

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK ONKOLOJİ BİLİM DALINDA
MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRÜ TANISI İLE İZLENEN OLGULARIN
SAĞ KALIMINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. HACER YİĞİT

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. F. GÜÇLÜ PINARLI**

**ANKARA
MART 2013**

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.2. ETİYOLOJİ.....	6
2.3. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR.....	8
2.3.1. Obstrüksiyon / KİBAS	8
2.3.2. Tümörün Kapladığı Beyin Bölgesinin Fonksiyon Kaybı ya da Disfonksiyonu	11
2.3.3. Nonspesifik Şikâyetler:	13
2.4. TANI	13
2.5. TEDAVİ	15
2.5.1. Cerrahi.....	16
2.5.2. Radyoterapi	17
2.5.3. Kemoterapi.....	18
2.6. PEDİATRİK BEYİN TÜMÖRLERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI	21
2.6.1. Astrositomlar.....	22
2.6.1.1. Düşük Grade’li Astrositomlar	22
2.6.1.1.1. Tedavi	23
2.6.1.1.2. Prognoz – Takip	24
2.6.1.2. Yüksek Grade’li Astrositomlar	24
2.6.1.2.1. Tedavi.....	25
2.6.1.2.2. Prognoz – Takip	27
2.6.2. Ependimom	27
2.6.2.1. Tedavi.....	28

2.6.2.2. Prognoz – Takip	29
2.6.3. Embriyonal Tümörler.....	29
2.6.3.1. Tedavi.....	31
2.6.3.2. Prognoz – Takip:	32
2.6.4. Koroid Pleksus Tümörleri	32
2.6.4.1. Tedavi.....	33
2.6.4.2. Prognoz - Takip.....	34
2.6.5. Germ Hücreli Tümörler.....	34
2.6.5.1. Tedavi.....	36
2.6.5.2. Prognoz – Takip	37
2.6.6. Kraniofarenjiomlar	37
2.6.6.1. Tedavi.....	38
2.6.6.2. Prognoz – Takip	39
2.7. PEDİATRİK NÖRO-ONKOLOJİDE GEÇ YAN ETKİLER.....	39
2.7.1. Geç Etkiler – Tümör.....	39
2.7.2. Geç Etkiler – Cerrahi	39
2.7.3. Geç Etkiler – Radyasyon.....	40
2.7.4. Geç Etkiler – Kemoterapi	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ	43
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	73
7. KAYNAKLAR	77
ÖZET.....	93
SUMMARY	94
ÖZGEÇMİŞ	95

KISALTMALAR

SSS	:	Santral Sinir Sistemi
KİBAS	:	Kafa İçi Basınç Artışı
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	:	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MRS	:	Magnetik Rezonans Spektroskopi
PET	:	Pozitron Emisyon Tomografi
PNET	:	Primitif Nöro-ektodermal Tümör
CBTRUS	:	Central Brain Registry of the United States
ATRT	:	Atipik Teratoid Rabdoid Tümör
BOS	:	Beyin Omurilik Sıvısı
USG	:	Ultrasonografik Görüntüleme
WHO	:	World Health Organization – Dünya Sağlık Örgütü
CCNU	:	Lomustin
V	:	Vinkristin
P	:	Prednizon
JPA	:	Jüvenil Pilositik Astrositom
DİPG	:	Diffüz İntrinsik Pons Gliomu
GHT	:	Germ Hücreli Tümör
b-HCG	:	beta-Human Koryonik Gonodotropin
YRMP	:	Yüksek Riskli Medülloblastom Protokolü
OPEC	:	Onkovin, Prednizon, Etoposid, Siklofosfamid
VAC	:	Vinkristin, Aktinomisin, Siklofosfamid

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Beyin Tümörlerinin Lokalizasyon Ve Histolojiye Göre Dağılımı	5
Tablo 2.2.	Belirli Genetik Sendromlar Ve Eşlik Eden Beyin Tümörleri	7
Tablo 2.3.	Beyin Tümörlerinde Kemoterapi Protokolleri	20
Tablo 2.4.	Çocukluk Çağı SSS Tümörlerinin Ana Kategorileri.....	21
Tablo 4.1.	Yaş Gruplarına Göre Tümör Cinslerinin Dağılımı	46
Tablo 4.2.	Olguların Başvuru Şikâyetleri.....	47
Tablo 4.3.	Olguların Başvuru Sırasındaki Fizik İnceleme Bulguları	48
Tablo 4.4.	Kafa Sinir Çiftleri Dağılımı	48
Tablo 4.5.	Tümör Cinslerine Göre Dağılım	49
Tablo 4.6.	WHO Histopatolojik Grade'e Göre Dağılım	50
Tablo 4.7.	Tümörün Yerleşimine Göre Dağılım	50
Tablo 4.8.	Histopatolojiye Göre Yerleşim Yerleri	52
Tablo 4.9.	Olguların Relaps Yerlerine Göre Dağılımı	53
Tablo 4.10.	Tedavide Kullanılan Cerrahi Yöntemler ve Histopatoloji Sonuçları	54
Tablo 4.11.	İlaç Tedavisine Göre Dağılım	56
Tablo 4.12.	Olguların Son Durumlarına Göre Dağılımı.....	56
Tablo 4.13.	Olguların Eksitus Nedenlerine Göre Dağılımı.....	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1. Olguların Genel Sağ Kalım Grafiği	58
Şekil 4.2. Olguların Hastalıksız Sağ Kalım Grafiği	59
Şekil 4.3. Olguların Histopatolojiye Göre Genel Sağ Kalım Grafiği.....	59
Şekil 4.4. Olguların Grade'lerine Göre Genel Sağ Kalım Grafiği	60
Şekil 4.5. Relaps Varlığına Göre Genel Sağ Kalım Grafiği.....	61
Şekil 4.6. Yaş Gruplarına Göre Genel Sağ Kalım Grafiği	62
Şekil 4.7. Tedavide Kullanılan Cerrahi Yöntemlere Göre Genel Sağ Kalım Grafiği	63

1. GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri (beyin ve medulla spinalis kaynaklı tümörler) pediatrik popülasyonda nadir görülmekle birlikte tüm çocukluk çağı neoplazmlarının %25 ini oluşturur ve çocukluk çağı solid tümörleri içinde en yaygın görülen tümörlerdir. Primer santral sinir sistemi tümörleri pediatrik popülasyonda hematopoetik malignansilerden sonra 2. sıklıkta görülen neoplazmlardır (1). Yetişkin hastalarla karşılaştırıldığında SSS lezyonlarının ekstrakranial metastazları çocuk olgularda çok düşüktür (2, 3).

Çocuklarda SSS tümörlerinin klinik belirti ve bulguları hastanın yaşına ve kitlenin lokalizasyonuna bağlı olarak değişir. Beyin tümörleri tanısı, süt çocuklarında sinir sisteminin immatüritesine ve artmış kafa içi basıncına (KİBAS) genişleyerek cevap verebilmesine ve bu çocuklarda lokalize nörolojik işaretlerin daha az olmasına bağlı olarak sıklıkla ertelenir. Süt çocuklarında fontanellerin açık olması nedeniyle KİBAS'ın semptom ve bulguları geç ortaya çıkar. Süt çocuklarında esas semptomlar kusma, irritabilite ve letarji olabilir; artmış baş çevresi ve papil ödem tipik fizik muayene bulgularıdır. Büyük çocuklarda ise paralizi, hemiparazi, nöbet gibi daha çok fokal nörolojik semptom ve bulgular olabilir (4, 5).

SSS tümörlerinin görüntülemesinde, bilgisayarlı tomografinin (BT) kalsifikasyon içeren, tanısız olarak önemli karakteristik görüntüsü olan kraniofarenjiomlar gibi bazı pediatrik tümörlerde belirgin avantajı vardır. BT, akut hemorajileri ve sekonder kemik değişikliklerini saptamada da yardımcı olur.

Bununla beraber magnetik rezonans görüntüleme (MRG) çocuklarda beyin tümörlerinin görüntülenmesinde genellikle daha duyarlıdır. BT ile karşılaştırıldığında MRG, tümörlerin ince signal değişikliklerini saptamada, tümörlerin komşu dokularla ilişkisini görüntüleme (kranial sinirler ve damarlar), hastalığın subaraknoid ve leptomeninkslere yayılımını değerlendirmede daha iyidir. Bunlara ek olarak, MR spektroskopisi, perfüzyon-diffüzyon görüntüleme, pozitron emisyon tomografi (PET) cerrahi öncesi tümörün karakterini değerlendirmede ve cerrahi sonrası rezidü tümör dokusunu nekroz veya granülasyon dokusundan ayırmada kullanılan önemli görüntüleme teknikleridir (1).

Santral sinir sistemi tümörlerinde mortalite oranı geçmiş dekalarda %4.5'larda iken günümüzde tanı koyma yöntemlerindeki avantajlara, kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesine, nöro-cerrahi ve radyoterapi alanındaki yeniliklere bağlı olarak azalmıştır (6).

Düşük grade'li SSS tümörlerinin tedavisi ağırlıklı olarak cerrahi iken, yüksek grade'li SSS tümörlerinin tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi çoğunlukla kombine olarak kullanılır. Süt çocukları genellikle prognozu daha kötü olan yaş grubunu oluşturur ve tedavi seçenekleri daha sınırlıdır. Santral sinir sistemi tümörleri tedavisinde pediatrik onkoloji, cerrahi, patoloji, radyoloji ve radyasyon onkolojisi iş birliği halinde çalışmalı ve tedavi kararları multidisipliner olarak alınmalıdır. Tam donanımlı ve deneyimli merkezlerin verilerinin analizi bu alandaki çalışmalara bilimsel katkı sağlayacaktır. Böylelikle, özellikle düşük

grade'li tümörlerde tanı süresini kısaltmak ve komplikasyon oranını azaltmak, yüksek grade'li tümörlerde ise öncelikli olarak yaşam oranlarını yükseltmek hedeflenmelidir.

Bu çalışmamızın amacı; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı tarafından primer santral sinir sistemi tümörü tanısıyla takip edilen 189 olgunun klinik verilerini analiz ederek genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranlarını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Çocuklarda SSS tümörlerinin yerleşim bölgelerine göz atıldığında; yaşamın ilk 3 yılında supratentoryal tümörler baskın iken infratentoryal tümörler genellikle 4-11 yaşları arasında görülür. Supratentoryal ve infratentoryal tümörlerin insidansı 11 yaş sonrası yaklaşık olarak eşitlenir. Ancak çocukların tüm yaş grupları göz önünde tutulduğunda supratentoryal tümörler ile infratentoryal tümörlerin insidansı birbirine yakındır (4, 5).

Supratentoryal kompartmanda astrositomlar, oligodendrogliomlar, primitif nöroektodermal tümörler, koroid pleksus tümörleri, ependimomlar, germ hücreli tümörler ve hamartomlar gibi değişik histolojik gruplar altında tümörler yer alırken infratentoryal kompartmanda çoğunlukla serebellar parankimden ve beyin sapından köken alan astrositomlar, ependimomlar (glial orjinli) ve primitif nöroektodermal tümörler (nöronal orjinli) yer alır (3, 4) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Beyin Tümörlerinin Lokalizasyon ve Histolojiye Göre Dağılımı (7)

Lokalizasyon / histoloji	Sıklık (%)
<i>Supratentoryal</i>	
<i>Serebral Yarıküreler</i>	
Düşük-gradeli gliom	16
Ependimom	3
Yüksek-gradeli gliom	5
PNET	3
Diğerleri	2
<i>Sella / kiazma</i>	
Kraniofarenjiom	6
Optik sinir gliomu	5
Toplam	40
<i>İnfratentoryal</i>	
<i>Serebellum</i>	
Medülloblastom	20
Astrositom	18
Ependimom	6
<i>Beyin sapı</i>	
Gliom	14
Diğerleri	2
Toplam	60

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

ABD’de Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) 2012 kayıtlarında 2004 - 2008 yılları arasında primer santral sinir sistemi tümör (malign ve malign olmayan) tanısı almış 0-19 yaş arası hastalar üzerinden toplanan verilere göre beyin tümörlerinin ortalama insidansı 4,84/100.000 kişi/yıl olarak gösterilir. Bu oran beyaz erkeklerde 5,3/100.000 kişi/yıl; siyah erkeklerde 3,7/100.000 kişi/yıl; beyaz kızlarda 5,1/100,000 kişi/yıl; siyah kızlarda 3,9/100 000 kişi/yıl olarak görülür (CBTRUS 2012; www.cbtrus.org).

Primer santral sinir sistemi tümörleri beyaz ırkta siyah ırka oranla daha yaygın gözlenirken cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Türkiye’de çocukluk çağı kanserlerinin dağılımında lösemi %31 ile birinci sırada; lenfoma %19 ile ikinci sırada ve SSS tümörleri %13 ile üçüncü sırada yer alır (8).

Son dönemde primer beyin tümörlerinin ölçülebilir artışının aslında MRG tekniğinin gelişmiş ülkelerde yaygın kullanımı olduğu ileri sürülmüştür (1).

2.2. ETİYOLOJİ

Çocuklarda SSS tümörleri sporadik olarak meydana gelir ancak SSS tümörleri gelişme riskini arttıran faktörler aşağıda belirtilmiştir.

- İrradyasyon

- Belirli genetik sendromlar ile birlikte doğmak

1- İrradyasyon: Primer SSS radyoterapi alan çocuklar hayatlarının geri kalanında özellikle malign gliom ve menenjiom gibi sekonder beyin tümörü gelişimi açısından risk altındadırlar (9).

2- Eşlik Eden Genetik Sendromlar: SSS tümörleri gelişimi için risk taşıyan çok sayıda genetik sendrom tanımlanır. Bunlardan başlıcaları Tablo 2.2’de verilmiştir.

Tablo 2.2. Belirli Genetik Sendromlar ve Eşlik Eden Beyin Tümörleri (7)

Tümör	Kromozom	Sendrom
Primitif nöro-ektodermal tümör/ Medülloblastom	5q21-22 9q22.3 CBP 17p13.3	Turcot sendromu Gorlin sendromu (Basal cell nevus sendrom) Rubenstein-Taybi sendromu
Astrositom grade III/IV	7p12 17p13.1 17q11.2 3p21, 7p22	Li Fraumeni sendromu Nörofibromatozis-1 Turcot sendromu
Subependimal dev hücreli tümör	9q34 16q13	Tuberoskleroz sendromu
Menenjiom/Ependimom	22q12	Nörofibromatozis-2
Atipik Teratoid Rabdoid Tümör	22q11.2	Rabdoid predispozisyon Sendromu
Hemanjioblastom	3p25	Von-Hippel Lindau sendromu
Serebellumun displastik gangliositu	PTEN	Cowden sendromu
Pineoblastom, gliom, meninjiom	Rb	Hereditör Retinoblastom sendromu

2.3. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Çok farklı tipte ve grade'li pediatrik beyin tümörü tanımlanmıştır. Semptomların çeşitliliği ve ortaya çıkış zamanı tümörün lokalizasyonuna, büyüme hızına ve çocuğun yaşına bağlıdır. Benign SSS tümörleri bile bulundukları lokalizasyona bağlı olarak hayatı tehdit edici semptomlara yol açabilir (1).

Başvuru semptomlarına ve klinik bulgularına göre SSS tümörleri üç kategori altında gruplanabilir (1).

- 1- Obstrüksiyon / Kafa İçi Basınç Artışı (KİBAS)
- 2- Tümörün kapladığı beyin bölgesinin fonksiyon kaybı ya da disfonksiyonu
- 3- Non-spesifik

2.3.1. Obstrüksiyon / KİBAS

Beyin tümörü olan çocuklar sıklıkla akut ya da kronik kafa içi basınç artışı belirit ve bulguları ile başvururlar. İnfratentoryal tümörler bulundukları anatomik lokalizasyondan dolayı serebrospinal sıvının (BOS) drenajında tıkanmaya yol açması nedeniyle kafa içi basıncının artmasına ve semptomların ortaya çıkmasına supratentoryal tümörlerden daha fazla neden olurlar (10). Tümörün büyüme hızına ve lokalizasyonuna bağlı olarak kafa içi basınç artışının ortaya çıkması günler ya da aylar sürebilir.

Baş ağrısı: Baş ağrıları sıklıkla ebeveynlerde ve pediatristlerde büyük bir endişe uyandırır. İstatistiksel olarak, sadece 1 dakika süren baş ağrıları olan çocuklarda dahi beyin tümörü varlığı gösterilmiştir (11). Beyin tümörü ile ilişkilendirilmiş çoğu baş ağrısı, obstrüksiyon ve KİBAS'ın bazı belirti ve bulguları ile birlikte görülebilir. Bazı yavaş büyüyen tümörlerin sebep olduğu baş ağrıları ise tümörlerin direkt kafatasını çevreleyen dokulara, kafatasına ve meninkslere olan basısından kaynaklanır (12). Beyin parankiminin ağrı duyu reseptörü içermemesi nedeniyle çoğu parankimde yer alan tümörler baş ağrısına yol açmaz. Gün içindeki baş ağrıları Valsalva manevraları (ıkınmak, öksürmek, hapşırma gibi) veya düz yatmakla artış gösterir (1).

Bulantı-Kusma: Kusmanın daha çok geceleri ve sabah erken saatlerinde beslenmeden önce görülmesi KİBAS açısından önemli bir işarettir (1). Kusma merkezine yakın yerleşimli tümörlerde KİBAS'dan bağımsız, izole kusma görülebilir. Yavaş büyüyen 'area postrema' yakınlarında 4. ventrikül tabanında yerleşen tümörler uzun süreli kusma öyküsü verebilmesi (13) nedeniyle yanlışlıkla siklik kusma veya migren varyantı kusma tanısı alabilir.

KİBAS: Hidrosefali, papil ödem, optik diskin soluklaşması, görme kaybına neden olabilir. Batan güneş manzarası, 6. kafa sinir çifti paralizisi KİBAS'ın işaretleridir.

Hızla gelişen KİBAS; Ani bilinç düzeyinde azalma ve 'Cushing triad'ına (artmış kan basıncı, bradikardi, solunum paterninde düzensizlik) yol açabilir.

Her zaman KİBAS'ın klasik işaretleri ve semptomları görülmeyebilir. Özellikle süt çocuklarında kafatası süturlarının halen tam kaynaşmaması, fontanellerin açık olması ve kafatası kemiklerinin KİBAS'a esnek ve uyumlu genişleyebilmesi şeklinde cevap vermesi nedeniyle KİBAS dramatik semptom göstermeyebilir. Bu nedenle süt çocuklarında yakın aralıklarla baş çevresi ve fontanel boyutu ölçümü KİBAS'ın klasik işaretlerine göre daha kullanışlı ve önemlidir.

Daha büyük çocuklarda baş ağrısı ve kusma, özellikle baş ağrısı yönünden güçlü aile öyküsü olması nedeniyle başlangıçta migren varyantı tanısı almasını sağlayabilir (11, 14).

Akut hidrosefali ile gelen hastalar primer tümöre yönelik tedaviden önce acil tedaviye ihtiyaç duyarlar. En fazla görülen akut vakalar, Cushing's triadı ile başvuran, resusitasyona ve artmış kafa içi basıncını düşürmek için acil deksametazon, mannitol ya da hiperventilasyon tedavisine ihtiyaç duyan hastalardır. Nöro-cerrahi diversiyon teknikleri (3. ventrikülostomi, ventriküloperitoneal şant, ektraventriküler dren) sıklıkla hastayı stabilize etmek için kullanılan yöntemlerdir. Hidrosefalisi olan stabil hastalar daha kesin tedavi yöntemi belirlenene kadar semptomatik olarak steroid (genellikle deksametazon) ile tedavi edilebilirler (1).

