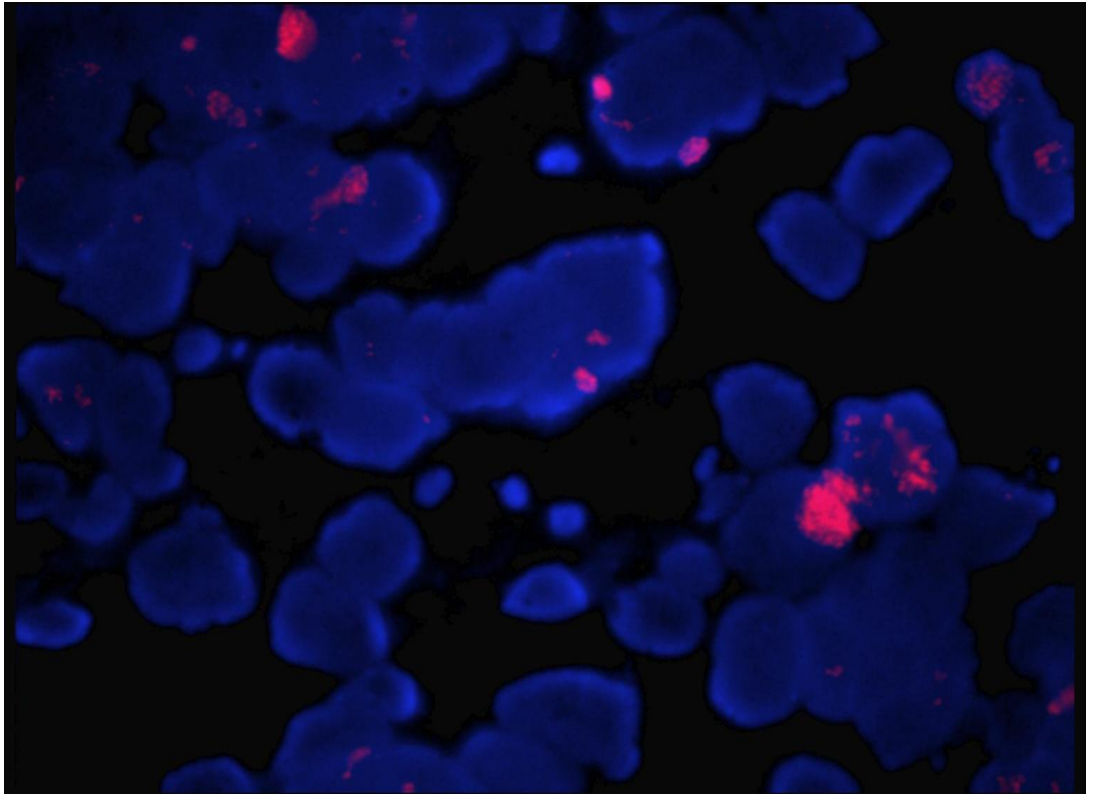
Tablo 6. Anaplazi ve Tümör Tipine Göre Mitoz Sayıları

Değişkenler	Mitoz Sayısı	p
Anaplazi		0,070
<i>Var</i>	12 (2-25)	
<i>Yok</i>	4,5 (0-27)	
Tümör Tipi		0,033
<i>Large Cell / Anaplastik</i>	18 (4-25)	
<i>Diğer</i>	6 (0-27)	

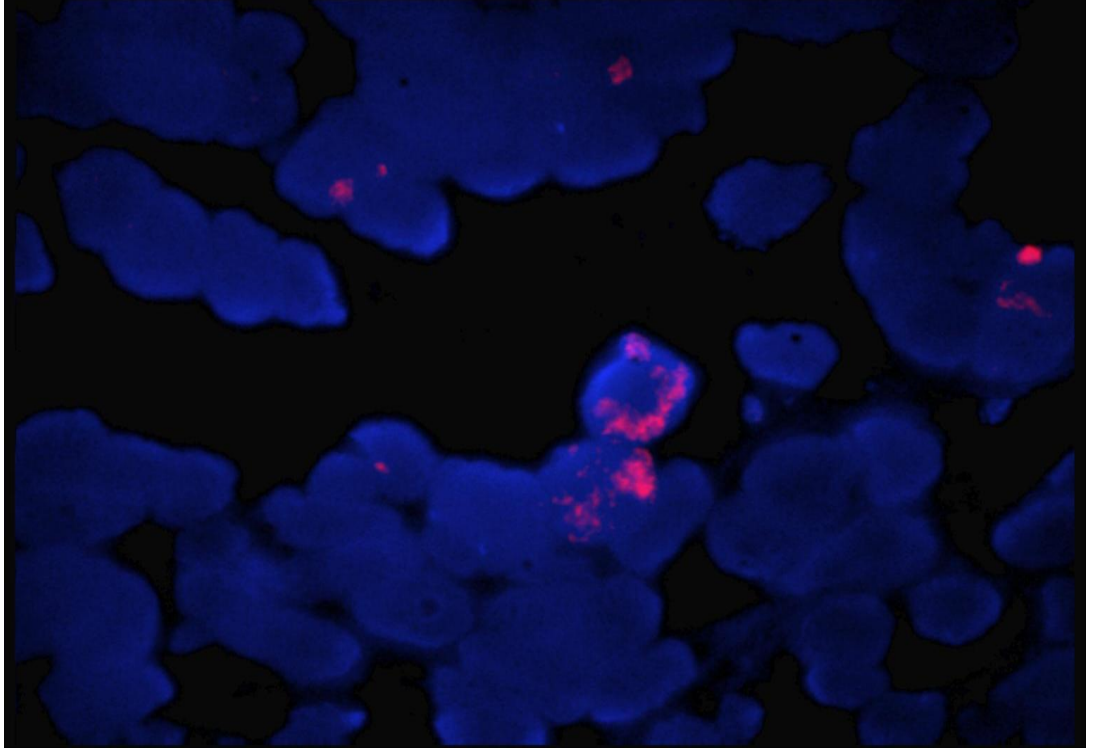
Literatürde prognostik olarak anlamlı olduğu belirtilen Myc C protoonkogen amplifikasyonu bizim çalışmamızda 29 olgunun 2'sinde (%6,9) saptanmıştır. (Resim 12-13) Her 2 olgunun histolojik alt tipi LC MB olarak değerlendirilmiştir. Her 2 olgununda erkek olduğu, bir olgunun pediatrik, diğer olgunun da erişkin grupta yer aldığı izlenmiştir. Erişkin olguda tümör hemisfer lokalizasyonlu iken pediatrik olgudaki tümör vermis yerleşimlidir. Pediatrik

olgunun tanı anında metastazı olduğu ve klinik olarak yüksek risk grubunda olduğu görülmüştür. Tanı aldıktan sonra cerrahi tedavi uygulanan hasta postoperatif erken dönemde kaybedilmiştir. Erişkin olgunun postoperatif klinik takip bilgilerine ulaşılamamıştır.

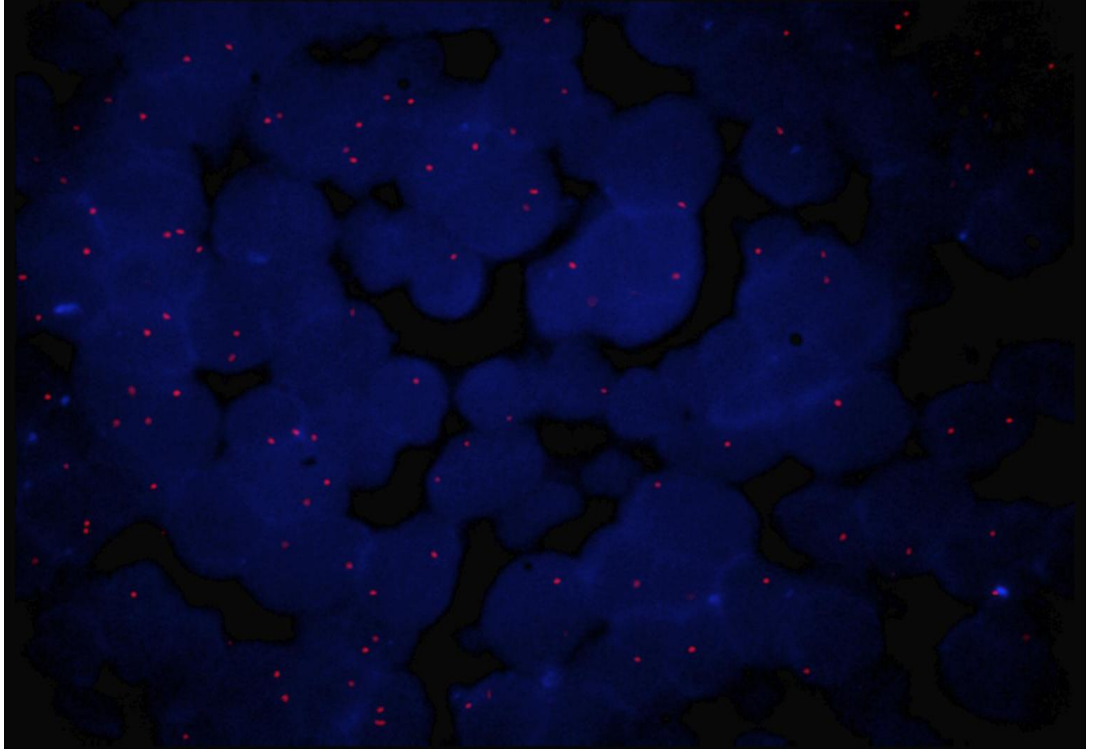
Olgularımızda fokal anaplazi saptadığımız histolojik subtip literatürle uyumlu olarak sadece klasik subtip olup bu odaklardan alınan örneklerle uygulanan FISH yöntemi ile Myc C protoonkogen amplifikasyonu saptanmamıştır. (Resim 14) Fokal anaplastik alan ile klasik alan arasında Myc C protoonkogen amplifikasyonu açısından bir farklılık gözlenmemiştir.



Resim 12: Pediatrik olguda LC MB’da izlediğimiz MYC C (8q24.12q24.13) spectrum orange probe kullanılarak saptanan Myc C protoonkogen amplifikasyonunu gösteren kümelenme ve gruplar şeklindeki kırmızı sinyaller



Resim 13: Erişkin olguda LC MB’da izlediğimiz MYC C (8q24.12q24.13) spectrum orange probe kullanılarak saptanan Myc C protoonkogen amplifikasyonunu gösteren kümelenme ve gruplar şeklindeki kırmızı sinyaller



Resim 14: Fokal anaplazi odağı içeren klasik medulloblastom tipinde anaplazi odağında Myc C protoonkogen amplifikasyonunu negatif olarak değerlendirdiğimiz bir olgu örneği

Üç pediatrik ve 6 erişkin olgunun klinik takibine ulaşılamamış, toplam 29 olgudan 20'sinin klinik takibine ulaşılabilmektedir. Bir olgu 24 ay takip sonrası kontrollerine gelmemiş ve tümörden kaybedildiğine dair bilgi kliniğe ulaştırılmamıştır. Hastaların ortalama takip süreleri 24 ay olup bu süre 1-108 ay arasında değişmektedir.

Olgular klinik açıdan değerlendirildiğinde takipli 20 olgunun 7'si (%24,1) tanı anında standart risk grubunda iken 13'ü (%44,8) yüksek risk sınıfındadır 20 olgunun 7'sinde (4 olgu LC/A MB, 2'si klasik MB, 1'i tiplendiremediğimiz olgu) (%24,1) tanı anında metastaz varlığı, 8'inde (6 olgu klasik MB, 2 olgu LC/A MB) (%27,6) de nüksün görüldüğü izlenmiştir. 20 olgunun 8'inin (4 olgu LC/A MB, 3 olgu klasik MB, 1 olgu tiplendiremediğimiz olgu olmak üzere) (%27,6) takip süresi içinde kaybedildiği saptanmıştır Bu 20 olgunun yaklaşık yarısının (%51,7) standart tedavi olan gros total kitle eksizyonu sonrası kranial RT ve KT aldığı görülmüştür. (Tablo 3)

Olgulara ait prognoz ve histolojik tip ilişkisini belirlemeye yönelik yaptığımız histolojik alt tip ve hastaların risk sınıflaması, tanı anı metastazı ve nüks karşılaştırmaları tablo 7'de verilmiştir. Benzer şekilde karşılaştırma histolojik alt tipten bağımsız olarak izlenen anaplazi ve tanı anı metastaz varlığı, nüks ve yine hastaların risk sınıflaması klinik parametreleri arasında da gerçekleştirilmiştir. (Tablo 8) Buna göre kötü prognostik alt tip olan LC/A MB alt tipindeki klinik takibi bilinen 6 olgunun 5'inin (%41,7) yüksek risk grubunda olduğu, 4'ünde (%66,7) tanı anında metastaz varlığı ve 2'sinde (%33,3) de nüks saptanmıştır.

