



ERİŞKİN DÖNEMİN NADİR GÖRÜLEN BEYİN TÜMÖRÜ: MEDULLOBLASTOM TANILI 28 HASTANIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ RARE ADULT BRAIN TUMOR: DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF 28 PATIENTS DIAGNOSED WITH MEDULLOBLASTOM

Tolga Köşeci¹, Serdar Ata², Mustafa Seyyar³,
 Polat Olgun⁴, Ertuğrul Bayram¹, Kadir Eser⁵, Zeynel Abidin Taş⁶

- 1 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, Adana, Türkiye
- 2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji BD, Adana, Türkiye
- 3 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD, Kocaeli, Türkiye
- 4 Yakın Doğu Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Lefkoşa, KKTC
- 5 Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD, Mersin, Türkiye
- 6 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji BD, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Tolga Köşeci E-mail: drtolgakoseci@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 30.07.2022 Kabul Tarihi-Accepted: 14.08.2022 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.08.2022

Cite this article as: Köşeci T, Ata S, Seyyar M, et al. Erişkin dönemin nadir görülen beyin tümörü: Medulloblastom tanılı 28 hastanın demografik özellikleri.

J Cukurova Anesth Surg. 2022;5(2):235-240.

Doi: 10.36516/jocass.1150812

Abstract

Aim: Medulloblastom is one of the most common brain tumor which is seen pediatric population. It is rarely seen in adults. In the present study, we aimed share of the clinical and pathological features of patients that got diagnosed medulloblastom.

Methods: Between November 2010 and April 2020, twenty-eight patients with medulloblastom were included to this study. Age, gender, date of diagnosis, date of death, date of progression, tumor localization, tumor histopathological subtype, surgical type data were recorded from the patient files. The 5-year median survival and progression-free survival rates of the patients were calculated.

Results: Mean age of the patients was 32. 16 patients were male, and 12 patients were female. Histopathological features of the patients were classic variant in 17 patients and desmoplastic variant in 11 patients, respectively. Disease recurrence was detected in 15 patients, and recurrence was not seen in 13 patients. 16 patients died and 12 patients were alive. Five-year overall survival and progression free survival rate were 59.4 % and 42.3 %, respectively.

Conclusions: As medulloblastom was rarely seen in adults there is not enough data about this subject. Complete resection is very important in these patients population for survival.

Keywords: Medulloblastom, adult patient, overall survival

Öz

Amaç: Medulloblastom çocukluk çağında sık görülen beyin tümörlerinden biridir. Erişkin yaşta ise çok nadir olarak görülmektedir. Bu çalışmamızda medulloblastom tanılı hastalarımızın klinik ve patolojik özelliklerini paylaşmayı amaçladık

Yöntemler: 2010 Kasım ile 2020 Nisan ayı arasında medulloblastom tanısı alan 28 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta dosya sisteminde yaş, cinsiyet, tanı tarihi, ex tarihi, progresyon tarihi, tümör lokalizasyonu, tümör histopatolojik alt tipi, cerrahi şekli verileri kaydedildi. Hastaların 5 yıllık ortalama sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları hesaplandı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 32 idi. 16 hasta erkek 12 si ise kadındı. Histopatolojik özelliklerine bakıldığında 17 hasta klasik varyant, 11 hasta ise desmoplastik histopatolojiye sahipti. 15 hastada nüks saptanırken 13 hasta nüks bulgusuna rastlanılmadı. 28 hastanın 16'sı yaşıyor 12 hasta ise ex olmuştu. Hastaların 5 yıllık OS %59,4, 5 yıllık PFS ise %42,3 idi

Sonuç: Medulloblastom erişkin dönemde çok nadir olarak görüldüğü için bu hastalık ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Komplet rezeksiyon bu hastalarda sağkalım açısından büyük önem içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Medulloblastom, erişkin hasta, ortalama sağkalım