Akut spinal kord basısı acil nöro-cerrahi konsültasyonunu ve diğer tedavi yöntemleri planlanırken zaman kaybetmeden steroid tedavisinin başlanmasını gerektirir. Cerrahi rezeksiyonun ya da debulking cerrahisinin yapılamadığı

durumlarda spinal kord fonksiyonlarını korumak için acil radyoterapi ya da kemoterapi uygulanması gerekebilir (15).

2.3.2. Tümörün Kapladığı Beyin Bölgesinin Fonksiyon Kaybı ya da Disfonksiyonu

Frontal lob tümörleri, kişilik değişiklikleri, nöbet, baş ağrısı; temporal lob tümörleri, nöbet, konuşma bozuklukları; talamus yerleşimli tümörler, motor ve duyuusal defisitler; beyin sapı ve pineal bölge tümörleri obstrüktif hidrosefaliye bağlı 3. ve 4. ventriküllerin genişlemesi; serebellar bölge tümörleri, nistagmus, ataksi, hidrosefalinin neden olduğu kusma, kafa sinir çifti bozuklukları; beyin sapı yerleşimli tümörler, kafa sinir çifti bozuklukları ve temel yaşam desteği fonksiyonlarında bozukluk; spinal yerleşimli tümörler, halsizlik, sırt ağrısı, radiküler ağrı, gaita-idrar inkontinansı, duyu bozuklukları; suprasellar yerleşimli tümörler, visual problem ve endokrinopatilerle prezente olabilirler (16, 17).

Endokrinopatiler: Hipotalamik-pituiter aksı içeren ya da basılayan tümörlerde çeşitli endokrin problemler görülebilir. Aslında tek bir endokrin problem de SSS tümörlerinin erken bulgusu olabilir. Çok su içme, çok idrara çıkma, serum Na değerlerindeki fluktuasyonlar, nöbet yeni tanı almış diabetes insipidus tablosunun komponentleri olabilir. Pituiter pedinkülü invaze eden ya da basılayan tümörler adrenal yetmezlik, hipotroidi semptom ve bulguları ile gelebilirler. Erken ya da gecikmiş puberte, büyüme sorunları beyin tümörlerinin diğer başvuru şekilleri olabilir (1).

Nöropati: İzole nöropati SSS tümörleri başvurusunun bir işareti olabilir; başlangıçta bu işaretler silik olduğu için hekimler ve ebeveynler tarafından fark edilmeyebilir. Çocuklar nörolojik defisitlerini ifade etmeyi bilmedikleri için, bu defisitlerine olağanüstü kompensasyon mekanizmaları geliştirerek yaşarlar. Örneğin; kafa çifti sinir paralizilerinden kaynaklanan çift görme sorununun üstesinden çocuklar kafalarını yana eğerek şikâyet etmeden televizyon seyrederek veya kitap okuyarak gelebilirler. Silik işaretler; simetrik olmayan gülümseme, pitozis gibi çocukları her gün gören kişiler tarafından fark edilmesi zor olan bulgulardır. Diğer tanılar, tortikollis, Bell's paralizisi, postviral cerebellit, strabismus gibi ayırt edici tanılar açısından klinisyenin aklında bulunması gerekir (11).

Bazen çocuklar tümörün yerleşim yerinin şüphesini ortadan kaldıracak, klasik sendromlarla başvururlar (17): Diensefalik sendrom (hipotalamik tümör), Parinaud sendromu (pineal bez) gibi.

Diensefalik Sendrom: Aşırı zayıflık, öfori, kusma. Çocuklar normal lineer büyümeyle birlikte aşırı zayıf, kurt gibi aç, coşkun görünürler. Bu işaretler tümörün diensefalon bölgesinde yerleştiğini gösterir. Hipotalamik rahatsızlıklar açısından çocuklar büyük risk altındadırlar (18, 19).

Parinaud Sendromu (Dorsal Midbrain Sendromu): Tümör pineal bölge veya üst beyin sapı bölgesinde yerleşimlidir (20). Sendrom, akomodasyona reaktif ancak ışığa reaktif olmayan dilate pupiller, üst bakış paralizisi, konverjansla ve

retraksiyonla nistagmus, göz kürelerinin içe dönük olması, göz kapağı retraksiyonu şeklinde prezente olur (1).

2.3.3. Nonspesifik Şikâyetler

Hastalar halsizlik, okul başarısında düşüklük, kişilik değişiklikleri gibi özgül olmayan belirtiler ile de başvurabilirler.

2.4. TANI

Görüntüleme: Semptomları yavaş seyirli olan hastalar elektif şartlarda MRG için bekletilebilirlerken akut semptomlarla gelen hastalar kontrastlı BT ile ilk görüntüleme tekniğine gidebilirler. Fontaneli açık olan, hızlı artmış baş çevresi ölçümü ile gelen süt çocuklarında ise USG, başlangıç için güvenli ve kullanışlı bir araştırma tekniğidir. Genellikle durumu anstabil, beyin tümörü şüphesi olan hastaların ilk değerlendirilmesinde BT görüntülemesinin önemli bir rolü vardır. Fizik muayenesi stabil olan hastalarda başlangıç görüntüleme tekniği olarak yüksek kaliteli MRG tekniği kullanılır. Nöro-radyologlar geniş yelpazede görüntüleme teknikleri kullanırken aşağıdaki tanımlamalar bazı nöro-onkologlar için temel oluşturur (1):

T1 Görüntüleme: Anatomiye tanımlamak için kullanılır. Kan ürünlerinin konsantre olduğu yerleri açığa çıkarır, beyindeki yağ dokusunu, sıvı-kistik alanları vizualize eder.

T1 + Kontrast: Kontrast tutan alanlar kan-beyin bariyerinin bozulduğu, tümör damarlanmasının arttığı veya distorsiyona uğradığı veya tümör içindeki nekrotik alanları gösterir.

T2 Görüntüleme: Parlak veya hiperintens alanlar artmış sıvı tutulumunu gösterir (su signalı), ventriküller ve göz küresi görünümü parlaklığı.

Flair: Tümör dokusu etrafındaki ödemi gösterir.

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, spektroskop ve diğer MRG yöntemleri nöroradyologların bazı tümörler için kullandıkları daha ileri araştırma teknikleridir (21, 22).

Pozitron görüntüleme tomografisi, ekstrakranial tümörlerde geniş alanda kullanılmakla birlikte bazı SSS tümörlerinde yararlı bilgiler toplamak açısından uygundur. Uygun cerrahi zamanını ve başlangıç cerrahi rezeksiyon sınırlarını belirlemek amacıyla yüksek grade'li tümörleri düşük grade'li tümörlerden ayırt edecek yeni görüntüleme ve kontrast moleküller araştırılmaktadır (23, 24).

Patoloji: Ebeveynlerin ilk sorularından biri, çocuklarının tümörü acaba “benign” veya “malign” karakterde midir sorusudur. Benign ve malign arasındaki fark “hayat” ve “ölüm” arasındaki farka eşdeğer görülse de söz konusu beyin tümörleri olunca bu biraz komplikedir. Beyin tümörlerinde prognozu gösteren faktörlerden biri de tümörün lokalizasyonudur. Rezeke edilemeyen bir lokalizasyondaki benign tümörün prognozu cerrahi olarak rezeke edilebilen bir malign tümörün prognozundan daha kötü olabilir. Çocuğun yaşı

tedavi tipinin ve radyasyon miktarının belirlenmesinde yön gösterici olduğu için, yaş faktörü prognozu önemli derecede etkiler. Tümörün mikroskopik görüntüsü tümörün grade'ni belirlemesine rağmen bu her zaman prognozu etkilemez. Tümörler 1 den 4'e kadar derece alırlar; 1 en düşük dereceli grade ve 4 en yüksek dereceli grade'i belirler. Grade 1 ve 2 genellikle düşük dereceli; grade 3 ve 4 ise yüksek dereceli tümörleri tanımlar. Tümörlerin subtiplerinin belirlenmesi 'World Health Organization' (WHO) sınıflamasına göre yapılır.

En son 2007 yılında (4th edition) WHO tarafından yüzlerce farklı tümör tespit edilmiştir. Patologlar tarafından hücrelerin boyutu, şekli, yerleşimi, nükleer/stoplazma oranı ve diğer faktörler değerlendirilir. Örnekler immuno-histokimyasal olarak boyanarak subtiplere ayrılır. Tümörleri tanımlamak için uygun genetik mutasyonlar da çalışılabilir. Pediatrik beyin tümörlerinin histolojik tanısı nadir değişmekle birlikte aksi durumda örnek ikinci bir deneyimli patoloğa gönderilir (1).

2.5. TEDAVİ

Beyin tümörlerinin tedavisinde multidisipliner takım desteği gerekir. Bu takımın içinde nöro-onkologlar, nöro-cerrahlar, radyasyon onkologları yer alırlar. Pediatrik nöro-onkologlar ise hangi hastaların medikal tedaviye uygun olduğunu belirler ve çocukları yakın takibe alırlar.

Kanser durumunda konsültasyonların değerlendirilmesi çok önemlidir çünkü tümörün veya tedavinin etkisi vücuttaki her sistemi etkileyebilir. Özellikle eğitilmiş pediatrik nöro-radyologlar ve nöro-patologlar doğru tanının saptanmasında büyük rol oynarlar. Tanının önemi tedavi seçiminde kritik oluşturmaktadır. Optik yolla tümörlerinin yakından takibi, tümörlerin büyümesi ve rekürrenslerinin değerlendirilmesinde pediatrik oftalmologların önemli yeri vardır.

Kişi ve ailesi üzerinde kanser tanısının yıkımına karşı tanı konulma aşamasında bu takım içinde psikologlar da yer almalıdır.

Cerrahi ve medikal tedaviden sonra hastalar kuvvet kaybı, konuşma bozuklukları gibi azalan ya da kaybettikleri yetenekleri için uygun rehabilitasyon merkezine yönlendirilirler. Tedavi basamağı genellikle aşağıdaki sıralamayı takip eder:

1. Cerrahi
2. Radyoterapi
3. Kemoterapi

2.5.1. Cerrahi

Beyin tümörü tanısı alan çocuklar özellikle pediatrik nöro-cerrahi uzmanlığı / deneyimi olan cerrahlar tarafından değerlendirilmelidirler. Cerrahi uzmanlığın derecesi ile sağ kalım arasında pozitif etkileşim saptanmıştır (25). Akut dezoryantasyonla prezente olan hastalar olası bası ya da hidrocefalinin

kaldırılması açısından acil cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyarlar. Bazen yeterli miktarda alınan biyopsi, tanının saptanmasında ve tedaviye yol gösterimi açısından en uygun yaklaşımdır. Bazı tümörlerde debulking denilen yöntem (tanı koyabilecek ve semptomları ortadan kaldıracak olabildiğince tümörü çıkarmak) kullanılır. Bazı tümör subtiplerinde hastanın hayatta kalması doğrudan tümörün gross total rezeke edilebilme başarısına bağlıdır. Endoskopik cerrahi minimal invaziv yöneme izin vererek tümörden biyopsi almak ve hidrosefaliyi kaldırmak için endoskopik 3. ventrikülotomi yapmak üzere geliştirilen bir cerrahi tekniktir. Bu teknikte 3. ventrikül içinde BOS akımının devam etmesini sağlayan obstrüksiyon yakınlarında bir hol oluşturulur. Endoskopik 3. ventrikülostomi çocukların potansiyel ventriküloperitoneal şant ihtiyaçlarını karşılar ve böylece hem şant komplikasyonlarını hem BOS'daki olası tümör hücrelerinin ekstrakranyal alana ekimini azaltır. Operasyon sırasında MRG tekniğinin kullanılması, cerrahlara kalan rezidü tümör dokusunun çıkarılabilmesini sağlayan diğer avantajlı tekniklerden biridir (26)

2.5.2. Radyoterapi

Yüksek enerji demetleri tahmini ya da bilinen tümöre gönderilir. Çoğunlukla merkezler foton enerjisini (X- rays) fokal bir alana (tümör yatağı gibi) veya tüm kraniospinal aksa (tüm beyin + spinal) gönderirler. Radyasyon günlük fraksiyonlar halinde verilir ve genellikle tüm kür 6 veya 7 haftada son bulur. Bu tablo, hastanın çevre normal dokularına önemli derecede zarar vermeden tolere edebileceği, tümör hücrelerini maksimal düzeyde öldüren büyük dozlar

verilebilmesini sağlar. Proton radyasyon tedavisi ise A.B.D.’de yaygınlaşmaya başlayan farklı bir teknolojidir. Aynı total doz kalan tümör dokusuna protonlarla verilir, böylece daha yoğunlaştırılmış demetlerle keskin sınırlar oluşturulur ve maksimal radyasyon alan son noktalar tanımlanabilir. Bazı vakalarda genç çocuklarda radyasyonun uzun dönem yan etkilerini azaltmak için bu yöntem avantajlı olabilir (27, 28).

Radyoterapinin uzun dönem fiziksel ve nörokognitif etkileri öğrenildikçe özellikle küçük çocuklarda uygun tedavi dozunun gözden geçirilmesi kritik önem kazanmıştır (29-35).

2.5.3. Kemoterapi

SSS tümörlerinde cerrahi ve radyasyon tedavilerinin yanında kemoterapinin rolü yakınlarda anlaşılmıştır. Kemoterapötik ajanların SSS’de farklı dağılımlarının olması ve esas olarak kan–beyin bariyerinin varlığı sayesinde SSS kemoterapinin infiltratif toksisitesinden korunmaya çalışılır. SSS’ye minimal dağılımın olduğu durumlarda sistemik toksisite önem kazanır. Bununla beraber BOS’a iyi geçen kemoterapötikler BOS–beyin yüzeyine yakın olan alanlarda direkt etki gösterirken beyin parenkiminin derin alanlarına penetrasyonları zayıftır (36).

Çocuklarda SSS tümörlerinde kemoterapi farklı şekillerde kullanılabilir. İlk olarak yavaş büyüyen ya da büyümesi duraklamış düşük gradeli tümörlerde, düşük doz kemoterapötikler uzatılmış periyodlarla kullanılabilir. Tedavi yıllar sürebilir, bu tedavi protokolü iyi tolere edilir ve uzun dönem yan etkileri

minimalize eder. Örnek olarak, haftalık intravenöz kullanılan vinkristin ve karboplatin rezeke edilemeyen düşük gradeli gliomlarda kullanılır (37).

İkinci olarak, yüksek dozlarda kemoterapi cerrahi ve/veya radyoterapi etkisini arttırmak için adjuvant ya da neo adjuvant tedavi olarak kullanılır. Klasik örnek olarak, medülloblastomda cerrahi ve radyoterapi sonrasında verilen kemoterapiler hayatta kalma şansını iyileştirmektedir (38).

Üçüncü olarak, süt çocuklarında ve küçük çocuklarda radyasyon terapisini engellemek veya ertelemek için yüksek dozlarda multiajan kemoterapiler kullanılır. Bu tedaviler ile sağ kalım oranları standart radyasyon terapisini kullananlara göre daha düşük olmakla birlikte, çok küçük hastalarda bu tedavi radyoterapinin yıkıcı uzun dönem etkisini dengeler (39).

Dördüncü olarak, hastalar bazı tümörlerde radyoterapi duyarlılığını arttırmak için günlük ya da haftalık kemoterapi alırlar.

Geleneksel sitotoksik kemoterapi protokollerinden sonra, günümüzde daha spesifik hedef tedaviler ve biyolojik ajanlar için araştırmalar yapılmaktadır. Amaç doğrudan tümör hücrelerinin sinyal yollarını hedef alarak diğer hücreleri kemoterapinin toksisitesinden korumaktır: Tirozin kinaz inhibitörleri, histon deasetilaz, the sonic hedgehog yolağı, memeli hedef rapamisin gibi. Gündemdeki denemelerde retinoik asid, tümör hücrelerinin matürasyonunda etkili, oral yolla kullanım avantajı olan bir ajandır. Bevacizumab, antianjiogenik vasküler endotelial growth faktör antikoru, erişkin hastalarda umut vaat ederken pediatrik hastalarda araştırılmaktadır. Hâlihazırda, tümör hücrelerini doğrudan etkilemek ya

da immun sistemi stimüle ederek tümör hücrelerini hedef almak amacı ile viral ve gen terapileri üzerinde çalışılmaktadır (40-42).

Tablo 2.3. Beyin Tümörlerinde Kemoterapi Protokolleri (7)

Protokol	Doz	Sıklık
CCNU Vinkristin Prednizon	100 mg/m ² PO, gün 1 1.5 mg/m ² IV, günler 1, 8 40 mg/m ² PO, günler 1-14	her 6 haftada/8 siklus
CCNU Vinkristin Prokarbazin	100 mg/m ² PO, gün 1 1.5 mg/m ² IV, günler 1,8 100 mg/m ² PO, günler 1-14	her 6 haftada/8 siklus
CCNU Vinkristin Sisplatin	75 mg/m ² PO, gün 1 1.5 mg/m ² IV, günler 1,8,14 75 mg/m ² IV, gün 1, 6 saat	her 6 haftada/8 siklus
Temozolamid Temozolamid	90 mg/m ² /gün PO, 42 gün 200 mg/m ² /gün PO, 5 gün	radasyon terapisi sırasında radyoterapi sonrasında her 4 haftada/ 10 siklus
Vincristin Siklofosfamid Sisplatin Etoposid	0,065 mg/kg IV, günler 1, 8, 29, 36 65 mg/kg IV, günler 1, 29 4 mg/kg IV, gün 57, 6 saat inf 6.5 mg/kg IV, günler 59, 60,1 saat inf	her 12 haftada/4 siklus 24-36 aylık çocuklarda; 24 aydan küçük çocuklarda 8 siklus

2.6. PEDIATRİK BEYİN TÜMÖRLERİNİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLAMASI

Gliom kelimesi benign ya da malign olmasına bakılmaksızın tümörün glial dokudan orjin aldığını gösterir ve SSS'nin her yerinde bulunabilir. Çocukluk çağı SSS tümörlerinin ana kategorileri Tablo 2.4'de verilmiştir.

SSS deki glial hücreler:

1. Astrositler: SSS nin her yerinde bulunur. Destek ve düzenleyici fonksiyonları vardır.
2. Ependimal hücreler: Ventrikülleri döşeyen hücrelerdir.
3. Oligodendrositler: Gri-beyaz bileşkede bulunan, miyelin sentezleyen hücrelerdir.

Tablo 2.4. Çocukluk Çağı SSS Tümörlerinin Ana Kategorileri (1)

+ Glial Orjinli Tümörler
0 Astrositom & Diğer Gliomlar
- Düşük Grade'li
-Yüksek Grade'li
0 Ependimomlar
+ Embriyonal Tümörler
0 Medüloblastom
0 SSS Primitif Nöro-ektodermal Tümör
0 Atipik Teratoid Rabdoid Tümör
+ Koroid Pleksus Tümörleri
0 Papillom
0 Karsinom
+ Germ Hücreli Tümörler
0 Germinom
0 Non-germinomatoz Germ Hücreli Tümörler
+ Kraniofarenjiomlar

2.6.1. Astrositomlar

2.6.1.1. Düşük Grade'li Astrositomlar

WHO grade I ve II astrositomlara denir. Çocukluk çağında yaygın olarak görülür. SSS'nin her yerinde bulunabilirken çocuklarda sıklıkla posterior fossa kaynaklıdır (43). Histolojik olarak en yaygın subtipi 'juvenil pilositik astrositom' (JPA), WHO grade I dir. Çocukluk çağı beyin tümörlerinin yaklaşık %20 sini oluşturur (CBRTUS-2011). WHO grade II tümörler, 'fibriller astrositom' olarak tanımlanır ve JPA'dan daha az sıklıkla görülür. Düşük grade'li astrositomların çoğunlukla kaynaklandığı lokalizasyona bağlı olarak (infratentoryal bölge) tipik klinik prezentasyonu ataksi, kusma ve baş ağrısıdır. Düşük grade'li tümörler çok yavaş büyüdükleri için çocukların yakınmaları aylarca hatta yıllarca sürebilir. Hafif ve yavaş ilerleyen semptomları beyin tümörü lehine yorumlamak zor olduğu için tanı gözden kaçabilir (1).

