

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI BEYİN TÜMÖRLERİNİN DAĞILIMLARININ
VE TEDAVİ SONUÇLARININ 2002 -2019 YILLARI ARASI İZLEMİ:
TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Dr.Burak EMEKLİ

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Handan DİNÇASLAN**

ANKARA

2020

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI BEYİN TÜMÖRLERİNİN DAĞILIMLARININ
VE TEDAVİ SONUÇLARININ 2002 -2019 YILLARI ARASI İZLEMİ:
TEK MERKEZ DENEYİMİ**

Dr.Burak EMEKLİ

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Handan DİNÇASLAN**

ANKARA

2020

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilim insanı kavramının ne demek olduğunu öğrendiğim, insani ve ahlaki değerleri ile birlikte pek çok yönden örnek aldığım, olağanüstü zamanlarda nasıl davranılacağını bizzat yaşayarak bizlere gösteren anabilim dalı başkanımız saygı değer hocam *Prof. Dr. Saadet ARSAN'a*,

Tezimin hazırlanmasında destek ve ilgisi ile hep yanımda olan, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, güleryüzü ve samimiyetiyle bu zorlu süreci keyifli hale getiren değerli hocam ve tez danışmanım *Prof. Dr. Handan DİNÇASLAN'a*,

Fakülte ve uzmanlık eğitimim süresince yanlarında çalışmaktan onur duyduğum her birinden ayrı ayrı şeyler öğrendiğim ve tecrübelerinden yararlanırken gösterdikleri hoşgörülü ve sabırlı davranışlarını örnek aldığım anabilim dalımızın tüm kıymetli öğretim üyelerine,

Dört yıl boyunca birlikte çalıştığım, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım, zorlukları kolaylaştırmamı sağlayan başta eş kıdemim olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma, özverili hemşirelerimize ve tüm personellerimize,

Eğitim hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, sonsuz güvenleri ile hep yanımda duran sevgilerini sürekli yanımda hissettiğim sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Desteği ve sevgisiyle zorlukları unutturan, yanımda olan varlığıyla hayatımı zenginleştiren, farklı renklerle hayatı görmemi sağlayan yol arkadaşım canım eşime

Sonsuz teşekkür ve minnetle...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMA LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Histoloji.....	7
2.3. Patoloji Ve Sınıflama:	8
2.4. Klinik Bulgular.....	12
2.5. Tanı:	16
2.6. Tedavi.....	19
2.7. Sık Görülen Tümörler:	24
2.8. Prognoz:	35
2.9. Geç Dönem Morbiditeler:	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM	40
3.1. Araştırma Türü:.....	40
3.2. Katılımcı Özellikleri:	40
3.3. Verilerin Toplanması:	40
3.4. Etik Kurul Onayı Ve Araştırma Bütçesi:	42
3.5. İstatistiksel Değerlendirme:	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Demografik Özellikler:	43
4.2. Beyin Tümörlerinin Tanı Ve Özellikleri:.....	49
4.3. Uygulanan Tedaviler Ve Nüks Saptananlar:	57
4.4. Son Durum Ve Sağkalımlar:	66
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ:.....	83
ÖZET	86
ABSTRACT	88
KAYNAKLAR.....	90

KISALTMA LİSTESİ

SSS : Santral Sinir Sistemi

TPOG : Türk Pediatri Onkoloji Grubu

TPHD : Türk Pediatri Hematoloji Derneği

MR : Manyetik Rezonans

BT : Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

WHO: World Health Organization

ICCC: International Classification of Childhood Cancer

SIOP : International Society Of Pediatric Oncology

COG: Children's Oncology Group

SPSS : Statistical Package For Social Sciences

IDH: Isocitrate Dehydrogenase (IDH)

NF-1 : Nörofibromatozis Tip-1

NF-2 : Nörofibromatozis Tip-2

KT : Kemoterapi

RT : Radyoterapi

KİBAS : Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu

DI:Diyabetes İnsipitus

BOS : Beyin Omurlik Sıvısı

MB : Medulloblastom

PNET : Primitif Nöroektodermal Tümör

DDA: Düşük Dereceli Astrositom

YDA: Yüksek Dereceli Astrositom

AT/RT : Atipik Teratoid/Rabdoid Tümör

SS: Standart Sapma

PFS: Progress Free Survival

OS: Overall Survival

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Amerika Birleşik Devletleri’nde Çocukluk Çağı Kanserleri Dağılımı (2000-2016)

Tablo 2: Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri ile İlişkili Ailesel Sendromlar

Tablo 3 : Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin 2007 DSÖ Sınıflaması

Tablo 4: Çocukluk Çağı SSS Tümörleri Semptom ve Bulguları

Tablo 5: Beyin Tümörü Şüphesinde Semptomlara Göre Görüntüleme

Tablo 6 : Medulloblastom Sınıflaması

Tablo 7: Chang Evreleme Sistemi

Tablo 8 : Medulloblastoma Risk Sınıflaması

Tablo 9: Tanı Yaş Grubu Dağılımı ve Yüzdeleri

Tablo 10: Histolojik Tanısı Bulunan Sık Görülen Tümörlerin Ortalama Tanı Yaşları

Tablo 11: Beyin Tümörlerine Eşlik Eden Hastalıklar ve Yüzdeleri

Tablo 12: Şikayetlerin Dağılımı ve Ortalama Şikayet Süreleri

Tablo 13: Şikayetlerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımları

Tablo 14: Yaş Gruplarına Göre Şikayet Sürelerinin Dağılımı

Tablo 15: Histolojik Tümör Tanısına Göre Şikayet Süreleri

Tablo 16: Yıllara Göre Histolojik Tanıların Dağılımı

Tablo 17: DSÖ 2007 Sınıflamasına Göre Olguların Histopatolojik Tanı Dağılımı

Tablo 18: Hastaların Histopatolojik Tanı Alt Grubu Dağılımı

Tablo 19: Histopatolojik Tanısı Olmayan Hastaların Tanı Dağılımı

Tablo 20: Sık Görülen Tümörlerin Cinsiyete Göre Dağılımı

Tablo 21: Tümörlerin Yerleşim Yerleri

Tablo 22: Yaş Gruplarına Göre Tümörlerin Yerleşim Yerleri

Tablo 23: Tümör Yerleşim Yeri Göre Şikayetlerin Dağılımı

Tablo 24: Hastaların Cerrahi Tedavi Alma Durumlarının Dağılımı

Tablo 25: Histolojik Tanıya Göre Cerrahi Yaklaşımların Dağılımı

Tablo 26: Hastaların Yaş Grubuna Göre Radyoterapi Alma Durumu

Tablo 27: Tanılarına Göre Nüks Saptanan Olguların Dağılımı

Tablo 28: Nüks Saptanan Olgularda Tanılar ve Nüks Tedavisi

Tablo 29: Tümör Tiplerine Göre Primer Ameliyat ve Nüks Tarihi Arası Ortalama Süreler

Tablo 30: Tedavi Sonrası Geçici Yan Etkilerin Dağılımı

Tablo 31: Tedavi Sonrası Kalıcı Yan Etkileri Dağılımı

Tablo 32: Tanı Gruplarına Göre Hastaların Son Durumları

Tablo 33: Tümör Tipine Göre Genel Sağ Kalım Analizleri

Tablo 34: Tümör Tipine Göre İlerlemesiz Sağ Kalım Analizleri

Tablo 35: Uygulanan Cerrahi Tedaviye Göre Sağ Kalım Analizi

Tablo 36: Uygulanan Cerrahi Tedaviye Göre İlerlemesiz Sağ Kalım Analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Türkiye’de Çocukluk Çağı Kanserleri Dağılımı

Şekil 2: Yaş Gruplarına Göre Beyin Tümörü İnsidansı

Şekil 3: SSS Tümörlerinin Yerleşim Yeri (A) ve Histolojik Alt Tipe Göre (B) Sıklıkları

Şekil 4 : Beyin Tümörüne Moleküler Bilgiler Işığında Yaklaşım Algoritması

Şekil 5: Çocukluk Çağı SSS Tümörleri Yerleşim Yerine Göre Semptom Ve Bulgular [1]

Şekil 6: Medulloblastomun Moleküler Alt Grupları.

Şekil 7: Tanı Sonrası Hayatta Kalma Oranı (SEER 2000-2016)

Şekil 8: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Şekil 9: Tanı Yaş Gruplarının Dağılımı

Şekil 10: Astrositik Tümörlerde Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı

Şekil 11: Embriyonel Tümörlerde Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı

Şekil 12: Tümör Tanılarının Histolojik Tipe Göre Dağılımı

Şekil 13: Sık Görülen Tanıların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Şekil 14: Sık Görülen Tümörlerin Yerleşim Yerleri

Şekil 15: Tümör Yerleşim Yerine Göre Şikayetlerin Dağılımı

Şekil 16: Metastaz Olan ve Olmayan Hastaların Dağılımı

Şekil 17: Metastaz Saptanan Hastaların Tanılarının Histopatolojik Dağılımı

Şekil 18: Hastaların Cerrahi Tedavi Alma Durumları

Şekil 19: Sık Görülen Tümörlerde Cerrahi Yaklaşımlar

Şekil 20: Radyoterapi Alma Durumları

Şekil 21: Hastaların Histopatolojik Tanı Alt Gruplarına Göre Radyoterapi Alma Durumları

Şekil 22: Hastaların Kemoterapi Alma Durumları

Şekil 23: Hastaların Histopatolojik Tanı Alt Gruplarına Göre Kemoterapi Alma Durumları

Şekil 24: Tanılarına Göre Nüks Saptanan Olguların Dağılımı

Şekil 25: Tedavi Sonrası Geçici Yan Etki Olma Durumunun Dağılımı

Şekil 26: Tedavi Sonrası Geçici Yan Etkilerin Dağılımı

Şekil 27: Tedavi Sonrası Kalıcı Yan Etki Olma Durumunun Dağılımı

Şekil 28: Hastaların Genel Sağ Kalım Analizi

Şekil 29: Hastaların İlerlemesiz Sağ Kalım Analizi

Şekil 30: Tümör Tipine Göre Hastaların Genel Sağ Kalım Analizi

Şekil 31: Tümör Histolojisine Göre İlerlemesiz Sağ Kalım Analizi

Şekil 32: Uygulanan Cerrahi Tedaviye Göre Sağ Kalım Analizi

Şekil 33: Uygulanan Cerrahi Tedaviye Göre İlerlemesiz Sağ Kalım Analizi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, Türkiye’de çocukluk çağında hematolojik kanserlerden sonra en sık görülen kanserlerdir. Çocukluk çağında SSS tümörleri primer tümörlerdir ve metastatik tümörler nadiren görülür. Bu tümörler infratentoryal (%43,2), supratentoryal (%40,9) veya spinal (%4,9) yerleşim gösterebilir. Çocuk yaş grubu oldukça heterojen bir yaş grubu olduğu için tümörlerin histolojik alt tipi ve yerleşimi de yaşa göre değişiklik gösterir. İlk bir yılda koroid pleksus tümörlerini ve teratomları içeren supratentoryal tümörler daha sık görülürken, 1-10 yaş arası pilositik astrositom ve medulloblastomların hakim olduğu SSS tümörlerinin yerleşim yeri daha sıklıkla infratentoryaldır. On yaş sonrası genellikle diffüz astrositomlardan oluşan supratentoryal tümörlerin görülme sıklığı tekrar artar. Histolojik alt tipler açısından bakıldığında her yaş grubunda astrositik tümörler sıklıkla görülmekle birlikte adolesan yaş grubunda hipofiz tümörlerinin önemli bir yer tuttuğu görülmektedir. Çocukluk çağı SSS tümörlerinin etyolojisi bilinmemekle birlikte iyonize radyasyon maruziyeti ve genetik yatkınlık en önemli iki risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca sinir sistemi tümörlerinin gelişme riskini artıran genetik sendromlara dikkat edilmeli ve bu sendrom ile izlenen hastalar SSS tümör gelişim riski açısından düzenli takip edilmelidirler

Çocukluk çağı beyin tümörlerinin kendilerine özgü semptom ve bulguları yoktur. Semptom ve bulgular lokal invazyon, komşu yapılarda oluşan kitle etkisi veya beyin-omurilik sıvısı (BOS) akışının engellenmesi nedeniyle hidrocefali ile sonuçlanan artmış intrakraniyal basınç ile ilişkili olarak ortaya çıkarlar. Yaşa ve tümörün yerine göre de bulgular değişkenlik gösterebilir. Klinik olarak şüphelenildiğinde hızlıca değerlendirilmesi gereken bu hastalarda anamnez, ayrıntılı fizik muayene ve uygun görüntüleme önemlidir. Şüphe edilecek bulgulara sahip çocuklarda ileri inceleme de beyin anatomik yapısını gösteren, kesitsel inceleme sağlayan BT ve MR ayrıca beyin metabolizmasını yansıtan PET görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir.

Santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinde tedavinin temeli multimodal cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşur. Tedavi rejimi tümör ve hasta özelliklerine göre bireysel özellikte olup genellikle cerrahi tam rezeksiyon hedeflenir. Gerekli cerrahi işlem sonrası tedavi

devamında tümörün patolojisine göre uygun radyoterapi ve kemoterapi yaklaşımları yardımcı yöntem olarak kullanılır.

Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinde sağkalım; tanı teknikleri ve tümörlerin histolojik sınıflandırmasında görülen ilerlemelere, nöroşirürji ve radyasyon onkolojisi tekniklerindeki iyileşmelere ve ayrıca hedefe yönelik tedavilerin ve kombine kemoterapötik ajanların kullanımına bağlı olarak artmıştır. SSS tümörü olan çocukların bakımındaki bu ilerlemelere rağmen, hastalığın kendine veya tedaviye bağlı mortalite ve morbidite devam etmektedir. Şu an için bu hasta grubunda 5 ve 10 yıllık sağ kalım % 74 ve % 71 olarak rapor edilmektedir. Geç dönem morbiditeye bakıldığında ise Çocukluk Çağı Kanseri Hayatta Kalma Çalışması'nda hastaların 5 yıllık izlemi sonunda yüzde 82'sinin en az bir kronik tıbbi rahatsızlığa sahip olduğu bildirmiştir.

Bu çalışmada 2002-2019 yılları arasında beyin tümörü nedeniyle kliniğimizde takip edilen hastaların epidemiyolojik, klinik, morbidite ve mortalite özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Kanser tüm dünyada görülen önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2020 verilerine göre 2018 yılında 18 milyon kişi kanser tanısı almış ve 9,5 milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Önümüzdeki 20 yıla bakıldığında kanser vakalarının %64 artarak 29,5 milyona ulaşması beklenmektedir. İnsanların neredeyse yarısının hayatlarının bir dönemi kanser ile karşılaştıkları da düşünülürse kanser dünya nüfusunun büyük bir kısmını doğrudan veya dolaylı etkileyen önemli bir sağlık problemidir.

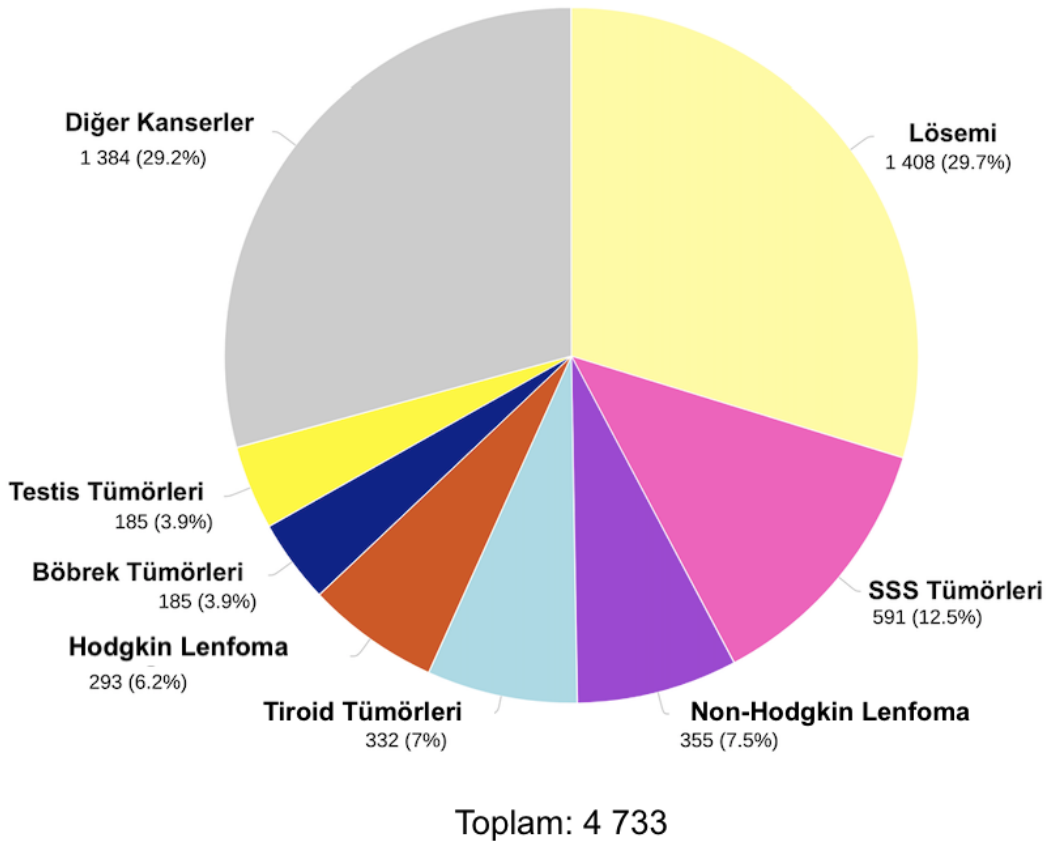
Çocukluk çağında ise kanser daha nadir görülmekle birlikte Dünya Sağlık Örgütü 2018 verilerine göre her yıl yaklaşık 300 000 çocuk kanser tanısı almakta ve ortalama 80.000 çocuk kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir [2, 3]. Çocukluk çağı kanserleri 1996 yılında ortaya konan ve en son 2005 yılında güncellenen uluslararası çocuk kanserleri sınıflamasına (ICCC) göre 12 grup altında incelenir [4]. Bu sınıflamaya göre yapılan analizlere bakılırsa pediatrik beyin tümörleri gelişmiş ülkelerde hematolojik kanserlerden sonra en sık görülen 2. kanserdir ve bu dönemin en sık görülen solid tümörüdür (Tablo1) [5].

Tablo 1: Amerika Birleşik Devletleri'nde Çocukluk Çağı Kanserleri Dağılımı (2000-2016).

Kanser Tipleri	<1 Yaş	1-4 Yaş	5-9 Yaş	10-14 Yaş	15-19 Yaş	Tüm Yaşlar
	Kanser Yüzdesi					
Lösemiler	16,0	45,0	36,0	22,0	12,0	27,0
Santral Sinir Sistemi Tümörleri	11,0	17,0	24,0	18,0	9,0	15,0
Lenfoma	2,0	4,0	14,0	21,0	25,0	16,0
Germ Hücreli Tümörler	9,0	1,5	2,4	7,0	16,0	8,0
Yumuşak Doku Sarkomları	7,0	4,5	7,0	8,0	6,0	6,0
Tiroid Kanserleri	0,1	0,1	1,3	6,0	13,0	6,0
Kemik Tümörleri	0,3	0,7	5,0	8,0	5,0	5,0
Nöroblastoma	26,0	8,0	2,5	0,9	0,3	4,0
Wilms Tümörü	7,0	10,0	5,0	0,9	0,8	4,0
Melanoma ve Deri Tümörleri	0,3	0,4	1,6	3,2	7,0	3,0
Retinoblastoma	15,0	5,0	0,4	0,1	0,0	2,0
Karaciğer Tümörü	5,0	2,5	0,4	0,3	0,3	1,0
Diğer Tümörler	1,0	1,0	0,5	4,5	5,5	3,0

Ülkemizde ise Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin (TPHD) 33 merkezden topladığı kayıtların sonuçlarına baktığımızda 2009-2018 arasında ülkemizde çocukluk çağı kanserinde lösemiler (%27,8) ilk sırayı alırken onu lenfomalar (%19,1) ve SSS tümörleri (%13,3) izlemektedir. 2002-2008 verilerine de bakıldığında da verilerin benzer olduğu görülmektedir. [6, 7] Dünya Sağlık Örgütü Türkiye verilerine bakıldığında ise çocuklarda SSS tümörlerinin lösemilerden sonra en sık görülen 2. malignite olduğu görülmektedir (Şekil 1) [3].

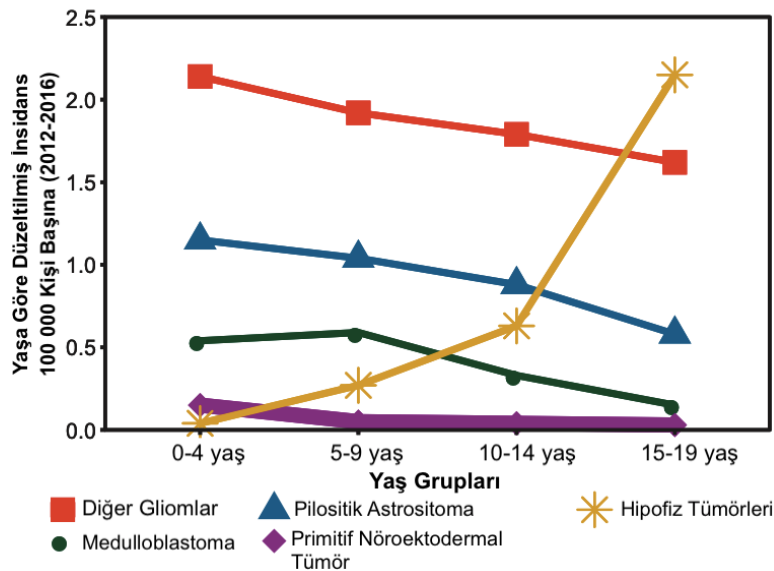
Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012-2016 yılları arasında, 19 yaşın altındaki çocuklar ve ergenler için primer malign ve malign olmayan SSS tümörlerinin yıllık ortalama insidansı 100.000 kişi başına 6.06 vakadır.[8] Japonya (100.000 çocuk başına tahmini insidans 3.61) [9], İtalya (100.000 çocuk başına 3.46) [10], Almanya (100.000 çocuk başına 2.6) Avustralya (100.000 çocuk başına 3) [11] ve Tayvan (100.000 çocuk başına 1.7) [12] dünyanın diğer bölgelerine göre biraz daha düşük insidans oranları bildirilmiştir. Bu oran ülkemizde ise 2.3/100 000 şeklindedir [3].