Tablo 7 Tümör Tiplerine Göre Tanı Anı Metastaz ,Nüks ve Risk Grubu Yönünden Olguların Dağılımı

Değişkenler	Large Cell /Anaplastik	Diğer	p
Tanı Anı			0,107
Metastaz			
Var	4 (%66,7)	2 (%16,7)	
Yok	2 (%33,3)	10 (%83,3)	
Nüks			1,000
Var	2 (%33,3)	6 (%46,2)	
Yok	4 (%66,7)	7 (%53,8)	
Risk			0,333
Standart Risk	1 (%14,3)	6 (%85,7)	
Yüksek Risk	5 (%41,7)	7 (%58,3)	

Anaplazi varlığı ile hastaların yüksek risk grubunda olması arasında klinik olarak birliktelik görülmesine rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. (Tablo 8) Klinik takibi bilinen hastalar arasında anaplazi alanları içeren tümörleri olan 12 olgunun 9’unda (%75,0) hastalar yüksek risk grubunda iken 3 olgu (%25,0) standart risk grubunda olarak değerlendirilmiştir. Fokal anaplazi varlığı ile nüks ve tanı anı metastaz varlığı arasında pozitif bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 8. Anaplazi Yönünden Olguların Risk, Tanı Anı Metastaz ve Nüks Yönünden Dağılımı

Değişkenler	Anaplazi Var	Anaplazi Yok	p
Tanı Anı Metastaz			0,656
Var	5 (%41,7)	2 (%28,6)	
Yok	7 (%58,3)	5 (%71,4)	
Nüks			0,373
Var	6 (%50,0)	2 (%25,0)	
Yok	6 (%50,0)	6 (%75,0)	
Risk			0,356
Standart	3.(%25,0)	4 (%50,0)	
Yüksek	9 (%75,0)	4 (%50,0)	

Pediyatrik ve erişkin yaş gruplarının sağ kalım çalışmalarında pediyatrik olgularda prognozun erişkinlere göre daha kötü olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. ($p<0.05$)

Cinsiyetler arası sağ kalım çalışmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte 3 yıllık sağkalım erkeklerde %33,8, kadınlarda %80 olarak izlenmiş ve klinik olarak erkeklerde daha kötü prognozlu olma eğilimi saptanmıştır.

Tümör lokalizasyonunun genel sağ kalımı etkilemediği izlenmiştir.

Tüm olgulara ait genel sağ kalıma ilişkin Kaplan Meier eğrisi şekil 1’de ve yaş gruplarına göre olgulara ait genel sağ kalıma ilişkin Kaplan Meier eğrisi şekil 2’de gösterilmiştir.

Klinik takibi olan 20 hastanın histolojik alt tipleri arasında 3 yıllık sağ kalım oranı LC/A alt tipte %27,8 olarak saptanmıştır. Diğer gruplarda bu oran %58,9’dur. Bu sonuçlara göre ölümlerin büyük kısmının LC/A subtipinde olduğu izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

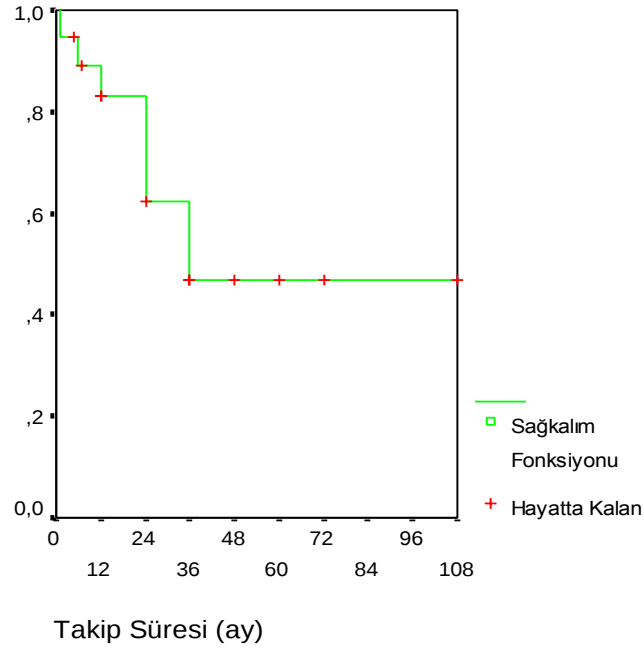
Değerlendirdiğimiz morfolojik parametrelerden fokal anaplazi, nekroz ve nodlaritenin de genel sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Hastaların risk sınıflaması, tanı anı metastaz varlığı ve nüksün görülmesi ile sağ kalım çalışmalarında ve nüks gelişimi ile sağ kalım arasında ters bir oran saptanırken hastaların tanı anında metastazlarının olması ve yüksek riskli olmasının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağ kalımı etkileyebileceği görülmüştür. (Tablo 9)

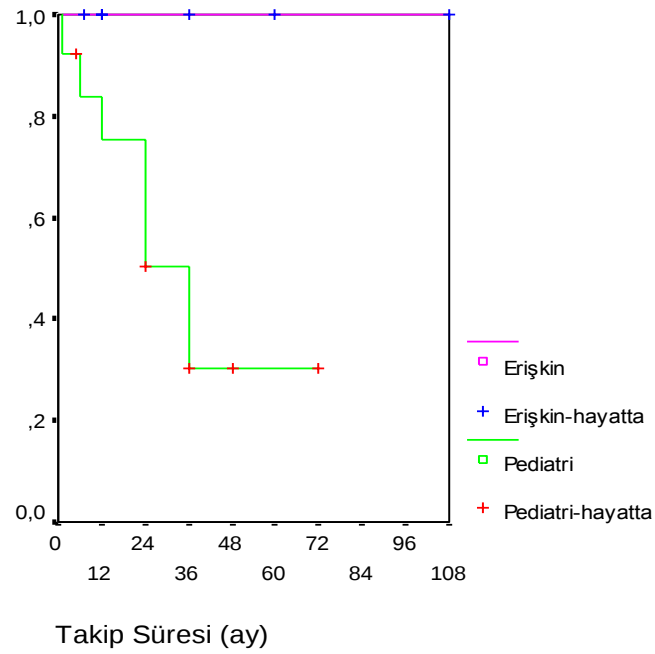
Tablo 9. Genel Sağkalım Üzerinde Etkili Olabilecek Faktörler

Değişkenler	N	Kaba Sağkalım ^a	1 Yıllık Sağkalım ^a	3 Yıllık Sağkalım ^a	Yaşam Beklentisi ^b	Log-Rank	P
Yaş Grupları						4,10	0,043
Pediyatri	13	38,5	75,5	30,2	37 (22-51)		
Erişkin	6	100,0	100,0	100,0	-		
Cinsiyet						1,19	0,276
Kadın	6	83,3	80,0	80,0	88 (52-123)		
Erkek	13	46,1	84,6	33,8	40 (26-55)		
Lokalizasyon						0,70	0,403
Hemisfer	4	75,0	100,0	66,7	48 (29-67)		
Vermis	15	53,3	78,3	40,6	57 (32-82)		
Tümör Tipi						1,10	0,294
Large Cell / Anaplastik	6	50,0	83,3	27,8	34 (15-52)		
Diğer	12	66,7	90,9	58,9	74 (48-100)		
Anaplazi						0,24	0,627
Var	11	63,6	90,9	51,9	67 (38-97)		
Yok	8	50,0	75,0	40,0	32 (21-44)		
Nekroz						1,56	0,211
Var	9	44,4	88,9	53,3	34 (19-50)		
Yok	10	70,0	78,7	67,5	78 (49-106)		
Nodülerite						3,49	0,062
Var	4	100,0	100,0	100,0	-		
Yok	15	46,7	78,3	31,3	49 (25-73)		
Risk						3,39	0,065
Standart	7	85,7	100,0	75,0	54 (44-64)		
Yüksek	12	41,7	73,3	31,4	47 (21-73)		
Tanı Anı Metastaz						3,07	0,080
Var	7	42,9	51,4	25,7	31 (8-54)		
Yok	11	63,6	100,0	58,3	74 (49-100)		
Nüks						0,08	0,777
Var	7	57,1	100,0	50,0	66 (32-100)		
Yok	12	58,3	74,1	44,4	39 (26-53)		
Genel	19	57,9	83,2	46,8	62 (40-85)	-	-

a %, b Ortalama (%95 Güven Aralığı).



Şekil 1. Tüm Olgulara Ait Genel Sağkalıma İlişkin Kaplan Meier Eğrisi



Şekil 2. Yaş Gruplarına Göre Olgulara Ait Genel Sağkalıma İlişkin Kaplan Meier Eğrisi

5.TARTIŞMA

Medulloblastom, BOS yolu ile yayılma eğiliminde olan, serebellumun malign embriyonal bir tümörüdür. Medulloblastom WHO sınıflamasına göre grade IV tümördür. Bu tümörlerin kötü prognozu, etyolojiden sorumlu biyolojik mekanizmaların ve bu tümörlerin biyolojik progresyonunun karmaşıklığı nedeniyle etyolojinin tam anlaşılabilmesi ve etkili bir tedavinin günümüzde oluşturulabilmesinden kaynaklanmaktadır.

Medulloblastom tedavisini belirlemede Chang's klinik evreleme sistemi kullanılır ve bu evreleme ile hastalar yüksek ve standart risk gruplarına ayrılır. Önceki çalışmalar, genellikle prognostik açıdan daha yararlı olarak düşünülen radyografik ve klinik özellikler üzerinde yoğunlaşırken histolojik özellikler göz ardı edilmiştir. Yüksek risk grubuna dahil edilen hastalara uygulanan tedaviye bağlı ciddi kognitif ve endokrin defisitleri içeren uzun dönem sekellerden dolayı bu gruba dahil edilecek hastalar için günümüzde, medulloblastom sınıflamasının düzeltilmeye ihtiyacı olduğu bildirilmektedir. (133) Son zamanlarda medulloblastomun biyolojik riskinin ve hastaların tedavisinin belirlenmesi için histolojik bir evreleme gerekliliği öne sürülmüştür. Özellikle Brown ve ark. (102), Eberhart ve ark. (103), Giangaspero ve ark. (5) tarafından histopatolojik özelliklere dayanan çalışmalarda LC/A MB subtipinin tanımlanması ile klinik riskin belirlenmesinde histopatolojik subtip değerlendirmesinin önemi ortaya konmuştur.

Medulloblastom bir çocukluk çağı tümörü olup erişkinlerde nadiren görülmektedir. Erişkinlerde santral sinir sisteminin primer tümörlerinin sadece

%1'ini ve posterior fossa tümörlerinin de %6'sını oluşturmaktadır. Medulloblastom erişkinlerde sıklıkla 20-40 yaş arasındadır. Medulloblastomun çocuklardaki pik insidansı 5-7 yaş olup olguların %10'u ilk yıl içinde tanı alır. Bizim çalışmamıza dahil edilen toplam 29 medulloblastom olgusunun yaş aralığı 1-50 yaş olup ortalama yaş 18,6 olarak saptanmıştır.

Histolojik alt tiplerin yaşa göre dağılımı incelendiğinde hem erişkin hem pediatrik grupta klasik tip en sık görülen subtipi oluşturmaktadır. Ancak örneğin aşırı nodüler medulloblastom sadece infantlarda görülürken D/N MB'un pediatrik gruba göre erişkinlerde görülme sıklığı daha fazladır. Yine LC/A MB sıklıkla pediatrik grupta görülen bir alt tiptir. Olgularımızda en sık görülen histolojik subtip klasik tiptir. Daha çok erişkin grupta görmeyi beklediğimiz D/N MB tanısı alan 4 olgumuzun 3'ü erişkin ve daha çok pediatrik grupta görmeyi beklediğimiz LC/A MB tanısı alan 8 olgumuzun 5'inin pediatrik gruba dahil olduğu dikkati çekmiştir.