Çocukluk çağında diğer yaygın yerleşim yeri optik yolaktır, buradaki tümörler klinik olarak proptosis ve görme alan defektleri ile prezente olurlar. Nörofibromatozis-1 tanısı alan çocuklarda optik yolak gliomu gelişebileceği için bu hastalar oftalmoloji bölümünce düzenli olarak izlenmelidirler (1).

MRG'de JPA lar genellikle düzenli sınırlı ve TII de parlak görünürler. Kistik komponentleri genellikle vardır. Flair'de tümör dokusunu çevreleyen çok küçük ödem alanı izlenebilir (1).

2.6.1.1.1. Tedavi

Cerrahi: Düşük grade'li astrositomlar BOS'a yayılma eğiliminde değildirler. JPA'lar iyi sınırlı ve cerrahi ulaşılabilir lokalizasyonda iseler eksize edilmeleri tam kür sağlayabilir. Optik yolak gliomları hastanın görme alanını bozmadan rezeke edilemez; hatta bu alandan biyopsi almak dahi risklidir. Bu nedenle bazı optik yolak gliomları radyolojik olarak tanı alır (1).

Radyoterapi: Düşük grade'li astrositomlarda çoğu çocukta radyoterapi olabildiğince ertelenir. Bu tümörlerin çoğu radyoterapiye cevap vermelerine rağmen, radyoterapinin uzun dönem yan etkileri göz önünde tutulduğunda başlangıç tedavisi olarak zaten mükemmel sağ kalım süreleri olan hastalara radyasyon vermek zor bir karardır. Daha büyük çocuklarda radyasyon daha iyi tolere edilir ve rezeke edilemeyen, büyüyen tümörlere oldukça etkilidir (1).

Kemoterapi: Düşük grade'li astrositomlarda cerrahi rezeksiyon tedavinin çok büyük kısmını oluşturduğu için kemoterapi her zaman gerekli değildir. Bununla beraber radyasyonun yan etkilerinden sakınmak için birçok klinik denemede kemoterapinin tümörü stabilize ettiği ya da küçülttüğü gösterilmiştir (37, 44). Progresif, rezeke edilemeyen düşük gradeli astrositomların çoğunda en azından bir yıl kemoterapi uygulanmakla birlikte, bu hastalar tekrar sıklıkla tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar (45).

2.6.1.1.2. Prognoz – Takip

Prognoz genellikle çok iyidir. Beş yıllık genel sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir (43). Total cerrahi rezeksiyon küratiftir ancak gross total rezeksiyondan sonra çocuklar bir kaç ay aralarla klinik ve MRG ile takip edilirler. Rekürrens gözlenmez ise MRG araları açılır ve daha sonraları yılda ya da iki yılda bir takibe gelirler. Rezidüsü olan çocuklar daha yakın takibe alınırlar; MRG, oftalmolojik takip, ventrikül boyutu, görme alanı değerlendirmesi yapılır. Bu takip, tedavinin zamanını ya da yeniden tedaviye başlama kararının alınmasında rol oynar.

Düşük grade'li astrositomlar lokal rekürrense yatkındırlar bu nedenle takip görüntülemelerde özellikle lezyonun kaynaklandığı primer bölgeye odaklanılmalıdır. Optik yolak gliomu olan hastalarda görme değerlendirmesi takibin anahtar bölümünü oluşturur ve sıklıkla önemli değişiklikleri saptamada MRG'den daha kullanışlıdır (1).

2.6.1.2. Yüksek Grade'li Astrositomlar

WHO grade III veya IV astrositomlardır. Erişkinlerde en fazla görülen primer beyin tümörü iken çocuklarda %10 - %20 arasında görülür (CBTRUS-2011). SSS'nin her yerinde bulunabilir. Doğası gereği bu tümörler daha infiltratif, büyüme hızı daha agresif, tedaviden sonra sıklıkla tekrarlama eğilimi gösteren tümörlerdir. Histolojik olarak WHO grade III astrositomlar, 'anaplastik astrositom'; WHO grade IV astrositomlar, 'glioblastome multiforme' olarak tanımlanır (1).

Çocukların şikâyetleri başvurudan kısa bir süre önce başlar. Prezantasyon tümörün lokalizasyonuna ve genellikle direkt invazyonuna veya basısına bağlı olarak nörolojik defisitler şeklindedir; nöbet, kafa sinir çifti paralizileri, hemiparezi gibi (1).

MRG’de tipik olarak heterojen görünümlü, çevresi düzensiz; flair’de etrafında önemli derecede ödem vardır. Tümör kitle etkisi yaparak çevre dokuları basılır ya da çevre dokuların yerlerini değiştirir (1).

Yüksek grade’li astrositomlar primer tek lokalizasyona yerleşmeye eğilimli iken SSS’ye tipik olarak yayılmaz. Bazen beynin çeşitli yerlerinde diffüz yayılım paterni gösterir; radyolojik olarak bu görünüme ‘gliomatozis serebri’ denir ve diffüz yayılımından dolayı cerrahi rezeksiyona uygun değildir (1).

Astrositomlar ponda yerleştiğinde ‘diffüz intrinsik pons gliomu’ (DİPG) olarak tanımlanır; bunlar genellikle yüksek grade’li tümörler gibi davranır. DİPG, tüm pediatrik beyin tümörlerinin %10 unu oluşturur. DİPG, önemli nörolojik bozukluğa yol açar ve progresif kafa sinir çifti defisitleri açısından tipik olarak kısa bir öykü verir. DİPG’lere sadece radyolojik tanı konulur ve biyopsi yapmaktan kaçınılır. DİPG’lerin T1 MRG’de hipointens; T2’de hiperintens klasik görüntüsü vardır (21).

2.6.1.2.1. Tedavi

Cerrahi: Yüksek grade’li astrositomların çoğunda cerrahinin rolü vardır (46); ancak grade’i yükseldikçe tümörün çevre dokulara invazyonu artacağı için

pratik olarak önemli miktarda normal beyin dokusunu rezeke etmeden sadece tümörü rezeke etmek imkânsızdır. Bu durumda sadece biyopsi alınabilir ya da debulking cerrahi uygulanabilir. Talamus ve pons bölgesine genişletilmiş cerrahi uygulanması uygun değildir. Diffüz pons gliomları için cerrahi küratif değildir ve ponsa lokalize tümörlerden tanı için biyopsi almaya gerek yoktur. Bununla beraber bazı onkoloji merkezleri diffüz pons tümörlerinden tümörün biyolojik karakterini daha iyi anlamak ve tedaviyi biçimlendirmek için biyopsi almayı tercih etmektedirler (47, 48).

Radyasyon: Radyoterapi çoğu yüksek grade’li astrositomda etkilidir ve sağ kalımı uzatır (49, 50). Maksimal cerrahiden sonra yüksek doz fokal radyoterapi yüksek grade’li astrositomlarda bilinen en iyi stratejidir. Tümörün BOS a yayılma eğilimi olmadığı için kraniospinal radyasyona gerek yoktur.

Kemoterapi: Tarihsel olarak bakıldığında yüksek grade’li astrositomlarda kemoterapi tedavide önemli rol oynamamıştır (51). Bununla beraber çocuklarda halen standart tedavinin bir parçası olmamasına rağmen kemoterapi ajanları ile yapılan umut verici çalışmalar gösterilmiştir (42, 52, 53). Günümüzde erişkinlerde kullanılan temozolamidin, SSS’ye iyi penetre olduğu gösterilmiştir (54, 55). Sonraki çalışmalar DNA’nın promoter bölgesinin metilasyonunun gen differansiyasyonunda tamir edici olduğunu göstermiştir ki bu hastalar temazolamid tedavisine daha iyi yanıt vermişlerdir (56). Metilasyonda, DNA tamir gen promoter bölgesi “kapanır” ve böylece metilguanin metiltransferaz adlı proteinin transkripsiyonu baskılanır. Örnek olarak modifiye epigenetik

metilasyonda tümör hücreleri, temazolamid gibi tedavide kullanılan ilaçlara daha az direnç gösterirler. Erişkinlerde umut verici bu klinik veriler henüz çocuklar için oluşturulmamıştır (51).

2.6.1.2.2. Prognoz – Takip

Yüksek grade’li astrositomların genellikle prognozları çok kötüdür. Agresif cerrahi ve radyasyona rağmen hastaların yarısı tanı konduktan sonra iki yıl yaşarlar. Uzun dönem sağ kalım oranları çok düşüktür (57). Anaplastik astrositumlu hastaların sağ kalımları glioblastom multiformeli hastaların sağ kalımlarından uzun değildir. DİPG’li hastaların uzun dönem sağ kalımları henüz duyulmamıştır. Hastalar tedaviden sonra dikkatli bir şekilde MRG taramaları ile yakın takibe alınmalı, hastalıkları rekürrens ettiğinde faz I ya da faz II klinik çalışmalarına katılmaları önerilmeli ve hastalar uygun şekilde palyatif destek ünitelerine alınmalıdırlar (1).

2.6.2. Ependimom

Ependimomlar çocukluk çağı SSS tümörlerinin yaklaşık %6 sını oluşturur (CBTRUS- 2011). Tümör ependimal hücrelerin döşediği ventriküllerden, çoğunlukla 4. ventrikülden kaynaklanır.

Mikroskopik olarak ‘klasik’ ependimom paterni WHO grade II, anaplastik çeşidi WHO grade III olarak tanımlanır. Spinalden kaynaklanan miksopapiller ependimom, WHO grade I olarak sınıflandırılır (58).

4. ventrikül lokalizasyonlu ependimomlar, obstrüktif hidrosefali, kafa sinir çifti nöropatileri ve serebellar bulgular ile prezente olur.

Ependimomlar tipik olarak tek odaklı hastalık olarak ortaya çıkarken %10'lara varan vakalarda (59), spinal ve çok nadir SSS dışına yayılım gösterir. Bu nedenle tanı çalışmaları spinal MRG ve BOS örneklemesini de içermelidir (60).

2.6.2.1. Tedavi

Cerrahi: Pediatrik ependimomlarda total cerrahi rezeksiyonun yararları gösterilmiştir, bu nedenle tedavinin ilk basamağı olabildiğince tümörü gross total rezeke etmek olmalıdır. Genişletilmiş cerrahinin, sağ kalım üzerinde önemli etkisinin olduğuna inanılır ve operasyondan sonra rezidü doku saptandığında tekrar rezeksiyon gözden geçirilir (61, 62).

Radyasyon: Total rezeksiyondan sonra bile, rezeksiyon kavitesine cerrahiden sonra radyasyon vermek sağ kalımı destekler (63). Uzak metastazlar (spinal MRG'de hastalık ve BOS'da tümör hücrelerinin varlığı gibi) saptanmadıkça yüksek doz radyasyon lokal olarak verilir. Sadece klasik histopatolojik patern gösteren supratentoryal kaynaklı ependimomlarda radyasyon, (sınırlı yakın takipli hasta verilerine dayanarak) hastaları yakın takip etmek koşuluyla istisna tutulabilir (62, 64).

Kemoterapi: Ependimomlar çok kemosensitif tümörler değildir. Bu çocukların prognozları neredeyse tamamen cerrahi total rezeksiyonun yapılabilme

başarısına bağlı olduğu için, kemoterapi rezidü tümör dokularında ya da tümörü second-look cerrahiden önce küçültmek için verilir. Bu tedavi geçmişte başarı ile yapılırken (65), günümüz klinik denemeleri, rekürrensi önlemek için radyasyon sonrası kemoterapi üzerinde çalışmaktadır.

2.6.2.2. Prognoz – Takip

Gross total rezeksiyondan sonra fokal radyasyon alan ependimomlu çocukların prognozu iyidir. Yaklaşık beş yıllık sağ kalım oranı %80 civarındadır. Gross total cerrahi başarılammamış hastalarda beş yıllık sağ kalım dramatik olarak kötüleşir ve çoğu çalışmada bu oran %20 -%30 arasında belirtilmiştir. Bu nedenle tümörün rezeke edilebilmesi için ulaşılabilirliği ve deneyimli cerrahın varlığı sağ kalım şansını belirler. Geç rekürrenslerin olabilmesi nedeniyle ependimomlu hastalar uzun yıllar takibe ihtiyaç duyarlar. Ulaşılabilir lokalizasyonda yeniden büyüyen tümörlere sıklıkla tekrar cerrahi rezeksiyon yapılır ve bu sıklıkla sağ kalımı aylar ya da yıllarca uzatabilir (66).

2.6.3. Embriyonal Tümörler

Embriyonal tümörler (bazen nöronal tümörler olarak da tanımlanır) çocukluk çağı malign tümörleri içinde en geniş yer kaplayan, beyin veya spinal kanalın herhangi bir yerinden kaynaklanabilen tümörlerdir. Sıklıkla “primitif nöro-ektodermal tümör” kategorisi altında çok sayıda tümör içerirken; “periferik nöro-ektodermal tümör” ise ekstrakranial sarkomlara (Ewing sarkom gibi) yapılan tanımlamadır.

Embriyonal tümörler genellikle lokalizasyonlarına göre sınıflandırılır; posterior fossada yer alanlara medülloblastom; pineal bölgede yer alanlara pineablastom; bunların dışındaki lokalizasyonlarda bulunanlara “santral sinir sistemi PNET” tanısı konur. Bu grup ile ilişkilendirilmiş yeni bir tanımlama daha vardır: “atipik teratoid rabdoid tümör” (ATRT). Bu tümör kromozom 22 mutasyonu taşıyarak diğer tümörlerden ayrılır (67). ATRT, SSS’nin herhangi bir yerinden kaynaklanabilir. Genellikle küçük çocuklarda meydana gelmesi ve diğer embriyonal tümörlerden daha kötü prognoza sahip olmasıyla bilinir (68).

Medülloblastom çocukluk çağı embriyonal tümörler içinde en yaygın görülen tümördür. Mikroskopik görüntüsüne göre birçok alt tipleri vardır; klasik, nodüler/desmoplastik, büyük hücreli/anaplastik gibi (58). Bu subtipler prognozu belirler ve tedavi seçiminde yol göstericidir.

Embriyonal tümörlerde günümüzdeki tedavi risk grubuna göre belirlenir. Medülloblastomda “standart risk”; klasik histoloji, başarılı gross total rezeksiyon (MRG’de $<1.5 \text{ cm}^2$ rezidü doku), spinal MRG’de metastaz veya BOS örneğinde malign hücre olmaması olarak tanımlanır (69). Diğer bütün hastalar yüksek risk olarak belirlenir. Hastaların yaşı, küçük çocuklarda kraniospinal radyasyonun zararlı etkisi göz önünde tutulduğunda tedavi seçiminde önemli rol oynar. Tümörün lokalizasyonu da tedavi seçiminde kritik oluşturur. Pineal bölge PNET tümörleri diğer lokalizasyondaki tümörlere göre daha kötü prognoz gösterir (70, 71).

Embriyonal tümörlerin önemli bir kısmı metastatik hastalık ile prezente olabilirler. Bu nedenle bütün hastalara spinal MRG çekilmeli ve cerrahiden iki hafta sonra lumbar ponksiyon yapılmalıdır. Beyin ve spinal kanal dışındaki metastazlar çok nadirdir. Ekstrakranial metastazı gösteren herhangi bir işarete diğer araştırma tetkikleri ve hastanın kemik iliği aspirasyonu yapılmalıdır (1).

2.6.3.1. Tedavi

Cerrahi: Bütün embriyonal tümörlerde cerrahi tedavi hayati rol oynamaktadır. Tümörler genellikle kemoterapiye ve radyasyona cevap verdiği için nörolojik fonksiyonları korumak amacıyla agresif cerrahiden kaçınılmalı, tümörler en fazla gross total rezeke edilmelidir (1).

Radyasyon: Embriyonal tümörlerde radyasyon tedavisi, tedavinin anahtar parçalarından biri olarak kullanılmaktadır (72). SSS boyunca metastaz varlığında kraniospinal aks boyunca radyasyon vermek maksimum kür sağlar ve uzak rekürrensleri önler. Adjuvant kemoterapi kullanarak radyasyon dozunun güvenli olarak azaltılabileceği, benzer sağ kalım oranları gösteren çalışmalarla mümkün görünmektedir (1, 38).

Kemoterapi: Embriyonal tümörler değişik derecelerde kemoterapiye cevap verirler ve radyasyon sonrası kemoterapi ise sağ kalımı destekler (38). Geleneksel sitotoksik kemoterapi; vincristin, etoposid, alkilleyici ajanlar, platinum ajanları gibi. Tedavilerden önce ilaçların sitotoksitelerinden kaynaklanan zararları tespit edebilmek için işitme testi ve böbrek fonksiyonlarının bazal işlev değerleri öğrenilmelidir (1). Radyasyon ihtiyacından kaçınmak ya da radyasyon

tedavisini ertelemek için küçük hastalarda yoğunlaştırılmış kemoterapi protokolleri üzerinde çalışılmıştır (73, 74). Sağ kalım oranları radyasyon alanlar kadar iyi olmasa da amaç radyasyonun nörokognitif yan etkilerini sınırlandırabilmek için kabul edilebilir kür oranı sağlamaktır (29, 75).

2.6.3.2. Prognoz – Takip

Çocukluk çağı embriyonal tümörlerinde sıklıkla kür sağlanabilir. Örneğin; standart risk medullablastomda beş yıllık sağ kalım oranı gross total rezeksiyon + radyasyon + kemoterapiden sonra %80 civarındadır (75). Posterior fossa dışındaki pineablastom ve SSS PNET leri genellikle medullablastomdan daha kötü prognoz gösterir. Günümüzde bu tümörler daha yoğun protokollerle (yüksek doz radyasyon + kemoterapi) tedavi edilirler. ATRT standart tedaviye karşın kötü prognoz gösterirken yoğun sarkom temelli tedavi yaklaşımları bazı sağ kalım oranlarını iyileştirmiştir (76). Hastaların takibinde düzenli aralıklarla beyin-spinal MRG'leri çekilmelidir; embriyonal tümörler başlangıçtaki tümör yatağı dışında herhangi bir lokalizasyonda da tekrarlayabilir (1).

2.6.4. Koroid Pleksus Tümörleri

Koroid pleksus tümörleri SSS tümörleri içinde nadir görülen bir gruptur, daha çok iki yaş altındaki çocuklarda görülür (%2 civarında) (CBTRUS-2011). Normal koroid pleksus dokusu BOS üretiminde ve reabsorbsiyonunda görev alır. Koroid pleksus tümörleri primer olarak lateral ventrikül ve 4. ventrikülde lokalizedir. Koroid pleksus papillomu WHO grade I; koroid pleksus karsinomu WHO grade III olarak tanımlanır. Bu tanımlama çok önemlidir; çünkü koroid

pleksus tümörlerinin prognozları ve tedavi planları çok farklıdır. Atipik koroid pleksus papillomu, WHO grade II olarak sınıflandırılan bir ara grup daha tanımlanmıştır; bu grup WHO grade I papillomu görülen çocuklardan daha küçük çocuklarda görülür ve biraz daha agresif seyirlidir (77).

Klinik olarak artmış baş çevresi ile pulsatil fontaneli olan, huzursuz, nöbet geçiren, kusan, letarjik çocuklardır. Metastatik hastalık, özellikle koroid pleksus karsinomlarında, tanı anında nadir değildir. Kafa süturlarının füzyon olmaması ve fontanellerin açık olması nedeniyle bu tümörler süt çocuklarında başvuru sırasında son derece büyümüş olabilirler (1).

Koroid pleksus karsinomları ile Li Fraumeni sendromu arasında ilişki gösterilmiştir (78). Bu nadir bir durum olsa da koroid pleksus tümörü tanısı almış her yeni vakanın detaylı aile öyküsü alınmalı ve kanser yönünden genetik taramaları yapılmalıdır (1).