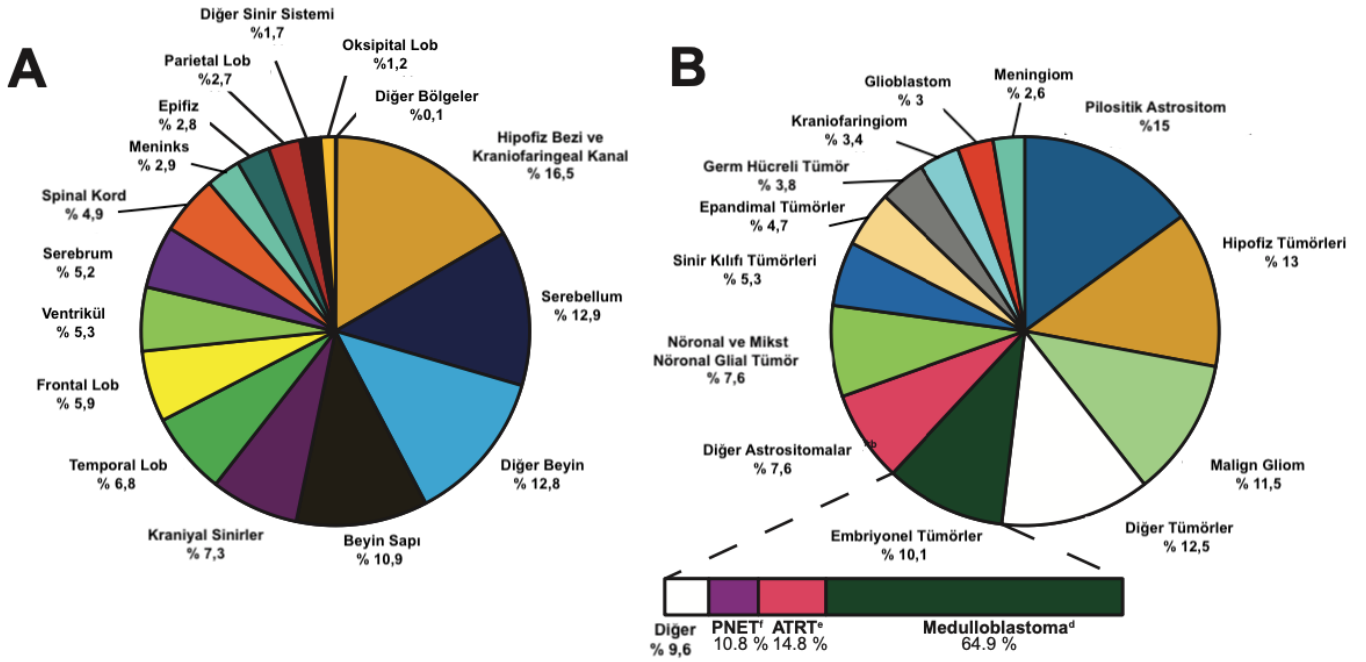
Şekil 1: Türkiye’de Çocukluk Çağı Kanserleri Dağılımı (2018)

Beyin tümörü görülme sıklığı yaşa, cinsiyete ve etnik duruma göre de farklılık göstermektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada 4 yıllık izlemde beyin tümörü insidansının en yüksek olduğu yaş grubu 15-19 yaş grubu (6,83/100 000) olarak saptanırken en düşük insidans 5-9 yaş grubuna (5,3/100 000) aitti[13]. Erkek cinsiyette kızlara göre çocukluk çağı SSS tümörleri daha sık görülmektedir[8, 13].

Çocukluk çağı SSS tümörleri genellikle primer tümörlerdir ve metastatik tümörler nadiren görülür. Bu durum erişkin SSS tümörlerinden pediatrik yaş grubunu ayıran özelliklerden biridir. Yüzden fazla histolojik alt tipi bulunan bu primer tümörlerin yerleşim yeri ve histolojik alt tiplerinin sıklığı da yaşa göre değişmektedir. SEER programı sonuçlarına göre SSS tümörlerinin yerleşim yerlerine bakıldığında infratentoryal tümörlerin (%43,2) supratentoryal tümörlerden (%40,9) hafifçe daha sık olduğu görülmekle birlikte spinal tümörlerin de % 4,9 azımsanmayacak bir yeri olduğu görülmektedir. İlk bir yılda koroid pleksus tümörlerini ve teratomları içeren supratentoryal tümörler daha sık görülürken 1-10 yaş arası pilositik astrositom ve medulloblastomların hakim olduğu SSS tümörlerinin yerleşim yeri daha sıklıkla infratentoryaldır. On yaş sonrası genellikle diffüz astrositomlardan oluşan supratentoryal tümörlerin görülme sıklığı tekrar artar. Histolojik alt tipler açısından bakıldığında her yaş grubunda astrositik tümörler sıklıkla görülmekle birlikte adolesan yaş grubunda hipofiz tümörlerinin önemli bir yer tuttuğu görülmektedir (Şekil 2,3) [8, 13] .



Şekil 2: Yaş Gruplarına Göre Beyin Tümörü İnsidansı



Şekil 3: SSS Tümörlerinin Yerleşim Yeri (A) ve Histolojik Alt Tipe Göre (B) Sıklıkları

Çocukluk çağı SSS tümörlerinin etyolojisi bilinmemekle birlikte iyonize radyasyon maruziyeti ve genetik yatkınlık en önemli iki risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Kranial ışınlama menenjiyom, gliom ve sinir kılıfı tümörü gelişme riskinde artışa neden olmaktadır. Özellikle, akut lenfoblastik lösemili hastalarda yüksek doz kraniyal ışınlama, sırasıyla glioma ve meningioma riskinde 6 ve 10 kat artış ile ilişkilidir [14]. SSS tümörü pek çok hastada sporadik olarak gelişir ancak bazı hastalarda genetik yatkınlık vardır. Kanserli 1120 çocukla yapılan germline yatkınlık mutasyonlarının katkısını belirlemek için yeni nesil sekans kullanılan bir çalışmada, SSS tümörü olan 245 hastanın (% 8) 20'sinde patojenik veya muhtemelen patojenik olduğu düşünülen mutasyonlar tespit edilmiştir [15]. Sinir sistemi tümörleri geliştirme riskini artıran genetik sendromlara dikkat edilmeli ve bu sendrom ile izlenen hastalar SSS tümör gelişim riski açısından düzenli takip edilmelidirler (Tablo 2) [16].

Tablo 2: Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri ile İlişkili Ailesel Sendromlar

SENDROM	SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TUTULUMU	KROMOZOM	GEN
Nörofibromatoz tip 1 (otozomal dominant)	Optik yol gliomları, astrositom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, nörofibromlar	17q11	NF1
Nörofibromatoz tip 2 (otozomal dominant)	Vestibüler schwannomlar, menenjiyomlar, spinal ependimom, spinal astrositom, hamartomlar	22q12	NF2
von Hippel – Lindau (otozomal dominant)	Hemanjioblastoma	3p25-26	VHL
Tuberoskleroz (otozomal dominant)	Subependimal dev hücreli astrositom, kortikal yumrular	9q34	TSC1
		16q13	TSC2
Li-Fraumeni (otozomal dominant)	Astrositom, primitif nöroektodermal tümör	17q13	TP53
Cowden (otozomal dominant)	Serebellumun displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos hastalığı)	10q23	PTEN
Turcot (otozomal dominant)	Medulloblastom	5q21	APC
	Glioblastoma	3p21	hMLH1
		7p22	hPSM2
Nevoid bazal hücreli karsinom	Medulloblastom	9q31	PTCH1
Gorlin (otozomal dominant)			

2.2. HİSTOLOJİ

Sinir dokusu, bütünleşik bir iletişim ağı halinde tüm vücuda dağılmıştır. Anatomik olarak sinir sistemi; beyin ve omurilikten oluşan merkezi sinir sistemi ile sinir lifleri ve küçük hücre kümeleri olan sinir gangliyonlarından oluşan çevresel sinir sistemi olarak ikiye ayrılır. Merkezi sinir sistemi beyin, beyincik ve omurilikten ibarettir. SSS meninks denen bağ dokusu zarları ile sarılmış durumdadır. En dış tabakadan başlamak üzere meninksler dura mater, araknoid mater ve pia mater şeklinde tabakalaşır. Araknoid ve pia mater birbirine bitişiktir ve genellikle pia-araknoid adı verilen tek bir zar olarak kabul edilir.[17]

Koroid pleksus ventriküllerin iç kısmına sokulan pia materin genişlemiş pencerelere sahip kılcak kan damarlarından zengin girintili çıkıntılı katmanlarından oluşur. Üçüncü ve dördüncü ventrikülün tavanında ve yan ventrikül duvarlarının bir bölümünde bulunur. Ana işlevi SSS metabolizması ve korunmasında görev alan beyin omurilik sıvısı (BOS) üretmektir. BOS yoğunluğu düşük (1004-1008 g/ml) ve protein içeriği az olan bir sıvıdır. Mililitrede birkaç döküntü epitel hücresi ve 2-5 lenfosit bulunur.

Sinir dokusu nöronlar ve onları koruyan, destekleyen, beslenmesini ve savunmasını sağlayan glia hücrelerinden oluşmuştur. Nöron hücre gövdelerinin arasında, nükleus içermeyen ve bu hücrelerin uzantılarından oluşan ince fibriler doku mevcuttur.

Dentrit, akson ve hücre gövdesi olmak üzere 3 bölümden oluşmuştur ve aksonlar uyarıları almak, iletmek, belirli hücrel etkileri başlatmaktan sorumludurlar. Boyut ve şekilleri serebellumun internal granüler tabakasını oluşturan küçük yuvarlak hücrelerden primer moter korteksin geniş piramidal Betz hücrelerine kadar farklılık gösterir. Glial hücreler ise astrositler, oligodendrositler,ependimal hücreler ve mikroglialardan oluşur. Glia hücreleri arasında sayıca en fazla olan astrositler nöronları kan damarlarına ve pia matere bağlar. Destekleme işlevlerine ek olarak nöronların iyonik ve kimyasal ortamını kontrol ederler. Kan beyin bariyerinin de elamanlarından biridir. Oligodendrositler aksonların etrafına sarılarak nöronların elektriksel yalıtımını yapan miyelin kılıfı oluştururlar. Ependim hücreleri beyin ventriküllerini ve omurilik orta kanalını kaplar. Diğer glial hücrelerin aksine kemik iliğinden köken alan mikroglialar ise sinir dokusunun fagositik hücreleri olup makrofajlar ve antijen sunucu hücreler gibi görev alır [17].

2.3. PATOLOJİ ve SINIFLAMA:

Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin morfolojik ve moleküler çeşitlilik göstermesi nedeni ile genel kabul gören bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. Beyin tümörleri ilk olarak 1829'da Cruveilhier tarafından makroskobik olarak tanımlanmış 1836'da ise Bressler tarafından makroskobik olarak sınıflandırılmışlardır [18]. Daha sonra mikroskobik özellikleri göz önüne alan çeşitli sınıflandırmalar olmuştur. Bu sınıflandırmalar oluşturulurken tümörler glial hücrelerin morfolojik benzerliklerine göre adlandırılmıştır : astrositomlar astrositlere, oligodendrogliomalar oligodendrositlere ve ependimomlar ependimositlerle benzerlikler göstermektedir. Bununla birlikte, bu tümörlerin gerçekten ilgili öncülerden türetildiğine dair ikna edici kanıtlar hala eksiktir [19]. Genel kabul gören sınıflandırmalar ise Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1979, 1993, 2000 ve 2007 yıllarında yapılan beyin tümörlerinin morfolojik özelliklere göre sınıflandırması olmuştur. Ülkemizde de geniş kabul gören bu sınıflandırma Tablo 3'te verilmiştir. [20]

Son olarak DSÖ 2016 yılında moleküler verilerin sınıflamaya dahil edilmesi ile birlikte morfolojik özelliklerle birlikte moleküler genetik verilerinde kullanıldığı bir sınıflandırma

Tablo 3 : Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin 2007 DSÖ Sınıflaması

Astrositik tümörler	Grade-I	Grade-II	Grade-III	Grade-IV
Pilositik astrositom	*			
Pilomiksoid astrositom		*		
Subependimal dev hücreli astrositom	*			
Pleomorfik ksantoastrositom		*		
Diffüz astrositom		*		
Anaplastik astrositom			*	
Glioblastom				*
Oligodendrogial tümörler				
Oligodendrogliom		*		
Anaplastik oligodendrogliom			*	
Oligoastrositik tümörler				
Oligoastrositom		*		
Anaplastik Oligoastrositom			*	
Ependimal tümörler				
Subependimom	*			
Miksopapiller ependimom	*			
Ependimom		*		
Anaplastik ependimom			*	
Koroid pleksus tümörleri				
Koroid pleksus papillomu		*		
Atipik koroid pleksus papillomu		*		
Koroid pleksus karsinomu			*	
Diğer nöroepitelial tümörler				
Astroblastom			*	
III. ventrikülün kordoid gliomu		*		
Angiosentrik gliom	*			
Nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler				
Serebellumun displastik gangliositu/ Lhermitte Ducols	*			
Desmoplastik infantil astrositom/Gangliogliom	*			
Disempriyoblastik nöroepitelial tümör – DNT	*			
Gangliogliom	*			
Gangliositom	*			
Anaplastik gangliogliom			*	
Santral nörositom		*		
Ekstraventriküler nörositom		*		
Serebellar liponörositom		*		
Spinal kordun paragangliomu	*			
Papiller glionöronal tümör	*			
IV. ventrikülün roset yapan glionöronal tümörü	*			

Pineal tümörler				
Pineositom	*			
İntermediate diferansiyasyon gösteren pineal parankimal tm		*	*	
Pinealoblastom				*
Pineal bölgenin papiller tümörü		*	*	
Embriyonel tümörler				
Medülloblastom				*
SSS'nin primitif nöroektodermal tümörü (PNET)				*
Atipik teratoid/rabdoid tümör				*
Kranial ve paraspinal sinirlerin tümörleri				
Schwannom	*			
Nörofibrom	*			
Perinörom	*	*	*	
Malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPNST)		*	*	*
Meningial tümörler				
Meningiom	*			
Atipik meningiom		*		
Anaplastik/malign meningiom			*	
Hemangioperisitom		*		
Anaplastik hemangioperisitom			*	
Hemangioblastom	*			
Sellar bölgenin tümörleri				
Kraniofaringiom	*			
Nörohipofizin granüler hücreli tümörü	*			
Pituisitom	*			
Adenohipofizin işsi hücreli onkositomu	*			
Germ hücreli tümörler				
Germinom				
Embriyonel karsinom				
Yolksak tümörü				
Koryokarsinom				
Teratom				
-Matür				
-İmmatür				
-Malign transformasyon gösteren teratom				
Mikst germ hücreli tümör				
Lenfomalar ve hematopoetik tümörler				
Malign lenfomalar				
Plazmositom				
Granülositik sarkom				

2.4. KLİNİK BULGULAR

Çocukluk çağında beyin tümörlerinin kendilerine özgü, tanı koydurucu semptom ve bulguları yoktur. Bulantı, kusma, baş ağrısı gibi başvuru şikayetlerinin çocukluk döneminde daha sık görülen ve prognozu daha iyi olan gastroenterit ,migren gibi diğer hastalıklarda da görülmesi ve küçük çocuklarda semptomların yeterince ifade edilememesi nedeniyle tanı gecikebilmektedir. [1]

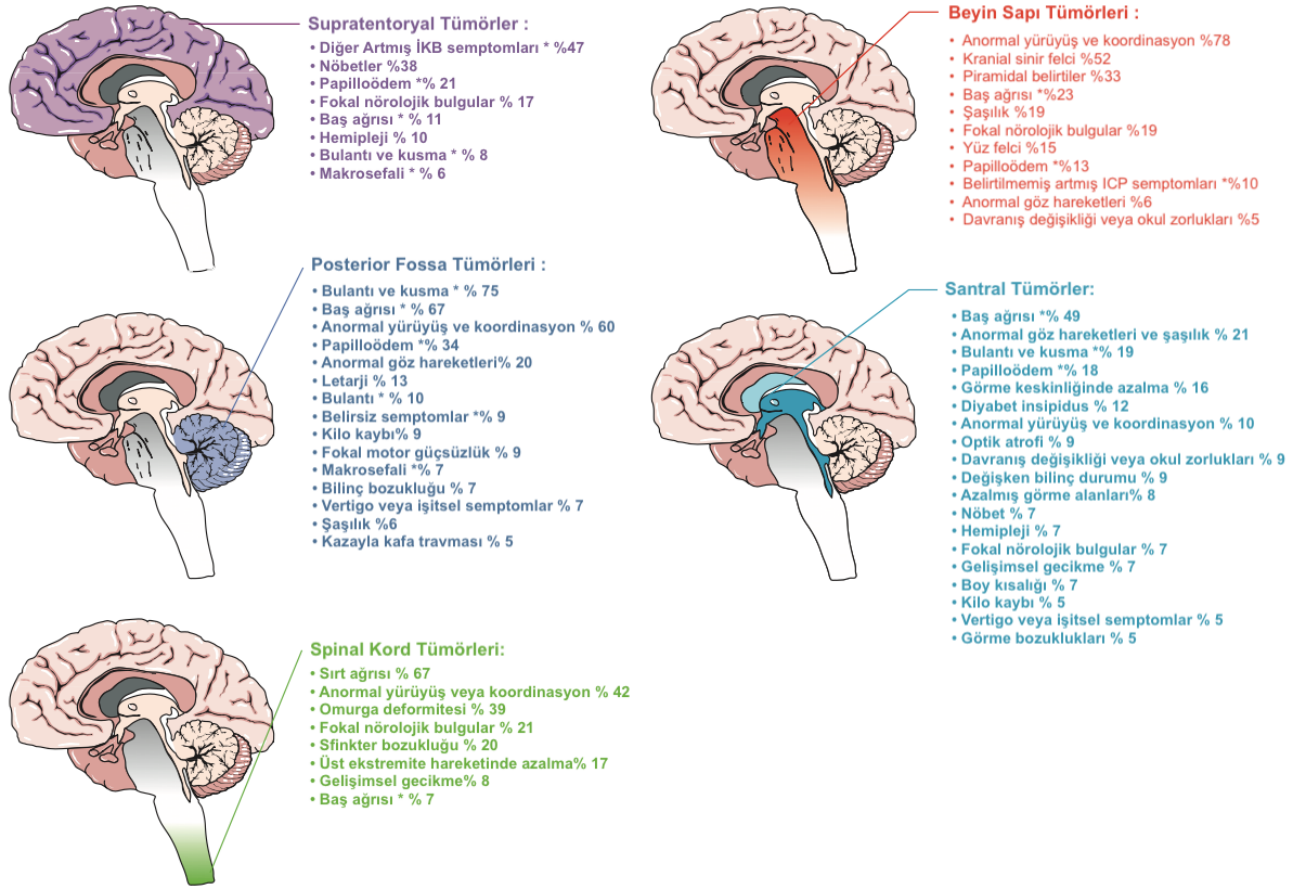
SSS tümörlerinin semptom ve bulguları lokal invazyon, komşu yapılarda oluşan kitle etkisi veya beyin-omurilik sıvısı (BOS) akışımının engellenmesine neden olarak hidrosefali ile sonuçlanan artmış intrakraniyal basınç ile ilişkili olarak ortaya çıkarlar. Yaşa ve tümörün yerine göre de bulgular değişkenlik gösterebilir [1, 22]. Bebeklerde, kranial sütürlerin kapanmamasından ötürü artmış kafa içi basınç nörolojik bulgu oluşturmaz bu nedenle makrosefali bu yaş grubunda en sık görülen semptomdur [1]. Ayrıca küçük çocuklar baş ağrısı gibi bazı semptomları ifade edemediği için huzursuzluk gibi özgül olmayan belirtiler gösterme ihtimalleri daha yüksektir. Bulantı ve kusma her yaşta sık görülen semptomlardır. Büyük çocuklarda ve ergenlerde diğer yaygın bulgular baş ağrısı, anormal yürüyüş, zayıf koordinasyon, papilödem ve nöbetleri içerir (Tablo 4) [22].

Tablo 4: Çocukluk Çağı SSS Tümörleri Semptom ve Bulguları [22]

5 Yaş Altı Çocuklar	5-11 Yaş Arası Çocuklar	11-18 Yaş Arası Çocuklar
Direngen veya tekrarlayıcı kusma	Kalıcı veya tekrarlayan baş ağrısı †	Kalıcı veya tekrarlayan baş ağrısı †
Denge, koordinasyon veya yürüme sorunları	Direngen veya tekrarlayıcı kusma	Direngen veya tekrarlayıcı kusma
Anormal göz hareketleri	Denge, koordinasyon veya yürüme sorunları	Denge, koordinasyon veya yürüme sorunları
Davranış değişikliği (özellikle uyuşukluk)	Anormal göz hareketleri	Anormal göz hareketleri
Nöbetler (ateşle değil)	Bulanık veya çift görme †	Bulanık veya çift görme †
Anormal baş pozisyonu	Davranış değişikliği	Davranış değişikliği
Giderek artan kafa çevresi †	Nöbetler	Uyarılar veya nöbetler
	Anormal baş pozisyonu	Gecikmiş veya duraklamış ergenlik, yavaş büyüme †

†:Yaş grubuna özgü semptom

Tümörün yerleşim yerine göre de beklenen semptomlar değişmektedir. Supra-tentoriyal tümörlerde artmış kafa içi basınca bağlı nonspesifik semptomlar ve nöbetler sık görülürken posterior fossa tümörlerinde bulantı kusma, baş ağrısı, denge ve koordinasyon problemleri ile başvurulur. Beyin sapı tümörleri denge-koordinasyon problemleri, çoklu kraniyal sinir paralizileri ve piramidal bulgularla daha çok semptom verirler. Spinal kord tümörleri ise en sık sırt ağrısı ile kendisini gösterir. Şekil 5'te yerleşim yerine göre tümörlerin semptom ve bulguları verilmiştir.