Literatürde, sağ kalım ve yaş ilişkisi araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiş olmakla birlikte genel görüş özellikle pediatrik olguların prognozlarının erişkinlere göre daha kötü olduğu yönündedir. Jenkin ve ark.'nın toplam 173 erişkin ve pediatrik medulloblastom olgusunda, prognostik faktörleri araştırdıkları çalışmada pediatrik hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %48 iken erişkin grupta bu oran %65 olarak bulunmuştur. (134) Carrie ve ark. 156 erişkin olguda bu oranı benzer şekilde %61 olarak saptamıştır. (135) Celina Ang ve ark.'nın 25 erişkin olgu içeren serisinde 5 yıllık sağ kalım %78'dir. (136) Bununla birlikte sağ kalım üzerine yaşın etkisi analizleri biraz karmaşıktır

Serebellar lateral tümörler genellikle erişkinlerde görülür ve desmoplastik tiptir. Lokalizasyon itibariyle bu tümörlerin cerrahi olarak komplet rezeksiyonları diğer lokalizasyonlarda yer alan tümörlere göre daha olasıdır. Bu nedenle bu lokalizasyondaki tümörlerin tam cerrahi eksizyonu ve sıklıkla D/N histopatolojik subtipin izlenmesi erişkinlerde prognozu daha iyi gibi yansıtır olabilir.

Korshunov ve ark.'nın çalışmasında erişkin ve pediatrik vakaların 5 yıllık sağkalımları benzer oranlarda saptanmıştır. (137) Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak pediatrik olgularda prognozun erişkinlere göre daha kötü olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.05$)

Medulloblastomlar erkeklerde kadınlara oranla 1,6 kat daha fazla görülür. (144) Bizim çalışmamızda benzer şekilde 19 olgu erkek ve 10 olgu kadındı. Cinsiyet ve sağ kalım ilişkisi değerlendirildiğinde literatürde erkeklerde prognozun daha kötü olduğu bildirilmiştir. Jenkin ve ark.'larının çalışmasındaki 173 olgunun 115'i erkek ve 58'i kadındı. Bu çalışmada 5 yıllık sağ kalım erkek cinsiyette %47 iken kadın cinsiyette %59'du. Bizim çalışmamız ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte benzer şekilde erkeklerde prognozun daha kötü olma eğiliminde olduğunu desteklemektedir.

Medulloblastomlar özellikle pediatrik grupta en sık vermis lokalizasyonlu iken erişkin grupta hemisferik lokalizasyona daha sık rastlanır. Korshunov ve ark.'larının erişkin ve pediatrik vakaları karşılaştırdıkları çalışmasında da aynı sonuca ulaşılmıştır. (137)

Medulloblastomlarda yaş ve anatomik lokalizasyon arasındaki korelasyon aslında medulloblastom histogenezine dayandırılabilir. Medulloblastomların VZ

ve EGL'daki granül prekürsör hücrelerden köken aldığı bilinmektedir. Bu farklı lokalizasyondaki granül prekürsör hücrelerinden kanser gelişimine neden olan sinyal yolları da farklıdır ve sırasıyla WNT sinyal yolağı ve SHH sinyal yolağıdır. Yapılan çalışmalarda VZ GCP'den kaynaklanan tümörlerin genellikle vermis yerleşimli ve klasik tip oldukları izlenirken EGL kökenli GCP'den kaynaklanan medulloblastomlar lateral hemisferik lokalizasyonlu ve genellikle D/N MB'lardır. Aslında bu sonuçla erişkinlerde neden D/N MB subtipinin daha sık görüldüğü de cevap bulmaktadır.

Jenken ve ark.'larının çalışmasında lateral lokalizasyon erişkinlerin %42'sinde görülürken pediatrik vakaların %14'ünde izlenmiştir. Bu olguların 5 yıllık sağ kalım incelemesinde vermis tümörlü olgularda oran %53 iken lateral tümörlerde %69 olarak saptanmıştır. (134)

Bizim çalışmamızda da erişkinlerdeki lokalizasyon hemisferler iken pediatrik olgularda lokalizasyon vermisdir. Çalışmamızda tümör lokalizasyonun sağ kalım üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Ancak vermis lokalizasyonlu tümörlerde 3 yıllık sağ kalım %40,6 iken hemisfer lokalizasyonlu tümörlerde bu oran %66,7'dir.

Medulloblastomların morfolojilerini anlamaya ve histolojik subtiplere yönelik yapılan çalışmalarda LC ve A MB dışında klasik, D/N ve aşırı nodüler tiplerinde de değişen morfolojik derecelerde fokal anaplazi alanları izlenebileceği belirtilmiştir. Medulloblastomlardaki anaplaziden kastedilen hücrelerin belirgin pleomorfizm ve atipi göstermesi, hücrelerin moldingi, eşlik eden yüksek oranda mitoz ve apoptozisdir. LC medulloblastomlardaki hücrelerin özellikleri ise

anaplaziden farklı olarak hücrelerin büyük olması, nukleusların yer yer veziküler ve belirgin nukleollü olmasıdır. Yapılan bir çok çalışmada LC ve A MB'un hücresel özelliklerinin iç içe geçtiği görülmüştür. Saf LC MB'un özellikleri az görülmekte olup eşlik eden anaplazi alanları nedeniyle literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızda da iki subtip birlikte değerlendirilmeye alınmıştır.

Alman Pediatrik Beyin Tümörleri Çalışma Grubu'nun çalışmasında D/N MB'un klasik medulloblastoma göre 5 yıllık sağ kalımının anlamlı derecede daha iyi olduğu görülmüştür. (86) Mc Manamy ve ark. da D/N subtipin iyi prognozla ilişkisini doğrulamıştır. (87) Bu veriler D/N subtipin iyi prognoza işaret etmekle birlikte, bunun biyolojik temeli net değildir. Olasılıklardan biri azalmış büyüme potansiyeli ile ilişkili bir diferansiasyon eğilimi olabilir. Diğer bir olasılık da daha önce bahsettiğimiz D/N MB'un daha çok hemisfer lokalizasyonu ve bu lokalizasyona cerrahi müdahalenin daha etkili olma ihtimalidir.

Erişkin yaş grubunda ise klasik ve D/N subtipler arasında böyle bir ayrım istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir. Rodriquez ve ark. yaşları 18-69 arasında değişen 74 erişkin medulloblastom olgusunu çeşitli morfolojik kriterler açısından araştırmışlar ve D/N MB ve klasik subtip arasında genel sağ kalım açısından bir farklılık saptamamışlardır. (138)

Klasik subtip ile LC/A MB karşılaştırıldığında 2'si arasında 5 yıllık sağ kalımlarda anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Brown ve ark.'nın 495 medulloblastom tanılı pediatrik olgudan oluşan çalışmasında LC/A MB'un prognostik önemi açıkça ortaya konmuştur. Bu çalışmada 21 olgu LC/A MB

olarak tanımlanmış ve bu olgularda sağ kalımda diğer subtiplere oranla belirgin şekilde azalma izlenmiştir. (102)

Lamont ve ark.'nın medulloblastom hastalarında histopatolojik ve moleküler sitogenetik faktörlerin kombine edildiği prognostik faktör çalışmasında yaş ortalaması 8,3 olan 87 vakanın 15'ine LC/A MB subtip tanısı verilmiş ve bu subtipin prognozunun klasik tipe göre daha kötü olduğu istatistiksel olarak ortaya konmuştur. (89)

Çalışmamızda LC/A MB'larda 3 yıllık genel sağ kalım %27,8 iken diğer subtiplerde bu oran %58,9 olarak saptanmıştır. Bu oranla, ölümlerin daha çok LC/A MB subtipinde olduğu görülmüştür. (Tablo 9)

Fokal anaplastik odaklar medulloblastomun herhangi bir histopatolojik subtipine eşlik edebilir. Klasik tip, D/N ve aşırı nodüler tiplerde özellikle anaplazi alanları değerlendirilirken bir takım kriterler göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin aşırı nodüler medulloblastomlara fokal anaplazinin eşlik etmesi beklenen bir bulgu değildir. Bunun yanında D/N MB'larda internodüler alanlarda görülen atipi ve pleomorfizm beklenen bir özellik olup bu alanlar anaplazi olarak değerlendirmeye alınmamalıdır. Bizim çalışmamızda 29 olgudan 15'inde anaplazi izlenmiştir. Fokal anaplazi saptadığımız 7 olgu klasik subtip, diffüz anaplazi içeren 8 olgu LC/A MB subtip kabul edilmiştir. Çalışmamızda gördüğümüz D/N ve aşırı nodüler medulloblastomlarda literatürle uyumlu olarak anaplazi odağı izlenmemiştir.

Eberhart ve ark.'nın tümörlere eşlik eden anaplastik formasyonun prognostik önemini araştırdığı çalışmasında bütün küçük büyütme alanlarında

anaplazi gösteren diffüz anaplazili yani LC/A subtipin fokal anaplazi gösteren tümörlerle karşılaştırıldığında daha kötü bir klinik gidiş gösterdiği izlenmiştir. Bu çalışmada 330 medulloblastomlu hastanın 105'inde anaplazi saptanmıştır. Ancak anaplazi sadece fokal ve diffüz olarak sınıflandırılmamış, hafif, orta ve şiddetli şeklinde derecelendirilmiştir. Bu açıdan incelendiğinde şiddetli anaplastik tümörlerin en kötü klinik gidişe sahip olduğu görülmüştür. Saptanan 34 şiddetli anaplazili olgunun 24'ünde diffüz, 10'unda fokal anaplazi mevcuttur. Bu 2 gruptan diffüz anaplazi içeren tümörlerin özellikle tanı aldıktan sonra ilk 3 yıl içinde prognozların daha kötü seyrettiği bulunmuştur. Orta dereceli anaplastik tümörlerde fokal ve diffüz gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında genel sağ kalımda bir farklılık saptanmamıştır. Hafif dereceli fokal ve diffüz anaplazilerin ise sağ kalıma etkisinin olmadığı belirtilmiştir. (90)

Benzer çalışmalar erişkin medulloblastomlu hasta serilerine uygulandığında şiddetli anaplazi sıklığı çocuklardan daha düşük bulunmuş ve aynı prognostik öneme sahip olmadığı belirlenmiştir.

Rodriquez ve ark.'larının 18 yaş ve üzeri 74 erişkin medulloblastom olgu çalışmasında, hastaların %5'inde şiddetli anaplazi, 2 vakada da şiddetli diffüz anaplazi saptanmıştır. Bu gruplarda sağ kalımda önemli bir istatistiksel fark saptanmamıştır. (138) Bu nedenle erişkinde bu tip bir sınıflandırmanın prognostik açıdan önemli olmadığı düşünülmektedir.

Anaplazi fokal veya diffüz olarak sınıflandırıldığında diffüz anaplazili tümörler belirgin olarak agresif seyrederken fokal anaplazinin klinik seyrinde kötü prognostik bir tümör olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda anaplazi içeren olgularda 3 yıllık sağ kalım oranı %51,9 iken anaplazi içermeyen olgularda bu oran %40 olarak saptanmıştır. Literatürle uyumlu olmayan bu oranın çalışmamızda anaplaziyi değerlendirirken yaygınlığını göz önünde bulundurmamız olabileceği düşünülmüştür. Literatürde de belirtildiği gibi anaplazinin kriterleri oldukça subjektif ve derecelendirmesi de oldukça zordur.

Anaplastik ve nonanaplastik tümörler arasındaki sınırları sayısal olarak tanımlamak çok güçtür. Ayrıca birçok çalışma zamanla nonanaplastikten anaplastik medulloblastoma histolojik progresyonu göstermiştir.

Ellison ve ark.'ları klasik ve nodüler medulloblastomların anaplastik odaklar içerebileceğini ve bu olgularda anaplazi varlığının malign bir progresyonu gösterdiğini belirtmişlerdir. (7)

Leonard ve ark. yaptıkları bir çalışmada ilk tanısı D/N MB olan bir olgunun rekürrensini anaplastik medulloblastom olduğunu görmüşlerdir. (139) Eberhart ve ark. benzer progresyonu 5 olguda tanımlamışlardır. (103) Bu olgulardan birinin ilk tanısı D/N MB iken 3 yıl sonraki nüksünde orta derecede anaplazi izlenmiştir. Diğer 4 medulloblastom olgusunun S.S.S. dışına metastazlarında anaplazi gösterilmiştir.

Literatürde anaplazi varlığının klinik parametrelerle karşılaştırılmasında anaplazi varlığı ile klinik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hatta histopatolojik kriterleri değerlendiren bazı çalışmalarda metastatik evrenin hastalarda klinik gidişi öngörmede başarısız olduğu belirtilmiş, klinik evrelemenin genel sağ kalım ile korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu

nedenle histopatolojik LC/A gibi subtipin ve anaplazinin derecelemenin klinik evrelemeye bir alternatif olmadığı ve hatta bazı klinik faktörlerden daha güçlü bir prognostik parametre olduğu savunulmuştur.