2.6.4.1. Tedavi

Cerrahi: Koroid pleksus tümörlerinde cerrahinin önemli bir yeri vardır. Düşük grade'li koroid pleksus papillomları için cerrahi rezeksiyon/debulking ihtiyaç duyulan tek tedavi olabilir. Daha agresif olan koroid pleksus karsinomlarına gross total rezeksiyon ve adjuvant kemoterapi veya radyasyon uygulanması en iyi tedavi seçeneğidir.

Radyasyon: Koroid pleksus karsinomlarında cerrahi sonrası radyasyon uygulanması sağ kalımı iyileştirir (79). Ancak iki yaş civarında radyasyon

tedavisine başvurmak uzun dönem yan etkiler göz önünde tutulduğunda zor bir karardır.

Koroid pleksus karsinomları metastaza yatkın olduğu için radyasyon onkologları kraniospinal radyasyonu tedavi planı içine almayı gözden geçirmelidirler. Bu tedavi kür için daha iyi bir şans sağlasa da uzun dönem yan etkileri daha ciddidir.

Kemoterapi: Koroid pleksus papillomlarına primer yaklaşım cerrahidir ve genellikle adjuvant kemoterapiye ihtiyaç duyulmaz. Koroid pleksus karsinomlarında ise cerrahi sonrası uygulanan kemoterapi sağ kalım oranlarını iyileştirir (80). Yoğun kemoterapi protokolleri, radyasyondan kaçınmak ve radyasyon tedavisini ertelemek için de kullanılır. Birçok çalışma bu iki tedavinin birlikte kullanılmasının demonstratif yararlarını göstermiş olsa da küçük yaş hastalarda sadece kemoterapi yaklaşımı uygulanır (81).

2.6.4.2. Prognoz - Takip

Hastalar üç dört ay ara ile beş yıl boyunca MRG ile takip edilir. Koroid pleksus papillomlarının cerrahiden sonraki prognozları mükemmel görünse de çok nadir malign transformasyon (82) vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle bu hastalar da rutin MRG ile takiplere alınmalıdır.

2.6.5. Germ Hücreli Tümörler

Primer SSS germ hücreli tümörler çocuklarda genellikle 6–14 yaş arasında görülür. Bunun nedeni tam olarak anlaşılamasa da Asya'da (özellikle Japonya'da)

germ hücreli tümörlerin yüksek insidansı coğrafya ve ırk etkeninin predispozan faktör olarak rol oynadığını düşündürür. Bu tümörlerin embriyogenez sırasında primer gonadal kabartıdan göç eden ve sonrasında malign transformasyon gösteren hücrelerden köken aldığı düşünülür (1).

Germ hücreli tümörler (GHT); germinomlar ve non-germinomatoz germ hücreli tümörler olmak üzere iki alt tipe ayrılarak sınıflandırılır. Saf germinomlar daha yaygın görülür ve tüm GHT'nin 2/3 ünü oluşturur. Non-germinomatoz germ hücreli tümörler ise daha heterojen bir grup olmakla birlikte; başta embriyonal yolk salk tümörü, koryokarsinom, endodermal sinüs tümörü ve malign teratom olmak üzere birçok alt sınıfa ayrılır (1).

Germ hücreli tümörler beynin orta hattında ve çoğunlukla suprasellar bölge ya da pineal bölgede prezente olur. GHT in büyüme hızı değişmekle birlikte semptomlar tanı konmadan aylar önce görülür. Orta hat lezyonları; görme bozuklukları, hidrosefali, endokrinopatiler, kişilik değişiklikleri, uyku patern bozuklukları, dramatik kilo değişiklikleri, okul başarısında azalma, baş ağrısı ya da nöbetle ortaya çıkabilir. Pineal bölge lezyonları olan hastalar klinik olarak Parinaud sendromu ile başvurabilirler (1).

Germ hücreli tümörler laboratuvar testleri ile potansiyel olarak tanı alabilen tek primer SSS tümörüdür. Orta hat SSS lezyonlarında, tanı değerlendirmesinde serum ve BOS örneklerinden alfa-feto protein ve Beta-HCG gibi tümör belirteçleri bakılabilir. Süt çocukları ve gebe adolasanlar dışında bu proteinler normalde çocuklarda bulunmaz. Bu tümör belirteçleri belirgin biçimde daha çok

non-germinomatoz GHT’lerde yükselirken saf germinomlarda normal veya düşük seviyelerde olabilir (1).

MRG da GHT’ler heterojen bir görüntü oluşturur. T2’de daha çok parlak, kontrast tutan, sınırları belirgin ve genellikle kistik komponenti olmayan şekilde görülür (83).

Germ hücreli tümörler lokal olarak ya da BOS ile yayılabilir. Tanı anında spinal metastazlar saptanabilir. Bu nedenle spinal MRG ve lumbal ponksiyon tanı çalışmalarında yer almalıdır. Ekstrakranial hastalığın semptomlarından şüphelenilen durumlarda, bu değerlendirme göğüs, abdomen ve pelvik bölgeyi de kapsamalıdır (1).

2.6.5.1. Tedavi

Cerrahi: GHT’ler tanı çalışmalarında laboratuvar testlerinin başarılı bir şekilde kullanılmasıyla cerrahiye ihtiyaç duymayan birkaç SSS tümöründen birini oluşturur. GHT ler sıklıkla tanısal biyopsi için elverişlidir. Obstrüktif hidrosefali ile gelen hastalarda ise debulking ve BOS by-pass’ını sağlayacak teknikler kullanılabilir (1).

Radyasyon: GHT ler radyasyona çok hassas olmaları nedeniyle tedavi planında radyoterapi kritik öneme sahip olmuştur. Tanı alan bazı hastalarda radyoterapi kür sağlamıştır. Ancak amaç çocukların radyasyon ile temasını engellemek veya azaltmak olunca, kemoterapi tedavi protokollerinin genellikle önemli bir parçası olmuştur (84).

Kemoterapi: Çoğu GHT’de kemoterapi başarılı bir tedavi biçimidir (85). Protokoller esas olarak platin temelli rejimler ile siklofosfamid ve etoposid gibi ilaçları içerir (1).

2.6.5.2. Prognoz – Takip

Radyoterapiye ve kemoterapiye iyi cevap vermesi nedeniyle GHT’nin kür oranı oldukça yüksektir. Germinomların sağ kalım oranı %90 iken daha yoğun tedavi verilmesine rağmen non-germinomatoz germ hücreli tümörlerin sağ kalım oranı %60 - %70 civarındadır (84).

Takibinde ilk zamanlarda düzenli aralıklarla her üç veya dört ayda bir kraniospinal MRG çekilir sonrasında genişleyen aralıklarla görüntüleme yapılır. Erken rekürrensleri saptamada serum ve gerekirse BOS örneklerinde tümör belirteçlerini takip etmek çok kullanışlıdır.

2.6.6. Kraniofarenjiomlar

Kraniofarenjiomalar WHO grade I sınıfında yer almalarına rağmen bulundukları lokalizasyona bağlı olarak morbidite ve uzun dönem komplikasyonlara neden olur. Çoğunlukla lokalizasyonları suprasellar bölgedir. Bu tümörler kaçınılmaz olarak hipotalamik-pituiter aksa zarar vererek geniş spektrumlu endokrinopatilere neden olabilir. Hastalar; büyüme bozukluğu, görme bozuklukları, görme kaybı, adrenal kriz, baş ağrısı, nöbetle prezente olabilirler.

Görüntülemeye, bazı solid komponentler içeren, multikistik genişleyen kitle görünümü saptanır. Sıklıkla tümörde kalsifiye alanlar bulunduğu için BT

görüntüleme kraniofarenjiomları diğer beyin tümörlerinden ayırmada daha yararlıdır.

Tanı çalışmalarında kraniofarenjiomların BOS'a yayılma eğilimi olmadığı için rutin spinal görüntüleme veya BOS örneklemesine gerek yoktur (1).

2.6.6.1. Tedavi

Cerrahi: Kraniofarenjiomlar esas olarak cerrahi hastalık gibi kabul edilir. Total cerrahi rezeksiyon teorik olarak küratif bilinse de nadir olarak çevre beyin dokularına yapışık olabilir; bu tümörlerde remisyonu sağlamak için çoklu cerrahi destek gerekebilir (1).

Radyasyon: Rezeke edilemeyen kraniofarenjiomlarda rekürrensleri önlemek için radyoterapi önemli bir rol oynayabilir. Bununla beraber hedef alanda çok kritik yapılar bulunduğu için radyasyon ertelenmeli veya çok küçük çocuklarda verilmemelidir. Modern tekniklerle (konformal radyasyon ya da proton demetler gibi) yan etkiler ve skar dokusu minimize edilebilir (86).

Kemoterapi: Kraniofarenjiomları stabilize etmede kemoterapi minimal rol oynar. Kraniofarenjiomlar benign tümör karakterinde olduğu için yüksek doz kemoterapinin yararı gösterilememiştir; tümörün kistik komponentinin varlığı sistemik kemoterapi verilmesini de sınırlandırır. Bazı çalışmalar kemoterapiyi direkt kistin içine enjekte etmeyi önerir (87). Ancak bu yöntem multiloküle kistlerde zorluk ve kemoterapotik ajanların çevre beyin dokusuna sızması gibi riskler oluşturur (88).

2.6.6.2. Prognoz – Takip

Tümör kistleri cerrahi olarak drene edilse ve kist duvarları kaldırılrsa bile kraniofarenjiomlarda tekrar büyüme yaygın olduğu için bu tümörlerde çoklu cerrahi girişime ihtiyaç duyulur. Tümörün, cerrahinin ve radyoterapinin yan etkileri hastalar üzerinde hipotalamik disfonksiyon ve panhipopituarizm gibi ağır yan etkiler bırakır (89). Hastalar MRG ile takip edilirler. Kist / kistlerde tekrar sıvı birikimine bağlı olarak semptomlar sık tekrarlayabilir (90).

2.7. PEDIATRİK NÖRO-ONKOLOJİDE GEÇ YAN ETKİLER

2.7.1. Geç Etkiler – Tümör

Büyüyen beyin tümörü çevre dokulara bası oluşturur. Rezeke edilemeyen lokalizasyonlardaki (beyin sapı, talamus gibi) tümörler yavaş büyümelerine rağmen önemli motor ve nörolojik disfonksiyona neden olur.

Hidrosefali; kognitif fonksiyonlarda bozulma ve görme kaybı gibi uzun dönem morbidite açısından risk faktörü oluşturur (1).

2.7.2. Geç Etkiler – Cerrahi

Cerrahiye bağlı yan etkiler; esas olarak agresif cerrahinin yapıldığı (ependimom gibi) beyin tümörlerinde görülür. Posterior Fossa Mutism Sendromu; posterior fossa kitle rezeksiyonlarından sonra ortaya çıkan bir durumdur. Risk faktörleri iyi anlaşılamasa da rezeksiyona giden medülloblastomlu hastaların %10

- %20 sinde görülür. Operasyondan hemen kısa bir süre sonra hastalar konuşamaz, kendilerini ifade edemezler, hipotonik hale gelirler. Uzun dönem etkilere bakıldığında bu hastalar yavaş kararlı iyileşme gösterebilirler de çoğu hastalar ölçülebilir derecede nöro-kognitif bozulmadan etkilenirler (1).

2.7.3. Geç Etkiler – Radyasyon

Gelişmekte olan beyin üzerindeki iyonize radyasyonun etkisi iyi tanımlanmıştır. Etkinin ciddiyeti hastanın yaşına bağlıdır. Küçük çocuklarda verilen tam doz radyasyon, muhtemelen hastayı mental retardasyona ve hastanın hayat boyu destekle yaşamasına yol açar. Küçük bir çocukta zekânın 20–30 puan düşmesine neden olur ki bu durum çocukta önemli derecede öğrenme güçlüğü oluşturur. Moya- Moya sendromu, radyasyonla ilişkilendirilmiş bir çeşit vaskülopati olarak tanımlanır. Hipotalamik-pituiter aks radyasyona çok duyarlıdır; bu nedenle bu hastalarda endokrinopatiler meydana gelebilir. Radyasyona maruz kalan saç, deri ve beyin dokusunda skar dokusu gelişir. İç kulak radyasyona duyarlı olması nedeniyle tedavi sonrası işitme kaybı meydana gelebilir. Radyoterapi sırasında gözler korunsa dahi tekrarlayan dozlar ileride katarakt gelişimine neden olabilir. Tiroid glandı radyasyona çok duyarlı olması nedeniyle kraniospinal bölgeye radyasyon alan hastalarda ileride sekonder hipotiroidi gelişebilir. Kraniospinal bölgeye radyasyonun göğüs ve abdomendeki organlara toksik etkisi nedeniyle pulmoner fibrozis, kardiyotoksikite gelişebilir. Radyasyon, radyasyon-bağımlı tümörlerin ortaya çıkmasında risk faktörü oluşturur (menenjiom, yüksek gradeli gliom gibi) (1).

2.7.4. Geç Etkiler – Kemoterapi

Etoposid/siklofosfamid ile tedavi ile ilgili lösemi; siklofosfamid ile doz bağımlı fertilite ve erken menoz; platinum içeren ilaçlar ile sensorinöral işitme kaybı/böbrek hasarı; vinkristin /sisplatin ile periferel nöropati; antrasiklin grubu ilaçlar ile kardiotoksisite en sık görülen yan etkilerdir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

G.Ü.T.F. Pediatri Onkoloji bilim dalı tarafından 1992-2012 yılları arasında histopatolojik olarak beyin tümörü tanısı ile izlenen 189 olgu geriye dönük incelendi. Olguların histopatolojik subtiplerinin belirlenmesi ‘ World Health Organization’ (WHO) sınıflamasına göre yapıldı.

Olguların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş), başvuru şikayetleri (baş ağrısı, bulantı- kusma, şaşılık, çift görme, çok su içme, çok idrara çıkma, boy kısalığı, görme alanında bozukluk, laterale bakış kısıtlılığı, ağız kenarında çekme, gözünü kapatamama, iştme sorunu, yutma sorunu, lokmaları çeviremememe, elde titreme, konuşma bozukluğu, yürüme denge sorunu, gözlerinde titreme, tek ekstremitede kuvvet kaybı, vücudun yarısında kuvvet kaybı, halsizlik, davranış bozukluğu, nöbet), etiyolojik nedenler (ailede kanser, irradyasyon), şikayetlerin ilk ortaya çıktığı süre ile tanı konan süre arasındaki zaman dilimi, eşlik eden sendromlar (Nörofibromatozis1/2,Tüberoskleroz, Turcot sendromu, Li Fraumeni sendromu), bulgular (papil ödemi varlığı, kafa sinir çifti bulguları, serebellar bozukluk bulguları, hemipleji bulguları, parapleji bulguları, babinski varlığı, alt ekstremitede DTR durumu), tanı yöntemleri (BOS sitoloji, BOS ta malign hücre varlığı, kranial-BT, kranial-spinalMR, MRspect, PET/BT), histopatolojik tanı - grade (WHO grade I-IV, glial/nonglial tümörler), tümörün yerleşimi (supratentoryal / infratentoryal), verilen tedavi yöntemleri (kemoterapi / radyoterapi / cerrahi (total cerrahi: tümörün tamamen çıkarılması; gross total cerrahi: tümörün >%90'ının çıkarılması; subtotal cerrahi: tümörün %90-%50

arasında çıkarılması; parsiyel cerrahi: tümörün %50'sinden az miktarının çıkarılması; biyopsi: histopatolojik olarak tümörü tanımlayabilecek kadar doku parçasının çıkarılması), radyasyon verilmiş ise yeri – zamanı - süresi, rekürrenslerin varlığı ve süresi, eksitus varlığı ve sebebi (progresyon, sepsis, diğer nedenler), olguların son dönem durumları (hastalıklı terk, hastalıksız terk, remisyonda terk, remisyonda takip, hastalıklı takip, hastalıksız takip, eksitus, dış merkeze sevk, erişkin onkoloji bölümüne sevk), takip süreleri, genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranları araştırıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 Windows programı kullanıldı. Analize 189 hasta dâhil edildi. Kategorik değişkenler için sayı tabloları, sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) sunuldu. Kategorik gruplarda sağ kalım analizinde Ki-Kare Test istatistiği kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0.05'den küçük olması durumu kabul edildi.

4. BULGULAR

Olguların 87'si (%46) kız iken, 102'si (%54) erkek idi. Olgular ortalama izlem süresi 22,05 ay iken, en kısa izlem süresi 0,25 ay ve en uzun izlem süresi ise 207 ay idi. Olguların yakınmalarının başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre ortalama 5,6 ay (0,1 ay – 96 ay) idi. Tanı anında olguların 26'sı (%13,8) 24 ay ve altında iken, 43'ü (%22,8) 24–60 ay arasında, 63'ü (%33,3) 60-120 ay arasında ve 57'si (%30,2) ise 120 ay ve üzerinde idi. Yaş gruplarına göre tümörlerin cinslerinin dağılımı Tablo 4.1'de verilmiştir.

Olguların 43'ünde (%22,8) ailesinde kanser öyküsü bulunmakta iken, 146'sında (%77,2) ailesinde kanser öyküsü bulunmamakta idi. Olguların 183 ünde (%96,8) eşlik eden sendrom yok iken; 6'sında (%3,2) eşlik eden sendrom mevcuttu: İki hastada (%1,1) 11p15 delesyonu, 3 hastada (%1,6) Nörofibromatozis 1 ve bir hastada (%0,5) da ise Nörofibromatozis 2 bulunmakta idi. 11p15 delesyonu olan 2 olgu da histopatolojik olarak pilositik astrositom tanısı aldı; tümörün biri sella diğeri serebellar hemisfer yerleşimli idi. Nörofibromatozis-1 tanılı olgularda glioblastom multiforme, anaplastik astrositom ve düşük grade'li astrositom mevcuttu; her 3 olgu da serebral hemisfer yerleşimli idi. Nörofibromatozis–2 tanılı olguda tümör beyin sapı yerleşimliydi ve histopatolojik olarak astrositom tanısı aldı.

Başvuru sırasında olguların %45'inde baş ağrısı şikâyeti varken, %35,4'ünde bulantı- kusma, %28,6'sında yürüme-denge sorunu, %11,6'sında nöbet şikâyeti bulunmakta idi (Tablo 4.2). Başvuru sırasındaki fizik incelemede,

olguların %32,8'inde serebellar bozukluk, %19'unda babinski pozitifliği, %11,6'sında papil ödem, %9'unda hemipleji ve %3,2'sinde ise parapleji bulunmuştur (Tablo 4.3). Başvuru esnasında 189 olgudan 59'unda kraniyal sinir paralizileri saptanmış olup kranial sinir paralizileri Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tanı anında olguların %97,9'unda kranial BT, %98,9'unda kraniospinal MRG, %6,9'unda MR SPECT ve %1,6'sında ise PET yöntemi uygulanmıştır.

Tanıda olguların 68'inde (%36) BOS Sitolojisi çalışılmış iken, 121'inde (%64) çalışılmamıştır. BOS sitolojisi çalışılan olguların 5'inde (%7,4) malign hücre bulunmakta iken, 63'ünde (%92,6) malign hücre bulunmamakta idi.

Tanı anında olguların 26'sında (%13,8) metastaz tespit edilmiş iken, 163'ünde (%86,2) metastaz tespit edilmemiştir. Olguların 3'ünde (%11,5) metastaz kranial bölgede, 16' sında (%61,5) spinal bölgede ve 7'sinde (%26,9) kraniospinal bölgede gözlenmiştir.