Giriş

Medulloblastom çocukluk çağında en sık olarak görülen beyin tümörüdür. Oldukça agresif bir tümör olup tanı anında metastaz yapma eğilimindedir. Ortalama tanı yaşı 5'tir. Erişkin çağda görülen tümörlerin ise yaklaşık olarak %1 ini oluşturmaktadır^{1,2}. Erişkin medulloblastom tanı yaşı ortalama 30 olup 40 yaş üzerinde çok daha nadir olarak görülmektedir. Cinsiyete göre dağılımına bakıldığında erkeklerde daha sık olarak görülmekte olup erkek kadın oranı 1,5'tur³. 5 yıllık sağkalım oranları %40-90 arasında değişkenlik gösterebilmektedir⁴. Erişkin çağı medulloblastom vakaları çoğunlukla lateral lokalizasyonda yerleşim gösterme eğiliminde iken bu oran çocukluk çağında ise %10 civarındadır⁵⁻⁷. Bundan dolayıda erişkin çağı medulloblastom vakaları çoğunlukla rezektabledir. Histopatolojik varyantlarda da erişkin ve çocukluk çağı vakalarında farklılıklar görülebilmektedir. Desmoplastik variant çocukluk çağında %15 oranında görülürken, erişkin çağda yaklaşık %50 ye varan oranlarda görülmektedir^{8,9}. Erişkin çağının medulloblastom vakaları sıklıkla pediatrik dönemdeki uygulanan tedavi protokolleri ile tedavi edilmektedirler. Çocukluk çağı ve erişkin dönemde görülen medulloblastom vakalarının survival sonuçları birbirine benzerlik göstermekle birlikte aralarında farklılıklar bulunabilmektedir¹⁰.

Erişkin çağı medulloblastom vakaları ile sınırlı düzeyde veri bulunmakta olup bizde medulloblastom nedeniyle takip ettiğimiz hastaların özelliklerini literatürle paylaşmayı amaçladık.

Materyal ve Metot

2010 Kasım ile 2020 Nisan ayı arasında medulloblastom tanısı alan 28 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. ≥ 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosya sisteminde yaş, cinsiyet, tanı tarihi, ex tarihi, progresyon tarihi, tümör lokalizasyonu, tümör histopatolojik alt tipi, cerrahi şekli verileri kaydedildi. Hastaların 5 yıllık ortalama sağ-

kalım ve progresyonsuz sağkalım oranları hesaplandı.

İstatiksel analizde; hasta özellikleri için tanımlayıcı istatistiksel yöntem uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Pearson-ki kare testi yapıldı. Numerik değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değerler için Independent sample t testi uygulandı. Ortalama sağkalım tanı anından ölüme kadar geçen süre olarak, progresyonsuz sağkalım ise tanı anından progresyon ya da ölüme kadar geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım analizi için Kaplan Meier analizi ve log rank yöntemi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık için cut-off olarak kabul edildi. Çalışma için Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onam alınmıştır (Karar no: 1777, Tarih:10.02.2022)

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 32 idi (18-66). 16 hasta (%57,2) erkek, 12'si ise (%42,8) kadın idi. Hastalardan 11 (%39,2) inin histopatolojik özelliği desmoplastik iken 17 hasta (%60,8) ise klasik varyant idi. 15 hastada (%53,5) tümör sağ hemisferde yerleşim gösterirken, 8 hastada (%28,5) ise sol hemisferde lokalizasyon göstermekte idi. 21 (%75,0) hastaya total rezeksiyon yapılırken ,7 (%25,0) hastada ise subtotal rezeksiyon yapılabilirdi. Cerrahi sonrası tüm hastalara radyoterapi tedavisi uygulandı. Hastaların takibinde 12 hasta ex olurken, 15 hastada progresyon gözlemlendi. Tablo 1'de hasta demografik özellikleri özetlenmiştir. Hastaların ex durumuna göre cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, tümör histopatolojisi ve cerrahi durumuna göre karşılaştırması yapıldı. Exitus olan hastaların yaş ortalaması 37,2 saptanırken, yaşayan hastaların yaş ortalaması 28,1 saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,05$). 12 hastada ex görülürken 16 hastada ise görülmedi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	n=28
Yaş(ort)	32,0
Cinsiyet (n, %)	
•Erkek	16 (57,2)
•Kadın	12 (42,8)
Tümör histolojisi	
•Desmoplastik	11 (39,2)
•Klasik	17 (60,8)
Tümör lokalizasyonu (n, %)	
•Sağ hemisfer	15 (53,5)
•Sol hemisfer	8 (28,5)
•Diğer	5 (18,0)
Cerrahi tipi (n, %)	
•Total	21 (75,0)
•Subtotal	7 (25,0)
Sağkalım (n, %)	
•Yaşıyor	16 (57,2)
•Ex	12 (42,8)
Progresyon durumu (n, %)	
•Var	15 (53,6)
•Yok	13 (46,4)
5 yıllık OS (%)	59,4
5 yıllık PFS (%)	42,3

OS: Ortalama sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım

Yaşayan hastaların 9'unda tümör sağ hemisferde 4'ünde ise sol hemisferde yerleşim gösterirken, 3 hastada diğer bölgelerde yerleşim göstermekte idi.