Şekil 5: Çocukluk Çağı SSS Tümörleri Yerleşim Yerine Göre Semptom Ve Bulgular [1]

Çocukluk çağı SSS tümörlerinde yaygın görülen bazı belirti ve semptomlar:

Baş Ağrısı: Beyin parankiminde ağrı algılayacak reseptör bulunmamasına rağmen meninksler, damarlar, kaslar, periost gibi bir çok yer baş ağrısının algılanmasını sağlar. Ağrının fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamışsa da artmış intrakranyal basıncın önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ağrılar zaman zaman çok yoğun karakterde olsalar bile

oluşan geçici ventriküler sistem tıkanıklığının öksürük, kusma gibi manevralar aracılığıyla açılmasıyla geçici özellik gösterebilirler [23]. Baş ağrısı en sık görülen semptomlardan biri olup hastaların yaklaşık %33'ünde görülmektedir. Süt çocuğu ve kendini ifade edemeyen küçük çocuklarda huzursuzluk ve irritabilite şeklinde ortaya çıkabilir. [1]

Beyin tümörü tanısı alan hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği İngiltere'de yapılan 200 hastalık bir çalışmada hastaların % 41'inde başvuru şikayeti baş ağrısı iken hastaların %56'sında tanı öncesi herhangi bir dönemde baş ağrısı görülmüştür. Baş ağrısı olan 112 hastanın 71 tanesinin baş ağrısı özelliklerine bakıldığında 43'ünün baş ağrıının sabah erken saatlerde, 15'inin gündüz saatlerde ve 13'ünün gün boyunca tarif ettiği görülmüştür [24]. Her ne kadar beyin tümörü çocukluk çağının en sık solid tümörü ve baş ağrısı da en sık semptomlarında bir olsa da baş ağrısı olan 18 yaş altı 815 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada sadece 2 hasta beyin tümörü tanısı almıştır [25].

Devam eden baş ağrısı şikayetiyle gelen çocuklarda öykü dikkatlice alınmalı, artmış kafa içi basıncı açısından eksiksiz bir fizik muayene yapılmalıdır. Baş ağrısı ile birlikte beyin tümörü düşündürecek artmış kafa içi basıncına veya lokalize nörolojik semptomlara ait bulgular saptanması halinde ise görüntüleme açısından değerlendirilmelidir [26].

Bulantı ve kusma: Bulantı ve kusma santral sinir sistemi tümörü olan çocuklarda belirli bir yaşa özgül olmayan, en sık başvuru semptomlarından biridir. Posterior fossa yerleşimli tümörler diğer yerleşim yerlerine göre bulantı ve kusmaya daha fazla sebep olurlar [1]. Ayrıca gece uykuda kafa içi basınç arttığı için SSS tümörlerinde sabah uyku sonrası kusmalar daha sıklıkla görülür. Bulantı ve kusma çocuk yaş grubunda daha sıklıkla gastrointestinal hastalıklarla ve diğer daha sık sebeplerle ilişkilendirildiği için bu şikayetlerle başvuran SSS tümörü olan çocuklar geç tanı alabilir. Tekrarlayan veya devamlı bulantı ve kusma şikayetleri olan hastalarda eşlik eden ataksi, baş ağrısı, kranial sinir felci gibi semptom ve bulgular varsa beyin tümöründen daha fazla şüphe edilmelidir [27].

Ataksi ve yürüyüş bozuklukları: Çocukluk döneminde ataksi acil servise başvuru nedenleri arasında % 0,02 gibi çok nadir bir sıklıkta görülmekle birlikte posterior fossa ve beyin kökü tümörlerinde daha sık olmak üzere beyin tümörlerinde görülen semptomlardan biridir [1, 28]. Ataksi spinal kord tümörlerinde de daha sık bir bulgu olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Nöbet: Nöbet çocuklarda görülen en sık nörolojik hastalıklardan olmasına rağmen tüm nöbet nedeniyle izlenen çocukların ancak % 0,3'ü beyin tümörüne sahiptir [29]. Beyin tümörlü hastaların ise %13 ünde nöbet görülür [1]. Nöbet ile başvuran hastaların %85 inde nöbet parsiyel tiptedir ve tek başına görülebileceği gibi başka belirti ve semptomlara eşlik edebilir. Nöbetler daha sıklıkla düşük-grade'li supra-tentorial lezyonları olan hastalarda görülür [29].

Kranial sinir felçleri: Çift görme, fasial sinir felci, ağızdan salya akması, yutkunma güçlüğü gibi kranial nöropatiler beyin sapı tümörlerinde beklenmektedir. Küçük çocuklar çift görme şikayetlerini tarif edemeyebilirler, onun yerine tek elle gözlerini kapatabilir veya başını yana eğebilir. Pineal tümörlerde ve orta beyin tümörlerinde yukarı bakış paralizisi, konverjans-retraksiyon nistagmusu ve pupiller ışık-yakın disosiyasyonu ile karakterize olan Parinaud sendromu görülebilir [30].

Görme Bozukluğu: Görme bozukluğu beyin sapı lezyonuna bağlı kranial nöropatiden (örn. Diplopi), artmış kafa içi basınca bağlı papilödemden veya optik yol boyunca retinadan serebral korteksin oksipital kutbuna giden bir lezyondan kaynaklanabilir [31].Yapılan bir çalışmada acil servise başvuru sonrası beyin tümörü tanısı alan çocuklarda baş ağrısı (%67) en sık görülen semptom iken görme ilişkili problemler hastaların %20 sinde bulunmaktaydı. Ayrıca hastaların %23 ünde kranial sinir felci, %6'sında pitoz, %1'inde anizokori saptanmıştır [32].

Papil Ödem: Toplam beyin hacminin artışı; beyin ödemi, sinüs ven sisteminin tıkanması, tümöre bağlı meningeal tutulum ve kitle etkisi sonucu papil ödem (yüksek kafa içi basınca bağlı optik diskteki şişkinlik) gelişebilir [31]. Posterior fossa tümörlerinde papil ödem görülme sıklığı artmıştır [1]. Yapılan bir meta analiz çalışmasında artmış kafa içi basınç artış sendromuna bağlı baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi belirtiler gösteren hastaların %13'ünde papilödem, %7 sinde kranial sinir felci, % 6 sinda anormal göz hareketleri saptanmıştır [1].

Endokrinopatiler: Kariofaringioma, optik gliom, germ hücreli tümörler gibi hipotalamo-hipofizer tümör tanısı alan çocuklarda daha sık olmak üzere beyin tümörlerinde obezite, puberte prekoks, boy kısalığı gibi endokrinolojik bozukluklar görülebilir [33].

Zihinsel Bozukluklar: Huzursuzluk, uyku hali, kişilik ve davranış değişiklikleri, okul performansında düşüş beyin tümörü olan çocukların başvuru semptomları arasındadır [30].

Spinal Tümörler: Sırt ağrısı, fokal güçsüzlük, yürüme anormallikleri ve spinal deformite bir omurilik tümörünün en sık görülen semptomlarıdır. Omurga tümörü olan 35 çocukluk bir olgu serisinde sırt, boyun veya ekstremitelerde lokalize ağrı (n = 20), ekstremitte zayıflığı (n = 16), yürüyüş anormallikleri (n = 14) ve skolyoz (n = 3) patolojik semptom ve bulgular olarak saptanmıştır [34]. Küçük çocuklar sırt ağrısını lokalize etmekte güçlük çekebilir ve bunun yerine karın ağrısından şikayet edebilirler. Servikal tümörler ise tortikollis ile ortaya çıkabilir [35].

2.5. TANI:

Çocukluk çağı beyin tümörleri tümörün yerleşimi, tümör biyolojisi ve çocuğun yaşına bağlı olarak değişen heterojen klinik tabloya sahiptir. Şüphelenildiğinde hızlıca değerlendirilmesi gereken bu hastalarda anamnez, ayrıntılı fizik muayene ve uygun görüntüleme önemlidir. Beyin tümörlü çocukların semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ile ilişkili yapılan bir çalışmada bu sürenin yaklaşık 2,5-3,5 ay aralığında olduğu saptanmıştır [36]. Yapılan bir başka çalışma da ise düşük dereceli tümörlere, infratentoryal yerleşimli tümörlere sahip çocuklarda ve 4 yaşından küçük çocuklarda semptomdan tanıya geçen sürenin daha uzun sürebileceği gösterilmiştir [37]. SSS tümörünün teşhisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile nörogörüntüleme ile lezyonun tanımlanmasına dayanır. Spesifik tümör tipinin teşhisi için histolojik inceleme gereklidir.

Pitüiter/suprasellar, optik yol ve infra-tentoriyal tümörler MR ile BT'den daha iyi tanımlanır. Orta hat ve pitüiter/suprasellar/optik kiazma bölgesinin tümörü olan hastaları nöroendokrin bozukluk açısından değerlendirilmelidir. Optik yol bölgesi tümörleri olan hastalarda hastalığın okülomotor fonksiyon, görme keskinliği ve görme alanındaki etkisini görmek amacıyla detaylı göz muayenesi faydalı olur [16].

Nörogörüntüleme :

SSS tümöründen şüphe ettirecek hikaye ve fizik muayeneye sahip çocuklarda ileri inceleme yapmak gerekmektedir. İleri incelemede beynin anatomik yapısını gösteren, kesitsel inceleme sağlayan BT ve MR ayrıca beyin metabolizmasını yansıtan PET çocuklarda görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir [38, 39]. Hangi hastalara hangi semptomlarda ve hangi zamanda görüntüleme yapılması gerektiği uzun yıllardır tartışılan bir konudur. Bu konuda İngiltere’de yapılan kanıta dayalı bir metaanaliz çalışması klinisyenlere kolaylık sağlamaktadır (Tablo 5) [36].

Tablo 5: Beyin Tümörü Şüphesinde Semptomlara Göre Görüntüleme

Semptomlar ve Bulgular	Eşlik Eden Özellikler	
Baş Ağrısı	Uykudan uyandıran ve devam eden baş ağrıları	En geç 4 hafta içerisinde görüntüleme yapılmalı
	Uyanma sırasında meydana gelen kalıcı baş ağrıları	
	4 yaşından küçük çocukta görülen kalıcı baş ağrısı	
	Baş ağrısına eşlik eden konfüzyon veya yönelim bozukluğu	
Bulantı Kusma	Uykudan uyanmakla başlayan bulantı kusma	
Görsel Semptom ve Bulgular	Papil ödem	
	Optik atrofi	
	Yeni başlangıçlı nistagmus	
	Görme alanında azalma	
	Proptozis	
	Yeni başlayan paralitik şaşılık	
Motor Semptom ve Bulgular	Motor becerilerde gerileme	
	Fokal motor defisit	
	Anormal yürüyüş ve / veya koordinasyon	
	4 hafta içinde iyileşmeyen Bell Paralizi	
	Yutma güçlüğü	

Bilgisayarlı tomografi: SSS tümörlerinin tanısında kontrast madde ile beraber veya kontrast madde olmaksızın kullanılabilen, beyin tümörlerinin %95’inin tanısının konmasına yardımcı olan bir yöntemdir. Çocukluk döneminin sık görülen tümörlerinden biri olan posterior fossa tümörlerinde MR ile birlikte kullanılması daha uygundur. Görüntüde oluşabilecek olası artefaktlardan kaçınmak için sedasyon sıklıkla gereklidir. Kemik lezyonların tanınmasında, tümördeki kalsifikasyon durumunun belirlenmesinde ve kısa görüntüleme süresi nedeniyle genel durumu iyi olmayan ve/veya acil (KİBAS gibi) hastalarda tercih edilirler [30].

Manyetik Rezonans Görüntüleme: MR görüntüleme sahip olduğu bazı avantajlar nedeniyle beyin tümörlerinin tanı ve takibinden en önemli görüntüleme yöntemlerinden

biridir. İyonize radyasyon maruziyetinin olmaması özellikle tekrarlayan görüntülemeler gereken bir hastalıkta önemli bir avantajdır. Bir diğer avantajı BT’de kemik dokuya bağlı artefaktlar nedeniyle iyi görüntülenemeyen bir bölge olan posterior fossa ve temporal lob lezyonları hakkında daha hassas bilgi vermesidir. Sadece aksiyal planda görüntüleme sağlayan BT’nin aksine multiplanar görüntüleme yapabilmesi sayesinde tümörün çevre doku ile ilişkisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak uygun cerrahi girişimin sağlanmasında rol oynar. T1 ve T2 ağırlıklı sekanslara olanak sağlayarak anatomi ve patolojinin daha belirgin şekilde görüntülenmesini sağlar. MR’da kullanılan intravenöz kontrast madde sayesinde kistik alanlar ile solid alanların ayrılması , tümör ve çevresindeki ödem alanının ayırt edilmesi, ameliyat sonrası gelişen gliosis ile rezidü dokunun ayırt edilmesini sağlamaktadır. MR görüntüleme ile birlikte gelişen malign tümör alanı ve nekroz alanı arasında kreatin/kolin oranından ve n-asetil aspartat/kolin oranından faydalanılarak tanı ve izlemde kullanılan bir diğer yöntem MR spektroskopidir. Bu yöntem tümörün yeri ve hasta özellikleri ile birlikte değerlendirildiğinde ameliyat öncesi tanıda daha güvenilir bilgiler verebilir. [30, 38, 39]

Pozitron Emisyon Tomografi: Pozitron emisyon tomografi (PET) 18F deoksiglukozun normal ve malign hücrelerdeki metabolik kullanım farklılıklarına dayanmaktadır. Bu yöntemde astrositomlar ve oligodendrogliomlar genellikle hipometabolikken anaplastik astrositom ve glioblastoma multiforme hipermetabolik olarak görüntülenir. Geniş boyutlu ve/veya çok odaklı lezyonu olan hastalarda biyopsi için uygun yerin belirlenmesinde, radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarda nekroz, ödem alanı ile tümör alanı arasında ayrıcı tanı yapmakta önemli yer tutar.

Histoloji:

Görüntüleme ile beyinde kitle tanısı alan hastalarda bir sonraki aşama mümkünse kitlenin tamamen veya bir kısmının alınarak histolojik tanısının konmasıdır.

BOS Örnekleme:

SSS tümörleri SSS’den kaynaklanan primer tümörleri ve metastatik kanser sonucu gelişen sekonder tümörleri içerir. Sinir sisteminin hassas doğası, SSS’de bulunan tümörlerin erişimini oldukça zor hale getirir, bu da tanı ve tedavi sırasında çeşitli problemler yaratır.

Lomber ponksiyon yoluyla nispeten kolay elde edilebilen BOS malign süreç hakkında bilgi taşıyan hücrelerin ve moleküllerin analizinde önemli bir yer tutar [40]. BOS akış obstrüksiyonuna ikincil yeni tanı almış hidrosefalisi olan bireylerde, supra-tentoriyal orta hat kaymasına neden olan tümörlerde ve infra-tentoriyal tümörleri olan bireylerde LP kontrendikedir. Bu bireylerde LP nörolojik sekel ve ölümle sonuçlanan beyin herniyasyonuna yol açabilir. Bu nedenle genellikle LP, yeni tanı almış kafa içi tümörlü ve KİBAS bulguları olan çocuklarda cerrahiye veya şant yerleştirilmesine kadar geciktirilir[16]. Lumbar ponksiyon sonucu elde edilen BOS'tan tümör hücre sitolojisi, protein ve glukoz içeriği, Beta human chorionic gonadotropin (Beta hCG) ve alfa fetoprotein (AFP) bakılabilir. BOS'taki poliamin maddelerin ölçümü BOS'a erişimi daha kolay olan medulloblastom, epandimom ve beyin sapı gliomalarında öne çıkar. Glioblastoma ve astrositomlarda anlamlı bir tanı aracı değilken germ hücreli tümörlerde AFP ve β -hCG düzeyi tanıya yardımcı olabilir [30].

Kemik İliği Aspirasyonu ve Kemik Taraması:

Medulloblastom ve yüksek dereceli ependimomlarda kan sayımında sitopeni bulguları olan hastalarda endikedir, çünkü bu hastaların küçük bir yüzdesi tanı anında sistemik metastazlara sahiptir [30] .

2.6. TEDAVİ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinde tedavinin temeli multimodal cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiden oluşur. SSS tümörünün tanısının doğrulanması için görüntüleme sonrası doku biyopsisi alabilecek ve mümkünse tamamen rezeksiyon gerçekleştirecek bir beyin cerrahına sevk edilmesini gerektirir. Gerekli cerrahi işlem sonrası tedavi devamında tümörün patolojisine göre uygun radyoterapi ve kemoterapi yaklaşımları yardımcı yöntem olarak kullanılır.

2.6.1. Cerrahi:

Histopatoloji ve sitogenetik inceleme amacıyla doku biyopsisi almak, en az sekel ile tama yakın rezeksiyon sağlamak ve BOS akışındaki tıkanıklığa bağlı oluşan KİBAS durumunu düzeltmek veya rahatlatmak için cerrahi teknikler kullanılır [30]. Tümörün

histolojik tanısı için örnek elde etmek için ve tümörün tamamen çıkarılması için genellikle açık cerrahi yaklaşım tercih edilir. Mümkünse, daha az morbidite ile tümör rezeksiyonu yapabildikleri için işleme çocuk alanında özelleşmiş bir beyin cerrahı dahil edilmelidir [41]. Çoğu kez neredeyse tam rezeksiyon elde edilebilir. Bununla birlikte, genellikle cerrahi sınır çevresindeki normal dokunun çıkarılmasına bağlı kalıcı nörolojik defisit oluşturma riski nedeniyle tam rezeksiyon yapılamaması ve rezeksiyon sınırlarının etrafına dağılmış tümör hücrelerinin çıkarılmaması nedeniyle adjuvan tedaviye ihtiyaç duyar. Adjuvan tedavi RT ve/veya KT olarak uygulanır [42].

Tümör rezeksiyonunun tam olarak yapılmasının önündeki büyük risk uzun süreli nörolojik bozukluğa neden olabilecek özellikle beynin fonksiyonel olarak kritik kısımlarında yer alan çevre dokudaki yaralanmadır. Operatif mikroskopideki ilerlemeler tümör ve çevresindeki normal doku arasındaki ara yüzün daha iyi görüntülenmesini sağlayarak daha güvenli cerrahi rezeksiyon ve daha düşük nörolojik morbidite ile ameliyatların yapılmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca tümörün fonksiyonel olarak kritik bir bölgede olduğu ve / veya tümörün çevresinden zayıf bir şekilde ayrıldığı durumlarda, bitişik normal dokuya zarar gelmesini en aza indirmek için başka imkanlarda kullanılmaktadır. Normal doku manipülasyonunu en aza indirmek ve tümör rezeksiyonunu en üst düzeye çıkarmak için cerrahi yaklaşımı yönlendiren preoperatif stereotaktik görüntüleme, intraoperatif karar almaya yardımcı olmak için fonksiyonel MRG dahil intraoperatif MR görüntüleme , normal doku hasarını en aza indirmek için fonksiyonel olarak kritik bölgeler içeren olgularda görsel, işitsel ve somatosensoriyel yolların intraoperatif nörofizyolojik izlenmesi bu imkanlardan bazılarıdır [43-45].

Diffüz infiltratif beyin sapı tümörleri ve kiazmatik gliomalar gibi cerrahi olarak ulaşımı zor olan tümörler, açık cerrahi yaklaşımda artmış geri dönüşümsüz nörolojik sekel riski ile ilişkilidir. Bu vakalarda histolojik tanı için dokular, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) rehberliğinde stereotaktik biyopsi teknikleri kullanılarak elde edilebilir. Endoskopik biyopsi intraventriküler veya periventriküler tümörler için bir başka seçenektir [45, 46]. Ameliyat sonrası görüntüleme, tercihen MRG ile, tümör rezeksiyonunun derecesini belirlemek için ilk 24 ila 72 saat içinde gerçekleştirilir. Bu bilgi, tekrar ameliyat ihtiyacı da dahil olmak üzere tedavinin devamının planlanmasında yararlıdır.

SSS tümörü olan bir çocuk için benimsenecek optimal cerrahi yaklaşım ve tekniğe karar vermenin yanı sıra preoperatif ve perioperatif ortaya çıkabilecek KİBAS, nöbetler ve endokrinolojik bozukluklar gibi komplikasyonlara da dikkat edilmelidir.

KİBAS: Artmış kafa içi basınç SSS tümörü olan çocuklarda tümörün kitle etkisinden ve/veya tıkanıklığa sebep olarak oluşturduğu obstrüktif hidrocefali etkisinden kaynaklanabilir. Artmış intrakraniyal basına ait radyolojik ve/veya klinik bulgulara sahip hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteyi önlemek için tümör rezeksiyonu, şant yerleştirilmesi gibi acil cerrahi işlemler gereklidir. Tümörün rezeksiyonu hidrocefali durumunda düzelmeye sebep olsa da artmış intrakraniyal basıncı geçici olarak rahatlatmak ve potansiyel herniasyon riskini azaltmak için preoperatif şant yerleştirilir. Şant genellikle tümör rezeksiyonu için kraniyotomiden hemen önce harici bir ventriküler drenaj yerleştirilerek yapılır. Ameliyat sonrası şant, kanlı beyin omurilik sıvısının (BOS) ve artık doku parçalarının boşaltılmasına izin verir. Genellikle tümör rezeksiyonu sonrası normal BOS akışı tekrar sağlandıktan birkaç gün sonra şant uzaklaştırılır. BOS akışının kalıcı olarak tıkanması durumunda daha uzun süreli kullanım amacıyla üçüncü ventrikülü subaraknoid boşluğa bağlamak için bir perforasyonun yapıldığı endoskopik üçüncü ventrikülostomi veya ventrikülü periton ile ilişkilendirerek akışı sağlayan ventriküloperitoneal şant operasyonları yapılabilir [47, 48]. SSS tümörlerine bağlı KİBAS'ı olan hastalara cerrahi prosedürle ilişkili tümör çevresindeki ödemi azaltmak için perioperatif dönemde glukokortikoid tedavisi uygulanır. İntravenöz veya oral deksametazon (0.25-0.5 mg/kg/doz olacak şekilde 6 saat arayla günde maksimum 16 mg doz ile) ameliyat öncesi verilir ve ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası erken dönemde ilaca devam edilir. Çoğu zaman rezeksiyondan sonra tümör hacmi azaldığı için deksametazon birkaç gün sonra kesilebilir. Bununla birlikte, beyin sapı tümörü gibi tam rezeksiyona uygun olmayan tümöre sahip çocuklarda uzun süreli deksametazon tedavisi uygulanabilir ve bu çocuklar steroid yan etkileri için risk altındadır[49].