Tablo 4.1. Yaş Gruplarına Göre Tümör Cinslerinin Dağılımı

Yaş	Histopatoloji	n	%
24 Ay ve Altı	Glial Originli Tümörler	16	64,0
	Embriyonal Tümörler	5	20,0
	Koroid Pleksus Tümörleri	3	12,0
	Diğer Tümörler	2	4,0
	<i>Toplam</i>	26	100,0
24 – 60 Ay	Glial Originli Tümörler	21	48,8
	Embriyonal Tümörler	19	44,2
	Kraniofarenjiomlar	1	2,3
	Diğer Tümörler	2	4,7
	<i>Toplam</i>	43	100,0
60 – 120 Ay	Glial Originli Tümörler	38	60,3
	Embriyonal Tümörler	15	23,8
	Germ Hücreli Tümörler	2	3,2
	Kraniofarenjiomlar	5	7,9
	Diğer Tümörler	3	4,8
	<i>Toplam</i>	63	100,0
120 Ay ve Üstü	Glial Originli Tümörler	26	45,6
	Embriyonal Tümörler	13	22,8
	Koroid pleksus Tümörleri	1	1,8
	Germ Hücreli Tümörler	2	3,5
	Kraniofarenjiomlar	3	5,3
	Diğer Tümörler	12	21,1
	<i>Toplam</i>	57	100,0

Tablo 4.2. Olguların Başvuru Şikâyetleri

Şikâyetler	n	%
Baş Ağrısı	85	45
Bulantı Kusma	67	35,4
Yürüme-Denge Sorunu	54	28,6
Nöbet	22	11,6
Laterale Bakış Kısıtlılığı	13	6,9
Vücudun Yarısında Kuvvet Kaybı	13	6,9
Elde Titreme	9	4,8
Çift Görme	7	3,7
Görme Alanında Bozukluk	6	3,2
Ağız Kenarında Çekme	6	3,2
Konuşma Bozukluğu	6	3,2
Şaşılık	4	2,1
Çok Su İçme / Çok İdrara Çıkma	4	2,1
Tek Ekstremitede Kuvvet Kaybı	4	2,1
Halsizlik	4	2,1
Boy Kısaldığı	3	1,6
Yutma Sorunu	3	1,6
Gözünü Kapatamama	2	1,1
İşitme Sorunu	2	1,1
Davranış Değişikliği	2	1,1
Gözlerinde Titreme	1	0,5

Tablo 4.3. Olguların Başvuru Sırasındaki Fizik İnceleme Bulguları

	n	%
Serebellar Bozukluk Bulguları	62	32,8
Babinski Pozitifliği	36	19,0
Papil Ödem	22	11,6
Hemipleji Bulguları	17	9,0
Parapleji Bulguları	6	3,2

Tablo 4.4. Kafa Sinirleri Patolojilerinin Dağılımı

Kafa Sinir Çiftleri	n	%
Abdusens Paralizi	9	15,3
Fasiyal Paralizi	14	23,7
Diğer Tek Sinir Paralizileri	16	27,1
2 ve >2 Sinir Paralizileri	20	33,9
Toplam	59	100

Yüz seksen dokuz olgunun %53,7'sinde glial orginli tümörler (astrozitom+ependimom+oligoastrozitom+oligodendrogliom), %27,7'sinde embriyonal tümörler (PNET+medülloblastom+ATRT+ependimoblastom), %2,1'inde koroid pleksus tümörleri, %2,1'inde germ hücreli tümörler, %4,8'inde kraniofarenjiomlar ve %9,6'sında diğer tümörler tespit edilmiştir (Tablo 4.5).

Diğer tümörler adı altında makroadenom (1), hipofiz adenomu (1), andifferansiye malign mezenkimal tümör (1), sarkomatoz meninjiom (1), malign meninjiom (2), psammomatöz meninjiom (1), kongenital fibrosarkom (1), hemanjioperiostom (1), alveolar soft part sarkom (1), gangliogliom (2), malign schwannom (3), papiller adenokarsinom (1), anaplastik gangliogliom (1), malign pleomorfik fibroz histiositom (1) toplanmaktadır.

Tablo 4.5. Tümör Cinslerine Göre Dağılım

Tümör Cinsi	n	%
Glial Originli Tümörler	102	53,7
Embriyonal Tümörler	52	27,7
Koroid Pleksus Tümörleri	4	2,1
Germ Hücreli Tümörler	4	2,1
Kraniofarenjiomlar	9	4,8
Diğer Tümörler	18	9,6
Toplam	189	100

Olguların 146'sında histopatolojik inceleme için doku elde edilmiş ve WHO grade derecelendirmesi yapılmıştır. Bu olguların %31,5'inde WHO grade I derece tümör bulunmakta iken, %19'ünde WHO grade II, %12,3'ünde WHO grade III ve %37'sinde ise WHO grade IV derece tümör tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tümörlerin Histopatolojik Dağılımı

Histopatolojik Grade WHO	n	%
WHO Grade I	46	31,5
WHO Grade II	28	19,2
WHO Grade III	18	12,3
WHO Grade IV	54	37,0
Toplam	146	100

Olguların %30,2'sinde tümör serebral hemisfere yerleşmiş iken, %9,5'inde sellaya, %0,5'inde pineal bölgeye, %26,5'inde beyin sapına, %6,9'unda serebellar hemisfere, %24,9'unda ventriküllere ve %1,6'sında ise spinal bölgeye yerleşmekte idi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tümörün Yerleşimine Göre Dağılım

Tümörün Yerleşimi	n	%
Serebral Hemisfer	57	30,2
Sella	18	9,5
Pineal Bölge	1	0,5
Beyin Sapı	50	26,5
Serebellar Hemisfer	13	6,9
Ventriküler	47	24,9
Spinal	3	1,6
Toplam	189	100

Glial originli tümörlerin %31,7'si serebral hemisfere, %4'ü sellaya, %31,7'si beyin sapına, %10,9'u serebellar hemisfere, %20,8'i ventriküllere ve %1'i spinal bölgeye yerleşmiştir. Embriyonal tümörlerin %28,8'i serebral hemisfere, %23,1'i beyin sapına, %3,8'i serebellar hemisfere, %42,3'ü ventriküllere ve %1,9'u spinal bölgeye yerleşmiştir. Diğer tümörlerin %27,8'i serebral hemisfere, %38,9'u sellaya, %2,8'i pineal bölgeye, %16,7'si beyin sapına, %11,1'i ventriküllere ve %2,8'i spinal bölgeye yerleşmiştir (Tablo 4.8).

Glial originli tümörlerin (74 olgu) %45,9'u WHO grade I, %36,5'i WHO grade II, %13,5'i WHO grade III ve %4,1'i ise WHO grade IV derecesinde idi. Diğer tümörlerin (21 olgu) %57,1'i WHO grade I, %4,8'i WHO grade II ve %38,1'i ise WHO grade III derecesinde idi.

Olguların 65'inde (%50,8) relaps var iken, 63'ünde (%49,2) relaps yok idi. Olgularda ortalama 14,95 ayda relaps görülmüş iken, en erken relaps 2. ayda ve en geç relaps 102. ayda görüldü. Olguların relaps yerlerine göre dağılımı Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.8. Histopatolojiye Göre Yerleşim Yerleri

			Histopatoloji			
			Glial Originli Tümörler	Embriyonal Tümörler	Diğer Tümörler	Toplam
Tümörün Yerleşimi	Serebral Hemisfer	n	32	15	10	57
		%	31,7	28,8	27,8	30,2
	Sella	n	4	0	14	18
		%	4,0	0,0	38,9	9,5
	Pineal Bölge	n	0	0	1	1
		%	0,0	0,0	2,8	0,5
	Beyin Sapı	n	32	12	6	50
		%	31,7	23,1	16,7	26,5
	Serebellar Hemisfer	n	11	2	0	13
		%	10,9	3,8	0,0	6,9
	Ventriküle r	n	21	22	4	47
		%	20,8	42,3	11,1	24,9
	Spinal	n	1	1	1	3
		%	1,0	1,9	2,8	1,6
Toplam		n	101	52	36	189
		%	100	100	100	100

Tablo 4.9. Olguların Relaps Yerlerine Göre Dağılımı

Relaps Yeri	n	%
Kranial	52	80,0
Spinal	2	3,1
Kraniospinal	7	10,8
Ekstranöronal*	2	3,0
Ekstranöronal ve Kraniospinal	1	1,5
Ekstranöronal ve Spinal	1	1,5
Toplam	65	100

*Ekstranöronal bölge: Kemik iliği, vertebra cismi, kafa cilt altı dokusu.

Cerrahi yöntem olarak glial originli tümörlerin %34,1’inde gross total, %26,8’inde subtotal, %3,7’sinde parsiyel eksizyon ve %20,7’sinde ise biyopsi kullanılmıştır. Embryonal tümörlerin %51’inde gross total, %21,6’sında subtotal, %2’sinde parsiyel eksizyon ve %7,8’inde ise biyopsi yöntemi kullanılmıştır. Diğer tümörlerin %38,2’inde gross total, %23,5’inde subtotal, %5,9’unda parsiyel eksizyon ve %17,6’sında ise biyopsi gerçekleştirilmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Tedavide Kullanılan Cerrahi Yöntemler ve Histopatoloji Sonuçları

			Histopatoloji			
			Glial			
			Originli	Embriyonal	Diğer	
			Tümörler	Tümörler	Tümörler	Toplam
Tedavide Kullanılan Cerrahi Yöntemler	Total	n	12	9	5	26
		%	14,6	17,6	14,7	15,6
	Gross total	n	28	26	13	67
		%	34,1	51,0	38,2	40,1
	Subtotal	n	22	11	8	41
		%	26,8	21,6	23,5	24,6
	Parsiyel	n	3	1	2	6
		%	3,7	2,0	5,9	3,6
	Biyopsi	n	17	4	6	27
		%	20,7	7,8	17,6	16,2
	Toplam	n	82	51	34	167
		%	100	100	100	100

Tedavide olguların 99'u (%72,3) radyoterapi almış iken, 38'i (%27,7) radyoterapi almamıştır. Bu olguların 56'sı (%56,6) kranial bölgeye radyoterapi almış iken, biri (%1) yalnız spinal kanala ve 42'si (%42,4) ise kraniospinal

bölgeye radyoterapi almıştır. Radyoterapi dozu olguların 32'sinde (%32,3) 3000-5000 cGy arasında iken, 67 olgu (%67,7) >5000 cGy dozda radyoterapi almıştır. Bir olgu (%1) 20 günden az süre radyoterapi almış iken, 54 olgu (%54,5) 20-30 gün arasında ve 44 olgu (%44,4) 30 günden fazla radyoterapi almıştır.

Sıklıkla uygulanan kombine ilaç tedavileri; YRMP* + temazolamid; YRMP + temazolamid + modifiye OPEC[§]; YRMP + temazolamid + etoposid; YRMP + vincristin + cisplatin; YRMP + temazolamid + vepesid; YRMP + temazolamid + vepesid + PCV[†]; YRMP + PCV; PCV + temazolamid; PCV + JET; PCV + cisplatin + vepesid + JET; temazolamid + cisplatin + etoposid; cisplatin + etoposid-carboplatin +etoposid; ifosfamid +etoposid-actinomisin +vincristin-cisplatin + vincristin; cisplatin + vepesid-endoksan + vincristin; topotekan + tamoksifen'den oluşmaktaydı. Diğer tedaviler ise; bebek beyin tümörü protokolü[†]; CWS+VAC; yüksek riskli SSS germinom protokolü[×]; SSS PNET protokolü; düşük riskli SSS germinom protokolü[¥] carboplatin + vincristin; carboplatin + etoposid; cisplatin + etoposid; vincristin + siklofosfamid; etoposid + tamoksifen idi (Tablo 4.11).

* YRMP: Vinkristin, Karboplatin, Etoposid, Siklofosfamid

§ OPEC: Onkovin, Prednizon, Etoposid, Siklofosfamid

† PCV: Prednizolon, Vinkristin, Lomustin

† Bebek Beyin Tümörü Protokolü: Siklofosfamid, Sisplatin, Etoposid, Vinkristin

× Yüksek Riskli SSS Germinom Protokolü: Sisplatin, Etoposid, Siklofosfamid, Vinkristin

¥ Düşük Riskli SSS Germinom Protokolü: Sisplatin, Etoposid, Siklofosfamid, Vinkristin

Tablo 4.11. İlaç Tedavisine Göre Dağılım

İlaç Tedavisi	n	%
Almadı	45	34,4
YRMP	11	8,4
PCV	16	12,2
Temazolamid	8	6,1
Kombine Tedavi	22	16,8
Diğer Tedaviler	29	22,1
Toplam	131	100

Tablo 4.12. Olguların Son Durumlarına Göre Dağılımı

Son Dönem	n	%
Eksitus	30	15,9
Hastalıklı Terk	80	42,3
Hastalıklı Takip	8	4,2
Hastalıksız Terk	6	3,2
Hastalıksız Takip	18	9,5
Remisyonunda Terk	12	6,3
Remisyonunda Takip	22	11,6
Sevk	12	6,3
Erişkin Onkoloji Devir	1	0,5
Toplam	189	100

Tablo 4.13. Olguların Eksitus Nedenlerine Göre Dağılımı

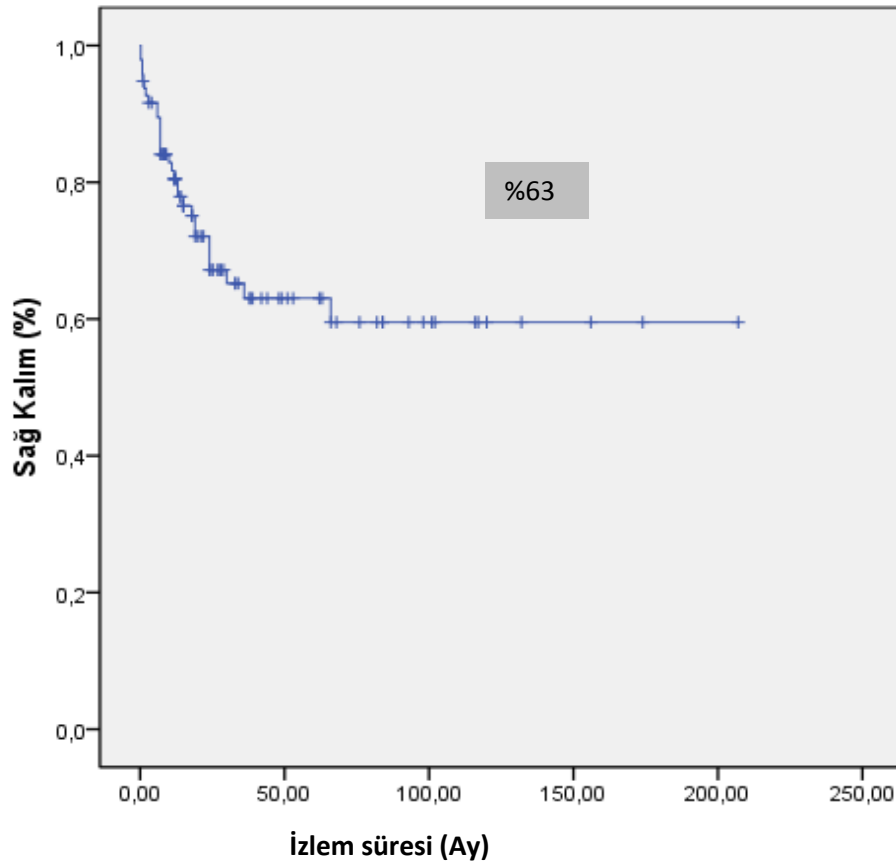
Eksitus Nedenleri	n	%
Progresyon	26	86,7
Progresyon+Sepsis	3	10,0
Yaygın Subdural Hematom	1	3,3
Toplam	30	100

Olguların 5 yıllık genel sağ kalım oranı %63 (Şekil 4.1), 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %42,4 olarak hesaplandı (Şekil 4.2).

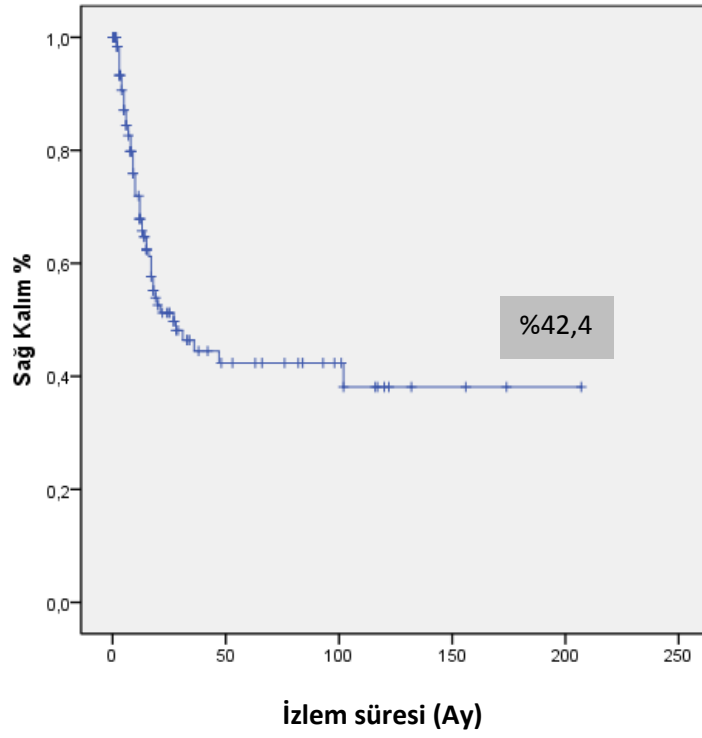
Histopatolojik tanılara göre 5 yıllık sağ kalım oranları hesaplandığında, glial tümörlerde %67,4, embriyonal tümörlerde %52,2 ve diğer tümörlerde %70,6 olarak bulundu (Şekil 4.3). Grupların karşılaştırmasında histopatolojiye göre sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). WHO sınıflamasına göre 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında grade I olgularda %95, grade II olgularda %78,7, grade III olgularda %31,2 ve grade IV olgularda %52,2 olarak hesaplandı. WHO grade'lere göre sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edildi: Grade I ve II olguların sağ kalım oranı, grade III ve IV olgulara göre daha yüksekti ($p<0,05$) (Şekil 4.4).

Rekürrens gösteren olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %21,5 iken, rekürrens göstermeyen olgularda %96,3 olarak bulundu. Relaps varlığına göre sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$) (Şekil 4.5).

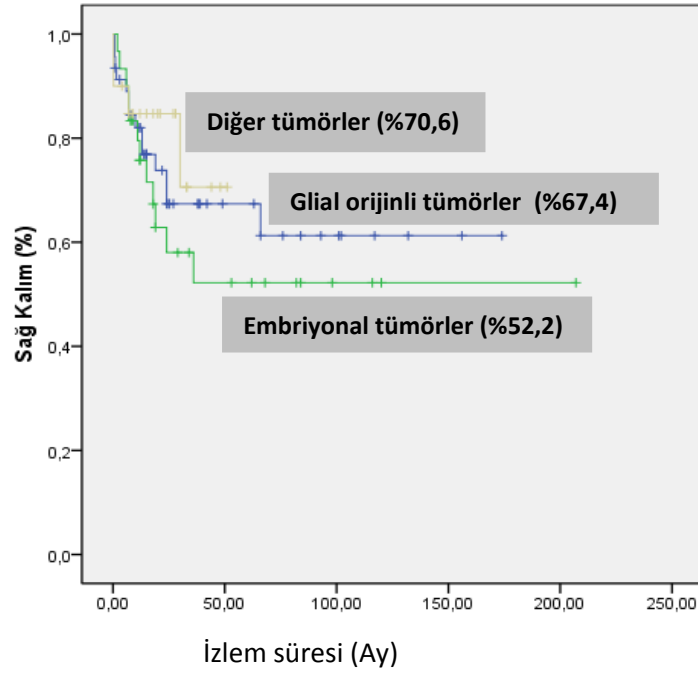
Yaş gruplarına göre değerlendirme yapıldığında; olguların 5 yıllık sağ kalım oranları 24 ay ve altında %49,6, 24-60 ay arasında %54,5, 60-120 ay arasında %56 ve 120 ay ve üzerinde %66,6 olarak bulundu (Şekil 4.6). Yaş gruplarına göre sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).