Exitus olan hastalarda ise 6 hastada sağ hemisferde 4 hastada sol hemisferde ve 2 hastada ise diğer bölgelerde yerleşim göstermekte idi iki grup arasındaki fark anlamlı değildi (p=0,88). Yaşayan hastaların tümör histopatolojisinde 7 hastada desmoplastik, 9 hastada ise klasik varyant tespit edildi. Exitus olan hastalarda ise 8 hastada klasik, 4 hastada desmoplastik varyant tespit edilmişti (p=0,70). Yaşayan hastaların 14'inde total rezeksiyon 2'sinde subtotal rezeksiyon yapılırken, exitus olan hastalarda ise 7 hastada total 5 hastada ise subtotal rezeksiyon yapılmıştı (p=0,37). Hastaların sağkalım durumuna göre yapılan iki grup karşılaştırması özellikleri tablo 2 de özetlenmiştir.

Hastaların sağkalım özelliklerine bakıldığında, 12 hasta ex olurken 16 hasta yaşamaktaydı. Hastaların 5 yıllık ortalama sağkalım oranları %59,0, progresyonsuz sağkalım oranları ise %42,3 idi.

Tablo 2. Hastaların sağkalım durumuna göre özelliklerinin karşılaştırılması

	Sağkalım		p
	Sağ n:16 (%)	Ex n:12 (%)	
Yaş	28,1±11,3	37,2±11,9	0,05
Tümör lokalizasyonu			
•Sağ hemisfer	9(56,2)	6 (50,0)	0,88
•Sol hemisfer	4(25,0)	4 (33,3)	
•Diğer	3(18,8)	2(16,7)	
Tümör histopatolojisi			
•Desmoplastik	7 (43,8)	4 (25,0)	0,70
•Klasik	9(56,2)	8(75,0)	
Cerrahi			
•Total	14(87,5)	7(58,3)	0,10
•Subtotal	2(12,5)	5(41,7)	
Cinsiyet			
•Erkek	8(50,0)	8(75,0)	0,37
•Kadın	8(50,0)	4(25,0)	

Histopatolojik özelliklerine göre karşılaştırıldığında ise desmoplastik hasta grubunda 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %62,3, klasik tipte ise %57,4 idi (p=0,70). 5 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları ise desmoplastik grupta %50, klasik grupta ise %36 idi (p=0,58). Cinsiyete göre 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında erkeklerde 5 yıllık ortalama ve progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla %52,5 ve %20,0 idi Kadınlarda ise 5 yıllık ortalama ve progresyonsuz sağkalım oranları her ikisi içinde %66,7 olarak saptandı.

Tartışma

Medulloblastom serebellumdan köken alan nadir görülen bir tümördür. Adolesan ve erişkin dönemde nadir olarak karşımıza çıkmaktadır. Sıklıkla serebellar vermisten köken almaktadır. Erişkin çağı beyin tümörlerinin %1 ini oluşturmaktadır^{11,12}. Menon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların yaş ortalaması 31,5 iken bizim çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması 32,0 olarak saptandı¹³.

Tablo 3. Hastaların 5 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırılması

	n (%)	5 yıllık OS (%)	p	5 yıllık PFS (%)	p
Tümör histolojisi					
•Desmoplastik	11 (39,2)	62,3	0,70	50,0	0,58
•Klasik	17 (60,8)	57,4		36,0	
Cinsiyet					
•Erkek	16 (57,2)	52,5	0,38	20,0	0,67
•Kadın	12 (42,8)	66,7		66,7	

OS: Ortalama sağkalım, PFS: Progresyonsuz sağkalım

Medulloblastom erkeklerde daha fazla görülmekle birlikte, moleküler alt gruplarına göre görülme sıklığı değişkenlik gösterebilmektedir¹⁴. Bizim çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğu erkekti.