Nöbetler: Beyin tümörü olan hastalarda nöbetler yaygın olarak görülmektedir. Beyin tümörü olan hastalarda epileptogenezin sebebi net olarak ortaya konmasa da tümör yerleşimi, peritümöral ortamdaki değişiklikler ve genetik faktörler dahil olmak üzere epileptogenezin bir çok faktörden etkilendiği düşünülmektedir [50]. ABD'de yapılan daha önce nöbeti olmayan beyin tümürlü çocukların incelendiği 223 hastanın alındığı bir

çalışmada ameliyat sonrası nöbetin görülmesi tümör yerleşim yerinin supratentroyal olması, hasta yaşının 2 yaş altında olması ve hiponatremi gelişmesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Tümörün patolojisi ve tümör büyüklüğü artmış nöbet riski ile ilişkili görülmemiştir [51]. SSS tümörü olan hastalarda ameliyat sonrası nöbet ortaya çıkarsa fenitoin, levetirasetam, valproik asit, lamotrijin, topiramat, gabapentin ve pregabalin gibi antiepileptik ilaçlar kullanılabilir. Fenitoin en sık kullanılan ajanlardan biri olmakla birlikte sitokrom P450 enzimlerini indükler ve bu sistem yoluyla metabolize olan kemoterapötik ajanların (siklofosfamid, etoposid, topotekan, tiyotepa, doksorubisin, metotreksat vb.) daha çabuk metabolize olmasını sağlayarak etkinliğini azaltır. Deksametazon fenitoinin kan konsantrasyonunu değiştirebileceğinden, fenitoin düzeyleri deksametazon ile tedavi edilen hastalarda yakından izlenmelidir [50]. Proflaktik antiepileptik ilaç kullanımı ile ilgili çocuklarda çok sınırlı çalışma bulunmaktadır. Erişkinde yapılan çalışmalarda göz önünde bulundurulduğunda daha önce nöbet öyküsü olmayan hastalarda antiepileptik kullanımı nöbet sıklığını azaltmamakta olduğu hatta yan etkileri artırdığı görülmektedir [52, 53]. Güncel veriler ışığında beyin cerrahının ameliyat sonrası proflaksi kullanma kararı dışında proflaksi önerilmemektedir [54].

Endokrin Bozukluklar: Hipotalamusta veya hipofiz bezinde lezyonu olan hastalar, hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliğine bağlı büyüme yetmezliği gibi endokrin bozukluklar gösterebilir. Ameliyat sırasında posterior hipofiz bezi yaralanan veya rezeke edilen hastalarda, geçici diyabetes insipidusun (DI) başlangıç fazı, ardından uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı periyodu ve DI'nın son kalıcı fazı ile sıvı ve elektrolit regülasyonu bozulmuş olabilir. Yerine koyma tedavisi bu bozuklukların tedavisinin temelini oluşturur [55, 56].

2.6.2. Radyoterapi

Radyasyon tedavisi pediatrik beyin tümörlerinin tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Pediatrik onkoloji ve nöroşirürji alanındaki ilerlemelere rağmen, radyasyon tedavisi hala bir çok SSS tümörünün lokal kontrolünde ve tedavinin tamamlanmasında gereklidir [57]. Radyasyon tedavisinin verilme kararı ve verilme biçimi (tedavinin yeri ve dozu); tümörün yeri, evresi ,alt tipi, beklenen yayılma modelleri, etkili kemoterapinin mevcudiyeti ve hastanın yaşı göz önünde bulundurularak

planlanır. Radyasyon tedavisi, ciddi nörokognitif sekel riski taşıması nedeniyle 3 yaşın altındaki çocuklarda genellikle kullanılmaz [30]. Radyoterapi genellikle yüksek enerjili X ışınlarının kullanıldığı eksternal radyoterapi şeklinde verilir. Eksternal radyoterapi görüntülemelerden faydalanılarak 3 boyutlu görüntüler elde edilmesine dayanan sağlıklı dokuya daha az radyasyonun verildiği 3 boyutlu radyoterapi , 3 boyutlu radyoterapinin daha gelişmiş olan daha kompleks bilgisayar işlemleri ile gerçekleştirilen yoğunluk ayarlı radyoterapi ya da hedef hacmin belirlenerek toplam dozun daha kısa sürede uygulandığı stereotaktik radyoterapi gibi uygulamalardan oluşur. Etkili bir tamamlayıcı tedavi olmasına rağmen, radyasyon tedavisi, özellikle sinir sistemleri hala gelişmekte olan bebeklerde ve küçük çocuklarda hem akut hem de uzun süreli komplikasyonlarla ilişkilidir. Kraniyal radyasyonun komplikasyonları üç aşamada kategorize edilebilir ve aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- **Akut Reaksiyon:** Tedavi sırasındaki hasara bağlı olarak oluşan inflamasyon ve ödeme bağlı meydana gelir. İlk 6 hafta içerisinde meydana gelir. Semptomlar baş ağrısı, bulantı, uyuşukluk ve ateştir [58].
- **Erken gecikmiş reaksiyonlar:** Tedavi sonrasında 3. Hafta ve 6. Ay arasında görülebilir. Tümör yanıtı, tümör çevresi ödem ve demiyelinizasyon kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bulgular arasında geçici fokal nörolojik defisitler, somnolans sendromu (aşırı uykululuk ve baş ağrısı, bulantı, kusma, anoreksiya ve sinirlilik gibi belirtiler ile karakterize) görülür ve tümörün ilerlemesinden ayırt etmek zor olabilir [58].
- **Geç Reaksiyonlar:** Tedaviden 3-6 ay sonra meydana gelir ve genellikle geri döndürülemez. Beyin nekrozu, nörobilişsel gecikmeler, vaskülopatiler ve endokrinopatiler, işitme ve görme bozuklukları bu komplikasyonlardandır [59-61].

2.6.3. Kemoterapi:

Beyin tümörü bulunan çocuklarda kemoterapi hastanın yaşı ve tümörün histolojik özelliklerine bağlıdır. Kemoterapi; cerrahi ve radyoterapi ile birlikte embriyonel tümörü olan büyük çocuklarda sıklıkla kullanılırken embriyonel tümörü olan küçük çocuklarda, optik gliomlarda düşük dereceli tümörlerde ameliyat sonrası kullanılırlar. Kemoterapinin amacı

radıyoterapinin geç yan etkileri için risk grubunda olan küçük çocuklarda radyoterapiyi geciktirmek veya değiştirmektedir.

Kan beyin bariyeri (KBB) beyin tümörü olan çocuklarda verilen sistemik bir çok ilacın beyne geçişini sınırlandırmaktadır. Ancak tümör varlığında bu bariyerin etkinliğinin azalması ilacın etkinliğini artırmaktadır. Yüksek doz/kombine tedavi, intratekal kemoterapi gibi yöntemler ilacın daha etkin olmasını sağlamaktadır.

Medulloblastom, büyük prospektif çalışmalarda kemoterapinin etkinliğini gösteren ilk beyin tümörüdür. Öte yandan, beyin tümörü olan birçok ocuk mevcut konvansiyonel tedavilerle tedavi edilememektedir. Son otuz yılda, kemoterapötik ajanların beyin tümörlerinin tedavisinde kullanımı ile ilgili sayısız doz ve kombinasyonda rejim kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Ulaşılan noktada konvansiyonel, hedefe yönelik olmayan kemoterapi kullanılarak tedavinin daha fazla yoğunlaştırılmasının, sağkalımda büyük ilerlemeler sağlamadan ek toksisite ile sonuçlanması daha olası görünmektedir [62]. Son zamanlarda geliştirilen, özellikle kanser hücresi yüzeyinde bulunan moleküller ve mutant proteinleri hedefleyen tedavi yöntemleri ile hedefe yönelik tedavi ile minimal toksisite ile kre ulaşabileceği düşünülmektedir. İnterferonlar (IFN alfa ve beta) ve gen terapisi gibi biyolojik ajanlar da malign gliomların ve diğer SSS tümörlerinin tedavisinde umut vaat etmektedir.

2.7. SIK GÖRÜLEN TÜMÖRLER:

2.7.1. Astrositik Tümörler:

Gliomalar, beyin parankiminde ortaya çıkan primer tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturur. “Glioma” terimi, normal glial hücrelere (astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücreler gibi) benzer histolojik özelliklere sahip tümörleri ifade etmektedir. Astrositomlar ise glial kökenli tümörlerden olup çocukluk ağı santral sinir sistemi tümörlerinin %40’dan fazlasını oluşturur [63]. Astrositomlar 5-6 yaşında ve 12-13 yaşında pik yaparlar [30]. Dünya Sağlık rgt hücresel pleomorfizm özellikleri, mitotik aktivite ve nekroz gibi histopatolojik özelliklerine göre 2007 yılında birden dörde kadar değişen 4 sınıfa ayırmıştır. Grade I ve II tümörler düşük dereceli tümörler olarak isimlendirilirken Grade III ve IV tümörler yüksek dereceli tümörler olarak sınıflandırılmaktadır.

- Pilositik astrositom fibriler bir arka plana, nadir mitozlara ve Rosenthal fibrillerine sahiptir. Genellikle iyi huylu davranır. Bu tümörler iyi sınırlanmıştır ve yavaş büyür (WHO derece I).

- Diffüz veya fibriler astrositom daha hücrel ve infiltratiftir ve anaplastik değişikliğe uğrama olasılığı daha yüksektir (WHO derece II).

- Anaplastik astrositom, önemli hücrel atipi gösterirler. Lokal invaziv ve agresiftir (WHO derece III).

- Glioblastom multiforme, artmış nükleer anaplazi ve çok çekirdekli dev hücreleri içerir (WHO derece IV).

Pleomorfik ksantoastrositomlar genellikle WHO grade II alt tipi olarak sınıflandırılır, ancak genellikle daha agresif davranırlar. Pilomyxoid astrositomların değişken öngörülebilirliği vardır ve yaygın hastalık ile ortaya çıkabilir. Genellikle WHO derece II tümörler olarak davranırlar. Serebellar astrositomların çoğu serebellumla sınırlı kalır. Çok nadiren yayılım gösterir [20]. WHO sınıflandırmasının 2016 güncellemesi itibarıyla gliomalar sadece histopatolojik görünümüne değil, aynı zamanda Isocitrate Dehydrogenase (IDH) gibi moleküler parametrelere göre de sınıflandırılmaktadır [21].

2.7.1.1. Düşük Dereceli Astrositomlar:

Düşük dereceli astrositomlar (DDA) çocukluk çağı beyin tümörlerinin en sık görülenidir ve sıklıkla 10 yaş altında görülmektedir. Erkek cinsiyette kızlara göre daha sık görülür [64]. Çocukluk çağı düşük dereceli astrositomların büyük kısmını pilositik astrositomlar oluşturur. Sıklıkla serebellum ve optik yolakta, daha az sıklıkta ise serebral hemisferlerde ve derin orta hatta yerleşim gösterirler. Sıklıkla kiazma/hipotalamusta yerleşim gösteren daha agresif seyirli olan polimiksoid astrositom ise leptomeningeal metastaz yapabilir [65]. Diffüz astrositomlar düşük dereceli astrositomların %10-15'ini oluşturur . Serebral hemisferlere yerleşimi daha sık görülen bu tümörler infiltratif büyüme paterni gösterir. Erişkinlerden farklı olarak yerleşim yeri pons olanlar dışında malign dönüşüm izlenmemektedir [66].

Cerrahi rezeksiyon DDA'ların ilk uygulanan ve standart tedavisidir. Cerrahide amaç tam rezeksiyonu sağlamaktır. Pilositik astrositomlar yavaş büyüdüğü ve iyi sınırlı olduğu için

posterior fossa tümörü olan hastaların % 90'ında ve serebral hemisfer yerleşimli tümörleri olan hastaların büyük bir kısmında tam rezeksiyon sağlanır. Diffüz düşük dereceli astrositomlar ise infiltratiftir ve tamamen rezeke edilmeleri daha zordur. Diensefalon yerleşimli tümörler olguların % 40'ından azında tam rezeksiyona uygundur. Hastalarda tam rezeksiyon sağlanırsa ek tedavi önerilmemektedir. Pilomiksoid astrositomlar lokalize şekilde olabilir veya yaygın leptomeningeal yayılım gösterebilir. Leptomeningeal yayılım var ise primer lezyonun cerrahi rezeksiyonu ile adjuvan kemoterapi gereklidir. Postoperatif belirgin rezidüel tümörü olan hastalar, rezidü tümörü çıkarmak için sonraki ameliyat riski fazla ise radyoterapi veya kemoterapi tedavisi alabilir [30].

Radyoterapi DDA tedavisinde uzun süreli yan etkileri olması nedeniyle ve cerrahi rezeksiyon sonrası sağ kalım yüksek olduğu için kendine geniş bir kullanım alanı bulamamıştır [30]. Subtotal rezeksiyon sonrası tümör progresyonu ile birlikte nörolojik fonksiyonların kötüleşme ihtimali yüksekse (görme kaybı riski gibi), yerleşim yeri optik kiazma veya diensefalon gibi cerrahi yaklaşımın zor olduğu yerlerde ise radyoterapi tedavisi uygulanabilir. Önerilen RT dozu 5000-5400 cGy'dir ancak doz çocuğun yaşına tümör lokalizasyonuna, çevredeki kritik organ durumuna göre değişiklik gösterebilir [66].

İnfanlarda ve çocuklarda yan etkiler nedeniyle RT mümkün olduğunca geciktirilmeli öncelikle KT uygulanmalıdır. Kemoterapi ile stabil hastalık oranı %70-100 civarındadır ve radyoterapiyi 3 yıl geciktirebilir [66]. Kemoterapi için bir çok tedavi rejimi vardır ancak DDA'ların heterojen özellikleri nedeniyle bunları karşılaştırmak çok zordur.

Children Oncology Group A9952 faz 3 çalışmasında; karboplatin+vinkristin kombinasyonu ile prokarbazin+tioguanin+lomustin+vinkristin rejimini karşılaştırılmıştır. Her iki rejim ile de progresyona kadar geçen süre uzatılmış olsa da 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı sırayla %35 ve %48'tir. Çocuklarda her iki rejimle tedavi sonrası progresyonun yüksek olması yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç olduğunu açıkça göstermektedir. Vinkristin, karboplatin ve temozolamid kombinasyonun kullanıldığı bir şema ile 2 yıllık ve 5 yıllık olaysız sağ kalım sırasıyla %85 ve %60 olarak saptanmıştır [30, 67].

Sadece cerrahi ile tedavi edilen tam rezeksiyon yapılmış düşük dereceli supratentoryal astrositomlar için 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %76-100 ve %69-100'dür.

Posterior fossada yerleşimliler için bu oran % 100'e yaklaşmaktadır. Subtotal rezeksiyon sonrası tedavisiz izlenen veya RT tedavisi alan hastalarda 5 ve 10 yıllık sağ kalım benzer olup %70-85 civarındadır [30].

2.7.1.2. Yüksek Dereceli Astrositomlar:

Anaplastik astrositom (WHO Grade III) ve glioblastoma multiforme (WHO Grade IV) yüksek dereceli astrositom (YDA) grubunu oluşturan en önemli malignitelerdendir. En sık adölesan dönemde görülen bu tümörler tüm çocukluk çağı beyin tümörlerinin %10'undan daha azını oluşturmaktadır [68]. Yüksek dereceli astrositomların üçte ikisi serebral hemisferlerde yer alırken üçte biri ise talamus, bazal ganglia ve serebellumda yerleşir. Tanı anında genellikle yaygın değildir, leptomeningeal metastaz %10'un altındadır. Tekrarlayan tümörlerde ise metastaz %25 e kadar yükselir [66].

Tedaviyi belirleyici ana unsur cerrahidir. İnfiltratif doğaları gereği tümörün tamamen rezeksiyonu çok zordur. Total veya totale yakın rezeksiyon yapılan hastalarda sağ kalım, kısmi rezeksiyon veya basit biyopsi yapılan hastalara göre daha uzundur. Children Cancer Group'un çalışmasına bakıldığında %90 üzerinde rezeksiyon yapılabilen hastalarda hastalıksız sağ kalım %35 iken %90 altında rezeksiyon yapılan hastalarda bu oran %17'e düşmektedir [30, 69].

Ameliyat sonrası uygulanan RT yüksek dereceli astrositomlarda sağkalımı artırır. RT tümör yatağını ve normal çevre dokudan 2 cm'lik bir kenar boşluğu içermelidir. Leptomeningeal yayılım olmadığı sürece RT lokal olarak yapılır ve 5 yaşın üzerindeki çocuklarda doz 5000-6000 cGy'dir [30].

YDA'da cerrahi sonrası RT verilen hastalarda adjuvan kemoterapi rejimleri hastalıksız sağkalımı azda olsa artırabilirler. Ancak yetersiz rezeksiyon yapılan hastalarda KT ancak palyatif olarak kalmaktadır. CCG-943 çalışması, YDG olgularında yaşam süresini uzatan KT seçeneği olarak öne çıkmaktadır [70]. Bu çalışma, 58 YDA olgusunun (40 GBM ve 18 AA) randomize edildiği ilk çalışma olup KT'nin etkisini araştıran bir çalışmadır. Cerrahi sonrası, bir grup sadece RT, diğer grup RT ile beraber haftalık vinkristin ve ardından 1 yıl süreyle PCV (Prednizon, lomustin, vinkristin) KT'si almıştır. Beş yıllık olaysız sağ kalım (%33) anlamlı olarak KT alan grupta üstün sonuçlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda RT ile

beraber KT kullanımı, standart YDG tedavi protokolü olarak benimsenmiştir. CCG-945 çalışmasında 8 ilaç (vinkristin, metilprednisolon, lomustine (CCNU), sisplatin, hidroksiurea, prokarbazin, sitarabin (ara-c), siklofosfamid) PCV kemoterapisi yerine tek günde verilmiştir. Ancak 5 yıllık sağkalımda anlamlı bir sonuç elde edilememiştir [71]. Erişkin YDA hastalarında temozolomid, radyoterapiden sonra 6 döngü verildiğinde sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği görülmüş ancak pediatrik hastalarda yapılan çalışmalar prognoza etkisi olmadığını göstermektedir (3 yıllık ilerlemesiz sağkalım % 11,63 ve genel sağkalım 22.6%) [30]. Antivasküler endotelial büyüme faktörü olan Bevasizumab'ın etkinliği net olmamakla birlikte çocukluk çağı YDA'larında etkili olabileceği düşünülmektedir.

YDA'larda prognoz yüz güldürücü olmayıp 5 yıllık olaysız sağkalım %20 civarındadır [72]. En önemli prognostik faktör cerrahi rezeksiyon genişliğidir. Cerrahi rezeksiyondan bağımsız serebral yerleşimli tümörlerin prognozu talamik yerleşimlilere göre de daha iyidir [73]. Prognozu belirleyen bir diğer faktör hastanın tanı yaşı olup 3 yaş altında sağ kalım 3 yaş üstüne göre daha iyidir [74]. Tümörün histolojik derecesinin prognozda önemi tartışmalı olmakla birlikte anaplastik astrositomlu hastalar glioblastoma multiformeli hastalara göre bazı yayınlarda daha iyi prognoza sahiptir [69].

2.7.2. Embriyonel Tümörler:

Embriyonel tümörler çocukluk yaş grubunda ikinci sıklıkla görülen beyin tümörleridir. Çoğunlukla infant ve erken çocukluk dönemine ait tümörlerdir. Primitif nöroektodermal tümör (PNET) ve atipik teratoid rabdoid tümör bu grubu oluşturmaktadır. İnfratentorial yerleşimli PNET bir diğer ismiyle medulloblastom embriyonel tümörler içerisinde en sık görülen grubu oluşturmaktadır [66].

2.7.2.1. Medulloblastom:

Çocukluk çağında en sık görülen infratentoryal yerleşimli PNET olan medulloblastom tüm çocukluk çağı tümörlerinin %20'sini tüm posterior fossa tümörlerinin %40'ını oluşturur [75, 76]. Genellikle 15 yaşın altında tanı alır ve erkeklerde daha sık görülür. İnsidans 3-4 yaş ve 8-9 yaşlarında iki kez pik yapar [77]. Oldukça malign ve invaziv olan bu tümörün BOS ile yayılım riski yüksektir. Tanıda hastaların %30-35'inde BOS yayılımı izlenmektedir [78]. WHO 2007 sınıflandırmasında medulloblastom, klasik histoloji, anaplastik/büyük

hücre varyantı, desmoplastik/nodüler ve geniş nodülerliğe sahip medulloblastom olmak üzere 4 histolojik alt gruba ayrılmıştır [20]. 2016 yılında WHO sınıflandırma sistemi değişmiştir ve medulloblastom da moleküler belirteçler tarafından hem histolojiyi hem de moleküler bulguları içeren bir sistemde wingless (WNT), sonic hedgehog (SHH), grup 3 ve grup 4 olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır (Tablo 6) [21]. Bu alt gruplar farklı tümör biyolojilerine göre farklı özelliklere sahiptir (Şekil 6) [5, 79, 80].