Şekil 4.1. Olguların Genel Sağ Kalım Grafiği

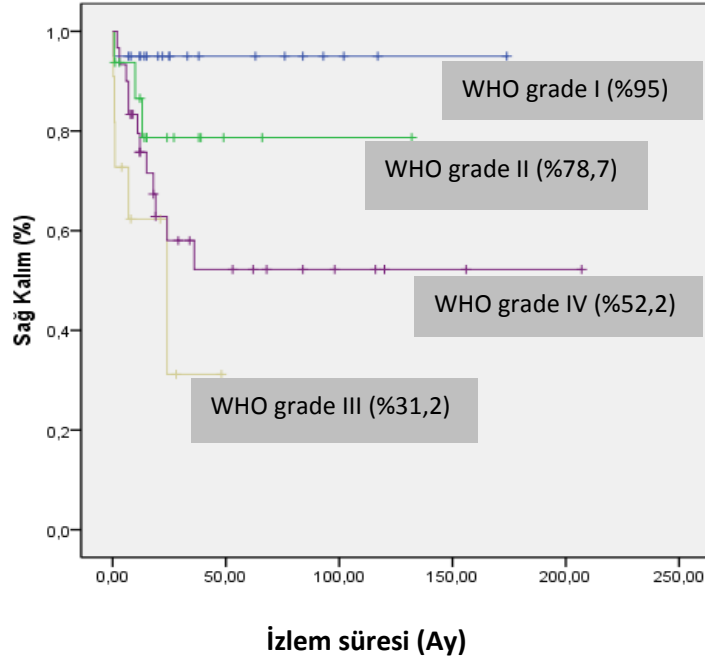


Şekil 4.2. Olguların Hastalıksız Sağ Kalım Grafiği



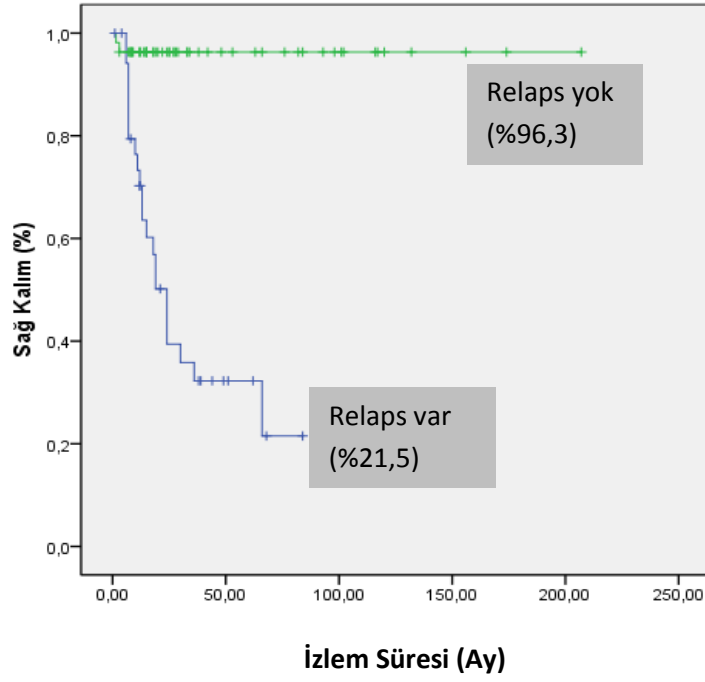
Şekil 4.3. Olguların Histopatolojiye Göre Genel Sağ Kalım Grafiği

Histopatolojiye göre sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).



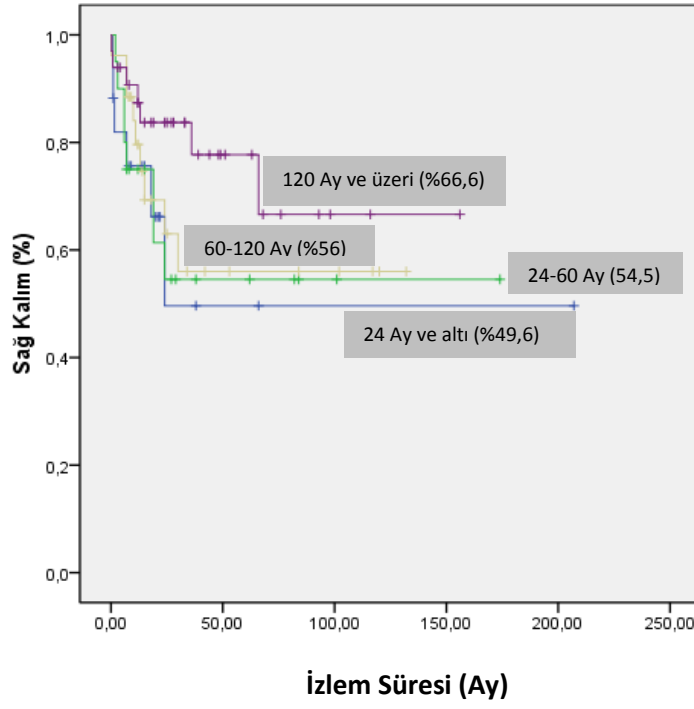
şekil 4.4. Olguların Grade'lerine Göre Genel Sağ Kalım Grafiği

Grade'lere göre sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre WHO Grade I ve II tümörü olan olguların sağ kalım oranı, WHO Grade III ve IV tümörü olan olguların sağ kalım oranından daha yüksektir ($p<0,05$).



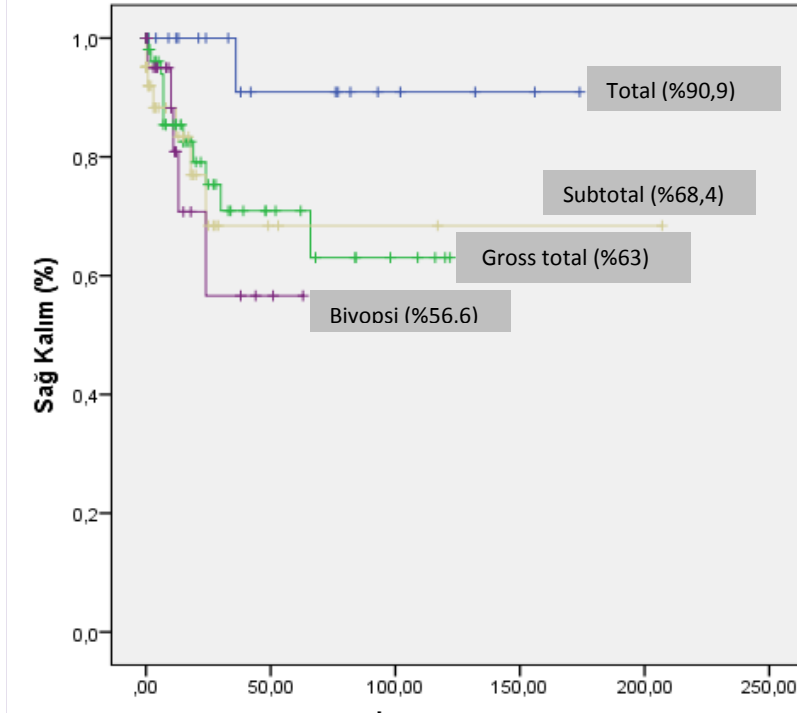
Şekil 4.5. Relaps Varlığına Göre Genel Sağ Kalım Grafiği

Relaps varlığına göre sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0.05$).



Şekil 4.6. Yaş Gruplarına Göre Genel Sağ Kalım Grafiği

Yaş gruplarına göre sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$).



İzlem süresi (Ay)

Şekil 4.7. Tedavide Kullanılan Cerrahi Yöntemlere Göre Genel Sağ Kalım Grafiği

Cerrahi yöntemlere göre sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Buna göre total cerrahi tedavi uygulanan hastaların sağ kalım oranı, diğer cerrahi tedavi uygulanan hastaların sağ kalım oranından anlamlı derecede daha yüksektir (Parsiyel cerrahi tedavi uygulanan 6 hasta değerlendirilmeye alınmadı.)

5. TARTIŞMA

Tanı koyma avantajları, tedavi ve destek bakımın iyileştirilmesi ile kanserli çocukların sağ kalımı son dekatta dramatik olarak artmıştır. Türkiye’de her yıl 2500-3000 yeni çocukluk çağı kanseri beklenmektedir. Türk Pediatri Onkoloji Grubu ve Türk Pediatri Hematoloji Topluluğu kayıtlarına göre her yıl 2000 civarında yeni pediatrik kanser vakaları rapor edilmektedir (8).

Beyin tümörleri 15 yaş altındaki çocuklarda en sık görülen solid tümörlerdir. Primer santral sinir sistemi tümörlerinin 15 yaş altındaki toplumda Avrupa’da insidansı 2,99/100.000 /yıl; ABD’de 4,61/100.000/yıl; Asya’da 2,23 / 100.000 / yıldır (91). Dünya genelinde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler dâhil, 15 yaş altı çocuklarda, her yıl 30.000-40.000 çocuk en sık görülen solid tümör olarak beyin tümörü tanısı almaktadır (92). Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %20’sinden fazlasını oluşturur. İntrakranial tümörlerin etnik olarak insidansları karşılaştırıldığında Asya populasyonunda daha düşük olduğu bilinse de Kuratsu J. ve arkadaşları (93) Batı ve Asya ülkelerinin insidanslarının neredeyse aynı olduğunu bildirmişlerdir. Diğer taraftan beyin tümörlerinin bazı tipleri farklı etnik popülasyonlarda farklı insidansla görülmektedir. Örneğin germ hücreli tümörlerin insidansı Doğu’da Batı’dan daha yüksektir (94-96).

Türkiye’de çocukluk çağı kanserleri nedeniyle mortalite (%7,2), enfeksiyonlar, kardiyak ölümler ve kazalardan sonra 4. sırada yer almaktadır. Türkiye’de çocukluk çağı kanserleri arasında lösemi (%31), lenfomadan (%19) sonra SSS neoplazmları (%13) 3. sırada yer almaktadır. Türkiyede çocukluk çağı

malignitelerinde 7 yıllık sağ kalım % 65,8 olarak bildirilmiştir (8). Malign beyin tümörleri çocuklarda çoğunlukla ölümcül seyretmekte ve lösemilerden sonra ikinci en sık mortal seyreden pediatrik kanserler gurubunu oluşturmaktadır (97).

Olgularımızın sonuçları değerlendirildiğinde, hastaların %46'sının kız, %54'ünün erkek olduğu, erkek/ kız oranının 1,17/1 olduğu saptandı. Keishi Makino ve ark. (95), Birgitta Lannering ve ark. (98) ve Araujo OL ve ark. (99) nın yaptığı çalışmalarda da cinsiyet dağılımı ve erkek / kız oranı çalışmamızla benzer özellik göstermektedir.

Olguların tanı anında yaş dağılım yüzdesine bakıldığında, %13,8'i 24 ay ve altında; %22,8'i 24-60 ay arasında; %33,3'ü 60-120 ay arasında ve %30,2'si 120 ay ve üzerinde yer almaktaydı. Çalışmamızda beyin tümörlerinin en fazla görülme yaş aralığı 60-120 ay olması açısından Mehdi Karkouri ve ark. (100); Mohamed Ali El-Gaidi ve ark. (101) ve Keishi Makino ve ark.'larının (95) yaptığı çalışmalar ile benzer özellik göstermektedir.

Olgularımızın %53,7'sinde glial originli tümörler; %27,7'sinde embriyonal tümörler; %4,8 inde kraniofarenjiomlar; %2,1 inde koroid pleksus tümörleri; %2,1 inde germ hücreli tümörler; %9,6 sında diğer tümörler görüldü. Ricardo Silva Pinho ve ark.'nın Brezilya'da 1989-2009 yılları arasında nöroloji - nöroşirurji ve pediatrik onkoloji departmanlarının desteği ile yaptıkları tek merkezli çalışmada 21 yaş altındaki 741 hastada en sık glial orijinli tümörler %55 (%35 pilositik astrositom, %10 anaplastik astrositom, %10 ependimomlar); sonrasında sırası ile embriyonal tümörler %21,1 (%13,6 medülloblastom, %7,5

PNET) ve kraniofarenjiom %10,5 izlenmiştir (91).Literatüre bakıldığında dünya genelinde glial orijinli tümörler (astrositom, ependimom) en sık görülen primer santral sinir sistemi tümörlerini oluşturmaktadır (91, 95, 100, 102) Batı ülkelerinde, Afrika'da ve Hindistan'da 2. sıklıkta medülloblastom görülmekte iken, Japonya'da Keishi Makino ve ark.'ının (107), 1989-2008 yıllar arasında primer beyin tümörü tanısı alan 15 yaş altındaki 210 hasta arasında yaptığı çalışmada %14,3 ile germinomlar, glial orijinli tümörlerden (%50) sonra 2. sıklıkta yer almış, medülloblastom (%10), kraniofarenjiomlardan (%10,5) sonra 4. sıklıkta bulunmuştur. Asya ülkelerinde medülloblastom en sık görülen beyin tümörleri arasında 2. ya da 3. sırada yer alır; Kore'de %17,9 (103) ile 2. sırada yer alırken, Taiwan'da %13,2 (96) ve Pekin'de %16,2 (104) ile 3. sırada yer alır (95).

Olgularımızın %96,8'inde eşlik eden genetik sendrom yok iken; %3,2'sinde eşlik eden genetik sendrom tanımlanmıştır (2 hastada 11p15 delesyonu, 3 hastada nörofibromatozis-1, 1 hastada nörofibromatozis-2). Bu oran literatür ile uyumludur (91).

Olgularımızın %88 ine histopatolojik tanı konmuş, 22 hastada tümörün pons bölgesinde, 1 hastada sella bölgesinde optik yola yakın olması nedeniyle tümörlere cerrahi yaklaşım sakıncalı bulunmuş ve 23 hastaya tanı radyolojik olarak konulmuştur. Wong TT ve arkadaşlarının (96) çalışmasında vakalarının %85,4 ü histopatolojik tanı almıştır. Ricardo Silva Pinho ve ark.'ın 741 vakalık serilerinde de 615 olgu (%83) histopatolojik tanı almıştır (91).

Olgularımızın %50,7'sini düşük grade tümörler (WHO grade I + II) ve %49,3'ünü yüksek grade tümörler (WHO grade III + IV) oluşturmaktadır. Hastaların %31,5'inde WHO grade I; %19,2 sinde WHO grade II; %12,3'ünde WHO grade III; %37'sinde ise WHO grade IV tümör tespit edilmiştir. Serimizde düşük grade lehine hafif hâkimiyet görülmesi Almanya (%51,5), Suriye (%53,5) ve Hollanda'dan (%54,5) bildirilen çalışmalarla benzerlik göstermektedir (101).

Çalışmamızda tümörlerin topografik yerleşim yerlerine bakıldığında toplamda %46,6'sının supratentoryal bölge; %51,8'inin infratentoryal bölge; %1,6'sının spinal bölge yerleşimli olduğu görüldü. Serimiz infratentoryal bölge yerleşimli tümörlerin baskınlığı açısından (%53) Kadri ve ark. (105); Yates AJ ve ark. (1979, Canada) (106); (%55,2) Khursheed Nayil ve ark.'nın (102) çalışmaları ile benzer özellik göstermektedir. Bununla birlikte, Tunus'dan bildirilen bir seride %50,24 supratentoryal bölge; %49,76 infratentoryal bölge yerleşimli beyin tümörleri rapor edilmiştir (107). Çin'den bildirilen 1371 vakalık bir seride ise supratentoryal bölgeye yerleşim baskınlığı bildirilmiştir (104). Ricardo Silva Pinho ve ark.'nın (91) serilerinde 1 yaş altı çocuklarda tümörler %62 ile supratentoryal bölge; 1 yaş üzeri çocuklarda %48,9 ile infratentoryal bölge yerleşimi baskınlık göstermektedir. Bu vakalarda supratentoryal astrositom sık görülürken bizim vakalarımızda beyin sapı, 4. ventrikül ve serebellar bölge yerleşimli tümörlerin toplamı supratentoryal yerleşimli tümörlerin toplamından fazladır.

Çalışmamızda glial orijinli tümörler tüm yaş gruplarında en yaygın görülen tümör sınıfını oluşturmuş, embriyonal tümörler 24 – 60 ay yaş aralığında pik yapmakla beraber tüm yaş gruplarında glial orijinli tümörlerden sonra 2. sırada yer almıştır. Koroid pleksus tümörleri 24 ay ve altında gözlenirken diğer yaş gruplarında (120 ay ve üzerinde 1 olgu dışında) hiç görülmemiştir. Kraniofarenjiomlar ve germ hücreli tümörler benzer dağılım paterni göstermiştir. Her iki tümör sınıfı da 60 ay ve üzeri yaş gruplarında benzer dağılım göstermekle beraber 60 ay ve altı yaş gruplarında hiç gözlenmemiştir. Kraniofarenjiomlar bu yaş gruplarında 3. sırada yer alırken germ hücreli tümörler 4. sırada yer almıştır. Genel olarak bakıldığında çalışmamızda; 1. sırada (%53,7) glial orijinli tümörler; 2. sırada (%27,7) embriyonal tümörler; 3. sırada (%4,8) kraniofarenjiomlar; 4. sırada (%2,1) germ hücreli tümörler ve (%2,1) koroid pleksus tümörleri yer almıştır. Ricardo Silva Pinho ve ark.'nın (91) çalışmasında astrositomlar tüm yaş gruplarında en yaygın görülen tümörleri oluştururken; ependimomlar ilk 2 yaşta; medülloblastom 5 – 10 yaş arasında; beyin sapı gliomları 2 – 5 yaş arasında; kraniofarenjiomlar 10 – 15 yaş arasında pik yapmaktadır. Genel olarak bakıldığında bu çalışmada; %51,6 ile glial orijinli tümörler (astrositom + optik yol gliomu + diffüz beyin sapı gliomu + ependimom) 1. sırada; %18,7 ile embriyonal tümörler (medülloblastom + PNET / pineablastom + Teratoid / Rabdoid) 2. sırada; %10,5 ile kraniofarenjiom 3. sırada; %6,1 ile germ hücreli tümörler 4. sırada; %2,3 ile koroid pleksus tümörleri 5. Sırada yer almaktadır. Khursheed Nayil ve ark.'larının (102) 2000 – 2009 yılları arasında tanı alan 248 vakalık serilerinde; % 29 ile astrositomlar en yaygın görülen tümörleri oluşturmaktadır.

Medülloblastomlar 5 – 10 yaş arasında pik yapmakta ve %21 ile 2. sırada yer almaktadır. Kraniofarenjiomlar 10 – 15 yaş arasında pik yapmakta ve %20 ile 3. sırada yer almaktadır. Ependimomlar %10 görülmekte iken; germ hücreli tümörler %2 oranında görülmektedir. Keishi Makino ve ark. (95) serilerinde %35,7 ile astrositomlar 1. sırada; %14,3 ile germ hücreli tümörler 2. sırada; %10,5 ile kraniofarenjiomlar 3. sırada ve %10 ile medülloblastomlar 4. sırada yer almaktadır. Asya ülkelerinde germ hücreli tümörler Taiwan (%14,0), Kore (%11,2) ve Japonya (%14,3)' da yüksek oranla gözlenirken Batı ülkelerinde germ hücreli tümörlerin görülme oranı %0,4-4,5'dir (108). Kraniofarenjiomlar da Asya ülkelerinde, Batı ülkelerinden (%3,9-7,6) daha yüksek oranla gözlenmektedir (103-105).