Medulloblastom genetik özellikleri ve histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırması yapılmıştır. Genetik sınıflamasına göre 4 gruba ayrılmaktadır. Bunlar sırası ile WNT sinyal yolağı aktive, SHH aktive- p53 wild tip, SHH aktive-p53 mutant ve WNT ve SHH olmayan olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır^{15,16}. Erişkinde en sık olarak görülen SHH aktive-p53 wild tiptir. Vakaların yaklaşık olarak %50 sini oluşturmaktadır. P53 mutasyon varlığının olması ise kötü prognoza işaretir. Ayrıca erişkinde en iyi prognoza sahip olan alt tipte SHH aktive alt tiptir¹⁷. Erişkin WNT aktive medulloblastom vakaların yaklaşık olarak %15 ini oluştururken, non WNT/non SHH ise yaklaşık olarak %25 ini oluşturmaktadır^{10,18}. Medulloblastomun birkaç histopatolojik alt tipi bulunmaktadır. Bunlar arasında klasik tip, desmoplastik/nodular, ekstantif nodüleritenin eşlik ettiği medulloblastom ve large cell/anaplastik medulloblastom yer almaktadır. Bunlar içerisinde en agresif seyir gösteren large cell/anaplastik medulloblastomdur¹⁹. Histopatolojik alt tipler baktığımızda vakaların yaklaşık olarak %40-45 klasik formda, %30-35'i desmoplastik, %10 ekstantif nodüleritenin eşlik ettiği medulloblastom, %15-20 ise anaplastik/large cell histolojide yer almaktadır²⁰. Yapılan farklı çalışmalarda da klasik varyant alt tipi daha sık olarak görülmüştür²¹. Bizim çalışmamızda

da vakaların büyük çoğunluğu klasik varyantta yer almaktaydı. Ayrıca yapılan çalışmalarda desmoplastik medulloblastomlu hastalarda hastaliksız sağkalım ve ortalama sağkalım sürelerinin klasik form medulloblastomlu hastalara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir²². Bizim çalışmamızda ise hastaların histopatolojisine göre bakıldığında 5 yıllık sağkalım oranları desmoplastik grupta klasik gruba göre oran daha fazla idi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Medulloblastom biyolojisi farklı yaş gruplarında farklılıklar gösterebilmektedir. Erişkin medulloblastom hastalarının yönetimi daha çok çocukluk çağında uygulanan tedavi yöntemlerine istinaden şekillenmektedir. Hastalığın standart tedavisinde primer kitlenin total eksizeyon yer almaktadır. Çünkü subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir^{23,24}. Bizim çalışmamızda hastaların çoğuna total rezeksiyon yapılmıştı ve bu hastalarda ki 5 yıllık sağkalım oranları subtotal rezeksiyon yapılanlara göre daha iyiydi. Cerrahi sonrasında hastalara radyoterapi tedavisi uygulanmaktadır. Radyoterapi ile kemoterapi tedavisinde sıklıkla sisp-latin, karboplatin, vinkristin, siklofosfamid ve lomustin gibi ajanlar kullanılmaktadır. Radyoterapi ile kemoterapi uygulaması çocuk hastalarda daha sık uygulanırken erişkin hastalarda bununla ilgili veriler hala tam olarak net değildir^{23,25}.

Sonuç

Sonuç olarak; medulloblastom erişkinlerde nadir olarak görülen primer beyin tümörüdür. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu klasik varyant histolojiye sahipti ve çoğunluğu erkekti. Farklı çalışmalarda sağkalım oranları ile değişik oranlar belirtilmiş olmakla beraber bizim çalışmamızdaki sağkalım oranları bu çalışmalara benzerlik göstermekte idi. Daha fazla hasta sayısı, birden fazla merkez katılımı ile gerçekleştirilecek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Yazar katkısı

Tüm yazarlar çalışmanın tasarımına ve yazılmasına katkıda bulundular. Tüm yazarlar çalışmanın son halini gözden geçirip kabul ettiler.

Çıkar çatışması

Yazarlar çıkar çatışması beyan etmediler.

Finansal destek

Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan ettiler.

Etik onam

Çalışma için Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onam alınmıştır (Karar no: 1777, Tarih:10.02.2022)