Klasik ve D/N MB'lar gerek patern gerekse hücre morfolojisi açısından uniformite göstermezler. Her 2 tümörde de yapısal ve sitolojik özelliklerin kendi içinde yer yer farklılıklar gösterdiği izlenir ve bu özelliklerin bir kısmı biyolojik önem taşır. Örneğin International Society for Pediatric Oncology (SIOP) / United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) tarafından, medulloblastomların değişen derecelerde nodüler fenotip gösterebileceği, desmoplazinin paterninin ve miktarının değişebileceği bildirilmiştir. D/N MB tanısı verirken iyi sınırlı diferansiye nodüllerin etrafında desmoplazinin varlığı beklenirken desmoplazi, aynı zamanda tümör hücreleri leptomeninkse invaze olduğunda normal reaktif bir olay olarak da herhangi bir medulloblastom subtipinde meydana gelebilir. Bunun gibi değişiklikler tiplmeyi güçleştirdiği için alt tiplerin biyolojik önemleri üzerine yapılan çalışmalarda tutarsızlıklar izlenebilir.

Bizim çalışmamızda D/N ve aşırı nodüler medulloblastomlarda izlenen nodüler alanlar dışında 1 anaplastik ve 2 klasik histolojik alt tipte fokal nodülasyon izlenmiştir.

Mc Manamy ve ark.'nın yaptıkları çalışmaların verilerinde azalmış hücre proliferasyonu ve nörositik bir fenotip ile karakterize nodüler alanların klasik ve nadiren anaplastik medulloblastomda da meydana gelebileceği gösterilmiştir. Yaptıkları çalışmada 315 medulloblastomlu hastanın 35'inde nodüler alan

tanımlanmıştır. Bu nodüler alanların bir kısmına desmoplazinin eşlik ettiği bir kısmında desmoplazinin görülmediği belirtilmiştir. Fokal nodülasyon izlenen 19 olguda, izlenen nodüllerin D/N MB alt tipindeki gibi belirgin ve keskin sınırlı olduğu ancak desmoplazi içermediği saptanmıştır. Bu 19 tümörün 3'ünün nonnodüler bölgedeki tipi anaplastik morfoloji gösterirken kalan 16 tümörde klasik medulloblastomun özellikleri izlenmiştir. Yapılan çalışmada bu histolojik tipler, aralarındaki farklı moleküler sitogenetik analiz sonuçları ile desteklenmiştir. (87)

Fokal nodüler alanlar içeren özellikle klasik alt tip ve D/N MB'lar genetik olarak birbirlerinden farklıdır. Fakat nörositik diferansiasyon ve azalmış proliferasyon ile oluşan nodül formasyonu üretmek için tümörlerin alt tiplerinin kapasiteleri ortaktır. Bunların fenotipik olarak benzer mikroçevre üretmek için aynı biyolojik yolları aktive edip etmediği henüz bilinmemektedir. Mc Manamy ve ark.'larının çalışmasında bunun moleküler temelinde fokal nodüler alanlar içeren klasik ve anaplastik medulloblastomlarda 17p kaybı ve 117q saptanırken D/N MB'ların %50'sinde saptanan 9q22 kaybı nondesmoplastik nodüler tümörlerin hiçbirinde bulunamamıştır.

Eberhart ve ark.'larının subtipleme vermeksizin nodül formasyonunun prognostik önemini araştırdığı çalışmasında, nodüleritenin yaygınlığı vakalar arasında değişiklik göstermekle birlikte tümörlerin %29'unda saptanmıştır. Nodüleritenin artan derecesinin daha iyi klinik gidiş ile ilişkili olabileceği savunulmuştur. Bu vakalardan sadece 3'ü aşırı nodüler medulloblastom olarak değerlendirilmiştir ve bu 3 vakada iyi klinik gidiş izlenmiştir. (140)

Verma ve ark.'ları 556 medulloblastom olgusunda yaptıkları çalışmada mitoz, nekroz ,nodülasyon, desmoplazi, rozet / psödorozet, kalsifikasyon gibi morfolojik parametreleri değerlendirmişlerdir. Olguların %78,3'ünde mitoz, %48,1'inde nekroz, %27,9'unda nodül, %5,8'inde kalsifikasyon, %2'sinde rozet / psödorozet saptamışlardır. Bu çalışmada tek değişkenli analizlerde medulloblastomlarda bu özelliklerin varlığı veya yokluğu arasında sağ kalım dağılımında önemli bir fark sadece nekroz ve nodülarite için bulunmuştur. Nodüllerin medulloblastomlarda sağ kalım olasılığını artırırken nekroz varlığının bu olasılığı azalttığı saptanmıştır. Araştırılan diğer parametrelerin ise ek bir prognostik bilgi sağlamadığı medulloblastom tanısında ve subtiplemesinde kullanılabileceği belirtilmiştir. (141)

Benzer şekilde Caputy ve ark. ile Urberuaga ve ark. nekrotik alanlar içeren medulloblastomlu hastalarda 5 yıllık sağ kalımın belirgin derecede kötü olduğunu, nekrozun artan oranları ile sağ kalımın azaldığını saptamışlardır. (103)

Yapılan çalışmalarda mitoz sayısının prognozla ilişkisinin olmadığı, histolojik tipin saptanmasında yararlanılabilecek bir parametre olarak kullanılabileceği ortaya konmaktadır. Klasik subtip oranla anaplastik ve LC MB subtiplerinde mitoz daha fazladır. Yüksek mitotik aktivitenin anaplastik medulloblastomların bir özelliğini yansıttığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda anaplastik veya LC fenotipe klasik tipten daha yüksek oranda mitoz miktarı gösterilmiştir. Bununla birlikte bu tipler arasında ortalama Ki 67 proliferasyon indeksinde farklılık saptanmamıştır ve Ki 67 proliferasyon indeksi ile prognoz arasında bir ilişki mevcut değildir.

Santral sinir sistemi tümörlerinin gelecekteki sınıflaması, hedef moleküler analiz ve histopatolojik değerlendirmenin optimum bir kombinasyonunu gerektirmektedir. Moleküler analizler, özellikle doku yeterliliği sınırlı olduğu zaman bir tümörün histopatolojik tipini sınıflamaya yardımcı olabilir. Myc C ve Myc N protoonkogen amplifikasyonu klasik tümörlere göre LC/A tümörlerde daha sık görülür. Bununla birlikte medulloblastomlarda PTCH gen mutasyonu, 9q22'de kayıp, SHH yolak aktivasyonu saptanması D/N MB ile ilişkili olarak belirlenen moleküler değişikliklerdir.

Birçok moleküler belirtecin medulloblastomun prognoz göstergesi olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Fakat elde edilen verilerin kliniğe faydasını belirlemek ve klinisyenler tarafından uygulanmasını sağlamak için daha çok çalışma yapmaya ve zamana ihtiyaç olduğu belirtilmektedir.

Medulloblastomların moleküler prognostik faktörlerinin belirlenip sınıflaması 2 yolla tedaviye yaklaşımı geliştirebilir. Bunlardan biri; moleküler prognoz göstergeleri standart risk ve yüksek risk hastalığın saptanmasına yardım için klinikopatolojik göstergelerle birlikte kullanılabilir. Diğeri ise SHH ve WNT gibi sinyal yollarının aberan aktivasyonunun neden olduğu tümörlerin saptanması ve bu yolağa spesifik küçük moleküler ilaçların hedeflenmesidir.

Medulloblastomun prognozunda etkisinin şüphesiz olduğu molekül Myc C protoonkogenin amplifikasyonudur. Myc C amplifikasyonuna yönelik yapılan çalışmalarda amplifikasyonun LC/A MB histolojik alt tipi, klinik olarak daha agresif bir gidiş, daha kısa bir postoperatif sağ kalım ve BOS yolu ile S.S.S yayılımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

2002 yılında Aldosari ve ark. tarafından 77 medulloblastom olgusu içeren bir seride 77 hastanın 4'ünde (%5,2) Myc C amplifikasyonu saptanmıştır. Bu hastaların histolojik tiplerine bakıldığında tümünün LC veya A MB fenotipinden birini gösterdiği görülmüştür. Ayrıca bu 4 hasta nonamplifiye Myc C grubu ile sağ kalım açısından karşılaştırıldığında, tanıyı takiben 7 hafta içinde agresif klinik göstererek hastaların kaybedildiği belirtilmiştir.(6)

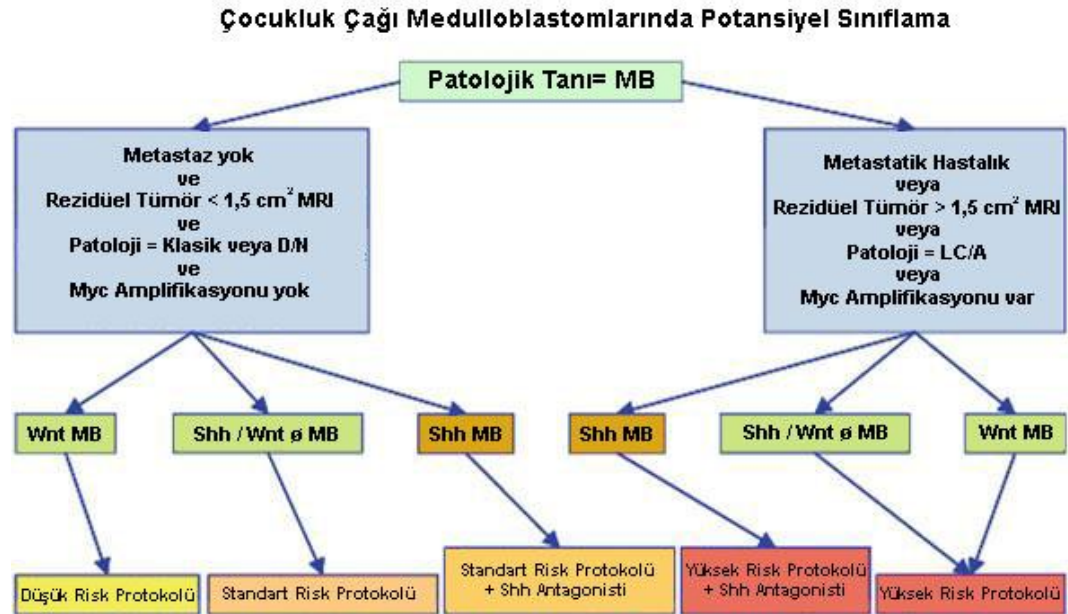
Von Hoff ve ark. 24 LC/A MB 'dan 9'unda Myc C amplifikasyonu saptamıştır. Myc c amplifikasyonu gösteren olguların 6'sında aynı zamanda tanı anında metastaz mevcut olup 7'sinin yaşının 4'den küçük olduğu izlenmiştir. Bu çalışmada Myc C amplifikasyonu pozitif olan LC/A MB'lu hastalarda 4 yıllık sağ kalım %22 iken Myc C amplifikasyonu göstermeyen LC/A MB'lularda bu oran %89'dur. Bu çalışma Myc C'nin sağ kalım üzerine kötü prognostik etkisini net olarak ortaya koymuştur. (70)

Bizim çalışmamızda 29 olgudan 2'sinde (%6,9) Myc C protoonkogen amplifikasyonu saptanmıştır. Bu olgulardan biri LC/A MB olarak değerlendirilen erişkin hasta olup klinik takibine ulaşılamamıştır. Myc C protoonkogen amplifikasyonu saptanan diğer olgumuzun LC/A MB tanısı alan pediatrik bir olgu olduğu dikkati çekmiştir. Bu hasta klinik olarak değerlendirildiğinde tanı anında metastazı olduğu ve yüksek risk grubunda olduğu görülmüştür. Postoperatif erken dönemde de kaybedilmiştir. Bu nedenle uzun süreli bir klinik takip 2 olguda da mevcut değildir. Bu nedenle Myc C protoonkogen amplifikasyonu ve sağ kalım arasında istatistiksel bir çalışma yapılamamıştır. Literatürde Myc C amplifikasyonu saptanan hastaların klinik özellikleri ile bizim olgumuzun klinik

özellikleri karşılaştırıldığında benzer şekilde tanı anında metastaz varlığı, olguların yüksek risk sınıfında yer almaları ve erken postoperatif dönemde kaybedilmeleri nedeni ile bu olguda Myc C protoonkogen amplifikasyonunun saptanması literatürle uyumludur.