Olgularımızın başvuru sırasında %45'inde baş ağrısı; %35,4'ünde bulantı-kusma; %28,6'sında yürüme denge sorunu ve %11,6'sında nöbet şikâyeti bulunmakta idi. Başvuru anında hastaların intrakranial hipertansiyon şikayetleri (baş ağrısı, bulantı-kusma) ile gelmeleri Ricardo Silva Pinho ve ark.(91) ile Mohamed Ali El-Gaidi ve ark.'nın (102) çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur.

Tanı, evreleme ve tedavinin takibinde görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmıştır. En sık olarak kranial tomografi ve kranial-spinal MRG teknikleri kullanılmıştır. Kranial tomografi kullanımı daha çok KİBAS şikayetleri ile acil servise ve 2. derece sağlık merkezlerine başvuran hastalara acil yaklaşım amacıyla en yaygın kullanılan tetkik olmuştur. Kraniospinal MR en yaygın 3. derece sağlık merkezlerinde hem kitlenin karakterini ve komşu dokularla ilişkisini saptamada

hem de tedaviyi yönlendirmek amacıyla olası metastaz varlığını taramak amacıyla kullanılmıştır.

Primer santral sinir sistemi tümörleri için metastaz tanımlanabilmekle birlikte nadirdir. Malign tümörlerde (WHO grade III/IV) yayılım tümörün invaziv büyümesine ve serebrospinal sıvıya ekilmesine bağlıdır. Grade I/II tümörler de nadir de olsa yayılım gösterebilir (109). Olgularımızın %36'sında (68 olguda) BOS sitoloji çalışılmıştır. Bu olguların % 7,4'ünde (5 olguda) BOS'da malign hücre görülmüştür.

Olgularımızın izlem süresi ortalama $22,05 \pm 35.03$ ay iken, en kısa izlem süresi 0,25 ay, en uzun izlem süresi 207 ay idi. Bu sürede 30 olgu (%15,9) eksitus olmuş, 80 olgu (%42,3) izlemi hastalıklı olarak terk etmiş ve 13 olgu da (%6,8) çeşitli nedenlerle sevk edilmiştir. Yirmi altı olguda exitus nedeni primer kitlenin progresyonu iken 3 olguda primer kitlenin progresyonu ve sepsis idi, 1 olgu cerrahi sonrası yaygın subdural hematoma nedeniyle kaybedildi. Çalışmamızda olguların 5 yıllık genel sağ kalım oranı % 63 olarak hesaplanmıştır. Beş yıllık sağ kalım oranları glial originli tümörü olan olgularda %67,4; embryonal tümörü olan olgularda %52,2 ve diğer tümörlerde %70,6 olarak bulunmuştur. WHO grade I, II, III ve IV olgularda 5 yıllık sağ kalım oranları sırası ile %95, %78,7, %31,2 ve %52,2'dir. Yaş gruplarına göre, 5 yıllık sağ kalım oranları 22 ay ve altı olgularda %49,6; 22- 60 aylar arasındaki olguların %54,5; 60- 120 ay arasındaki olgularda %56 ve 120 ay ve üzerindeki olgularda %66,6'dır. Bu sonuçlar, Kaatsch P ve arkadaşlarının (110) çalışmasında tüm beyin tümörleri için 5 yıllık genel sağ

kalım oranı %64 olup çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur. Literatüre bakıldığında beş yıllık genel sağ kalım oranları %67 (111), %70 (112), %80 (113) olan seriler bildirilmiştir.

Merkezimiz verileri değerlendirildiğinde hastalarımızın özellikleri ve yaşam oranları literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur. Tüm dünyada olduğu gibi, bizim merkezimizde de bazı küçük yaştaki çocuklar ve beyin sapı yerleşimli tümörlerin prognozunun kötü olduğu gözlenmiştir. Serimizde 3 gün kadar erken yaşta tanı alan olguların bulunması nedeni ile tanı yaşının çok küçük olmasının tanıyı geciktirebilmiştir. Bu hastalarda SSS tümörü düşünülmemiş ve çeşitli sağlık kuruluşlarında farklı tanımlar ile çeşitli tedaviler almışlardır. Süt çocukluğu döneminde SSS tümörlerinin çoğunlukla supratentoriyel bölge yerleşimli olduğu, belirgin KİBAS bulgularının sütürlerin henüz kapanmamış olması nedeni ile görülemeyebileceği ve ayrıntılı nörolojik muayene yapmanın zorluğu da bu gecikmeye katkıda bulunmuştur. İkinci olarak, beyin sapı yerleşimli tümörlere lokalizasyonları nedeni ile biyopsi alınamamakta ve tanı çoğunlukla radyolojik olarak konulmaktadır. Bu durumda literatürdeki postmortem örneklemelere dayanarak tümör histopatolojisi çoğunlukla glial olarak kabul edilmektedir. Cerrahinin yapılamadığı diffüz intrinsik pons gliomlarında güncel tedaviler ile başarı sağlanamamakta ve hastaların büyük çoğunluğu kaybedilmektedir. Bu grup SSS tümörlerinde yeni ve etkili tedavi modalitelerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, SSS tümörleri gerek yerleşimleri, gerekse cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavilerinin etkileri nedeni ile özellikle yüksek grade’li olgularda yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Bu hastaların takip ve tedavileri tam donanımlı sağlık kuruluşlarında, konularında uzmanlaşmış hekimlerce, multidisipliner yaklaşım ile yapılmalıdır. Beyin sapı gliomları gibi prognozu çok kötü olan SSS tümörlerinde, son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılan, hedefe yönelik tedaviler bir umut ışığı olabilecektir.

6. SONUÇ

- Değerlendirilen 189 olgunun 87'si (%46) kız, 102'si (%54) erkek idi.
- Erkek / kız oranı; 1,17 / 1 idi.
- Olgulara ortalama 5,6 ayda tanı konmuş iken, en erken tanı 0,1 ayda ve en geç tanı 96 ayda konulmuştur.
- Çalışmamızda beyin tümörlerinin en fazla görülme yaş aralığı 60 – 120 ay idi.
- Olgular ortalama 22,05 ay izlendi, en kısa izlem süresi 0,25 ay iken; en uzun izlem süresi ise 207 ay idi.
- Olguların %22,8'inin ailesinde kanser öyküsü bulunmakta iken, %77,2'sinde kanser öyküsü yoktu.
- Olguların %3,2'sinde eşlik eden sendrom tespit edildi. 2 olguda 11p15 delesyonu, 3 olguda Nörofibromatozis 1 ve 1 olguda Nörofibromatozis 2 bulunmakta idi.
- Olguların çoğunluğu sağlık kuruluşlarına kafa içi basınç artışı şikâyetleri ile başvurmuşlardır. Başvuru sırasında olguların %45'inde baş ağrısı yakınması var iken; %35,4'ünde bulantı-kusma; %28,6'sında yürüme-denge sorunu, %11,6'sında nöbet şikâyeti bulunmakta idi.

- Olguların başvuru sırasında %32,8'inde serebellar bozukluk, %19'unda Babinski pozitifliği, %11,6'sında papil ödem, %9'unda hemipleji ve %3,2'sinde ise parapleji bulguları saptandı.
- Olguların %36'sında BOS sitolojisi çalışılmış iken, %64'ünde BOS sitoloji çalışılmamıştır. BOS sitolojisi çalışılan hastaların %7,4'ünde malign hücre bulunmakta iken, %92,6'sında malign hücre bulunmamakta idi.
- Olguların %97,9'unda kranial BT; %98,9'unda kraniospinal MR gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılmıştır.
- Olguların % 88'ine histopatolojik tanı konulmuştur.
- 23 olguya tümörün lokalizasyonundan dolayı radyolojik olarak tanı kondu.
- Çalışmamızda glial orijinli tümörler %53,7 ile 1. sırada; embriyonal tümörler %27,7 ile 2. sırada; kraniofarenjiomlar %4,8 ile 3. sırada yer almıştır.
- Olguların %50,7'sini düşük grade'li tümörler, %49,3'ünü yüksek grade'li tümörler oluşturmaktadır.
- Çalışmamızda tümörlerin %51,8'i infratentoryal bölge; %46,6'sı supratentoryal bölge; %1,6'sı spinal bölge yerleşimli idi.
- Olguların %13,8'inde tanı anında metastaz tespit edilmiş iken, %86,2'sinde metastaz tespit edilmemiştir.

- Tanı anında en fazla metastaz görülen bölge spinal bölge idi.
- 167 olguya cerrahi işlem uygulandı. Olguların 67'sine gross total cerrahi; 26'sına total cerrahi; 41'ine subtotal cerrahi; 6'sına parsiyel cerrahi; 27'sine biyopsi uygulandı.
- Olguların %72,3'ü radyoterapi almış iken, %27,7'si almamıştır.
- Radyoterapi alan olguların %56,6'sı yalnız kranial bölgeye, %1'i yalnız spinal bölgeye ve %42,4'ü ise kraniospinal bölgeye radyoterapi almıştır.
- Radyoterapi alan olguların %32,3'ü 3000-5000 cGy arası dozda radyoterapi almış iken, %67,7'si >5000 cGy üzerinde dozda radyoterapi almıştır.
- Radyoterapi alan hastaların %1'i 20 günden az süredir radyoterapi almış iken, %54,5'i 20-30 gün arası ve %44,4'ü 30 günden fazla radyoterapi almıştır.
- Uzun dönemli takip edilen 131 olgunun 45'i ilaç tedavisi almadı; 11'i yalnız YRMP; 16'sı yalnız PCV protokolü; 8'i yalnız Temazolamid tedavisi almıştır. Geri kalan olguların 22'si kombine tedavi almış; 29'una diğer tedavi protokolleri verilmiştir.
- Olguların %50,8'inde relaps gözlenirken, %49,2'sinde relaps gözlenmedi.
- Relaps görülme süresi ortalama 14,95 ay iken, en erken relaps 2 ayda ve en geç relaps 102 ayda görülmüştür.

- En fazla relaps görülen bölge kranial bölge idi.
- Takip edilen olguların 30'u eksitus oldu. Geriye kalan olguların 98'i tedavinin çeşitli aşamalarında kliniğimizin takibinden kendi istekleri ile ayrıldı (olguların 80'i hastalıklı; 6'sı hastalıksız; 12'si remisyonda iken takipten çıktı); kliniğimizde halen 48 hastanın takibi yapılmaktadır (8'i hastalıklı; 18'i hastalıksız; 22'si remisyonda). Çeşitli nedenlerle 13 hasta sevk edildi.
- Eksitus olan olguların 26'sında primer kitlede progresyon; 3 olguda progresyon ve sepsis; 1 olguda cerrahi sonrası yaygın subdural hematom saptandı.
- Olguların beş yıllık genel sağ kalım oranı %63; hastalıksız sağ kalım oranı %42,4 olarak hesaplanmıştır.
- Cerrahi yöntemlere göre beş yıllık sağ kalım oranları total cerrahi tedavi, gross total cerrahi tedavi, subtotal cerrahi tedavi ve yalnız biyopsi uygulanan hastaların sırasıyla %90,9, %63, %68,4, %56,6 olarak saptanmıştır. Cerrahi yöntemlere göre sağ kalım oranları arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre total cerrahi tedavi uygulanan hastaların sağ kalım oranı, diğer cerrahi tedavi uygulanan hastaların sağ kalım oranından anlamlı derecede daha yüksektir.

7. KAYNAKLAR

1. Fleming AJ, Chi SN. Brain tumors in children. Current problems in pediatric and adolescent health care. 2012;42(4):80-103. Epub 2012/03/22.
2. Ullrich NJ, Pomeroy SL. Pediatric brain tumors. Neurologic clinics. 2003;21(4):897-913. Epub 2004/01/28.
3. Ewend MG, Carey LA, Morris DE, Harvey RD, Hensing TA. Brain metastases. Current treatment options in oncology. 2001;2(6):537-47. Epub 2002/06/12.
4. Maroldo TV, Barkovich AJ. Pediatric brain tumors. Seminars in ultrasound, CT, and MR. 1992;13(6):412-48. Epub 1992/12/01.
5. Naidich TP, Zimmerman RA. Primary brain tumors in children. Seminars in roentgenology. 1984;19(2):100-14. Epub 1984/04/01.
6. Gutjahr P. [Interview regarding the book "Short Pediatric Cancer Textbook" (interview by Hardy-Thorsten Panknin)]. Kinderkrankenschwester: Organ der Sektion Kinderkrankenpflege / Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde. 2011;30(5):202-3. Epub 2011/06/17. Interview zum Buch "Kurzlehrbuch Kinderkrebs".
7. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology 2010.
8. Kebudi R. Pediatric oncology in Turkey. Journal of pediatric hematology/oncology. 2012;34 Suppl 1:S12-4. Epub 2012/03/31.
9. Weinstein JL, Ayyanar K, Watral MA. Secondary neoplasms following treatment for brain tumors. Cancer treatment and research. 2009;150:239-73. Epub 2009/10/17.

10. Walter AW, Hilden JM. Brain tumors in children. *Current oncology reports*. 2004;6(6):438-44. Epub 2004/10/16.
11. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Archives of disease in childhood*. 2010;95(7):534-9. Epub 2010/04/08.
12. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(6):502-6. Epub 2006/03/21.
13. Baker PC, Bernat JL. The neuroanatomy of vomiting in man: association of projectile vomiting with a solitary metastasis in the lateral tegmentum of the pons and the middle cerebellar peduncle. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1985;48(11):1165-8. Epub 1985/11/01.
14. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt TU, Kurlemann G. Brain tumors in children: initial symptoms and their influence on the time span between symptom onset and diagnosis. *Journal of child neurology*. 2008;23(2):178-83. Epub 2007/12/28.
15. Bertsch H, Rudoler S, Needle MN, Malloy P, Sutton L, Belasco J, et al. Emergent/urgent therapeutic irradiation in pediatric oncology: patterns of presentation, treatment, and outcome. *Medical and pediatric oncology*. 1998;30(2):101-5. Epub 1997/12/24.
16. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *The lancet oncology*. 2007;8(8):685-95. Epub 2007/07/24.
17. Wilne S, Walker D. Spine and spinal cord tumours in children: a diagnostic and therapeutic challenge to healthcare systems. *Archives of disease in*

childhood Education and practice edition. 2010;95(2):47-54. Epub 2010/03/31.

18. Gropman AL, Packer RJ, Nicholson HS, Vezina LG, Jakacki R, Geyer R, et al. Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: growth, tumor response, and long term control. *Cancer*. 1998;83(1):166-72. Epub 1998/07/09.
19. Yazici N, Varan A, Akalan N, Soylemezoglu F, Zorlu F, Kutluk T, et al. Diencephalic tumors in children: a 30-year experience of a single institution. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2011;27(8):1251-6. Epub 2011/02/26.
20. Cho BK, Wang KC, Nam DH, Kim DG, Jung HW, Kim HJ, et al. Pineal tumors: experience with 48 cases over 10 years. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1998;14(1-2):53-8. Epub 1998/04/21.
21. Panigrahy A, Bluml S. Neuroimaging of pediatric brain tumors: from basic to advanced magnetic resonance imaging (MRI). *Journal of child neurology*. 2009;24(11):1343-65. Epub 2009/10/21.
22. Luh GY, Bird CR. Imaging of brain tumors in the pediatric population. *Neuroimaging clinics of North America*. 1999;9(4):691-716. Epub 1999/10/13.
23. Pirotte BJ, Lubansu A, Massager N, Wikler D, Van Bogaert P, Levivier M, et al. Clinical interest of integrating positron emission tomography imaging in the workup of 55 children with incidentally diagnosed brain lesions. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2010;5(5):479-85. Epub 2010/05/04.
24. Paldino MJ, Faerber EN, Poussaint TY. Imaging tumors of the pediatric central nervous system. *Radiologic clinics of North America*. 2011;49(4):589-616, v. Epub 2011/08/03.

25. Albright AL, Sposto R, Holmes E, Zeltzer PM, Finlay JL, Wisoff JH, et al. Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery*. 2000;47(4):879-85; discussion 85-7. Epub 2000/10/03.
26. Rutka JT, Kuo JS, Carter M, Ray A, Ueda S, Mainprize TG. Advances in the treatment of pediatric brain tumors. *Expert review of neurotherapeutics*. 2004;4(5):879-93. Epub 2005/04/28.
27. Merchant TE, Pollack IF, Loeffler JS. Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects. *Seminars in radiation oncology*. 2010;20(1):58-66. Epub 2009/12/05.
28. Merchant TE, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Proton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatric blood & cancer*. 2008;51(1):110-7. Epub 2008/02/29.
29. Saury JM, Emanuelson I. Cognitive consequences of the treatment of medulloblastoma among children. *Pediatric neurology*. 2011;44(1):21-30. Epub 2010/12/15.
30. Merchant TE, Conklin HM, Wu S, Lustig RH, Xiong X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3691-7. Epub 2009/07/08.
31. Dolson EP, Conklin HM, Li C, Xiong X, Merchant TE. Predicting behavioral problems in craniopharyngioma survivors after conformal radiation therapy. *Pediatric blood & cancer*. 2009;52(7):860-4. Epub 2009/02/05.

32. Conklin HM, Li C, Xiong X, Ogg RJ, Merchant TE. Predicting change in academic abilities after conformal radiation therapy for localized ependymoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(24):3965-70. Epub 2008/08/20.
33. Grill J, Dufour C, Kalifa C. [Brain tumors in children]. *La Revue du praticien*. 2007;57(8):817-25. Epub 2007/07/19. Tumeurs cerebrales de l'enfant.
34. Grill J, Kieffer V, Kalifa C. Measuring the neuro-cognitive side-effects of irradiation in children with brain tumors. *Pediatric blood & cancer*. 2004;42(5):452-6. Epub 2004/03/30.
35. Palmer SL, Reddick WE, Gajjar A. Understanding the cognitive impact on children who are treated for medulloblastoma. *Journal of pediatric psychology*. 2007;32(9):1040-9. Epub 2007/03/03.
36. Ruggiero A, Conter V, Milani M, Biagi E, Lazzareschi I, Sparano P, et al. Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children. *Paediatric drugs*. 2001;3(4):237-46. Epub 2001/05/17.
37. Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery*. 1997;86(5):747-54. Epub 1997/05/01.
38. Rood BR, Macdonald TJ, Packer RJ. Current treatment of medulloblastoma: recent advances and future challenges. *Seminars in oncology*. 2004;31(5):666-75. Epub 2004/10/22.
39. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, Boyett JM, Axtell RA, Breiger D, et al. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Journal*

of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(30):7621-31. Epub 2005/10/20.

40. Qaddoumi I, Sultan I, Broniscer A. Pediatric low-grade gliomas and the need for new options for therapy: Why and how? *Cancer biology & therapy*. 2009;8(1):4-10. Epub 2009/01/24.
41. Partap S, Fisher PG. Update on new treatments and developments in childhood brain tumors. *Current opinion in pediatrics*. 2007;19(6):670-4. Epub 2007/11/21.
42. Gottardo NG, Gajjar A. Chemotherapy for malignant brain tumors of childhood. *Journal of child neurology*. 2008;23(10):1149-59. Epub 2008/10/28.
43. Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *Journal of child neurology*. 2009;24(11):1397-408. Epub 2009/10/21.
44. Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, Herndon JE, 2nd, Quinn JA, Reardon DA, et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro-oncology*. 2007;9(2):161-8. Epub 2007/03/10.
45. Heath JA, Turner CD, Poussaint TY, Scott RM, Goumnerova L, Kieran MW. Chemotherapy for progressive low-grade gliomas in children older than ten years: the Dana-Farber experience. *Pediatric hematology and oncology*. 2003;20(7):497-504. Epub 2003/09/10.
46. Pollack IF. The role of surgery in pediatric gliomas. *Journal of neuro-oncology*. 1999;42(3):271-88. Epub 1999/08/05.
47. Broniscer A, Baker JN, Baker SJ, Chi SN, Geyer JR, Morris EB, et al. Prospective collection of tissue samples at autopsy in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer*. 2010;116(19):4632-7. Epub 2010/07/01.