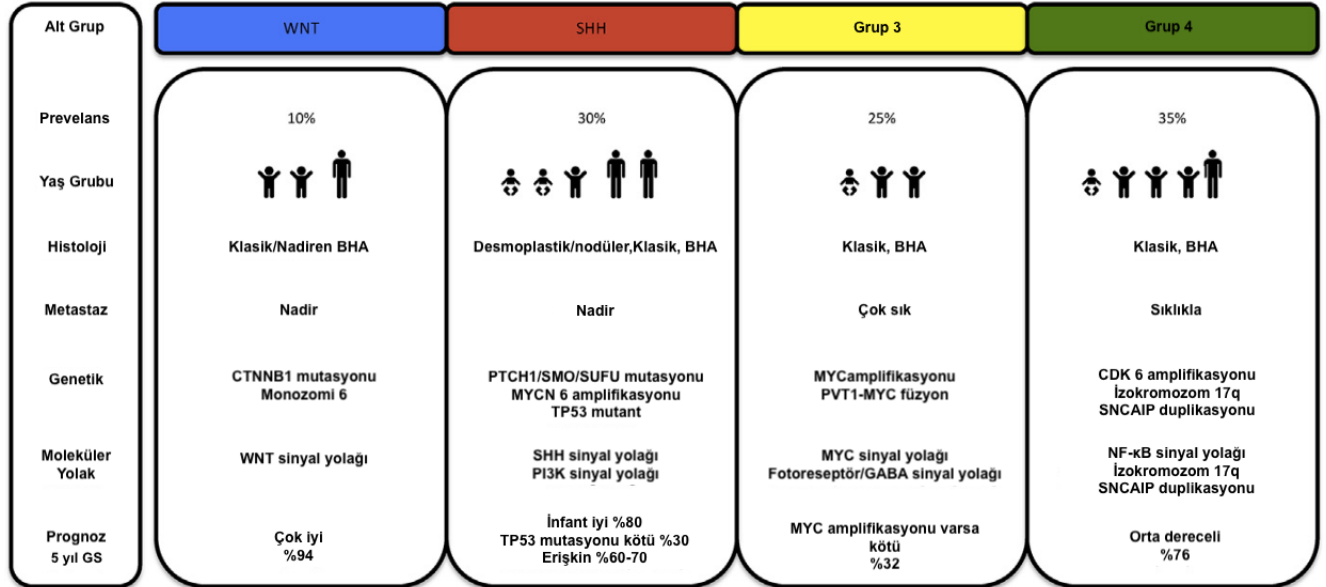
Tablo 6 : Medulloblastom Sınıflaması

Medulloblastom Genetik Özelliklere Göre Sınıflama	Medulloblastom Histolojik Özelliklere Göre Sınıflama
Medulloblastom, WNT aktive Medulloblastom, SHH aktive ve TP53-mutant Medulloblastom, SHH aktive ve TP53- vahşi tip Medulloblastom, non WNT /non SHH Medulloblastom, grup 3 Medulloblastom, grup 4	Medulloblastom, klasik Desmoplastik / nodüler medulloblastom Geniş nodülerliğe sahip medulloblastom Büyük hücre / anaplastik medulloblastom

Evreleme çalışmaları, spinal MRG yapılmasını, lomber BOS sitolojisini, karaciğer fonksiyon testlerini ve klinik olarak semptomatik ise kemik taramasını ve/veya kemik iliği muayenesini içermelidir. Tümör boyutu, lokal yayılım ve metastazları değerlendiren Chang evreleme sistemi (Tablo 7) prognozu değerlendirmek için kullanılır [30]. Her ne kadar histopatolojik sınıflamanın ve moleküler belirteçlerin prognostik önemini vurgulayan çalışmalar olsa da tedaviyi yönlendiren asıl faktörler tanı anında yaş, uzak metastaz varlığı ve rezidü tümör miktarıdır. Bu özelliklere göre 2 farklı risk grubuna ayrılmaktadır (Tablo 8).

Medulloblastomun güncel tedavisi tümörün tamamen veya tama yakın cerrahi ile uzaklaştırılması, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonudur. Olabilecek en büyük ve güvenli rezeksiyon medulloblastomlu hastaların tedavisinin önemli bir bileşenidir. Rezeksiyon tanıyı doğrular, kafa içi basıncı azaltır ve lokal kontrolün sağlanmasına yardımcı olur. Modern cerrahi teknikler ve ameliyathanede görüntüleme rehberliği ile hastaların %80'inde tam veya tama yakın rezeksiyon sağlanır [81]. Ancak nörolojik komplikasyon potansiyeli nedeniyle, tam rezeksiyon her zaman mümkün değildir. Bu durumda tam rezeksiyon elde etmek için aşırı agresif girişimlerden kaçınılmalıdır. Tümörün rezeksiyon oranı ve kanserin prognozu ile ilişkili yayınlara bakıldığında anlamlı pozitif bir ilişki

saptanmaktadır. Tam rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %93 iken tam rezeksiyon yapılamayan hastalarda sağ kalım % 45 olarak bildirilmiştir.[82] Ancak bu etkinin büyüklüğü, özellikle moleküler alt tipler dikkate alındığında, daha önce düşünüldüğünden daha az olabilir [83, 84].



Şekil 6: Medulloblastomun Moleküler Alt Grupları. BHA,büyük hicreli anaplastik; GS, genel sağkalım

Tablo 7: Chang Evreleme Sistemi

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

Cerrahi sonrası tedavide medulloblastomun radyosensitif bir tümör olması nedeniyle radyoterapi mikroskobik rezidüel hastalığın ve spinal tutulumun tedavisinde önemli rol oynar [30]. Radyoterapi tümör yatağına ek güçlendirme dozu verilecek şekilde kraniospinal bölgeye verilir. Radyasyon dozu risk grubuna göre değişmekle birlikte standart radyoterapi dozu 5400-5580 cGy'dir. Standart risk hastalığa sahip hastalara tüm beyin ve spinal bölge için 2340 cGy radyoterapi uygulanır, posterior fossaya ek olarak verilen 3060 cGy radyoterapi ile tümör bölgesine toplam 5400 cGy radyoterapi uygulanmış olur. İleri evre hastalık için ise 3600 cGy tüm beyin ve spinal bölgeye, 1800 cGy posterior fossaya ek doz ile toplam 5400 cGy radyoterapi uygulanır [85]. Radyoterapi her ne kadar tedavide önemli rol oynasa da radyoterapiye bağlı görülebilen nörobilişsel, endokrinolojik ve büyümeyi kısıtlayıcı yan etkilerinden ötürü 3 yaşın altında kullanılmamaktadır[30]. 3 yaş üzerinde ise mümkün olan en az doz ile etkinlik oluşturmak için çalışmalar devam etmektedir.

Tablo 8 :Medulloblastoma Risk Sınıflaması

	Standart Risk	Yüksek Risk
Tanı Yaşı	> 3 yaş	< 3 yaş
Rezidü Tümör	<1,5 cm ² rezidüel tümör	>1.5 cm ² rezidüel tümör
Hastalığın Yayılımı	Negatif BOS sitolojisi	Pozitif BOS sitolojisi
	Normal Spinal MRG	Pozitif Spinal MRG

Medulloblastoma tedavisinde kemoterapi 1970-1980'li yıllarda RT dozunun düşmesiyle tedavide açılan boşluğu doldurmak için eklenmiştir. Bu tarihten itibaren metastatik veya metastatik olmayan medulloblastom hastalarında sağkalımı önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir [86]. Adjuvan kemoterapi ile ilgili bir çok çalışma yapılmış ve yapılmakta olup standart risk medulloblastom hastalarında güncel ve en sık kullanılan rejim vincristin, sisplatin, siklofosfamid ve CCNU içeren rejimlerdir. Children's Oncology Group (COG) tarafından yapılan ilk sonuçları 2006'da, uzun dönem takip sonuçları 2012'de yayınlanan faz III çalışmasında 379 çocuğun tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Tedavi protokolüne göre hastalara cerrahi sonrası 23,4 Gy kraniospinal RT ve posterior fossaya boost ile 55,8 Gy ile eş zamanlı haftalık vincristine ardından adjuvan 8 kür KT uygulanmıştır. Adjuvan KT'de vinkristin, sisplatin, CCNU ve vinkristin, sisplatin, siklofosfamid olmak üzere iki

tedavi seçeneği sunulmuştur. Etkinlik açısından iki adjuvan KT kolunda fark görülmemekle beraber 10 yıllık olaysız ve genel sağkalımın % 76 ve %81 olduğu görülmüştür [85, 87]. Yüksek risk medulloblastom olan hastalarda birliktelik oluşmuş bir kemoterapi protokolü bulunmayıp hastalık kontrolünü sağlamaya yönelik farklı radyoterapi teknikleri, yoğun kemoterapi rejimleri ve kök hücre nakli denenmektedir[30].

5 yıllık sağ kalıma bakıldığında radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilen standart risk hastalarda sağkalım % 82 iken ,yüksek riskli hastalarda sağkalım % 45-50 civarında gerçekleşmektedir. [74] Yüksek riskli hastalarda daha agresif kemoterapi ve kök hücre tedavileriyle 2 yıllık sağ kalım % 73-78'e çıkarılmıştır[30].

2.7.2.2. Atipik Teratoid Rabdoid Tümör:

Atipik teratoid rabdoid tümör (ATRT) esas olarak üç yaşından küçük çocuklarda görülen oldukça malign tümörlerdir[88]. Histolojik olarak, ATRT'ler rabdoid hücrelerle karakterize edilir ve diğer küçük yuvarlak mavi hücre tümörlerinininkine benzer şekilde PNET hücrelerine özgü alanlar da içerir. Nekroz alanları ve yüksek oranda mitotik aktivite yaygındır. Germ hücre belirteçleri negatiftir.

ATRT'lerin yaklaşık üçte ikisi serebellumda , tipik olarak serebellopontin açıda görülür. Yaklaşık dörtte biri supratentoryal, yüzde 8'i multifokaldır. Tipik olarak, bebeklerde letarji ve kusma kliniği görülürken daha büyük çocuklarda kafa çifti tutulumuna bağlı semptomlar görülür. [89-91]. Görüntüleme yöntemi olarak MR kullanılır ancak görüntüleme ATRT'leri PNET veya medulloblastomdan güvenilir şekilde ayırt edemez.

Cerrahi olarak çıkarılmaları ileri infiltrasyon sergilemeleri nedeniyle zordur. Genelde 3 yaş altında görüldüğü için tedavi yaklaşımı yoğun kemoterapi ve/veya kısıtlı alan radyoterapi şeklinde olmaktadır. Prognoz medulloblastomadan daha kötüdür, medyan sağkalım 12 ila 24 ay ve beş yıllık sağkalım yüzde 30 ila 40'tır [92-94].

2.7.3. Ependimal Tümörler:

Ependimomlar, tipik olarak ventriküler sistemin içini döşeyen ependimal hücrelerinin malign dönüşümü sonrası oluşan bir tümördür [95, 96] . Ependimomlar en sık dördüncü ventrikülle temas halindeki posterior fossada veya intramedüller omurilikte görülür; bazen

posterior fossa dışında ve çok nadiren merkezi sinir sisteminin dışında beyin parankiminde ortaya çıkarlar. Ependimomlar, SSS tümörlerinin yaklaşık %10'unu ve omurilik kaynaklı primer tümörlerin % 25'ini oluşturur. İntrakraniyal ependimomlar her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en yüksek insidansa erken çocukluk çağında ulaşırlar [21]. Hafif bir erkek cinsiyet hakimiyeti vardır. Tanıda ortanca yaş beş yıldır ve hastaların yüzde 25 ila 40'ı iki yaşından küçüktür [97-99] Spinal ependimomlar çocuklarda nadir olarak görülürken yetişkinlerde daha yaygındır, ortalama yaş 30-40 yıl arasındadır. Nörofibromatoz tip 2 (NF2) olan hastalarda spinal kord yerleşimli ependimom insidansı artmıştır.

Dünya Sağlık Örgütü beyin tümörlerinin sınıflandırılmasında, ependimal tümörler miksoapiller ependimoma (WHO derece I), subependimoma (WHO derece I), klasik ependimoma (WHO derece II) ve anaplastik ependimoma (WHO derece III) olmak üzere dört ana alt türe ayrılmaktadır. WHO sınıflandırmasının 2016 revizyonunda bu gruba hem derece II hem de derece III tümörleri içerebilen RELA füzyon-pozitif ependimoma alt kategorisi eklenmiştir [21]. Miksoapiller ependimomlar çoğunlukla spinal kordda gelişen yavaş seyirli ve ağrı ile klinik oluşturan tümörlerdir. Görüntülemelerde iyi sınırlıdırlar. Düşük dereceli tümörler olmasına rağmen leptomeningeal yayılım beklenenden fazla olabilmektedir [100-102]. Ependimoma da histolojik özelliklere göre yapılan derecenin prognostik önemi konusunda yapılan çalışmalar birbirini doğrular nitelikte değildir. Spesifik moleküler ve genetik değişiklikler ependimoma da ilerleyen zamanda prognozun belirlenmesinde daha yardımcı olabilir [103, 104].

Ependimal tümörü bulunan hastalarda semptomlar BOS akımının engellenmesine bağlı oluşan baş ağrısı, kusma, ataksi şeklindedir. Yerleşim yerine göre fokal nörolojik defisitler, nöbetler ve kafa çifti invazyonuna bağlı semptom ve bulgular görülebilir. MR ve BT'de büyük, iyi sınırlı komşu yapılara invazyon göstermeyen kitle şeklinde görünüm verirler. Genelde metastaz yapmazlar ancak tanı anında hastaların %5'inde leptomeningeal yayılım görülebilmektedir [105].

Ependimal tümörü bulunan hastalarda tümörlü dokunun cerrahi olarak tamamen çıkarılması tedavi sonucunu etkileyen en önemli faktördür [98, 106]. Supratentoryal lezyonlarda bu oran %70-90 arasında iken infratentoryal lezyonlarda özellikle dördüncü ventrikül tabanında ve serebellopontin köşe tümörlerinde kritik yapılara yakınlık nedeniyle

bu oran oldukça düşmektedir [107, 108]. Tam rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık tümörün kontrol altında olma oranı % 82 iken yapılamayanlarda bu oran %40'lara düşmektedir [109]. Ependimomlarda cerrahi sonrası standart tedavi radyoterapi olarak kabul edilmektedir.

Tam rezeksiyon yapılmış çocukların alındığı çalışmalarda adjuvan radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan çocuklar karşılaştırıldığında radyoterapi uygulanmayan grupta sağ kalımın daha kötü olduğu ve uzun dönem morbiditelerin daha fazla olduğu görülmüştür [110, 111]. Genellikle tam rezeksiyon yapılabilen spinal tümörlerde sağkalım % 100'e yakın olduğu için genellikle radyoterapi kullanılmaz. Anaplastik özellik göstermeyen supratentoryal tümörlerde de geniş cerrahi rezeksiyon yapıldığı takdirde radyoterapi kullanılmayabilir [112].

Ependimomlarda kemoterapi etkin bir tedavi biçimi olarak görülmemektedir. İlk operasyon sonucu rezidü kalan hastalara, anaplastik ependimomda cerrahi ve radyoterapi sonrası, ve 3 yaş altı çocuklarda radyoterapiyi geciktirmek için kullanılabilir. Belirli bir kemoterapi rejimi ve süresi konusunda uzlaşma olmasa da sisplatin, siklofosamid, karboplatin ve etoposid içeren rejimlerin prognozu iyileştirdiği görülmektedir[113-116].

Ependimomların genel prognozu yapılan rezeksiyonun boyutuna ve tanı anında metastazların varlığına bağlıdır. Derece III tümörler daha sık metastaz yapma, daha invaziv olma eğilimindedirler ve tamamen rezeke edilmeleri daha zordur. Metastatik olmayan, tamamen rezeke edilen ependimomların sağkalım sonuçları, derece II ve derece III tümörleri olan hastalar için çoğunlukla farklı gözükmemektedir. Tam rezeksiyon sonrası radyoterapi alan hastalarda olaysız 5 yıllık sağ kalım %67-86 iken , subtotal rezeksiyon sonrası radyoterapi alan hastalarda 5 yıllık olaysız sağ kalım %22-47'dir[30].

2.7.4. Kraniofarenjiyom:

Kraniyofarenjiyomlar, nazofarenksten diensefalona doğru bir çizgi boyunca uzanan Rathke kesesinin kalıntılarından kaynaklanan tümörlerdir [117]. Çocuklarda 5-14 yaş arası pik yapan bu tümör tüm beyin tümörlerinin %5-10'unu oluşturur [118, 119]. Kraniofarenjiyomlar genellikle optik kiazmaya komşu suprasellar bölgedeki hipofiz sapı boyunca görülür. Sella içinde, optik sistem boyunca ya da üçüncü ventrikül içinde nadiren de olsa ortaya çıkabilir. Kraniofarenjiyomlar yavaş büyüyen tümörler olduğu için

semptomlar 1 yıl veya daha uzun süredir bulunmaktadır [120, 121] . Tümörün bulunduğu yere bağlı olarak görme bozuklukları, KİBAS, endokrin bozukluklar ve baş ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Sık görülen endokrin komplikasyonlar diyabet insipidus , büyüme hormonu eksikliği, tiroid uyarıcı hormon eksikliği ve adrenokortikotropik hormon eksikliği sırasıyla vakaların yaklaşık yüzde 75, 40, 25 ve 25’inde görülür [118]. Tanı BT veya MR’da sellar bölgede kitle görülmesiyle akla gelir. Kalsifikasyon hastaların %60-80’inde görülmektedir [122].

Cerrahi tedavi neredeyse tüm hastalar için endikedir. Cerrahinin amacı tanıyı koymak, kitle ile ilişkili semptomları hafifletmek ve mümkün olduğunca tümörü çıkarmaktır. RT, kısmi cerrahi rezeksiyon sonrası rezidüel hastalığı olan hastaları tedavi etmek veya başlangıçta tam rezeksiyon olarak düşünülen ancak takipte tekrarlayan hastalığı olanları tedavi etmek için kullanılır [123]. Subtotal rezeksiyon sonrası adjuvan tedavide kullanılan RT lokal nüks riskini önemli ölçüde azaltmaktadır [124, 125]. Tedavide kemoterapinin yeri yoktur. Tedaviye bağlı olarak endokrin yan etkiler, nörolojik yan etkiler, görme bozuklukları, serebrovasküler olay ve RT’ye ikincil tümörler görülebilir [126].

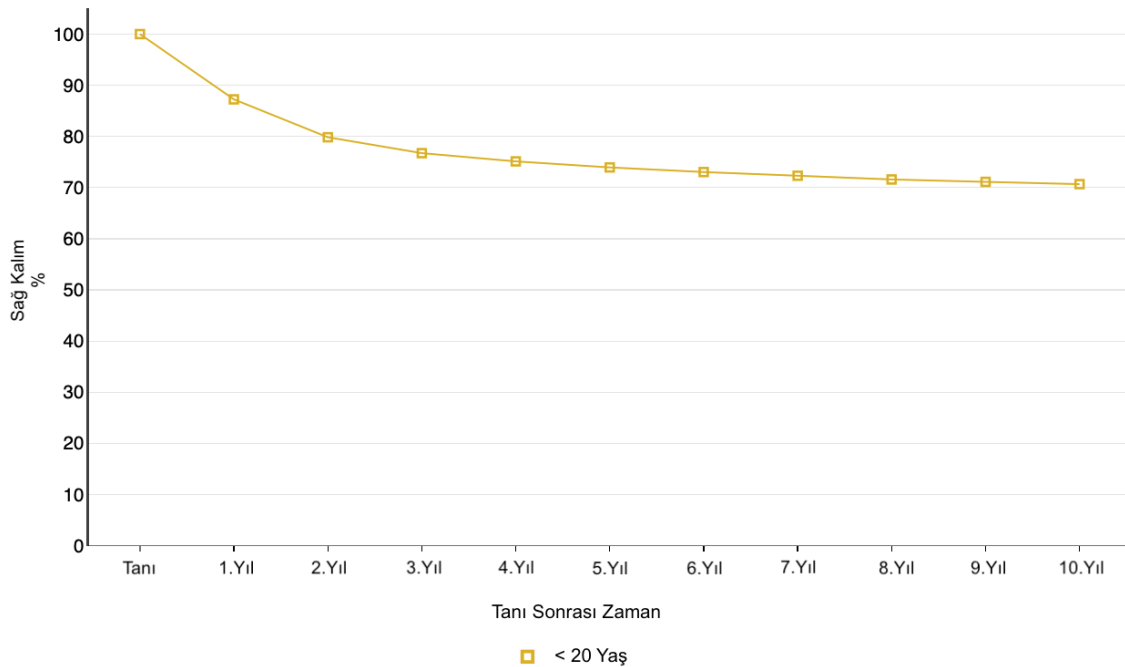
Prognoz tedavinin tümörü kontrol edebilme becerisine ve tedaviye ikincil gelişen komplikasyonlara bağlıdır. Yüzyirmibir hastanın incelendiği bir çalışmada tanıyı takiben 10 yıllık sağ kalım oranı tümörle ilişkili olmayan ölümler dışlandığında yüzde 90 idi [127]. Başka bir büyük seride 10 yıllık olaysız sağkalım ve genel sağkalım oranları sırasıyla yüzde 48 ve 80 idi [126].

2.8. PROGNOZ:

Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinde sağkalım; tanı teknikleri ve tümörlerin histolojik sınıflandırmasında görülen ilerlemeler, nöroşirürji ve radyasyon onkolojisi tekniklerindeki iyileşme ve ayrıca hedefe yönelik tedavilerin ve kombine kemoterapötik ajanların kullanımına bağlı olarak artmıştır. SSS tümörü olan çocukların bakımındaki ilerlemelere rağmen, bu bozukluklarla ilişkili mortalite ve morbidite devam etmektedir. Santral sinir sistemi tümürlü çocuklarda sağ kalım 50 yıl öncesinde % 30’larda iken şu anda 5 ve 10 yıllık sağ kalım % 74 ve % 71’dir. (Şekil 7) [128]. SSS tümörü olan hastalarda sağkalım ve kalıcı remisyonadaki iyileşme, diğer kanserlere, özellikle lösemilere ve lenfomalara kıyasla daha yavaş olmuştur.

Amerika Birleşik Devletleri'nin Merkezi Beyin Tümörü Kayıtları'ndan (2012-2016) alınan verilere bakıldığında pilositik astrositoma en yüksek sağ kalım oranlarına sahip tümör tipi (beş yıllık sağkalım oranı% 97), atipik teratoid / rabdoid tümörler ve yüksek dereceli gliomlar en düşük sağkalım oranlarına sahiptir. Glioblastom için beş yıllık sağkalım sadece yüzde 20'dir [8, 13, 76].

Geç dönem mortalite beş yıldan daha uzun süre hayatta kalan hastaların yüzde 15-25'inde görülür . Geç dönem mortalitesi en sık tümör rekürrensine veya progresyonuna bağlıdır [129, 130]. Diğer ölüm nedenleri arasında ikincil malign tümörler ve sekonder tıbbi durumlar vardır [63].