Histopatolojik ve moleküler çalışmaların hız kazanması, bunların prognozla ilişkisinin net olarak ortaya konması ile eksik olduğu düşünülen risk sınıflamasına alternatif yeni bir risk sınıflaması geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. 2010 yılında Ellison tarafından yapılan bir çalışma ile risk sınıflamasına yeni bir yaklaşım getirilmeye çalışılmış ve medulloblastomlu çocuklarda potansiyel olarak uygulanabilecek algoritmik bir şema oluşturmuştur.

(88) (Resim 15)



Resim 15 : Medulloblastomlu çocuklarda risk belirlemede önerilen klinik ve histopatolojik / moleküler özellikleri birlikte kullanan şema.

Birçok klinik faktör medulloblastomlu hastalarda prognozun olası göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Önemli değişkenler arasında hastanın yaşı, cerrahi sonrası rezidüel hastalık ve tanı anında metastazın varlığı bulunmaktadır. Risk sınıflamasında yaş sınırı 3 yaş olarak belirlenmiştir. 3 yaşın üzerindeki çocuklar ve erişkinler standart risk grubunda iken 3 yaş altı yüksek risk grubu olarak değerlendirilmiştir. Belirgin rezidüel lokal tümör, postoperatif 1,5 cm³'den daha fazla tümörün kalması olarak tanımlanmıştır. Bu oran rekürrens ve daha kısa sağ kalım ile ilişkilidir. Metastaz ise en güçlü prognostik gösterge olarak değerlendirilmiştir. Yaygın kullanılan Chang evreleme sistemi de bu özellikler göz önüne alınarak yapılmış ve hastanın risk grubu belirlenmiştir.

Çalışmalarda prognostik olarak önemi kanıtlanan klinik özellikler şu şekilde özetlenebilir. Gros total rezeksiyon yapılan hastaların sağ kalımı, parsiyel rezeksiyon yapılanlardan daha iyidir. Tanı anında metastazı olan hastalar tümörü serebelluma sınırlı olan hastalardan daha kötü prognozludur. Lokal ve uzak bölgelerde tümör rekürrensi kötü bir prognoz işaretidir. (135)

Gajjar ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 5 yıllık sağ kalım M0 evresindeki tümörlerde %78, M1 ve M2'de %60, M3'de ise %41 olarak saptanmıştır. Hastaların risk gruplarına göre sağ kalımları değerlendirildiğinde ise 5 yıllık sağ kalım oranları standart riskli hastalar için %80, yüksek riskli hastalar için %57 olarak bulunmuştur. (55) Riffaud ve ark.'nın erişkin olgularda yaptıkları çalışmada 5 yıllık genel sağkalım standart risk grubundaki hastalarda %85, yüksek risk grubundaki hastalarda ise %71 olarak bulunmuştur. (142) Bu sonuç

ayrıca pediatrik ve erişkin olgular arasında özellikle yüksek risk grubundaki hastalar arasında prognozda anlamlı farklılık olduğunu yansıtmaktadır.

Jenkin ve ark.'ları BOS'da mikroskobik olarak tümör hücreleri izlendiğinde 5 yıllık sağ kalım oranını %78 olarak verirken serebral yada spinal subaraknoid makroskobik metastaz varlığında bu oranın %21'e düştüğünü göstermişlerdir. (134)

Tanı anında metastaz varlığı açık bir şekilde yüksek riskli medulloblastomu işaret eder. LC/A fenotip ayrıca kötü prognozun bağımsız bir göstergesi olarak kabul edilir. Myc C protoonkogen amplifikasyonu kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiş bir moleküler belirteçtir. Bu 3 prognoz göstergesi çok değişkenli sağ kalım analizlerinin çoğunda bağımsız prognostik faktörlerdir. Bunların bazı ortak yönler gösterdiği de saptanmıştır. Şöyle ki; Myc C amplifikasyonu içeren LC/A MB olgularında, tanı anında metastaz varlığı daha sık olarak ortaya çıkmaktadır.

6.SONUÇLAR

1. Medulloblastom değişik yaş gruplarında görülebilmesine karşın aslında primer olarak pediatrik yaş grubunun tümörüdür ve olguların çoğu pediatrik yaş grubuna dahildir.
2. Yaş ile ilişkili sağ kalım çalışmasında pediatrik olguların erişkinlere göre daha kötü prognozlu olduğu istatistiksel olarak da anlamlı saptanmıştır.
3. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak olguların çoğunu erkeklerin oluşturduğu izlenmiştir ve prognoz erkeklerde daha kötü olma eğilimindedir.
4. Medulloblastomlar çoğunlukla vermis yerleşimlidir. Ancak erişkinlerde tümörün hemisferde yerleşme insidansında artış mevcuttur. Tümör lokalizasyonunun sağ kalımı etkilemediği görülmüştür.
5. Medulloblastomların genel olarak en sık görülen histolojik alt tipi klasik tiptir. Ancak bazı alt tiplerin değişik yaş gruplarında görülme eğilimi vardır. Örneğin D/N MB'un erişkinlerdeki sıklığı, LC/A MB'un ise pediatrik olgulardaki sıklığı daha fazladır.
6. Histolojik subtiplerden kötü prognozla ilişkisi olanı LC/A MB'dur ve ölümlerin büyük kısmının bu subtipde olduğu görülmüştür.
7. Klasik tip olarak tanımladığımız tümörlerin bir kısmına fokal nodüler ve fokal anaplazi alanlarının eşlik ettiği dikkati çekmiştir. Ancak fokal anaplazi varlığının sağ kalımı etkilemediği saptanmıştır.
8. Uygulanan FISH yöntemi ile değerlendirilen Myc C protoonkogen amplifikasyonu ile sağ kalım ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilememiştir. Ancak Myc C protoonkogen amplifikasyonu pozitif

saptanan 2 olgu da LC MB subtipi olup biri peditrik diğeri erişkin yaş grubundadır. Klinik takibine ulaştığımız pediatrik olgunun klinik olarak kötü prognostik faktörleri de taşıdığı görülmüştür. Klasik tümörlerde izlediğimiz fokal anaplazi alanlarında ise Myc C protoonkogen amplifikasyonu saptanmamıştır.

9. Mitoz sayısı LC/A MB'larda daha yüksek saptanmıştır. LC/A MB'da mitozun diğer subtiplere göre daha fazla görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde anaplazi içeren tümörlerde de mitoz oranı anaplazi içermeyen gruba göre daha yüksektir. Yüksek mitotik aktivitenin anaplastik medulloblastomların bir özelliğini yansıttığı düşünülmüştür. Mitoz sayısı direkt olarak sağ kalımı etkilememektedir. Ancak subtiplemeyi kolaylaştırmaktadır.
10. Glial diferansiasyon, miyojenik ve melanotik diferansiasyon, rozet / psödorozet formasyonu, kalsifikasyonlar, vasküler endotelyal proliferasyonlar medulloblastomlara eşlik eden morfolojik özelliklerdendir ve herhangi bir medulloblastom alt tipine spesifik değildir.
11. İzlenen fokal nodüleritenin ve nekrozun genel sağ kalım üzerine bir etkisi saptanmamıştır.
12. Medulloblastomlarda klinik olarak kötü prognostik faktörler tanı anında metastaz varlığı ve hastaların yüksek risk grubunda yer alması olarak saptanmıştır. Yüksek riskli ve tanı anında metastazı olan hastalarda istatistiksel anlamlı olmasada sağ kalımın etkilenebileceği, nüksün sağ kalım üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı izlenmiştir.

13. Histopatolojik olarak kötü prognostik tip olan LC/A MB'lu hastalara tanı anında metastaz varlığının ve yüksek risk grubunun daha sıklıkla eşlik ettiği dikkati çekmiştir. LC/A MB ile nüks arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
14. Histolojik alt tiplere anaplazinin eşlik etmesi ise yüksek riskli grupla ilişkili bulunmuş ancak nüks ve tanı anı metastaz ilişkisi saptanmamıştır.

7.KAYNAKLAR

1. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, Louis DN, Frosch MP, Ancukiewicz M, et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery*. 2000 Sep;47(3):623-31; discussion 31-2.
2. Onvani S, Etame AB, Smith CA, Rutka JT. Genetics of medulloblastoma: clues for novel therapies. *Expert Rev Neurother*. 2010 May;10(5):811-23.
3. Gilhuis HJ, Anderl KL, Boerman RH, Jeuken JM, James CD, Raffel C, et al. Comparative genomic hybridization of medulloblastomas and clinical relevance: eleven new cases and a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2000 Dec;102(4):203-9.
4. Jay V, Squire J, Bayani J, Alkhani AM, Rutka JT, Zielenska M. Oncogene amplification in medulloblastoma: analysis of a case by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Pathology*. 1999 Nov;31(4):337-44.
5. Giangaspero F, Rigobello L, Badiali M, Loda M, Andreini L, Basso G, et al. Large-cell medulloblastomas. A distinct variant with highly aggressive behavior. *Am J Surg Pathol*. 1992 Jul;16(7):687-93.
6. Aldosari N, Bigner SH, Burger PC, Becker L, Kepner JL, Friedman HS, et al. MYCC and MYCN oncogene amplification in medulloblastoma. A fluorescence in situ hybridization study on paraffin sections from the Children's Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2002 May;126(5):540-4.
7. Ellison D. Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2002 Aug;28(4):257-82.
8. Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. [New York?: s.n.; 1910.
9. Altman J, Bayer SA. Prenatal development of the cerebellar system in the rat. I. Cytogenesis and histogenesis of the deep nuclei and the cortex of the cerebellum. *J Comp Neurol*. 1978 May 1;179(1):23-48.
10. Hatten ME, Alder J, Zimmerman K, Heintz N. Genes involved in cerebellar cell specification and differentiation. *Curr Opin Neurobiol*. 1997 Feb;7(1):40-7.
11. Lee A, Kessler JD, Read TA, Kaiser C, Corbeil D, Huttner WB, et al. Isolation of neural stem cells from the postnatal cerebellum. *Nat Neurosci*. 2005 Jun;8(6):723-9.

12. Fink AJ, Englund C, Daza RA, Pham D, Lau C, Nivison M, et al. Development of the deep cerebellar nuclei: transcription factors and cell migration from the rhombic lip. *J Neurosci*. 2006 Mar 15;26(11):3066-76.
13. Wang VY, Rose MF, Zoghbi HY. Math1 expression redefines the rhombic lip derivatives and reveals novel lineages within the brainstem and cerebellum. *Neuron*. 2005 Oct 6;48(1):31-43.
14. Alcock J, Scotting P, Sottile V. Bergmann glia as putative stem cells of the mature cerebellum. *Med Hypotheses*. 2007;69(2):341-5.
15. Katsetos CD, Herman MM, Krishna L, Vender JR, Vinore SA, Agamanolis DP, et al. Calbindin-D28k in subsets of medulloblastomas and in the human medulloblastoma cell line D283. *Med. Arch Pathol Lab Med*. 1995 Aug;119(8):734-43.
16. Buhren J, Christoph AH, Buslei R, Albrecht S, Wiestler OD, Pietsch T. Expression of the neurotrophin receptor p75NTR in medulloblastomas is correlated with distinct histological and clinical features: evidence for a medulloblastoma subtype derived from the external granule cell layer. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000 Mar;59(3):229-40.
17. Gao WQ, Hatten ME. Immortalizing oncogenes subvert the establishment of granule cell identity in developing cerebellum. *Development*. 1994 May;120(5):1059-70.
18. Okano-Uchida T, Himi T, Komiya Y, Ishizaki Y. Cerebellar granule cell precursors can differentiate into astroglial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Feb 3;101(5):1211-6.
19. Kelleher FC, Fennelly D, Rafferty M. Common critical pathways in embryogenesis and cancer. *Acta Oncol*. 2006;45(4):375-88.
20. Wechsler-Reya R, Scott MP. The developmental biology of brain tumors. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:385-428.
21. Wechsler-Reya RJ, Scott MP. Control of neuronal precursor proliferation in the cerebellum by Sonic Hedgehog. *Neuron*. 1999 Jan;22(1):103-14.
22. Behesti H, Marino S. Cerebellar granule cells: insights into proliferation, differentiation, and role in medulloblastoma pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Mar;41(3):435-45.
23. Kadin ME, Rubinstein LJ, Nelson JS. Neonatal cerebellar medulloblastoma originating from the fetal external granular layer. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1970 Oct;29(4):583-600.