Kaynaklar

- Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J. Adult medulloblastoma. Prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J Neurol* 2005;252:291–9. doi: [10.1007/s00415-005-0560-2](https://doi.org/10.1007/s00415-005-0560-2)
- Tabori U, Sung L, Hukin J, et al. Distinctive clinical course and pattern of relapse in adolescents with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;64:402–7. doi: [10.1016/j.ijrobp.2005.07.962](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.07.962)
- Kann BH, Lester-Coll NH, Park HS, et al. Adjuvant chemotherapy and overall survival in adult medulloblastoma. *Neuro-Oncology.* 2017;19:259–69. doi: [10.1093/neuonc/now150](https://doi.org/10.1093/neuonc/now150)
- Lai R. Survival of patients with adult medulloblastoma: a population-based study. *Cancer.* 2008;112(7):1568–74. doi: [10.1002/cncr.23329](https://doi.org/10.1002/cncr.23329)
- Haie C, Schlienger M, Constans JP, et al. Results of radiation treatment of medulloblastoma in adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985; 11:2051–56. doi: [10.1016/0360-3016\(85\)90083-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(85)90083-5)
- Park TS, Hoffman HJ, Hendrick EB, et al. Medulloblastoma: Clinical presentation and management—Experience at the Hospital for Sick Children. *J Neurosurg.* 1983; 58:543–52. doi: [10.3171/jns.1983.58.4.0543](https://doi.org/10.3171/jns.1983.58.4.0543)
- Prados MD, Warnick RE, Wara WM, et al. Medulloblastoma in adults *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32:1145–52. doi : [10.1016/0360-3016\(94\)00476-2](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00476-2)
- Chatty EM, Earle KM. Medulloblastoma: A report of 201 cases with emphasis on the relationship of histologic variants to survival *Cancer.* 1971; 28:977–83. doi: [10.1002/1097-0142\(1971\)28:4<977::aid-cncr2820280422>3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1971)28:4<977::aid-cncr2820280422>3.0.co;2-7)
- Kretschmar CS, Tarbell NJ, Kupsky W et al. Pre-irradiation chemotherapy for infants and children with medulloblastoma: A preliminary report. *J Neurosurg* 1989; 71:820–25. doi: [10.3171/jns.1989.71.6.0820](https://doi.org/10.3171/jns.1989.71.6.0820)
- Remke M, al Hielscher T, Northcott PA et. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J Clin Oncol* 2011;29 (19):2717–23. doi: [10.1200/JCO.2011.34.9373](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.9373)
- Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neurectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci.* 2012; 19:1541–44. doi: [10.1016/j.jocn.2012.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.04.009)
- Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, et al. EANO-EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *Lancet Oncol* 2019; 20:e715–28. doi: [10.1016/S1470-2045\(19\)30669-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30669-2)
- Girish Menon, K. Krishnakumar, S. Nair Adult medulloblastoma: Clinical profile and treatment results of 18 patients. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2008; 122–26. doi: [10.1016/j.jocn.2007.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2007.06.007)
- Giordana MT, Schiffer P, Lanotte M, et al. Epidemiology of adult medulloblastoma. *Int. J. Cancer* 1999; 80:689–92. doi: [10.1002/\(sici\)1097-0215\(19990301\)80:5<689::aid-ijc10>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19990301)80:5<689::aid-ijc10>3.0.co;2-g)
- Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4): 473–84. doi: [10.1007/s00401-012-0958-8](https://doi.org/10.1007/s00401-012-0958-8)
- Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular

- variants. *J Clin Oncol.* 2011; 29(11):1408–14.
doi: [10.1200/JCO.2009.27.4324](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4324)
17. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2013; 31:2927–35.
doi: [10.1200/JCO.2012.48.5052](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5052)
18. Remke M, Hielscher T, Northcott PA, Witt H, Ryzhova M, Wittmann A. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J Clin Oncol.* (2011) 29:2717–23.
19. Leonard JR, Cai DX, Rivet DJ, et al. Large cell/anaplastic medulloblastomas and medulloblastomas: clinicopathological and genetic features. *J Neurosurg.* 2001;95(1):82.
doi: [10.3171/jns.2001.95.1.0082](https://doi.org/10.3171/jns.2001.95.1.0082)
20. Rausch T, David TW, Marc Z, et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell.* 2012; 148: 59–71.
doi: [10.1016/j.cell.2011.12.013](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.12.013)
21. Annie W. Chan, M.D., Nancy J. et al : Prognostic Factors and Patterns of Relapse Neurosurgery 2000;47(3):623-31.
doi: [10.1097/00006123-200009000-00018](https://doi.org/10.1097/00006123-200009000-00018)
22. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4961-68.
doi: [10.1200/JCO.2010.30.2299](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.2299)
23. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children’s Cancer Group. *Neurosurgery* 1996; 38:265–71.
doi: [10.1097/00006123-199602000-00007](https://doi.org/10.1097/00006123-199602000-00007)
24. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 484–95.
doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00581-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00581-1)
25. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):813–20.
doi: [10.1016/S1470-2045\(06\)70867-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70867-1)