Şekil 7: Tanı Sonrası Hayatta Kalma Oranı (SEER 2000-2016)

2.9. GEÇ DÖNEM MORBİDİTELER:

SSS tümörü olan çocuklar için mevcut tedavi genellikle hem cerrahi rezeksiyonu hem de SSS'ye yönelik radyasyon tedavisi (RT) ve kemoterapi kombinasyonunu içerir. Geç dönem morbidite tümörün kendisine veya uygulanan tedaviye bağlı olarak gelişen nörolojik, endokrinolojik, bilişsel ve serebrovasküler hastalık gibi bir çok başlıktan oluşur. Tüm primer pediatrik kanserler içerisinde yaşayanlar arasında, SSS malignitelerinden kurtulanlar uzun

dönem mortalite ve morbidite için en yüksek risk altında olan grup içerisinde yer almaktadır [131]. Tanı ve tedavi sırasında üç yaşından küçük olan hastalarda, hidrosefalisi olan hastalarda ve / veya kraniyal radyasyonla tedavi edilen hastalarda bu komplikasyonların riski artmaktadır [132-134].

Çocukluk Çağı Kanseri Hayatta Kalma Çalışması'nda, çocukluk çağı beyin tümörü nedeniyle izlenen 2821 hastanın 5 yıllık izlemi sonunda hastaların yüzde 82'sinin en az bir kronik tıbbi rahatsızlığa sahip olduğu bildirilmiştir [130]. Hayatta kalanlar sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırıldığında, yeni başlangıçlı endokrin bozukluk ([HR] 19.8,% 95 CI 14.5-27.1), duyuşal bozukluk (örn. İşitme kaybı (HR 12.5,% 95 CI 8.9-17.6) ve nörolojik problem (HR 5.6,% 95 CI 4.8-6.7) yaşama riski anlamlı derecede artmıştır.

2.9.1. İkincil Tümörler:

SSS tümörü tanısı ile izlenen hastalarda tedavi bitiminden yıllar sonra ikincil tümörler gelişebilir ve bu tümörlerin gelişim riskin geçen yıllarla orantılı bir şekilde artar. [130, 135, 136]. Çocukluk çağı SSS tümörlerinden kurtulanların uzun süreli takip çalışmalarına bakıldığında tanıdan 20 yıl sonra ikincil tümörlerin kümülatif insidansı yaklaşık yüzde 10'dur [130, 136]. En yaygın ikincil tümörler arasında bazal hücreli karsinom, menenjiyom, malign SSS tümörleri (örn., glioma ve astrositoma), yumuşak doku sarkomları ve tiroid kanserleri bulunur. Sekonder SSS neoplazmı geliştirme riski, verilen en yüksek kranial radyasyon dozu ile ilişkilidir [130]. Multimodal tedaviye maruz kalan veya sadece radyasyona maruz kalan medulloblastom hastaları için ikincil kanser riski daha yüksek görünmemektedir [136].

2.9.2. Nörobilişsel Bozukluklar:

Tanıdan yaklaşık 2 yıl sonra ortaya çıkabilen bilişsel yeteneklerdeki eksiklikler olarak tanımlanan bilişsel işlev bozukluğu SSS tümörü olan çocuklarda sık görülen bir komplikasyondur [134, 137-139]. Bilişsel yetenekteki bu eksiklikler kroniktir ve elbette potansiyel olarak ilerleyici özelliktedir. Değerlendirilen bilişsel işlevlere bağlı olarak hayatta kalanların % 40-100'ünde bilişsel bozukluk ortaya çıkabilmektedir [140] Yapılan çalışmalara bakıldığında pediatrik beyin tümörlerinden kurtulanların liseden mezun olma,

istihdamı sürdürme ve evlenme gibi yaşam kalitesini belirleyen ölçütlerinde beyin tümörü olmayanlara göre belirgin düşüklük mevcuttur [130, 141].

Finlandiya Kanseri Kayıt Defteri'nden yapılan SSS tümörü olan hastaların 16 yaşına geldiklerinde okul performanslarını araştıran bir çalışmada, eğitim ile ilgili aynı yaş kontrollerine göre düşüklük gösterilmiştir [142]. Her ne kadar hastaların % 94'ü normal yaşta eğitimini tamamlayabilmiş olsa da, hastalar tüm kontrol grubu hastalara kıyasla daha düşük performansa sahipti ve yabancı dil en büyük farkın görüldüğü alandı. Özellikle okul öncesi beyin tümörü tanısı alan hastaların , kardeşlerine göre 18 kat daha fazla özel eğitim öyküsü (% 95 CI 15.0-23.5) bulunmaktaydı. Sadece cerrahi eksizyon ile tedavi edilen düşük dereceli beyin tümörü olan 93 hastanın değerlendirildiği Çocuk Onkoloji Grubu'nun bir çalışmasında, hastaların zeka katsayısının (IQ), akademik performansının ve görsel ve motor becerilerinin normal toplum ortalamasının altında kalması daha olası gözükmemektedir [138].

2.9.3. Endokrin Bozukluklar:

Kanser ve kanser tedavisinin endokrin sekellerinin, çocukluk çağı kanserinden kurtulanların %50'sinden fazlasının hayatını etkilediği bilinmektedir [143] Hipotalamus ve/veya hipofiz bölgeleri için cerrahi tedavi alan veya radyasyona maruz kalan bireyler hipotalamus ve hipofiz disfonksiyonu için özellikle yüksek risk altındadır [144] Benzer şekilde, doğrudan ve dolaylı radyasyon maruziyeti tiroid ve gonad sekellerin de bilinen en önemli risk faktörleridir. Alkilleyici ajanlar içeren yüksek doz kemoterapi rejimlerinin de gonadal hasara neden olduğu bilinmektedir [145]. Çocukluk çağı SSS tümör cerrahilerinde hormonal disfonksiyonlar kemik sağlığını ve metabolizmasını etkileyebilir ve bu nedenle potansiyel olarak kalıcı kemik metabolizması problemlerine yol açabilir.

Çocukluk Çağı Kanseri Hayatta Kalanlar Çalışma grubunun bir raporunda, çocukluk çağı beyin tümörü tanısı olan hastaların erişkin dönemde kardeşleriyle kıyaslandığında büyüme hormonu eksikliği de dahil olmak üzere endokrin morbiditeler için yüksek risk altında olduğu görülmektedir. Bu grup hastalarda büyüme hormonu eksikliği (bağlı risk [RR] 278,% 95 CI 111-694) , gecikmiş puberte (RR 86,% 95 CI 31-238) ve hipotiroidi (RR 14.3,% 95 CI 9.7-21.0) endokrin bozuklukların başında gelmektedir [132]. Kızlarda ise radyasyon tedavisi ve dört yaşından önceki tanı almak hem geç hem de erken menarş dahil olmak üzere menarş anormallikleri için artmış bir risk ile ilişkilidir [146]. Geleneksel

kardiyovasküler risk faktörlerine dikkat etmek, genel olarak yaşam kalitesinin artırılması, endokrin bozuklukların erken tanınması ve süratle tedavisi, bu grup hastaların morbiditesini azaltabilir ve genel sağlık durumunu iyileştirebilir [147].

2.9.4. Psikosoyal Etkiler:

Çocukluk çağı beyin kanserinden kurtulanlar ve kardeşleri değerlendirildiğinde hayatta kalanların %11'inde kardeşlerinin ise %5'inde klinik öneme sahip psikosoyal problemler saptanmıştır ve bu oran genel popülasyondakiyle uyumludur [75, 148]. Bununla birlikte, genel popülasyonda psikolojik hastalıklar için risk faktörleri olarak görünen cinsiyet, sosyoekonomik durum, fiziksel sağlık durumu gibi değişkenleri hesaba kattıktan sonra, beyin tümörü tanısı olanların depresyon gibi psikosoyal etkilenimi gösterir tanılara sahip olma ihtimali kardeşlerine göre artmıştır. Yapılan bir başka çalışmada ise bu etkilenimin tedavi tipi ile ilişkili olmadığını göstermiştir [149]. Beyin tümörü tanısı olan hastaların yaşamlarında kardeşlerine göre iş sahibi olmalarının ve evlenmelerinin de daha düşük oranda kaldığı görülmektedir [141] .

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ:

Araştırmamız tanımlayıcı bir araştırma olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji-Onkoloji polikliniğinde beyin tümörü tanısı ile takip edilmiş çocukların verileri dosyalarından ve bilgisayar kayıtlarından retrospektif olarak incelenmesini içermektedir.

3.2. KATILIMCI ÖZELLİKLERİ:

Bu çalışmada 2002-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji-Onkoloji polikliniğinde beyin tümörü tanısı ile takip edilmiş 0-18 yaş arası çocuklar dahil edilmiştir. Toplam 271 beyin tümörü tanılı hasta başvurmuş veya yönlendirilmiş olup bu hastalardan 120'si çalışmaya alınmıştır. 157 hasta ise dosyaların bulunmaması, eksik olması veya takiplerine hastanemizde devam etmemeleri nedeniyle çalışmaya alınmamıştır.

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI:

Hastanemizin Çocuk Onkoloji polikliniğine Ocak 2002 ile Aralık 2018 yılları arasında başvurmuş olan 0-18 yaş arası tüm beyin tümörü vakalarının dosyaları geriye dönük olarak hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden tarandı. Öncelikle cinsiyet, doğum tarihi gibi temel bilgileri kaydedilen hastaların sırayla aşağıdaki bilgileri sistematik bir şekilde bu verilere eklendi.

Tanı Yaşı : Hastanın radyolojik veya histopatolojik olarak beyin tümörü tanısı aldığı yaş olarak kabul edilen tanı yaşı verisi desimal yıl cinsinden kaydedildi.

Eşlik Eden Hastalıklar : Hastaların özellikle beyin tümörü eşlik etme riski artmış genetik sendromları (nörofibromatozis tip-1 ve tüberoskleroz gibi) ve diğer kronik hastalıkları kaydedildi.

Başvuru Şikayeti ve Süresi: Tanı öncesi başvuru şikayetleri ve şikayetin süresi kaydedildi. Baş ağrısı, bulantı kusma, nöbet, ataksi, davranış bozukluğu, görmede azalma-çift görme, nistagmus, gözlerde kayma, ekstremitelerde güçsüzlük veya uyuşma, başını tutamama, kraniyal sinir paralizi ve diğer şikayetleri ay cinsinden şikayet süresi ile birlikte kaydedildi.

Tümör Yerleşim Yeri: Hastaların beyin tümörleri MR raporlarına göre anatomik olarak supra-tentoriyal ve infra-tentoriyal olacak şekilde 2 grupta ve supratentoryal, beyin sapı, santral, spinal kord, posterior fossa olacak şekilde 5 gruba ayırarak kaydedildi.

Metastaz ve Metastaz Yeri: Hastaların beyin tümörlerine bağlı görülen metastazları var ve yok şeklinde kaydedildi. Metastazı olan hastalar radyolojik ve BOS sitolojik incelemelere göre medulla spinalise yayılım veya uzak metastaz şeklinde sınıflandırıldı.

Tümör Tanısı: Hastaların beyin tümör tanıları radyolojik veya cerrahi sonrası patoloji raporlarına göre 2007 DSÖ sınıflamasına göre kaydedildi. Tanılar SSS 2007 DSÖ sınıflamasına göre 14 gruba ayrıldı: Astrositik tümörler, oligodendrogliyal tümörler, oligoastrositik tümörler, ependimal tümörler, koroid pleksus tümörleri, diğer nöroepitelial tümörler, nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler, pineal tümörler, embriyonel tümörler, kranial ve paraspinal sinirlerin tümörleri, meningial tümörler, sellar bölgenin tümörleri, germ hücreli tümörler ve lenfomalar ve hematopoetik tümörler.

Histolojik tanı: Cerrahi olarak elde edilen tümör dokusunun patoloji raporlarına göre tümörün sınıfı ve derecesi kaydedildi.

Uygulanan Tedaviler: Hastalara uygulanan cerrahi tedavi tam rezeksiyon, kısmi rezeksiyon , biyopsi veya yapılmadı şeklinde tarihi ile birlikte kaydedildi. Radyoterapi tedavisi alma durumu belirlenerek RT alan hastalarda RT dozu ve yeri kaydedildi. Kemoterapi tedavisi içinde KT alma durumu belirlenerek alınan KT rejimi, kaç kür tedavi aldığı not edilmiştir.

Nüks, Nüks Yeri : Hastalara uygulanan cerrahi, KT ve RT sonrası takiplerinde nüks saptananlar nüks var veya yok şeklinde kaydedildi. Nüks saptananların nüks yeri, nüks olana kadarki zaman ve nüks sonrası uygulanan tedaviler kaydedildi.

Tedavi Yan Etkileri: Hastalara uygulanan cerrahi, kemoterpi ve radyoterapiye bağılı meydana gelen yan etkiler geçici ve kalıcı olarak sınıflandırılarak alt başlıklara göre kaydedildi.

Son Durum: Hastaların son durumları eksitus veya hayatta şeklinde not edildi. Kaybedilmiş olan hastaların da eksitus tarihi kaydedildi.

Son Başvuru Tarihi: Hastaların polikliniğimize son başvurma tarihleri kaydedildi ve ona göre takip süreleri hesaplandı.

3.4. ETİK KURUL ONAYI VE ARAŞTIRMA BÜTÇESİ:

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Karar No: i5-217-19. 14 Kasım 2019).

Bu çalışmada herhangi bir kişi veya kuruluştan maddi destek alınmamış olup, kuruma ek masraf çıkarılmamıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

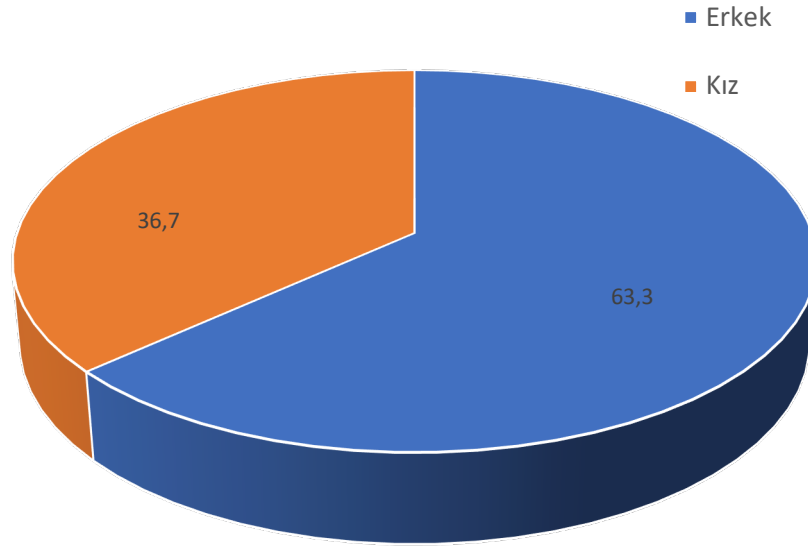
Sürekli veriler; ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerleri ile kesikli veriler en ve yüzdelerle tanımlanıp rapor edilmiştir. Nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanılmıştır. Hastaların yaşam süreleri Survival analizi ile değerlendirilmiş ve karşılaştırmalarda Kaplan-Meier testi kullanılmıştır.

Değerlendirmeler sonunda elde edilen veriler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 21.0 kullanılarak analiz edilerek istatistik anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER:

1-Cinsiyet: Çalışmaya alınan toplam 120 hastadan %63,3'ünün (n=76) erkek ve %36,7'sinin (n=44) kız olduğu, erkek/kız oranının 1,72 olduğu belirlenmiştir (Şekil 8).

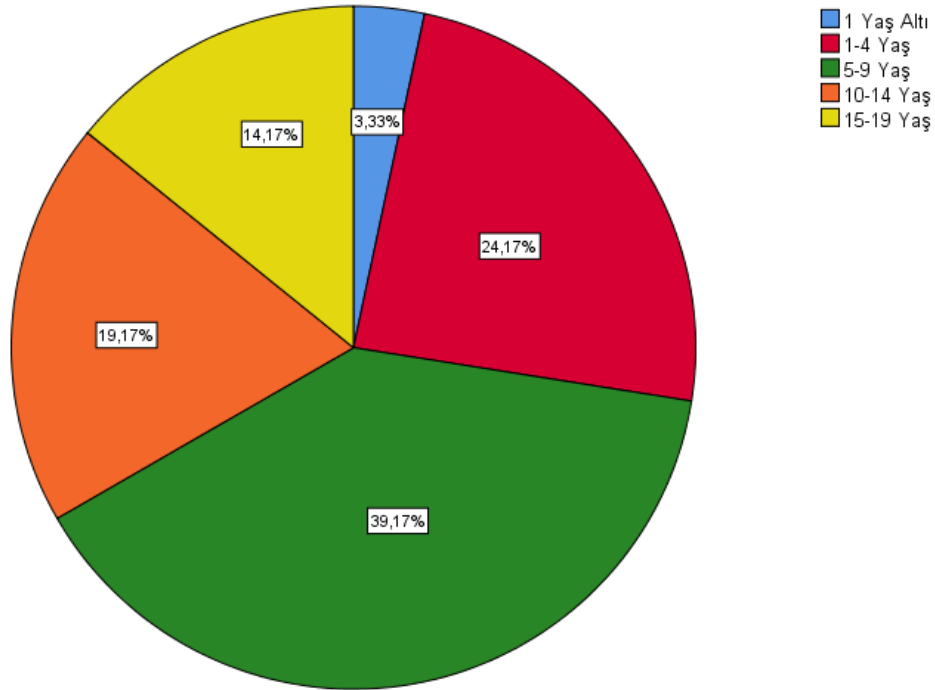


Şekil 8: Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı,Ankara,2020

2-Tanı Yaşı ve Yaş Grupları: Çalışmaya alınan toplam 120 hastanın tanı yaş dağılımı 6 ay-17 yaş arasındadır. Hastaların tanı yaş ortalaması $7,91 \pm 4,87$ yıl ve ortanca değeri 8 yıldır. Hastalar tanı yaşlarına göre 1 yaş altı, 1-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş ve 15-19 yaş olarak 5 ana gruba ayırarak incelenmiştir (Tablo 9, şekil 9). Hastaların %39,2'si 5-9 yaş arasında başvurmuştur. Tablo 10'da sık görülen tümörlerde ortalama tanı yaşı verilmektedir.

Tablo 9: Tanı Yaş Grubu Dağılımı ve Yüzdeleri, Ankara, 2020

Yaş Grubu	n	%	Erkek (n)	Kız (n)
1 Yaş Altı	4	3,3	4	-
1-4 Yaş	29	24,2	17	12
5-9 Yaş	47	39,2	28	19
10-14 Yaş	23	19,2	15	8
15-19 Yaş	17	14,2	12	5
Toplam	120	100	76	44



Şekil 9: Tanı Yaş Gruplarının Dağılımı, Ankara, 2020

Tablo 10: Histolojik Tanısı Bulunan Sık Görülen Tümörlerin Ortalama Tanı Yaşları, Ankara, 2020

Sık Görülen Tanılar	Hasta Sayısı (n)	Ortalama Tanı Yaşı
Astrositik Tümörler	34	8,03 ± 5,12
Embriyonal Tümörler	30	8,80 ± 4,51
Sellar Bölge Tümörü	11	9,22 ± 3,97
Ependimal Tümör	10	7,02 ± 5,78
Koroid Pleksus Tümörleri	5	2,80 ± 2,92

3-Eşlik eden hastalıklar: Toplam 120 hastanın %12,5’inde (n=15) başka bir hastalığın eşlik ettiği görülmüştür (Tablo 11). Eşlik eden en sık hastalık nörofibromatozis tip-1 tüm hastaların %5’inde (n=6) görülmüştür. Daha önce NF-1 tanısı ile izlenen 6 hastanın 4’üne optik gliom, 1 tanesine pilositik astrositom ve 1 hastaya da ependimal tümör tanısı konulmuştur. Ayrıca babası ve kardeşi NF-1 tanısı ile izlenen konjenital sağırılık tanısı alan bir hastada anaplastik ependimom gelişmiştir. Tuberoskleroz ile izlenen bir hasta yüksek enerjili travma sonrası yapılan görüntülemeler ile insidental dev hücreli astrositom tanısı almıştır. Onbeş yaşında 2 aydır devam eden baş ağrısı ile başvurduğu hastanemizde yapılan MR incelemesinde serebellar displastik gangliostiom tanısı alan MR görüntülemesi Lhermitte Duclos Hastalığı ile uyumluluk gösteren hastanın genetik incelemesinde PTEN mutasyonu saptanmıyor. Hastamızın izleminde proteinüri saptanması üzerine yapılan inceleme sonucu nefrotik sendrom(fokal segmental glomerüloskleroz) saptanmıştır.