24. Pietsch T, Waha A, Koch A, Kraus J, Albrecht S, Tonn J, et al. Medulloblastomas of the desmoplastic variant carry mutations of the human homologue of *Drosophila* patched. *Cancer Res.* 1997 Jun 1;57(11):2085-8.
25. Wolter M, Reifenberger J, Sommer C, Ruzicka T, Reifenberger G. Mutations in the human homologue of the *Drosophila* segment polarity gene patched (PTCH) in sporadic basal cell carcinomas of the skin and primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Cancer Res.* 1997 Jul 1;57(13):2581-5.
26. Taylor MD, Liu L, Raffel C, Hui CC, Mainprize TG, Zhang X, et al. Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma. *Nat Genet.* 2002 Jul;31(3):306-10.
27. Pastorino L, Ghiorzo P, Nasti S, Battistuzzi L, Cusano R, Marzocchi C, et al. Identification of a SUFU germline mutation in a family with Gorlin syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009 Jul;149A(7):1539-43.
28. Reifenberger J, Wolter M, Weber RG, Megahed M, Ruzicka T, Lichter P, et al. Missense mutations in SMOH in sporadic basal cell carcinomas of the skin and primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Cancer Res.* 1998 May 1;58(9):1798-803.
29. Zurawel RH, Allen C, Chiappa S, Cato W, Biegel J, Cogen P, et al. Analysis of PTCH/SMO/SHH pathway genes in medulloblastoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000 Jan;27(1):44-51.
30. Wiederschain D, Chen L, Johnson B, Bettano K, Jackson D, Taraszka J, et al. Contribution of polycomb homologues Bmi-1 and Mel-18 to medulloblastoma pathogenesis. *Mol Cell Biol.* 2007 Jul;27(13):4968-79.
31. Leung C, Lingbeek M, Shakhova O, Liu J, Tanger E, Saremaslani P, et al. Bmi1 is essential for cerebellar development and is overexpressed in human medulloblastomas. *Nature.* 2004 Mar 18;428(6980):337-41.
32. Sillitoe RV, Joyner AL. Morphology, molecular codes, and circuitry produce the three-dimensional complexity of the cerebellum. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2007;23:549-77.
33. Patapoutian A, Reichardt LF. Roles of Wnt proteins in neural development and maintenance. *Curr Opin Neurobiol.* 2000 Jun;10(3):392-9.
34. Huang H, Mahler-Araujo BM, Sankila A, Chimelli L, Yonekawa Y, Kleihues P, et al. APC mutations in sporadic medulloblastomas. *Am J Pathol.* 2000 Feb;156(2):433-7.

35. Paraf F, Jothy S, Van Meir EG. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic diseases? *J Clin Oncol*. 1997 Jul;15(7):2744-58.
36. Zurawel RH, Chiappa SA, Allen C, Raffel C. Sporadic medulloblastomas contain oncogenic beta-catenin mutations. *Cancer Res*. 1998 Mar 1;58(5):896-9.
37. Eberhart CG, Tihan T, Burger PC. Nuclear localization and mutation of beta-catenin in medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000 Apr;59(4):333-7.
38. Baeza N, Masuoka J, Kleihues P, Ohgaki H. AXIN1 mutations but not deletions in cerebellar medulloblastomas. *Oncogene*. 2003 Jan 30;22(4):632-6.
39. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, Lusher ME, Weston CL, Taylor RE, et al. beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1;23(31):7951-7.
40. Rossi A, Caracciolo V, Russo G, Reiss K, Giordano A. Medulloblastoma: from molecular pathology to therapy. *Clin Cancer Res*. 2008 Feb 15;14(4):971-6.
41. Pinto D, Clevers H. Wnt control of stem cells and differentiation in the intestinal epithelium. *Exp Cell Res*. 2005 Jun 10;306(2):357-63.
42. Morin PJ. beta-catenin signaling and cancer. *Bioessays*. 1999 Dec;21(12):1021-30.
43. Koch A, Waha A, Tonn JC, Sorensen N, Berthold F, Wolter M, et al. Somatic mutations of WNT/wingless signaling pathway components in primitive neuroectodermal tumors. *Int J Cancer*. 2001 Aug 1;93(3):445-9.
44. Yokota N, Nishizawa S, Ohta S, Date H, Sugimura H, Namba H, et al. Role of Wnt pathway in medulloblastoma oncogenesis. *Int J Cancer*. 2002 Sep 10;101(2):198-201.
45. Marino S. Medulloblastoma: developmental mechanisms out of control. *Trends Mol Med*. 2005 Jan;11(1):17-22.
46. Solecki DJ, Liu XL, Tomoda T, Fang Y, Hatten ME. Activated Notch2 signaling inhibits differentiation of cerebellar granule neuron precursors by maintaining proliferation. *Neuron*. 2001 Aug 30;31(4):557-68.
47. Carlotti CG, Jr., Smith C, Rutka JT. The molecular genetics of medulloblastoma: an assessment of new therapeutic targets. *Neurosurg Rev*. 2008 Oct;31(4):359-68; discussion 68-9.

48. Fan X, Mikolaenko I, Elhassan I, Ni X, Wang Y, Ball D, et al. Notch1 and notch2 have opposite effects on embryonal brain tumor growth. *Cancer Res.* 2004 Nov 1;64(21):7787-93.
49. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *EMBO J.* 2000 Jul 3;19(13):3159-67.
50. Gilbertson RJ, Clifford SC. PDGFRB is overexpressed in metastatic medulloblastoma. *Nat Genet.* 2003 Nov;35(3):197-8.
51. MacDonald TJ, Brown KM, LaFleur B, Peterson K, Lawlor C, Chen Y, et al. Expression profiling of medulloblastoma: PDGFRA and the RAS/MAPK pathway as therapeutic targets for metastatic disease. *Nat Genet.* 2001 Oct;29(2):143-52.
52. Gilbertson R, Wickramasinghe C, Hernan R, Balaji V, Hunt D, Jones-Wallace D, et al. Clinical and molecular stratification of disease risk in medulloblastoma. *Br J Cancer.* 2001 Sep 1;85(5):705-12.
53. Pomeroy SL, Sturla LM. Molecular biology of medulloblastoma therapy. *Pediatr Neurosurg.* 2003 Dec;39(6):299-304.
54. Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *Lancet Oncol.* 2004 Apr;5(4):209-18.
55. Gajjar A, Hernan R, Kocak M, Fuller C, Lee Y, McKinnon PJ, et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 15;22(6):984-93.
56. Ieraci A, Forni PE, Ponzetto C. Viable hypomorphic signaling mutant of the Met receptor reveals a role for hepatocyte growth factor in postnatal cerebellar development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Nov 12;99(23):15200-5.
57. Abounader R, Laterra J. Scatter factor/hepatocyte growth factor in brain tumor growth and angiogenesis. *Neuro Oncol.* 2005 Oct;7(4):436-51.
58. Tong CY, Hui AB, Yin XL, Pang JC, Zhu XL, Poon WS, et al. Detection of oncogene amplifications in medulloblastomas by comparative genomic hybridization and array-based comparative genomic hybridization. *J Neurosurg.* 2004 Feb;100(2 Suppl Pediatrics):187-93.
59. Evans G, Burnell L, Campbell R, Gattamaneni HR, Birch J. Congenital anomalies and genetic syndromes in 173 cases of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(6):433-4.

60. Farndon PA, Del Mastro RG, Evans DG, Kilpatrick MW. Location of gene for Gorlin syndrome. *Lancet*. 1992 Mar 7;339(8793):581-2.
61. Evans DG, Farndon PA, Burnell LD, Gattamaneni HR, Birch JM. The incidence of Gorlin syndrome in 173 consecutive cases of medulloblastoma. *Br J Cancer*. 1991 Nov;64(5):959-61.
62. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. *Br J Cancer*. 1997;76(1):1-14.
63. Taylor MD, Mainprize TG, Rutka JT, Becker L, Bayani J, Drake JM. Medulloblastoma in a child with Rubenstein-Taybi Syndrome: case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2001 Nov;35(5):235-8.
64. Gilbertson R. Paediatric embryonic brain tumours. biological and clinical relevance of molecular genetic abnormalities. *Eur J Cancer*. 2002 Mar;38(5):675-85.
65. Cogen PH. Prognostic significance of molecular genetic markers in childhood brain tumors. *Pediatr Neurosurg*. 1991;17(5):245-50.
66. Nicholson JC, Ross FM, Kohler JA, Ellison DW. Comparative genomic hybridization and histological variation in primitive neuroectodermal tumours. *Br J Cancer*. 1999 Jul;80(9):1322-31.
67. Schofield D, West DC, Anthony DC, Marshal R, Sklar J. Correlation of loss of heterozygosity at chromosome 9q with histological subtype in medulloblastomas. *Am J Pathol*. 1995 Feb;146(2):472-80.
68. Inda MM, Mercapide J, Munoz J, Coullin P, Danglot G, Tunon T, et al. PTEN and DMBT1 homozygous deletion and expression in medulloblastomas and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Oncol Rep*. 2004 Dec;12(6):1341-7.
69. Eberhart CG, Kratz JE, Schuster A, Goldthwaite P, Cohen KJ, Perlman EJ, et al. Comparative genomic hybridization detects an increased number of chromosomal alterations in large cell/anaplastic medulloblastomas. *Brain Pathol*. 2002 Jan;12(1):36-44.
70. von Hoff K, Hartmann W, von Bueren AO, Gerber NU, Grotzer MA, Pietsch T, et al. Large cell/anaplastic medulloblastoma: outcome according to myc status, histopathological, and clinical risk factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Mar;54(3):369-76.
71. Cole MD. The myc oncogene: its role in transformation and differentiation. *Annu Rev Genet*. 1986;20:361-84.

72. Rudolph B, Saffrich R, Zwicker J, Henglein B, Muller R, Ansorge W, et al. Activation of cyclin-dependent kinases by Myc mediates induction of cyclin A, but not apoptosis. *EMBO J*. 1996 Jun 17;15(12):3065-76.
73. Amati B, Alevizopoulos K, Vlach J. Myc and the cell cycle. *Front Biosci*. 1998 Feb 15;3:d250-68.
74. Hanson KD, Shichiri M, Follansbee MR, Sedivy JM. Effects of c-myc expression on cell cycle progression. *Mol Cell Biol*. 1994 Sep;14(9):5748-55.
75. Sardi I, Cavalieri D, Massimino M. Emerging treatments and gene expression profiling in high-risk medulloblastoma. *Paediatr Drugs*. 2007;9(2):81-96.
76. Mitchell D, Rojiani AM, Richards D, Yachnis AT, Powell SZ. Congenital CNS primitive neuroectodermal tumor: case report and review of the literature. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1995 Nov-Dec;15(6):949-56.
77. Dhall G. Medulloblastoma. *J Child Neurol*. 2009 Nov;24(11):1418-30.
78. Nelson M, Diebler C, Forbes WS. Paediatric medulloblastoma: atypical CT features at presentation in the SIOP II trial. *Neuroradiology*. 1991;33(2):140-2.
79. Smirniotopoulos JG. The new WHO classification of brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am*. 1999 Nov;9(4):595-613.
80. Meyers SP, Kemp SS, Tarr RW. MR imaging features of medulloblastomas. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Apr;158(4):859-65.
81. Eran A, Ozturk A, Aygun N, Izbudak I. Medulloblastoma: atypical CT and MRI findings in children. *Pediatr Radiol*. 2010 Jul;40(7):1254-62.
82. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2003 Nov-Dec;23(6):1613-37.
83. Packer RJ, Cogen P, Vezina G, Rorke LB. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro Oncol*. 1999 Jul;1(3):232-50.
84. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug;114(2):97-109.
85. Gilbertson RJ, Ellison DW. The origins of medulloblastoma subtypes. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:341-65.