48. Angelini P, Hawkins C, Laperriere N, Bouffet E, Bartels U. Post mortem examinations in diffuse intrinsic pontine glioma: challenges and chances. *Journal of neuro-oncology*. 2011;101(1):75-81. Epub 2010/05/18.
49. Cohen KJ, Broniscer A, Glod J. Pediatric glial tumors. Current treatment options in oncology. 2001;2(6):529-36. Epub 2002/06/12.
50. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro-oncology*. 2011;13(3):317-23. Epub 2011/02/23.
51. Pollack IF, Boyett JM, Finlay JL. Chemotherapy for high-grade gliomas of childhood. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 1999;15(10):529-44. Epub 1999/11/07.
52. Herrington B, Kieran MW. Small molecule inhibitors in children with malignant gliomas. *Pediatric blood & cancer*. 2009;53(3):312-7. Epub 2009/05/13.
53. Kieran MW. Anti-angiogenic therapy in pediatric neuro-oncology. *Journal of neuro-oncology*. 2005;75(3):327-34. Epub 2005/10/01.
54. Broniscer A, Chintagumpala M, Fouladi M, Krasin MJ, Kocak M, Bowers DC, et al. Temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed high-grade glioma and unfavorable low-grade glioma in children. *Journal of neuro-oncology*. 2006;76(3):313-9. Epub 2005/10/04.
55. Verschuur AC, Grill J, Lelouch-Tubiana A, Couanet D, Kalifa C, Vassal G. Temozolomide in paediatric high-grade glioma: a key for combination therapy? *British journal of cancer*. 2004;91(3):425-9. Epub 2004/07/22.

56. Shamsara J, Sharif S, Afsharnezhad S, Lotfi M, Raziiee HR, Ghaffarzadegan K, et al. Association between MGMT promoter hypermethylation and p53 mutation in glioblastoma. *Cancer investigation*. 2009;27(8):825-9. Epub 2009/06/23.
57. Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2009;115(24):5761-70. Epub 2009/10/09.
58. 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 neuropathologica*. 2007;114(2):97-109. Epub 2007/07/10.
59. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR, et al. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *Journal of neurosurgery*. 1998;88(4):695-703. Epub 1998/04/03.
60. Fangusaro J, Van Den Berghe C, Tomita T, Rajaram V, Aguilera D, Wang D, et al. Evaluating the incidence and utility of microscopic metastatic dissemination as diagnosed by lumbar cerebro-spinal fluid (CSF) samples in children with newly diagnosed intracranial ependymoma. *Journal of neuro-oncology*. 2011;103(3):693-8. Epub 2010/11/03.
61. Ridley L, Rahman R, Brundler MA, Ellison D, Lowe J, Robson K, et al. Multifactorial analysis of predictors of outcome in pediatric intracranial ependymoma. *Neuro-oncology*. 2008;10(5):675-89. Epub 2008/08/15.
62. Hukin J, Epstein F, Lefton D, Allen J. Treatment of intracranial ependymoma by surgery alone. *Pediatric neurosurgery*. 1998;29(1):40-5. Epub 1998/10/02.

63. Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *The lancet oncology*. 2009;10(3):258-66. Epub 2009/03/11.
64. Venkatramani R, Dhall G, Patel M, Grimm J, Hawkins C, McComb G, et al. Supratentorial ependymoma in children: to observe or to treat following gross total resection? *Pediatric blood & cancer*. 2012;58(3):380-3. Epub 2011/03/04.
65. Needle MN, Goldwein JW, Grass J, Cnaan A, Bergman I, Molloy P, et al. Adjuvant chemotherapy for the treatment of intracranial ependymoma of childhood. *Cancer*. 1997;80(2):341-7. Epub 1997/07/15.
66. Zacharoulis S, Ashley S, Moreno L, Gentet JC, Massimino M, Frappaz D. Treatment and outcome of children with relapsed ependymoma: a multi-institutional retrospective analysis. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2010;26(7):905-11. Epub 2009/12/30.
67. Dunham C. Pediatric brain tumors: a histologic and genetic update on commonly encountered entities. *Seminars in diagnostic pathology*. 2010;27(3):147-59. Epub 2010/10/06.
68. Athale UH, Duckworth J, Odame I, Barr R. Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: a meta-analysis of observational studies. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2009;31(9):651-63. Epub 2009/08/27.

69. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999;17(3):832-45. Epub 1999/03/10.
70. Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM, Geyer JR, Allen JC, Finlay JL, et al. Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Children's Cancer Group randomized trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(7):1687-96. Epub 1995/07/01.
71. Jakacki RI, Zeltzer PM, Boyett JM, Albright AL, Allen JC, Geyer JR, et al. Survival and prognostic factors following radiation and/or chemotherapy for primitive neuroectodermal tumors of the pineal region in infants and children: a report of the Children's Cancer Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(6):1377-83. Epub 1995/06/01.
72. Chin HW, Maruyama Y. Early response and long-term results in the radiotherapy of childhood medulloblastoma. *Journal of neuro-oncology*. 1983;1(1):53-9. Epub 1983/01/01.
73. Butturini AM, Jacob M, Aguajo J, Vander-Walde NA, Villablanca J, Jubran R, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell rescue in children with recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: the impact of prior radiotherapy on outcome. *Cancer*. 2009;115(13):2956-63. Epub 2009/04/30.

74. Grill J, Dufour C, Kalifa C. High-dose chemotherapy in children with newly-diagnosed medulloblastoma. *The lancet oncology*. 2006;7(10):787-9. Epub 2006/10/03.
75. Rutkowski S, Cohen B, Finlay J, Luksch R, Ridola V, Valteau-Couanet D, et al. Medulloblastoma in young children. *Pediatric blood & cancer*. 2010;54(4):635-7. Epub 2010/02/11.
76. Chi SN, Zimmerman MA, Yao X, Cohen KJ, Burger P, Biegel JA, et al. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(3):385-9. Epub 2008/12/10.
77. Wrede B, Hasselblatt M, Peters O, Thall PF, Kutluk T, Moghrabi A, et al. Atypical choroid plexus papilloma: clinical experience in the CPT-SIOP-2000 study. *Journal of neuro-oncology*. 2009;95(3):383-92. Epub 2009/06/23.
78. Krutilkova V, Trkova M, Fleitz J, Gregor V, Novotna K, Krepelova A, et al. Identification of five new families strengthens the link between childhood choroid plexus carcinoma and germline TP53 mutations. *Eur J Cancer*. 2005;41(11):1597-603. Epub 2005/06/01.
79. Wolff JE, Sajedi M, Coppes MJ, Anderson RA, Egeler RM. Radiation therapy and survival in choroid plexus carcinoma. *Lancet*. 1999;353(9170):2126. Epub 1999/06/26.
80. Wrede B, Liu P, Wolff JE. Chemotherapy improves the survival of patients with choroid plexus carcinoma: a meta-analysis of individual cases with choroid plexus tumors. *Journal of neuro-oncology*. 2007;85(3):345-51. Epub 2007/06/20.

81. Lafay-Cousin L, Mabbott DJ, Halliday W, Taylor MD, Tabori U, Kamaly-Asl ID, et al. Use of ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in choroid plexus carcinoma. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2010;5(6):615-21. Epub 2010/06/03.
82. Chow E, Reardon DA, Shah AB, Jenkins JJ, Langston J, Heideman RL, et al. Pediatric choroid plexus neoplasms. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1999;44(2):249-54. Epub 2000/04/13.
83. Tomura N, Takahashi S, Kato K, Okane K, Sashi R, Watanabe O, et al. Germ cell tumors of the central nervous system originating from non-pineal regions: CT and MR features. *Computerized medical imaging and graphics: the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*. 2000;24(4):269-76. Epub 2000/06/08.
84. Kamoshima Y, Sawamura Y. Update on current standard treatments in central nervous system germ cell tumors. *Current opinion in neurology*. 2010;23(6):571-5. Epub 2010/10/05.
85. Echevarria ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric central nervous system germ cell tumors: a review. *The oncologist*. 2008;13(6):690-9. Epub 2008/07/01.
86. Habrand JL, Bolle S, Datchary J, Alapetite C, Petras S, Helfre S, et al. [Proton beam therapy in pediatric radiotherapy]. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2009;13(6-7):550-5. Epub 2009/08/21. La protontherapie en radiotherapie pediatrique.
87. Hukin J, Steinbok P, Lafay-Cousin L, Hendson G, Strother D, Mercier C, et al. Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children: the Canadian experience. *Cancer*. 2007;109(10):2124-31. Epub 2007/04/05.
88. Lafay-Cousin L, Bartels U, Raybaud C, Kulkarni AV, Guger S, Huang A, et al. Neuroradiological findings of bleomycin leakage in cystic

craniopharyngioma. Report of three cases. *Journal of neurosurgery*. 2007;107(4 Suppl):318-23. Epub 2007/10/19.

89. Crom DB, Smith D, Xiong Z, Onar A, Hudson MM, Merchant TE, et al. Health status in long-term survivors of pediatric craniopharyngiomas. *The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2010;42(6):323-8; quiz 9-30. Epub 2011/01/07.
90. Winkfield KM, Tsai HK, Yao X, Larson E, Neuberg D, Pomeroy SL, et al. Long-term clinical outcomes following treatment of childhood craniopharyngioma. *Pediatric blood & cancer*. 2011;56(7):1120-6. Epub 2011/04/14.
91. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, Cappellano AM, Masruha MR, Cavaleiro S, et al. Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2011;33(8):605-9. Epub 2011/10/28.
92. Amarti A, Ottmani S, Maher M, Bernoussi Z, Khamlichi A, Saidi A. Central nervous system tumors in Morocco. Retrospective analysis of 2374 cases. *Journal of neurosurgical sciences*. 2001;45(3):163-70. Epub 2001/12/04.
93. Kuratsu J, Takeshima H, Ushio Y. Trends in the incidence of primary intracranial tumors in Kumamoto, Japan. *International journal of clinical oncology*. 2001;6(4):183-91. Epub 2001/11/15.
94. Kuratsu J, Ushio Y. Epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. A population-based survey in Kumamoto Prefecture, Japan. *Pediatric neurosurgery*. 1996;25(5):240-6; discussion 7. Epub 1996/11/01.
95. Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu J. Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2010;26(8):1029-34. Epub 2010/03/30.

96. Wong TT, Ho DM, Chang KP, Yen SH, Guo WY, Chang FC, et al. Primary pediatric brain tumors: statistics of Taipei VGH, Taiwan (1975-2004). *Cancer*. 2005;104(10):2156-67. Epub 2005/10/13.
97. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood--a review. *Toxicology and applied pharmacology*. 2004;199(2):118-31. Epub 2004/08/18.
98. Lannering B, Sandstrom PE, Holm S, Lundgren J, Pfeifer S, Samuelsson U, et al. Classification, incidence and survival analyses of children with CNS tumours diagnosed in Sweden 1984-2005. *Acta Paediatr*. 2009;98(10):1620-7. Epub 2009/07/15.
99. Araujo OL, Trindade KM, Trompieri NM, Fontenele JB, Felix FH. Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. *Jornal de pediatria*. 2011;87(5):425-32. Epub 2011/10/04.
100. Karkouri M, Zafad S, Khattab M, Benjaafar N, El Kacemi H, Sefiani S, et al. Epidemiologic profile of pediatric brain tumors in Morocco. *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2010;26(8):1021-7. Epub 2010/02/25.
101. El-Gaidi MA. Descriptive epidemiology of pediatric intracranial neoplasms in Egypt. *Pediatric neurosurgery*. 2011;47(6):385-95. Epub 2012/07/11.
102. Nayil K, Makhdoomi R, Ramzan A, Zahoor S, Rasool M, Wani A, et al. Childhood tumors of the brain: demographic pattern over a ten-year period in the Kashmir Valley. *Pediatric neurosurgery*. 2011;47(1):31-7. Epub 2011/05/07.
103. Cho KT, Wang KC, Kim SK, Shin SH, Chi JG, Cho BK. Pediatric brain tumors: statistics of SNUH, Korea (1959-2000). *Child's nervous system: ChNS: official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2002;18(1-2):30-7. Epub 2002/04/06.

104. Zhou D, Zhang Y, Liu H, Luo S, Luo L, Dai K. Epidemiology of nervous system tumors in children: a survey of 1,485 cases in Beijing Tiantan Hospital from 2001 to 2005. *Pediatric neurosurgery*. 2008;44(2):97-103. Epub 2008/01/31.
105. Kadri H, Mawla AA, Murad L. Incidence of childhood brain tumors in Syria (1993-2002). *Pediatric neurosurgery*. 2005;41(4):173-7. Epub 2005/08/10.
106. Yates AJ, Becker LE, Sachs LA. Brain tumors in childhood. *Child's brain*. 1979;5(1):31-9. Epub 1979/01/01.
107. Bellil S, Limaiem F, Mahfoudhi H, Bellil K, Chelly I, Mekni A, et al. Descriptive epidemiology of childhood central nervous system tumours in Tunisia. experience of a single institution over a 15-year period (1990-2004). *Pediatric neurosurgery*. 2008;44(5):382-7. Epub 2008/08/16.
108. Stiller CA, Nectoux J. International incidence of childhood brain and spinal tumours. *International journal of epidemiology*. 1994;23(3):458-64. Epub 1994/06/01.
109. Fruhwald MC, Rutkowski S. Tumors of the central nervous system in children and adolescents. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(22):390-7. Epub 2011/06/30.
110. Kaatsch P, Rickert CH, Kuhl J, Schuz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer*. 2001;92(12):3155-64. Epub 2001/12/26.
111. Sklar CA. Childhood brain tumors. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*. 2002;15 Suppl 2:669-73. Epub 2002/07/03.
112. Nikitovic M, Golubicic I, Pekmezovic T, Grujicic D, Plesinac-Karapandzic V. Outcome of childhood brain tumors in Serbia. *Journal of BUON: official*

journal of the Balkan Union of Oncology. 2011;16(2):290-6. Epub 2011/07/19.

113. Ramanan M, Chaseling R. Paediatric brain tumours treated at a single, tertiary paediatric neurosurgical referral centre from 1999 to 2010 in Australia. Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2012;19(10):1387-91. Epub 2012/08/18.

ÖZET

Gazi Üniversitesi Pediatri Onkoloji Bilim Dalı Tarafından İzlenen Pediatrik Primer Santral Sinir Sistemi Tümör Olgularının Değerlendirilmesi

Beyin tümörleri çocukluk çağı maligniteleri arasında lösemilerden sonra en yaygın görülen neoplazmlardır; Türkiye’de lösemi ve lenfomalardan sonra 3. sırada yer almaktadır. Çalışmamız, 1992–2012 yılları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı tarafından beyin tümörü tanısı ile takip edilen 189 olgunun geriye dönük değerlendirmesini içermektedir. Çalışmamızın amacı; olguların sosyo-demografik özelliklerini belirlemek, tümörlerin histopatolojik tipini, grade’ini, lokalizasyonunu, tanı konma süresini, olguların başvuru yakınmalarını, tedavide kullanılan görüntüleme yöntemlerini, tedavi yaklaşımlarını, rekürrens ve sağ kalım oranlarını saptamaktır.

Değerlendirilen 189 olgunun 87’si (%46) kız, 102’si (%54) erkek idi. Erkek / kız oranı; 1,17 / 1 idi. Olgulara ortalama 5,6 ayda tanı konulmuştu (en erken tanı 0,1 ay ve en uzun tanı 96 ay). Olguların çoğunluğu kafa içi basınç artışı semptomları ile başvurmuştu. Olguların %88’ine histopatolojik tanı konmuştu: glial orijinli tümörler %53,7 ile 1. sırada; embriyonal tümörler %27,7 ile 2. sırada; kraniofarenjiomlar %4,8 ile 3. sırada yer almıştır. Olguların %50,7’sini düşük gradeli tümörler, %49,3’ünü yüksek gradeli tümörler oluşturmaktaydı. Tümörlerin %51,8’i infratentoryal bölge; %46,6’sı supratentoryal bölge; %1,6’sı spinal yerleşimli idi. Olguların %13,8’inde tanı anında metastaz tespit edilmiş iken, en fazla metastaz görülen bölge spinal bölge idi. Toplam 167 hastaya cerrahi işlem uygulandı: olguların 67’sine gross total cerrahi; 26’sına total cerrahi; 41’ine subtotal cerrahi; 6’sına parsiyel cerrahi; 27’sine sadece biyopsi yapıldı. Olguların %72,3’ü radyoterapi almış iken, %27,7’si almamıştı. Uzun dönem takip edilen 131 olgunun 45’i adjuvan ilaç tedavisi almamıştı. Kemoterapi uygulanan hastaların 11’i yalnız YRMP; 16’sı yalnız PCV protokolü; 8’i yalnız Temazolamid aldı; 22’si kombine tedavi almıştı; 29 hasta da diğer ilaç tedavi protokolleri ile tedavi edildi. Olguların %50,8’inde relaps gözlenirken, en fazla relaps görülen bölge primer tümör lokalizasyonu idi. Olguların beş yıllık genel sağ kalım oranı %63; hastalıksız sağ kalım oranı %42,4 olarak hesaplandı.

Sonuç olarak, çocukluk çağı primer santral sinir sistemi tümörü olan olgularımızın klinik özellikleri, histopatolojik tipleri, lokalizasyonu, evresi ve sağ kalım oranları literatürdeki bulgularla uyumlu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik Primer SSS tümörleri, Çocuklar, Klinik Özellikler, Sağ Kalım

SUMMARY

Evaluation of Patients with Pediatric Primary Central Nerve System Tumor Patients in Gazi University Faculty of Medicine

Central Nervous System (CNS) tumors is the second most frequent cancer in childhood after hematologic malignancies and the third common childhood cancer in Turkey, after lymphomas. The object of this study is to make a retrospective review of children with CNS tumors in Gazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology, the histological subtypes, grade, localization, symptom duration, clinical findings, neuro-imaging techniques, treatment approach, recurrence, and survival rates.

One hundred eighty-nine patients with primary CNS tumors were reviewed. Male were 54% of the patients with a male / female ratio 1,17 / 1. Mean symptom interval was 5,6 month (0,1- 96 month) and headache was the most common symptom. Tumors of glial origin were most frequent (53,7%), followed by embryonal tumors (27,2%), and craniopharyngioma (4,8%). Infratentorial, supratentorial and spinal localizations were seen in 51,8%, 46,6%, and 1,6% of the patients, respectively. Low grade tumors were (50,7%) predominant than high grade tumors. At diagnosis, 13,8% of the tumors were metastatic and the most frequent metastasis location was spinal cord. There was 167 patients who underwent surgical intervention: Gross-total excision was performed in 67 patients, total excision was performed in 26 patients, subtotal excision was performed in 41 patients, partial excision was performed in 6 patients, and 27 patients underwent biopsy only. Radiotherapy was applied in 72,3% of the patients. Adjuvant chemotherapy was administered in 86 of 131 eligible patients: HRM protocol (n=11); PCV protocol (n=16); Temazolamid (n=8); combined multiagent chemotherapy (n=22) chemotherapy; and other chemotherapy (n=29). Recurrence was observed in 50,8% of patients, and the most frequent recurrence site was the primary tumor location. Five year overall survival and disease free survival rates were %63 and %42,4 respectively.

In conclusion, the clinical features, histologic subtypes, location, grade and survival rates of the pediatric primary central nerve system tumors were consistent with literature findings.

Keywords: CNS Tumors, Children, Clinical Symptoms, Survival

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Hacer

Soyadı : Yiğit

Doğum Yeri ve Tarihi : Osmaniye, 17.01.1982

Eğitimi:

- Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (2008 – 2013)
- Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (2001 – 2007)
- Ankara Fen Lisesi (1998 – 2001)
- Osmaniye Anadolu Lisesi (1994 – 1998)
- Mithat Paşa İlkokulu (1991 - 1994)
- 7 Ocak İlkokulu (1989 - 1991)

Yabancı Dil: İngilizce