Tablo 11: Beyin Tümörlerine Eşlik Eden Hastalıklar ve Yüzdeleri, Ankara, 2020

Eşlik Eden Hastalıklar	n	%	Tümör çeşidi	n
Nörofibromatozis Tip-1	6	5,0	Optik gliom	4
			Astrositik tümör	1
			Ependimal Tümör	1
Tuberoskleroz	1	0,83	Astrositik tümör	1
Down Sendromu	1	0,83	Astrositik tümör	1
Di George Sendromu	1	0,83	Astrositik tümör	1
FSGS	1	0,83	Nöronal ve mikst nöronal glial tümör	1
Tek Böbrek	1	0,83	Embriyonal Tümörler	1
DEHB	1	0,83	Astrositik tümör	1
Sellar Hamartom	1	0,83	Optik gliom	1
AVSD	1	0,83	Astrositik tümör	1
Konjenital Sağırılık	1	0,83	Ependimal Tümör	1
Toplam	15	12,5		

*DEHB: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu, AVSD:Atriyoventriküler Septal Defekt, FSGS:Fokal Segmental Glomerüloskleroz

4-Başvuru Şikayeti: Başvuru şikayetlerinde en sık görülen şikayetler %45,8 (n=55) baş ağrısı ve %40,8 (n=49) bulantı-kusmadır. Baş ağrısı şikayetinin ortalama süresi 3,88±5,40 ay ve bulantı-kusma şikayetinin ortalama süresi 2,8±3,93 aydır. Diğer ilk başvuru şikayetleri ve şikayet sürelerinin ortalamaları Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12: Şikayetlerin Dağılımı ve Ortalama Şikayet Süreleri, Ankara, 2020

Şikayet	n	%	Şikayet Süresi (ay)		
			Ort (SS)	Ortanca	Mod
Baş Ağrısı	55	45,8	3,88± 5,40	2	1
Bulantı ve Kusma	49	40,8	2,81± 3,93	2	2
Ataksi	31	25,8	2,58± 3,36	1	1
Görmede Azalma\Çift Görme	27	22,5	4,00± 6,36	2	0,5
Ekstremitelerde Güçsüzlük	11	9,2	2,35± 2,00	2	2
Nöbet	10	8,3	2,07± 1,85	2	0,25
Gözde Kayma	8	6,7	6,93± 10,54	1,5	1
Huzursuzluk	8	6,7	1,34± 0,83	1	1
Davranış Bozukluğu	8	6,7	2,12± 1,62	1,75	2
Endokrinopati	5	4,2	3,60± 3,64	2	2
Nistagmus	4	3,3	1,12± 0,62	1	1
İnsidental	4	3,3	0,75± 1,50	0	0
Fasial Paralizi	3	2,5	1,33± 0,57	1	1
Sırt Ağrısı	3	2,5	4,00±2,64	5	1
İdrar-Gaita İnkontinansı	2	1,7	3,25± 3,88	3,25	0,5
Başını Tutamama	2	1,7	1,00±0,00	1	1
Baş Dönmesi	1	0,8	0,75	0,75	0,75

Tablo 13: Şikayetlerin Yaş Gruplarına Göre Dağılımları, Ankara, 2020

Şikayet	Yaş Grubu, n (%)			p
	5 Yaş ve Altı	>5 Yaş-11 Yaş	>11 Yaş-18 Yaş	
Baş Ağrısı	7 (16,7%)	31 (63,3%)	17 (58,6%)	<0,001
Bulantı ve Kusma	18 (42,9%)	21 (42,9%)	10 (34,5%)	0,727
Ataksi	16 (38,1%)	8 (16,3%)	7 (24,1%)	0,059
Görmede Azalma\Çift Görme	6 (14,3%)	12 (24,5%)	9 (31,0%)	0,229
Ekstremitelerde Güçsüzlük	-	5 (10,2%)	6 (20,7%)	-
Nöbet	6 (14,3%)	2 (4,1%)	2 (6,9%)	0,203
Gözlerde Kayma	5 (11,9%)	2 (4,1%)	1 (3,4%)	0,239
Huzursuzluk	8 (19,0%)	-	-	-
Davranış Bozukluğu	5 (11,9%)	2 (4,1%)	1 (3,4%)	0,239
Endokrinopati	1 (20,0%)	2 (4,1%)	2 (6,9%)	0,645
Nistagmus	2 (4,8%)	1 (2,0%)	1 (3,4%)	0,771
İnsidental	2 (4,8%)	1 (2,0%)	1 (3,4%)	0,771
Fasial Paralizi	2 (4,8%)	1 (2,0%)	-	-
Sırt Ağrısı	-	1 (2,0%)	2 (6,9%)	-
İdrar-Gaita İnkontinansı	-	1 (2,0%)	1 (3,4%)	-
Başını Tutamama	2 (4,8%)	-	-	-
Baş Dönmesi	-	-	1 (3,4%)	-

Yaş gruplarına göre başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 5 yaş altı için en sık iki şikayet sırasıyla bulantı-kusma (%42,9) ve ataksi (%38,1), 5-11 yaş grubu için baş ağrısı (%63,3) ve bulantı kusma (%42,9), 11yaş-18 yaş grubu için baş ağrısı (%58,6) ve bulantı kusma (%34,5) olarak tespit edilmiştir. Tablo 13’de şikayetlerin yaş gruplarına göre dağılımları sunulmuştur.

Şikayet sürelerinin yaş gruplarına göre dağılımı incelenirse 5 yaş ve altı için ortalama süre $3,22 \pm 5,33$ ay, 5 yaş-11 yaş grubu için ortalama süre $3,28 \pm 4,69$ ay ve 11 yaş-18 yaş grubu için ortalama süre $3,41 \pm 5,176$ ay olarak saptanmıştır (tablo 14). Kruskal wallis analizinde yaş grupları arasındaki şikayet süresi ile ilgili fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

Histolojik tümör tanısına göre ortalama şikayet süreleri incelendiğinde en uzun ortalama şikayet süresinin astrositik tümörlerde (ort. $4,48 \pm 6,15$) ve en kısa şikayet süresinin germ hücreli tümörlerde (ort. $1,25 \pm 1,06$) olduğu saptanmıştır. Diğer ortalama şikayet süreleri Tablo 15’de sunulmuştur.

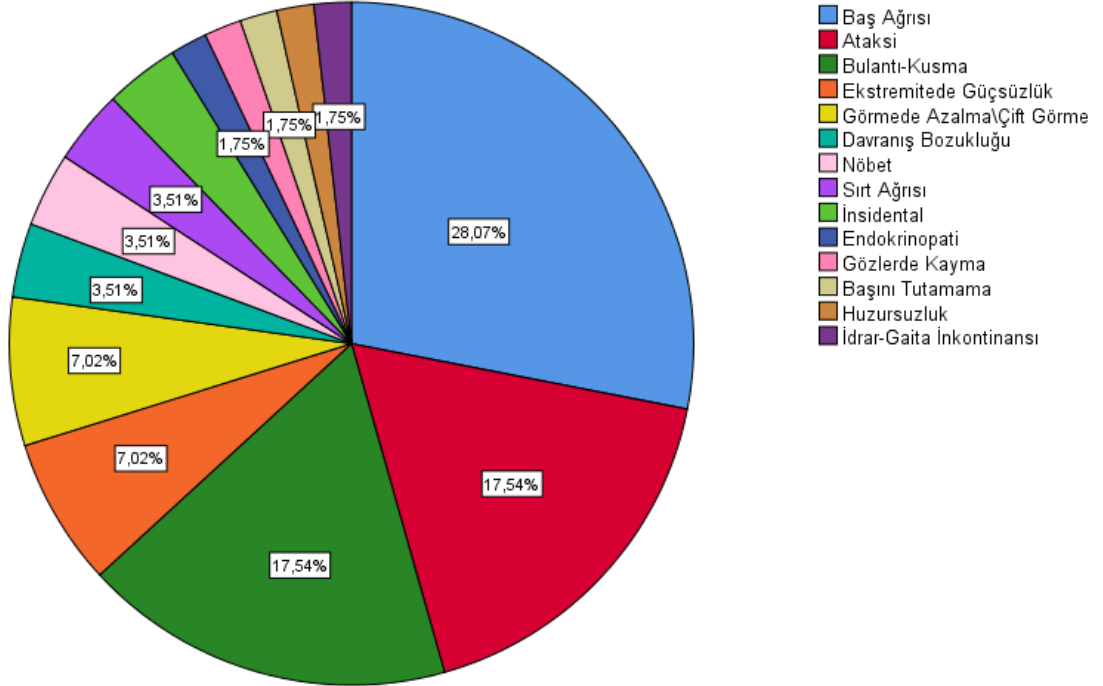
Tablo 14: Yaş Gruplarına Göre Şikayet Sürelerinin Dağılımı, Ankara, 2020

	Yaş Grubu			p
	5 Yaş ve Altı	5 Yaş-11 Yaş	11 Yaş-18 Yaş	
Şikayet Süresi, Ortalama (SS)	$3,22 \pm 5,33$	$3,28 \pm 4,69$	$3,41 \pm 5,176$	0,934

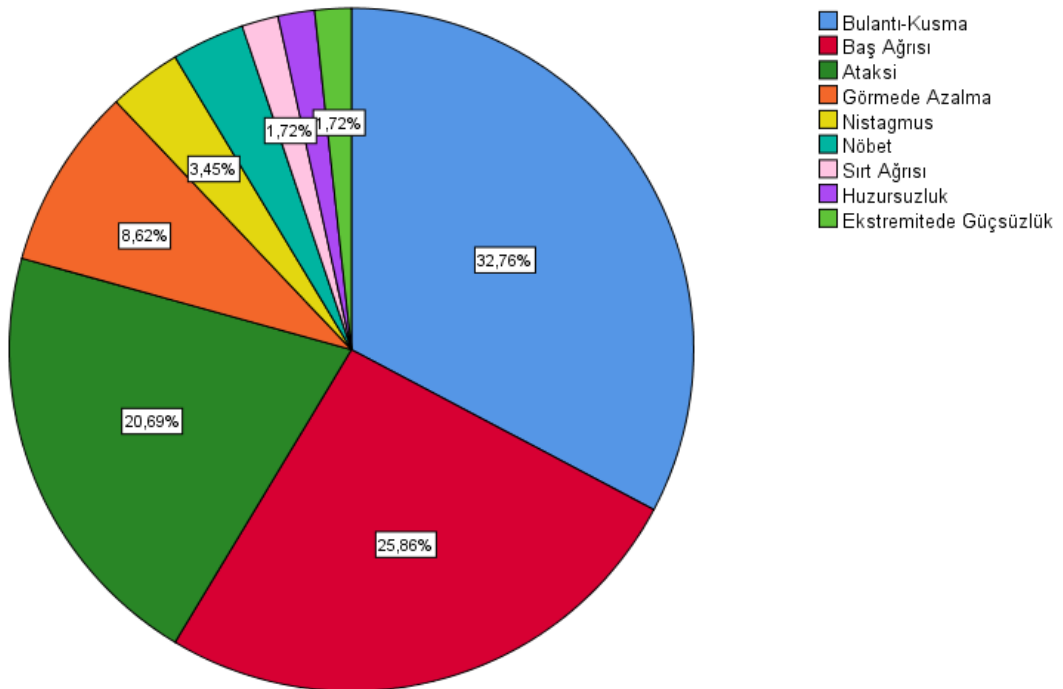
Tablo 15: Histolojik Tümör Tanısına Göre Şikayet Süreleri, Ankara, 2020

Tanı	Şikayet Süresi (ay)	
	Ortalama (SS)	Ortanca
Astrositik Tümörler	$4,48 \pm 6,15$	2,00
Embriyonal Tümörler	$2,80 \pm 4,03$	1,25
Sellar Bölge Tümörü	$3,11 \pm 3,03$	2,00
Ependimal Tümör	$1,15 \pm 0,69$	1,00
Koroid Pleksus Tümörleri	$1,45 \pm 1,27$	2,00
Nöronal ve mikst nöronal glial tümör	$2,18 \pm 2,65$	1,25
Pineal Tümör	$1,37 \pm 0,75$	1,50
Germ Hücreli Tümör	$1,25 \pm 1,06$	1,25

En sık görülen 2 tümör olan astrositik ve embriyonal tümörlerde başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, astrositik tümörlerde en sık iki şikayetin baş ağrısı (%28,07) ve bulantı-kusma (%17,54) olduğu, embriyonal tümörlerde ise en sık iki şikayetin bulantı-kusma (%32,76) ve baş ağrısı (%25,86) olduğu görülmüştür.



Şekil 10: Astrositik Tümörlerde Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı, Ankara, 2020



Şekil 11: Embriyonal Tümörlerde Başvuru Şikayetlerinin Dağılımı, Ankara, 2020

4.2. BEYİN TÜMÖRLERİN TANI VE ÖZELLİKLERİ:

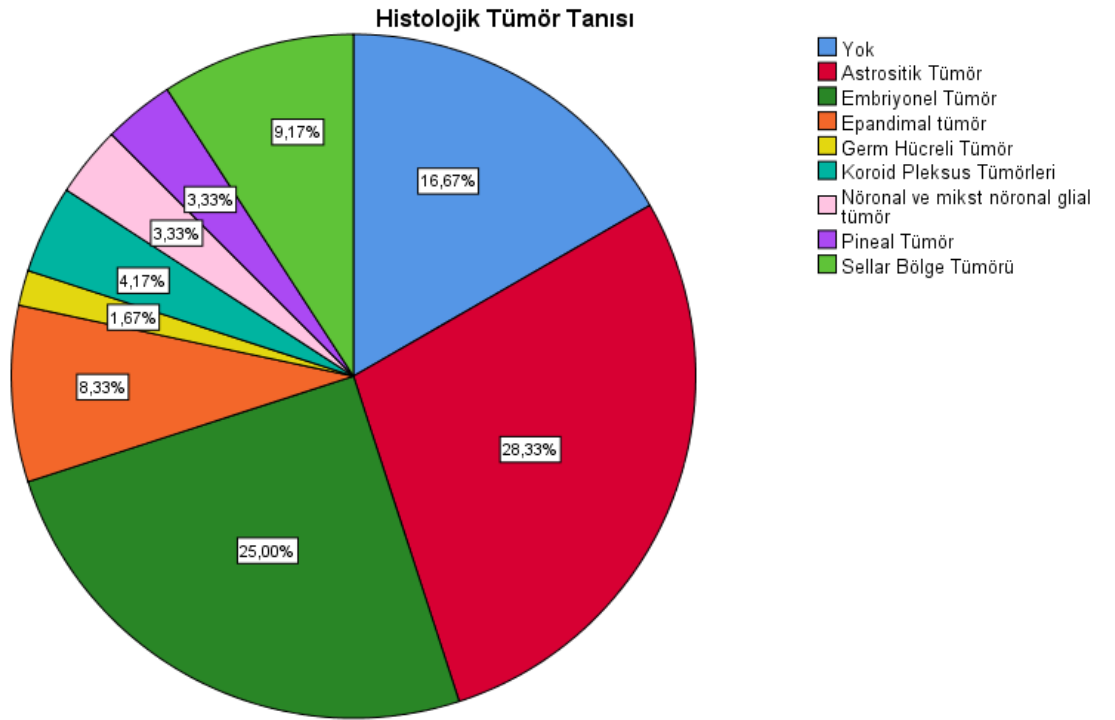
1-Tümör Tanısı: Tablo 16’da hastaların başvuru yıllarına göre histolojik tanılarının yıllara göre dağılımları sunulmuştur. Hastaların histopatolojik tanıları SSS tümörlerin 2007 DSÖ sınıflamasına göre gruplanmıştır. (Tablo 17). Toplam 120 hastadan %83,3’ünün (n=100) histopatolojik tanısı görülmüştür. En çok görülen tanı grubunun astrositik tümörler (n=34, %28,3) olduğu saptanmıştır.

Tablo 16: Yıllara Göre Histolojik Tanıların Dağılımı, Ankara, 2020

Yıl	Histolojik Tanı								Toplam
	Astrositik Tümör	Embriyonel Tümör	Ependimal tümör	Germ Hücreli Tümör	Koroid Pleksus Tümörleri	Nöronal ve mikst nöronal glial tümör	Pineal Tümör	Sellar Bölge Tümörü	
2002	1	-	-	-	-	-	-	-	1
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	1	1
2005	2	-	-	-	-	-	-	1	3
2006	-	1	-	-	-	-	-	1	2
2007	1	1	-	-	-	-	-	-	2
2008	2	1	-	-	2	-	-	-	5
2009	4	3	-	-	-	-	-	3	10
2010	1	2	1	-	-	1	-	-	5
2011	3	-	1	-	1	-	1	-	6
2012	2	1	-	-	-	-	-	-	3
2013	2	2	1	-	-	-	-	2	7
2014	5	3	1	1	-	2	1	1	14
2015	5	8	1	-	2	-	1	-	17
2016	2	-	1	1	-	-	1	-	5
2017	-	7	2	-	-	-	-	2	11
2018	4	1	2	-	-	1	-	-	8

Tablo 17: Dünya Sağlık Örgütü 2007 Sınıflamasına Göre Olguların Histopatolojik Tanı Dağılımı, Ankara, 2020

Tanı Grubu	n	%
Astrositik Tümörler	34	28,3
Embriyonel Tümörler	30	25,0
Sellar Bölgenin Tümörleri	11	9,2
Ependimal Tümörler	10	8,3
Koroid Pleksus Tümörleri	5	4,2
Pineal Tümörler	4	3,3
Nöronal ve Mikst Nöronal-Glial Tümörler	4	3,3
Germ Hücreli Tümörler	2	1,7
Histolojik Tanısı Olmayan Tümörler	20	16,7
Toplam	120	100



Şekil 12: Tümör Tanılarının Histolojik Tipe Göre Dağılımı, Ankara, 2020

Tablo 18: Hastaların Histopatolojik Tanı Alt Grubu Dağılımı, Ankara, 2020

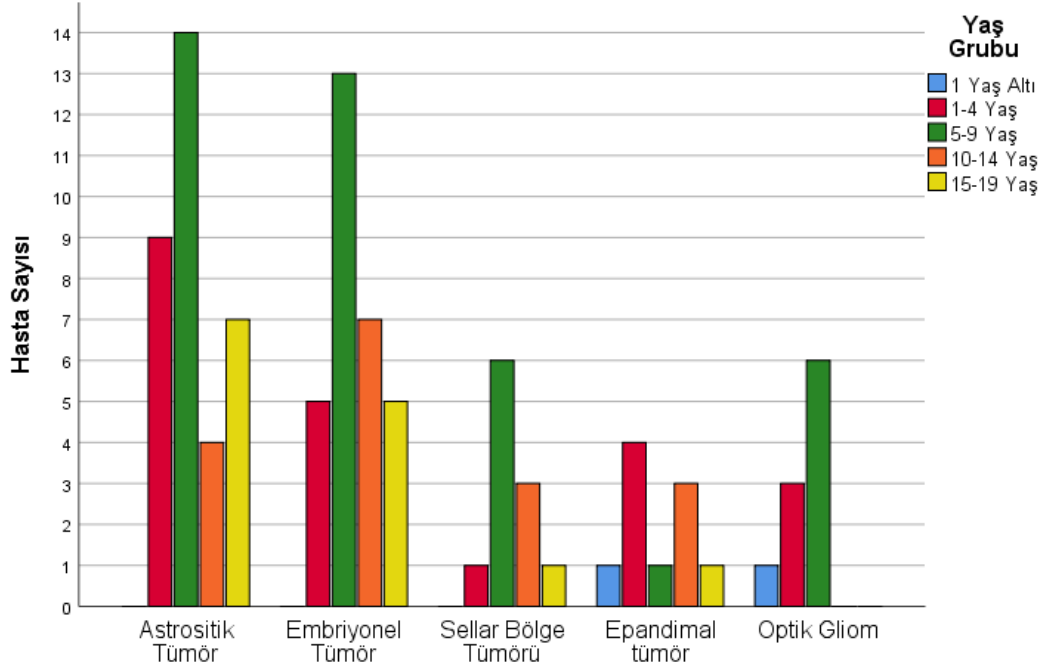
Histopatolojik Tanı Grubu	Histopatolojik Tanı	n	%
Astrositik Tümörler	Pilositik Astrositom	20	16,9
	Glioblastom	7	5,9
	Pilomiksoid Astrositom	4	3,4
	Pleomorfik Ksantrositom	1	0,8
	Dev Hücreli Astrositom	1	0,8
	Anaplastik Astrositom	1	0,8
Emrionel Tümörler	Medulloblastom	27	22,9
	PNET	2	1,7
Ependimal Tümörler	Anaplastik Ependimom	6	5,1
	Ependimom	4	3,4
Germ Hücreli Tümörler	Disgerminom	2	1,7
Koroid Pleksus Tümörleri	Koroid Pleksus Papillomu	3	2,5
	Koroid Plexus Karsinomu	2	1,7
Sellar Bölgenin Tümörleri	Kraniofaringiom	10	8,5
Nöronal ve Mikst Nöronal-Glial	Santral Nörositom	1	0,8
	Gangliositom	1	0,8
	DNT	1	0,8
	Diffüz Leptomeningeal Glionöronal Tümör	1	0,8
Pineal Tümörler	Pinealoblastom	4	3,4
Sınıflandırılmayan	Histolojik Tanısı Olmayan Hastalar	20	16,9
Toplam		120	100

Toplam 120 hastanın 20'sine histopatolojik tanı konulamamıştır. Bu hastaların radyolojik olarak ön tanı dağılımı Tablo 19'da gösterilmektedir. En sık tanılar %8,33 (n=10) optik gliom ve %4,16 (n=5) pons gliomudur.

Tablo 19: Histopatolojik Tanısı Olmayan Hastaların Tanı Dağılımı, Ankara, 2020

Tanı Grubu	n	%
Optik Gliom	10	8,33
Pons Gliom	5	4,16
Germ Hücre Tümörü	2	1,6
Glioblastom	1	0,83
LCH	1	0,83
Pilositik Astrositom	1	0,83
Toplam	20	16,7

Sık görülen tanıların yaş gruplarında dağılımı şekil 13’de sunulmuştur. Sık görülen tanıların cinsiyete göre dağılımı tablo 20’de sunulmuştur.



Şekil 13: Sık Görülen Tanıların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı, Ankara, 2020

Tablo 20: Sık Görülen Tümörlerin Cinsiyete Göre Dağılımı, Ankara, 2020

Tanı grubu	Erkek, n (%)	Kız, n (%)	Erkek/Kız
Astrositik Tümörler	23 (67,6%)	11 (32,4%)	2,09
Ependimal Tümörler	7 (70,0%)	3 (30,0%)	2,33
Embriyonel Tümör	22 (73,3%)	8 (26,7%)	2,75
Optik Gliom	5 (50,0%)	5 (50,0%)	1,00
Sellar Bölge Tümörü	6 (54,5%)	5 (45,5%)	1,20

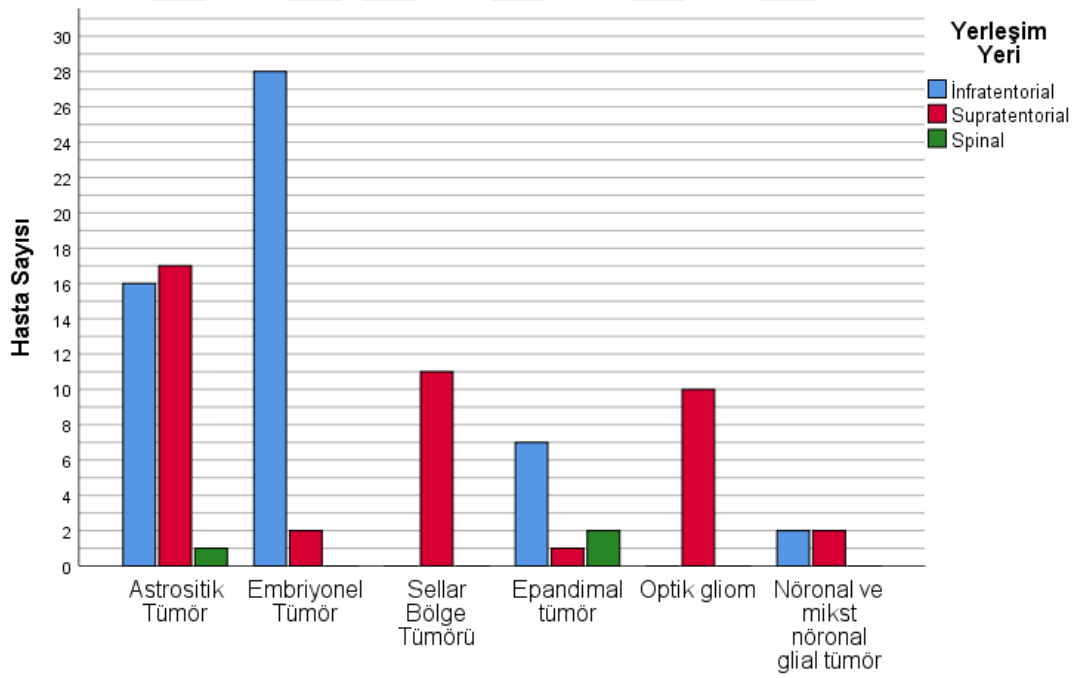
2-Tümör yerleşim yeri: Toplam 120 hastadan %51,7’si infra-tentoriyal yerleşimli, %45,0’i supra-tentoriyal yerleşimli ve % 3,3’ü spinal yerleşimlidir. Bir yaş altı çocuklarda infratentoriyal yerleşim, 1-4 yaş grubu çocuklarda infra-tentoriyal yerleşim, 5-9 yaş grubu çocuklarda supratentoriyal yerleşim, 10 yaşından sonra infratentoriyal yerleşim daha fazla görülmüştür. Spinal yerleşimli tümörler 10 yaşından sonra görülmüştür. Tablo 22’de yaş gruplarına göre tümörlerin yerleşim yerleri verilmektedir.