86. Gulino A, Arcella A, Giangaspero F. Pathological and molecular heterogeneity of medulloblastoma. *Curr Opin Oncol*. 2008 Nov;20(6):668-75.
87. McManamy CS, Pears J, Weston CL, Hanzely Z, Ironside JW, Taylor RE, et al. Nodule formation and desmoplasia in medulloblastomas-defining the nodular/desmoplastic variant and its biological behavior. *Brain Pathol*. 2007 Apr;17(2):151-64.
88. Ellison DW. Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease. *Acta Neuropathol*. 2010 Sep;120(3):305-16.
89. Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, Clifford SC, Ellison DW. Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients. *Clin Cancer Res*. 2004 Aug 15;10(16):5482-93.
90. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):552-60.
91. McManamy CS, Lamont JM, Taylor RE, Cole M, Pearson AD, Clifford SC, et al. Morphophenotypic variation predicts clinical behavior in childhood non-desmoplastic medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Jun;62(6):627-32.
92. Eberhart CG, Kaufman WE, Tihan T, Burger PC. Apoptosis, neuronal maturation, and neurotrophin expression within medulloblastoma nodules. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2001 May;60(5):462-9.
93. Buczynski J, Jesionek-Kupnicka D, Kordek R, Zakrzewski K, Polis L, Liberski PP. Apoptosis in non-astrocytic brain tumours in children. *Folia Neuropathol*. 2002;40(3):155-9.
94. Schiffer D, Cavalla P, Chio A, Giordana MT, Marino S, Mauro A, et al. Tumor cell proliferation and apoptosis in medulloblastoma. *Acta Neuropathol*. 1994;87(4):362-70.
95. Giangaspero F, Chieco P, Ceccarelli C, Lisignoli G, Pozzuoli R, Gambacorta M, et al. "Desmoplastic" versus "classic" medulloblastoma: comparison of DNA content, histopathology and differentiation. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1991;418(3):207-14.
96. Katsetos CD, Herman MM, Frankfurter A, Gass P, Collins VP, Walker CC, et al. Cerebellar desmoplastic medulloblastomas. A further immunohistochemical characterization of the reticulin-free pale islands. *Arch Pathol Lab Med*. 1989 Sep;113(9):1019-29.

97. Katsetos CD, Krishna L, Frankfurter A, Karkavelas G, Wolfe DE, Valsamis MP, et al. A cytomorphological scheme of differentiating neuronal phenotypes in cerebellar medulloblastomas based on immunolocalization of class III beta-tubulin isotype (beta III) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA)/cyclin. *Clin Neuropathol*. 1995 Mar-Apr;14(2):72-81.
98. Schubert TE, Cervos-Navarro J. The histopathological and clinical relevance of apoptotic cell death in medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998 Jan;57(1):10-5.
99. Pearl GS, Takei Y. Cerebellar "neuroblastoma": nosology as it relates to medulloblastoma. *Cancer*. 1981 Feb 15;47(4):772-9.
100. Giangaspero F, Perilongo G, Fondelli MP, Brisigotti M, Carollo C, Burnelli R, et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant with favorable prognosis. *J Neurosurg*. 1999 Dec;91(6):971-7.
101. de Chadarevian JP, Montes JL, O'Gorman AM, Freeman CR. Maturation of cerebellar neuroblastoma into ganglioneuroma with melanosis. A histologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Cancer*. 1987 Jan 1;59(1):69-76.
102. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedman HS, Strother DR, Duffner PK, et al. "Large cell/anaplastic" medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group Study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000 Oct;59(10):857-65.
103. Eberhart CG, Burger PC. Anaplasia and grading in medulloblastomas. *Brain Pathol*. 2003 Jul;13(3):376-85.
104. Giangaspero F, Wellek S, Masuoka J, Gessi M, Kleihues P, Ohgaki H. Stratification of medulloblastoma on the basis of histopathological grading. *Acta Neuropathol*. 2006 Jul;112(1):5-12.
105. Helton KJ, Fouladi M, Boop FA, Perry A, Dalton J, Kun L, et al. Medulloblastoma: a radiographic and clinicopathologic analysis of six cases and review of the literature. *Cancer*. 2004 Sep 15;101(6):1445-54.
106. Dolman CL. Melanotic medulloblastoma. A case report with immunohistochemical and ultrastructural examination. *Acta Neuropathol*. 1988;76(5):528-31.
107. Garcia-Bragado F, Cabello A, Guarch R, Ruiz de Azua Y, Ezpeleta I. [Melanotic medulloblastoma. Ultrastructural and histochemical study of a case]. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1990 Jan-Feb;53(1):8-12.

108. Boesel CP, Suhan JP, Sayers MP. Melanotic medulloblastoma. Report of a case with ultrastructural findings. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1978 Sep;37(5):531-43.
109. Jimenez CL, Carpenter BF, Robb IA. Melanotic cerebellar tumor. *Ultrastruct Pathol*. 1987;11(5-6):751-9.
110. Albrecht S, Bayer TA, Kraus JA, Pietsch T. Transthyretin expression in medulloblastomas and medulloblastoma cell lines. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1995 Oct;21(5):399-409.
111. Katsetos CD, Legido A, Perentes E, Mork SJ. Class III beta-tubulin isotype: a key cytoskeletal protein at the crossroads of developmental neurobiology and tumor neuropathology. *J Child Neurol*. 2003 Dec;18(12):851-66; discussion 67.
112. Maraziotis T, Perentes E, Karamitopoulou E, Nakagawa Y, Gessaga EC, Probst A, et al. Neuron-associated class III beta-tubulin isotype, retinal S-antigen, synaptophysin, and glial fibrillary acidic protein in human medulloblastomas: a clinicopathological analysis of 36 cases. *Acta Neuropathol*. 1992;84(4):355-63.
113. Burger PC, Grahmann FC, Bliedle A, Kleihues P. Differentiation in the medulloblastoma. A histological and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol*. 1987;73(2):115-23.
114. Coffin CM, Braun JT, Wick MR, Dehner LP. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 53 cases of medulloblastoma with emphasis on synaptophysin expression. *Mod Pathol*. 1990 Mar;3(2):164-70.
115. Katsetos CD, Liu HM, Zacks SI. Immunohistochemical and ultrastructural observations on Homer Wright (neuroblastic) rosettes and the "pale islands" of human cerebellar medulloblastomas. *Hum Pathol*. 1988 Oct;19(10):1219-27.
116. Tohyama T, Lee VM, Rorke LB, Marvin M, McKay RD, Trojanowski JQ. Nestin expression in embryonic human neuroepithelium and in human neuroepithelial tumor cells. *Lab Invest*. 1992 Mar;66(3):303-13.
117. Figarella-Branger DF, Durbec PL, Rougon GN. Differential spectrum of expression of neural cell adhesion molecule isoforms and L1 adhesion molecules on human neuroectodermal tumors. *Cancer Res*. 1990 Oct 1;50(19):6364-70.
118. Frost G, Patel K, Bourne S, Coakham HB, Kemshead JT. Expression of alternative isoforms of the neural cell adhesion molecule (NCAM) on normal brain and a variety of brain tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1991 Jun;17(3):207-17.

119. Tajima Y, Molina RP, Jr., Rorke LB, Kaplan DR, Radeke M, Feinstein SC, et al. Neurotrophins and neuronal versus glial differentiation in medulloblastomas and other pediatric brain tumors. *Acta Neuropathol.* 1998 Apr;95(4):325-32.
120. Czerwionka M, Korf HW, Hoffmann O, Busch H, Schachenmayr W. Differentiation in medulloblastomas: correlation between the immunocytochemical demonstration of photoreceptor markers (S-antigen, rod-opsin) and the survival rate in 66 patients. *Acta Neuropathol.* 1989;78(6):629-36.
121. Jaffey PB, To GT, Xu HJ, Hu SX, Benedict WF, Donoso LA, et al. Retinoblastoma-like phenotype expressed in medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995 Sep;54(5):664-72.
122. Staunton MJ, Gaffney EF. Apoptosis: basic concepts and potential significance in human cancer. *Arch Pathol Lab Med.* 1998 Apr;122(4):310-9.
123. Adesina AM, Dunn ST, Moore WE, Nalbantoglu J. Expression of p27kip1 and p53 in medulloblastoma: relationship with cell proliferation and survival. *Pathol Res Pract.* 2000;196(4):243-50.
124. Jaros E, Lunec J, Perry RH, Kelly PJ, Pearson AD. p53 protein overexpression identifies a group of central primitive neuroectodermal tumours with poor prognosis. *Br J Cancer.* 1993 Oct;68(4):801-7.
125. Woodburn RT, Azzarelli B, Montebello JF, Goss IE. Intense p53 staining is a valuable prognostic indicator for poor prognosis in medulloblastoma/central nervous system primitive neuroectodermal tumors. *J Neurooncol.* 2001 Mar;52(1):57-62.
126. Miralbell R, Tolnay M, Bieri S, Probst A, Sappino AP, Berchtold W, et al. Pediatric medulloblastoma: prognostic value of p53, bcl-2, Mib-1, and microvessel density. *J Neurooncol.* 1999;45(2):103-10.
127. Nam DH, Wang KC, Kim YM, Chi JG, Kim SK, Cho BK. The effect of isochromosome 17q presence, proliferative and apoptotic indices, expression of c-erbB-2, bcl-2 and p53 proteins on the prognosis of medulloblastoma. *J Korean Med Sci.* 2000 Aug;15(4):452-6.
128. Ellison DW, Steart PV, Bateman AC, Pickering RM, Palmer JD, Weller RO. Prognostic indicators in a range of astrocytic tumours: an immunohistochemical study with Ki-67 and p53 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 Oct;59(4):413-9.
129. Giordana MT, Cavalla P, Chio A, Marino S, Soffietti R, Vigliani MC, et al. Prognostic factors in adult medulloblastoma. A clinico-pathologic study.

Tumori. 1995 Sep-Oct;81(5):338-46.130. Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I, Maraziotis T. Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 monoclonal antibody on archival material. *Acta Neuropathol.* 1994;87(1):47-54.

131. Goldberg-Stern H, Gadoth N, Stern S, Cohen IJ, Zaizov R, Sandbank U. The prognostic significance of glial fibrillary acidic protein staining in medulloblastoma. *Cancer.* 1991 Aug 1;68(3):568-73.

132. Hubbard JL, Scheithauer BW, Kispert DB, Carpenter SM, Wick MR, Laws ER, Jr. Adult cerebellar medulloblastomas: the pathological, radiographic, and clinical disease spectrum. *J Neurosurg.* 1989 Apr;70(4):536-44.

133. Min HS, Lee YJ, Park K, Cho BK, Park SH. Medulloblastoma: histopathologic and molecular markers of anaplasia and biologic behavior. *Acta Neuropathol.* 2006 Jul;112(1):13-20.

134. Jenkin D, Shabanah MA, Shail EA, Gray A, Hassounah M, Khafaga Y, et al. Prognostic factors for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Jun 1;47(3):573-84.

135. McLendon RE, Friedman HS, Fuchs HE, Kun LE, Bigner SH. Diagnostic markers in paediatric medulloblastoma: a Paediatric Oncology Group Study. *Histopathology.* 1999 Feb;34(2):154-62.

136. Ang C, Hauerstock D, Guiot MC, Kasymjanova G, Roberge D, Kavan P, et al. Characteristics and outcomes of medulloblastoma in adults. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Nov;51(5):603-7.

137. Korshunov A, Remke M, Werft W, Benner A, Ryzhova M, Witt H, et al. Adult and pediatric medulloblastomas are genetically distinct and require different algorithms for molecular risk stratification. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 20;28(18):3054-60.

138. Rodriguez FJ, Eberhart C, O'Neill BP, Slezak J, Burger PC, Goldthwaite P, et al. Histopathologic grading of adult medulloblastomas. *Cancer.* 2007 Jun 15;109(12):2557-65.

139. Leonard JR, Cai DX, Rivet DJ, Kaufman BA, Park TS, Levy BK, et al. Large cell/anaplastic medulloblastomas and medulloblastomas: clinicopathological and genetic features. *J Neurosurg.* 2001 Jul;95(1):82-8.

140. Perry A. Medulloblastomas with favorable versus unfavorable histology: how many small blue cell tumor types are there in the brain? *Adv Anat Pathol.* 2002 Nov;9(6):345-50.

141. Verma S, Tavaré CJ, Gilles FH. Histologic features and prognosis in pediatric medulloblastoma. *Pediatr Dev Pathol*. 2008 Sep-Oct;11(5):337-43.
142. Riffaud L, Saikali S, Leray E, Hamlat A, Haegelen C, Vauleon E, et al. Survival and prognostic factors in a series of adults with medulloblastomas. *J Neurosurg*. 2009 Sep;111(3):478-87.
143. Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma cerebelli. *Arch. Neurol. Psychiatr* 1925;14: 192-224
144. CBTRUS, Central Brain Tumor Registry of the United States (2007-2008). Primary Brain Tumors In The United States, Statistical Report, (2000-2004) Years of Data Collected Chicago
145. F. Giangaspero, C. G. Eberhart, H. Haapasalo, T. Pietsch, O. D. Wiestler, D. W. Ellison. Medulloblastoma In: David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee, editors. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. 2007;132-40.

8.ÖZET

MEDULLOBLASTOMLARDA MORFOLOJİK OLARAK FARKLI ALANLARDAKİ MYC C PROTOONKOGEN AMPLİFİKASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Medulloblastom serebellumun primitif nöroektodermal tümörüdür. Çocuklarda en sık görülen malign beyin tümörü iken erişkinlerde çok nadirdir.

Medulloblastomların histopatolojik özelliklerinin moleküler profillerinin ve klinik davranışlarının oldukça heterojen olmasından dolayı prognozunu belirlemeye ve hastaların risk gruplarını düzenlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalında 2000-2010 yılları arasında medulloblastom tanısı alan 13 erişkin ve 1996-2010 yılları arasında medulloblastom tanısı alan 16 pediatrik olmak üzere toplam 29 olguda Myc C protoonkogen amplifikasyon varlığını araştırmak, aynı tümör içinde histopatolojik olarak farklı alanlardaki Myc C protoonkogen amplifikasyon varlığını saptamak ve tümör progresyonundaki rolünü belirlemek, tümörün morfolojik özelliklerini tanımlamak ve hem Myc C protoonkogen amplifikasyonu hemde bu morfolojik özellikleri hastaların prognozları ile karşılaştırmak amaçlanmıştır. Ayrıca erişkin ve pediatrik olgular arasındaki histopatolojik ve klinik farklılıklar değerlendirilmiştir. Bu amaçlarla tüm tümör olgularının histopatolojik özellikleri incelenmiş ve hastaların klinik takiplerine ulaşılmaya çalışılmıştır. Tüm olgularda FISH yöntemi uygulanmış ve Myc C protoonkogen amplifikasyon varlığı araştırılmıştır.

Yaptığımız çalışmada medulloblastom olgularının çoğunun pediatrik yaş grubunda olduğu, erkeklerde daha sık görüldüğü izlenmiştir. Pediatrik olgularda prognoz erişkinlere göre daha kötü olarak saptanmıştır. Tümör vermiş lokalizasyonunda daha sık görülmekle birlikte erişkinlerde hemisferlerin daha sık tutulma eğilimi vardır.

Medulloblastomların genel olarak en sık görülen histolojik alt tipi klasik tiptir. Histolojik subtiplerden kötü prognozla ilişkisi olanı LC/A MB'dur ve ölümlerin büyük kısmının bu subtipde olduğu görülmüştür. Myc C protoonkogen amplifikasyonu çalışmamızda 29 olgunun 2'sinde (%6;9) saptanmış olup her 2 olguda LC MB subtipi olarak değerlendirilmiştir. Kötü prognostik bir moleküler belirteç olan Myc C protoonkogen amplifikasyonu saptanan pediatrik olgunun aynı zamanda yüksek risk grubunda olması, tanı anında metastazının varlığı ve postoperatif erken dönemde kaybedilmesi Myc C'nin bu özelliğini destekler niteliktedir. Fokal anaplazi alanlarının özellikle klasik subtiple eşlik ettiği ve tümörün histolojik progresyonunu yansıttığı düşünülmekle birlikte çalışmamızda fokal anaplazi alanları içeren tümörlerin Myc C amplifikasyonu açısından bir özellik göstermediği saptanmıştır.

Glial diferansiasyon, miyojenik ve melanotik diferansiasyon, rozet / psödorozet formasyonu, kalsifikasyonlar, vasküler endotelyal proliferasyonlar medulloblastomlarda izlenebilen morfolojik özelliklerdendir. Mitoz sıklıkla LC/A MB'lara eşlik etmektedir. Yüksek mitotik aktivitenin anaplastik medulloblastomların bir özelliğini yansıttığı düşünülmektedir ve subtiplemeye yardımcı bir parametre görevi görür.

Medulloblastomlarda klinik olarak kötü prognostik faktörler ise hastanın yaşı dışında tanı anında metastaz varlığı ve hastaların yüksek risk grubunda yer alması olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak medulloblastom özellikle pediatrik grupta agresif seyreden malign bir tümördür. Hastalarda tedavi edilebilirliği artırmak için medulloblastomun prognozunu etkileyebilecek pekçok faktör üzerinde çalışılmaktadır. Bu çalışmada bazı histopatolojik özellikler ve moleküler olarak da Myc C protoonkogen amplifikasyonunun prognostik önemi ortaya konmaya çalışılmıştır. Myc C protoonkogen amplifikasyonu hem kötü prognostik histolojik subtip hemde kötü prognostik klinik faktörlerle birlikteliği nedeniyle kötü klinik gidiş ile ilişkili bulunmuştur. Fakat Myc C protoonkogen amplifikasyonunun tümör progresyonundaki rolünü desteklemeye yönelik olarak hiçbir anaplastik odakta Myc C protoonkogen amplifikasyonunu gösteremedik.

Anahtar kelimeler: Medulloblastom, Myc C, amplifikasyon

9.SUMMARY

COMPARISON OF MYC C PROTOONKOGENE AMPLIFICATION BETWEEN DIFFERENT MORPHOLOGICAL AREAS IN MEDULLOBLASTOMAS

Medulloblastoma is primitive neuroectodermal tumor of the cerebellum.

Although it is very rare in adults, it is the most common malignant brain tumor in children.

Researchs concerning the prognosis of the medulloblastomas and maintaining the risk groups of patients have been continuing because of the heterogenicity seen in the histopathological properties, molecular profiles and clinical behaviours of the medulloblastomas.

We aimed to investigate the existence of amplification of Myc C protooncogene, in different histopathological areas of the same tumor and its role in tumor progression, to define the morphological properties of the tumor, to compare the prognosis of the patients with both Myc C oncogene amplification and the morphological properties. Furthermore, the clinical and histopathological differences between adult and pediatric cases were taken into consideration.

In our study we examined 29 medulloblastomas, 13 of them were adults and 16 of them were pediatric cases. Histopathologic subclassification was done as 2007 WHO classification. FISH is applied to all cases in order to detect Myc C protooncogene.

In our study, we concluded that most of the medulloblastoma cases were seen in pediatric age, and more common in male gender. It is confirmed that the

prognosis is worse in pediatric cases than in adult cases. Although the tumor is usually located in vermis, both hemispheres are more predisposed to be involved in adults.

Classical type is the most common histological subtype of medulloblastomas. LC/A MB is the subtype related to worse prognosis and most deaths are reported with this subtype. In our study, we detected Myc C protooncogene amplification in 2 of 29 cases (6.9%) both were LC MB subtype. The existence of metastasis at the time of diagnosis and lost of the case in the early postoperative period strengthens the feature of Myc C protooncogene amplification as a bad prognostic molecular determinant, as seen in our pediatric case which was also in the high risk group.

Even though it is considered that focal anaplastic focus particularly accompany to the classical subtype and reflects the histological progression, in our study none of the tumors containing focal anaplastic focus showed Myc C amplification by FISH.

Glial differantiation, myogenic and melanotic differantiation, rosette/pseudorosette formation, calsification, vascular endothelial proliferations are the morphological properties of medulloblastomas. Mitosis usually accompany with LC/A MB. It is considered that high mitotic activity shows the characteristics of anaplastic medulloblastomas and serves as a useful parameter during subtyping.

Worse clinical prognostic parameters, in medulloblastomas are determined as the existence of metastasis at the time of diagnosis and being in the high risk group besides patient age.

In conclusion, medulloblastoma is a malignant tumor which has an aggressive course particularly in the pediatric group. Researchs are continuing on many factors affecting the prognosis of medulloblastoma in order to increase the possibility to treat the patients. In this study, some of histopatological properties and the prognostic significance of Myc C protooncogene amplification in the molecular aspect is tried to be revealed. Myc C protooncogene amplification is ascertained to be related to a worse clinical history as accompanying to histological subtypes and worse clinical prognostic factors. But we are unable to show Myc C protooncogene amplification in any anaplastic foci to support the role of Myc C amplification in tumor progression.

Key Words: Medulloblastoma, Myc C, Amplification

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Işıl Bilge YILMAZ

Doğum Tarihi: 22.08.1975

Doğum Yeri: Adana

Eğitim Durumu:

Orta ve Lise Öğrenimi Eskişehir Cumhuriyet Lisesi

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 1992-1998

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı-2006-

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar: Ankara Patoloji Derneği

Türk Patoloji Derneği

Yayınlar:

1. Ekinci O, Yılmaz I.B, Ataoğlu O. Bizarre Atypia Of Cervical Epithelium Due To Chemotherapy With Busulfan And Cyclophosphomide. Turkish Journal Of Pathology 2007;23(13): 173-176
2. Demirci U, Coşkun U, Erdem O, Ozturk B, Yılmaz I.B, Benekli M. Acne Rosacea Associated Imatinib Mesylate In A Gastrointestinal Stromal Tumor Patient. J. Oncol. Pharm. Pract. 2010 Jun; 15

Katıldığı Kongre Sempozyumlar:

2009 - 4. Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 26-29 Mart 2009, Ankara, Türkiye

2009 - 19. Ulusal Patoloji Kongresi, 07-11 Ekim 2009, Kıbrıs

2010 -20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül-3 Ekim 2010, Eskişehir, Türkiye

Katıldığı Kurslar

2006 - T.C. Sağlık Bakanlığı Z.T. Burak Kadın Hastanesi tarafından düzenlenen ‘Jinekolojik Tümörlere Yaklaşım Jinekopatoloji Kursu’ 4 Kasım 2006, Ankara Midi Otel

2006 - Ankara Patoloji Derneği tarafından düzenlenen ‘Meme Hastalıkları Temel Kursu’, 25-26 Kasım 2006 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

2007 - Ankara Patoloji Derneği tarafından düzenlenen ‘Prostat ve Mesane Patolojisi Kursu’ 7-8 Nisan 2007, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

2008 - Ankara Patoloji Derneği tarafından düzenlenen Jinekopatoloji Kursu, 8-9 Kasım 2008, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

2010 - Patoloji Dernekleri Federasyonu tarafından düzenlenen ‘Santral Sinir Sistemi Tümörleri Temel Kursu’ 29-30 Mayıs 2010, Ankara

Özet Basılmış Ulusal Kongre Bildirileri

1. Serviksin Skuamöz Hücreli Karsinomu Pap Smear ve Biyopsi Bulguları ile İki Olgu Sunumu. A.Çakır, I.Yılmaz, İ.İşık Gönül, Ö.Erdem, P.Uyar Göçün, 4.Ulusal Sitopatoloji Kongresi, 26-29 Mart 2009, Hacettepe Üniversitesi, Ankara (poster no: 114)

2 Olgu Sunumu: Kutanöz Leishmaniazis, I.B.Yılmaz, E.P.Eser, P.Uyar, Göçün,İ.İşık Gönül, 19.Ulusal Patoloji Kongresi, 07-11 Ekim 2009, Kıbrıs, (poster no: 87)

3. Olgu Sunumu: Pankreatik Kistik Neoplaziyi Taklit Eden düodenal Divertikülozis, B.Saka, I.B.Yılmaz, G.Akyol, 19.Ulusal Patoloji Kongresi, 07-11 Ekim 2009, Kıbrıs, (poster no: 152)

4. Olgu Sunumu: Vajende Tubuloskuamöz Polip, S.Çelik, I.B.Yılmaz, Ö.Erdem, 19.Ulusal Patoloji Kongresi, 07-11 Ekim 2009, Kıbrıs, (poster no: 328
5. Olgu Sunumu: Memenin Metaplastik Karsinomu (Sarkomatoid Karsinom, Spindle Hücreli Karsinom), S.Çelik, I.B.Yılmaz, İ.İşık Gönül, 19.Ulusal Patoloji Kongresi, 07-11 Ekim 2009, Kıbrıs, (poster no: 419
6. Olgu Sunumu: Ekstrapulmoner Sekestrasyon, I.B.Yılmaz, P.Uyar Göçün, N.Akyürek, L.Memiş, 19.Ulusal Patoloji Kongresi, 07-11 Ekim 2009, Kıbrıs, (poster no: 490
7. Olgu Sunumu: Ekstrasketal Miksoid Kondrosarkom, I. B. Yılmaz, P. Bulutay, A. Çakır, Ö. Uluoğlu, 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül-3 Ekim 2010, Eskişehir, (poster no: 132)
8. Olgu Sunumu: İyi Diferansiye Adenokarsinom, Gastrik Tip, I. B. Yılmaz, A. Helvacı, Ö. Ekinci, Ö. Uluoğlu, 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül-3 Ekim 2010, Eskişehir, (poster no: 421)
9. Olgu Sunumu: Pankreasın Asiner Hücreli Karsinomu, I. B. Yılmaz, Ö. Uluoğlu, 20. Ulusal Patoloji Kongresi, 29 Eylül-3 Ekim 2010, Eskişehir, (poster no: 473)