Tablo 21: Tümörlerin Yerleşim Yerleri, Ankara, 2020

Tümör Yerleşim Yeri	n	%
İntra-Tentoriyal Tümörler	62	51,7
Supra-Tentoriyal Tümörler	54	45,0
Spinal Tümörler	4	3,3

Tablo 22: Yaş Gruplarına Göre Tümörlerin Yerleşim Yerleri, Ankara, 2020

Tümör Yerleşim Yeri	Yaş Grubu, n (%)				
	1 Yaş Altı	1-4 Yaş	5-9 Yaş	10-14 Yaş	15-19 Yaş
İntra-tentoriyal tm	3 (75,0%)	17 (58,6%)	21 (44,7%)	12 (52,2%)	9 (52,9%)
Supra-tentoriyal tm	1 (25,0%)	12 (41,4%)	26 (55,3%)	8 (34,8%)	7 (41,2%)
Spinal tm	-	-	-	3 (13,0%)	1 (5,9%)



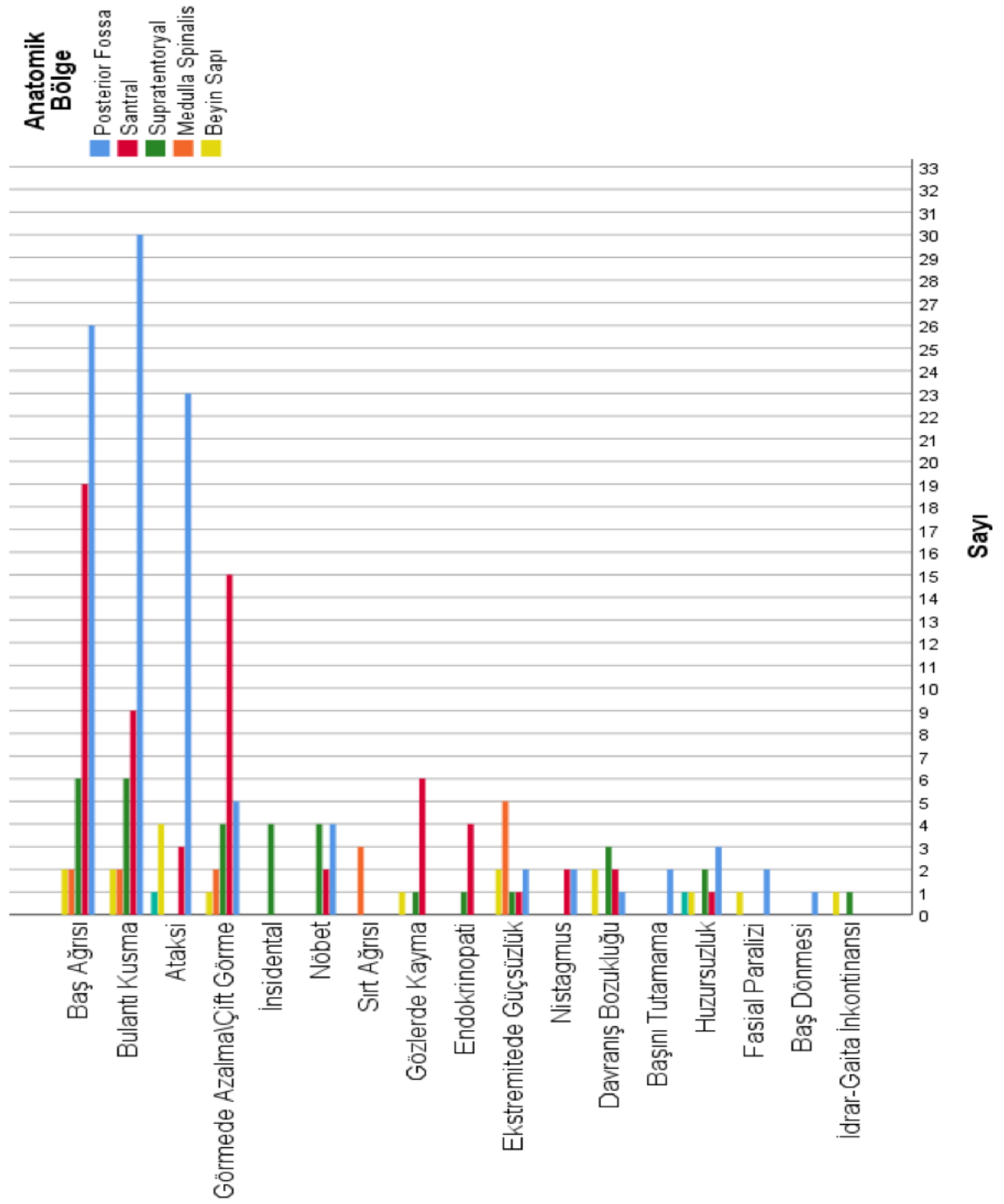
Şekil 14: Sık Görülen Tümörlerin Yerleşim Yerleri, Ankara, 2020

Tümör yerleşim yerine göre şikayetlerin dağılımı incelendiğinde beyin sapı yerleşimli tümörlerde en sık ataksi şikayeti (%57,1), medulla spinalis yerleşimli tümörlerde en sık ekstremitelerde güçsüzlük şikayeti (%62,5), posterior fossa yerleşimli tümörlerde en sık bulantı kusma şikayeti (%60,0), santral yerleşimli tümörlerde en sık baş ağrısı şikayeti (%52,8), serebellum yerleşimli tümörlerde en sık ataksi ve huzursuzluk şikayetleri (%100) ve supratentorial yerleşimli tümörlerde en sık baş ağrısı ve bulantı-kusma şikayetleri (%35,3) görülmüştür. Tablo 23’de yerleşim yeri ve şikayetlerin dağılımı sunulmuştur.

Tablo 23: Tümör Yerleşim Yerine Göre Şikayetlerin Dağılımı, Ankara, 2020

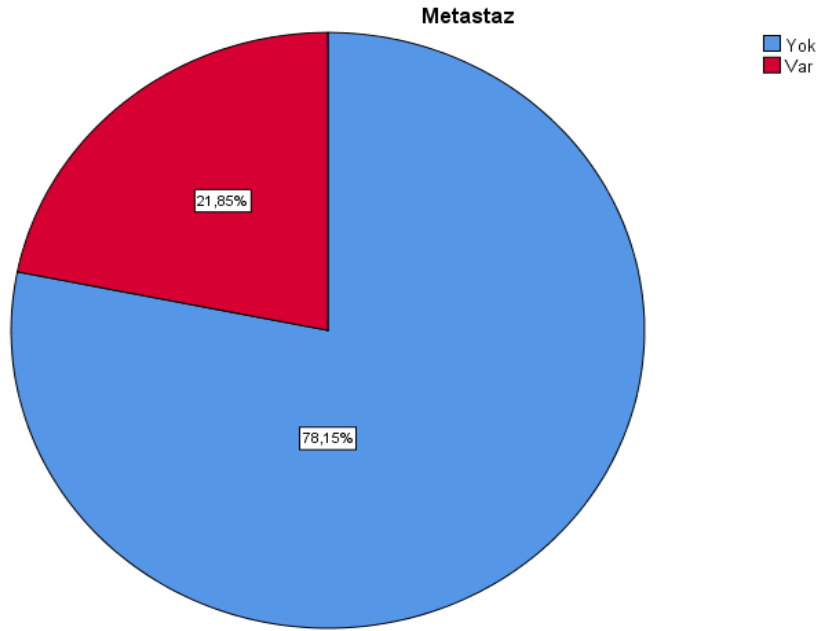
Şikayet Yeri*	Tümör Yerleşim Yeri, n (%)				
	Beyin Sapı	Medulla Spinalis	Posterior Fossa	Santral	Supra tentoryal
Baş Ağrısı	2 (28,6%)	2 (25,0%)	26 (52,0%)	19 (52,8%)	6 (35,3%)
Bulantı-Kusma	2 (28,6%)	2 (25,0%)	30 (60,0%)	9 (25,0%)	6 (35,3%)
Ataksi	4 (57,1%)	-	24 (48,0%)	3 (8,3%)	-
Nöbet	-	-	4 (8,0%)	2 (5,6%)	4 (23,5%)
Davranış Bozukluğu	2 (28,6%)	-	1 (2,0%)	2 (5,6%)	3 (17,6%)
Görmede Azalma\Çift Görme	1 (14,3%)	2 (25,0%)	5 (10,0%)	15 (41,7%)	4 (23,5%)
Gözlerde Kayma	1 (14,3%)	-	-	6 (16,7%)	1 (5,9%)
Nistagmus	-	-	2 (4,0%)	2 (5,6%)	-
Ekstremitelerde Güçsüzlük	2 (28,6%)	5 (62,5%)	2 (4,0%)	1 (2,8%)	1 (5,9%)
Endokrinopati	-	-	-	4 (11,1%)	1 (5,9%)
İnsidental	-	-	-	-	4 (23,5%)
Fasiyal Paralizi	1 (14,3%)	-	2 (4,0%)	-	-
İdrar-Gaita İnkontinansı	1 (14,3%)	-	-	-	1 (5,9%)
Huzursuzluk	1 (14,3%)	-	4 (8,0%)	1 (2,8%)	2 (11,8%)
Baş Dönmesi	-	-	1 (2,0%)	-	-
Başını Tutamama	-	-	2 (4,0%)	-	-
Sırt Ağrısı	-	3 (37,5%)	-	-	-
Toplam n	7	8	51	36	19

*Birden fazla şikayet belirtilmiştir. Sütun Yüzdeleri tümör yerleşim yerindeki kişi sayısı üzerinden hesaplanmıştır.



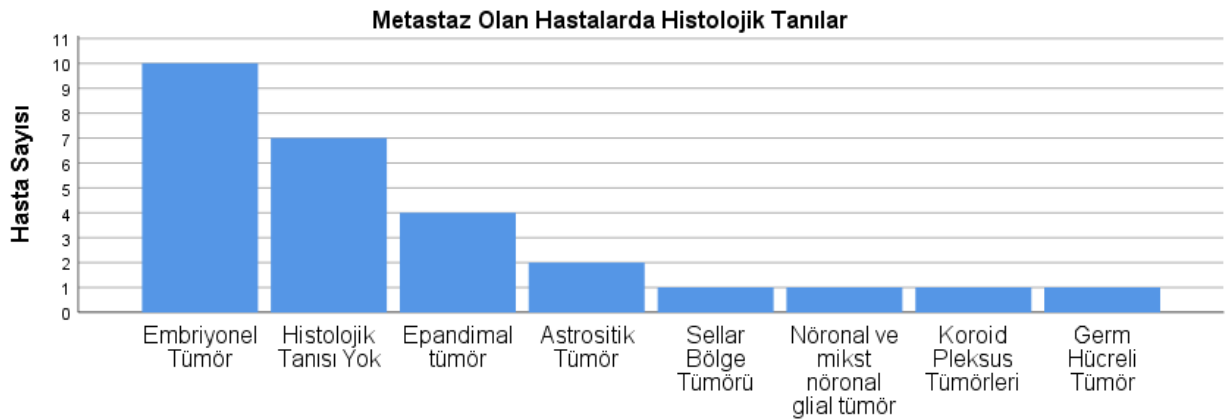
Şekil 15: Tümör Yerleşim Yerine Göre Şikayetlerin Dağılımı, Ankara, 2020

3-Metastaz ve Metastaz yeri: Çalışmaya alınan 120 hastanın %21,85’inde (n=26) metastaz görüldü. Şekil 16’da metastaz olan ve olmayan hastalar gösterilmektedir.



Şekil 16: Metastaz Olan ve Olmayan Hastaların Dağılımı, Ankara, 2020

Metastaz olan toplam 26 hastanın tamamının metastaz yeri medulla spinalis olarak saptanmıştır. Metastaz saptanan hastaların en sık embriyonal tümör tanısı (n=10, %38,46) ile izlenen hastalar olduğu görülmektedir. Şekil 17’de metastaz saptanan hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımı verilmiştir.



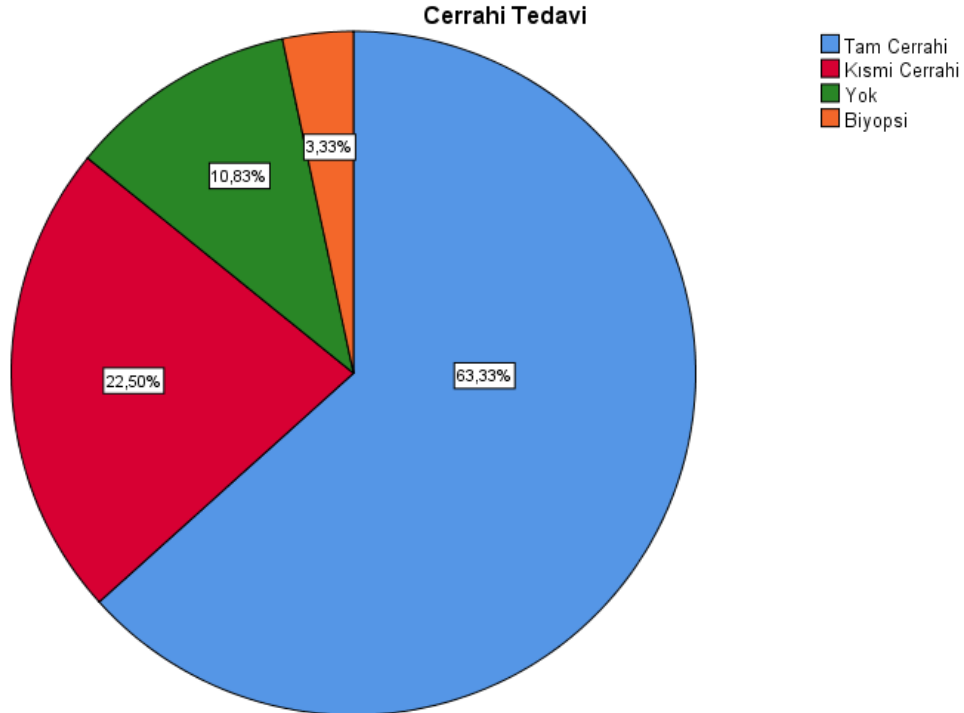
Şekil 17: Metastaz Saptanan Hastaların Tanılarının Histopatolojik Dağılımı, Ankara, 2020

4.3. UYGULANAN TEDAVİLER ve NÜKS SAPTANANLAR:

1-Cerrahi tedavi: Çalışmaya alınan 120 hastanın %85,8'ine (n=103) cerrahi tedavi uygulanmıştır. Kalan 17 hastanın 13'üne tümörün yerleşim yeri nedeniyle girişim yapılamazken 4'üne tanı amaçlı biyopsi yapılmıştır. Uygulanan cerrahi tedavi tam rezeksiyon ve kısmi rezeksiyon şeklinde 2 grupta değerlendirilmiştir. Cerrahi tedavi olanların ve olmayanların dağılımı Tablo 24'de ve Şekil 18'de verilmektedir.

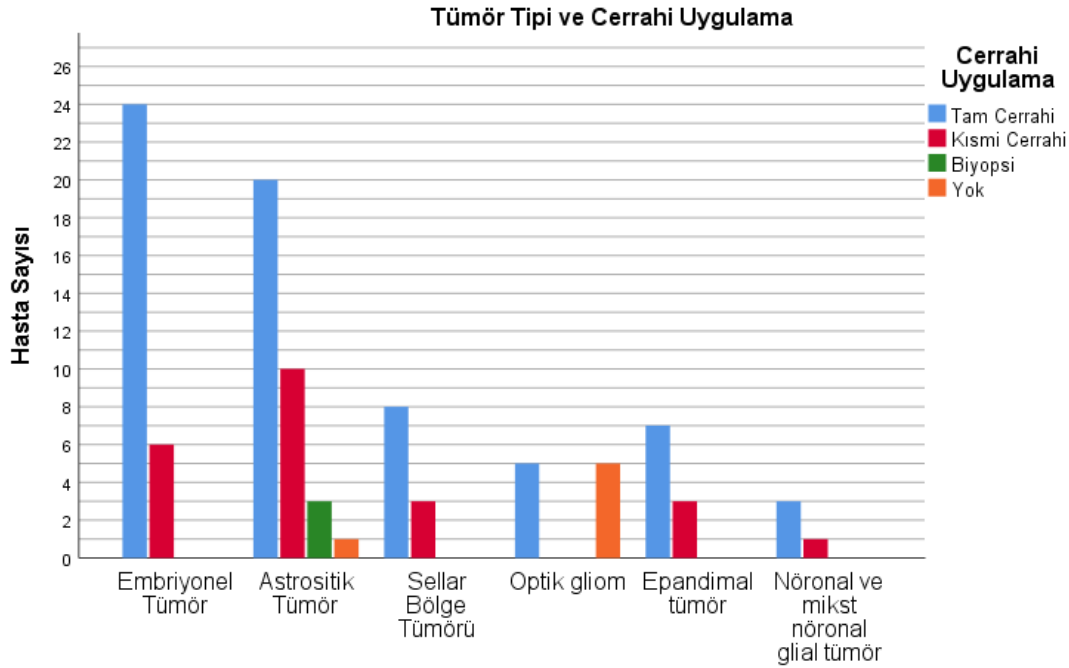
Tablo 24: Hastaların Cerrahi Tedavi Alma Durumlarının Dağılımı, Ankara, 2020

Cerrahi Tedavi		n	%
Cerrahi Tedavi Görenler	Tam Rezeksiyon	76	63,4
	Kısmi Rezeksiyon	27	22,5
Cerrahi Tedavi Görmeyenler		13	10,8
Sadece Biyopsi Olanlar		4	3,3
Toplam		120	100,0



Şekil 18: Hastaların Cerrahi Tedavi Alma Durumları, Ankara, 2020

Sık görülen tümörlerde cerrahi tedavi uygulaması incelendiğinde embriyonal tümörlerin büyük çoğunluğunda tam rezeksiyonun yapılabildiği (%80), benzer şekilde astrositik tümörlerde ve sellar bölge tümörlerinde de en sık uygulamanın tam rezeksiyon olduğu (sırasıyla %58,82 ve %72,72) görülmektedir. Tablo 25 ve Şekil 19’da dağılımlar sunulmuştur.

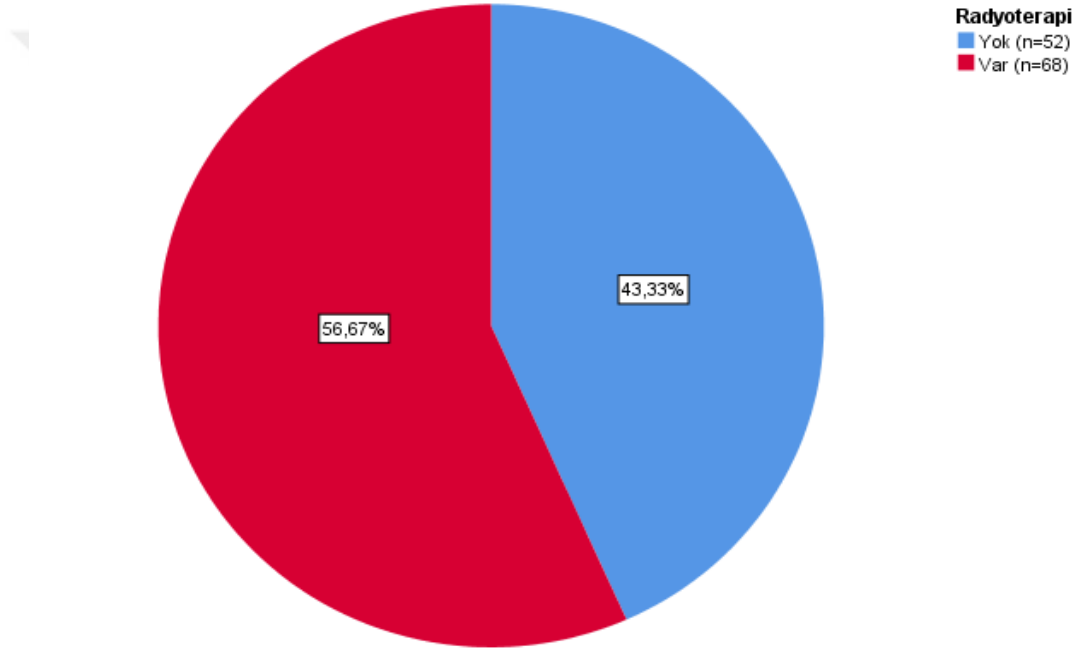


Şekil 19: Sık Görülen Tümörlerde Cerrahi Yaklaşımlar, Ankara, 2020

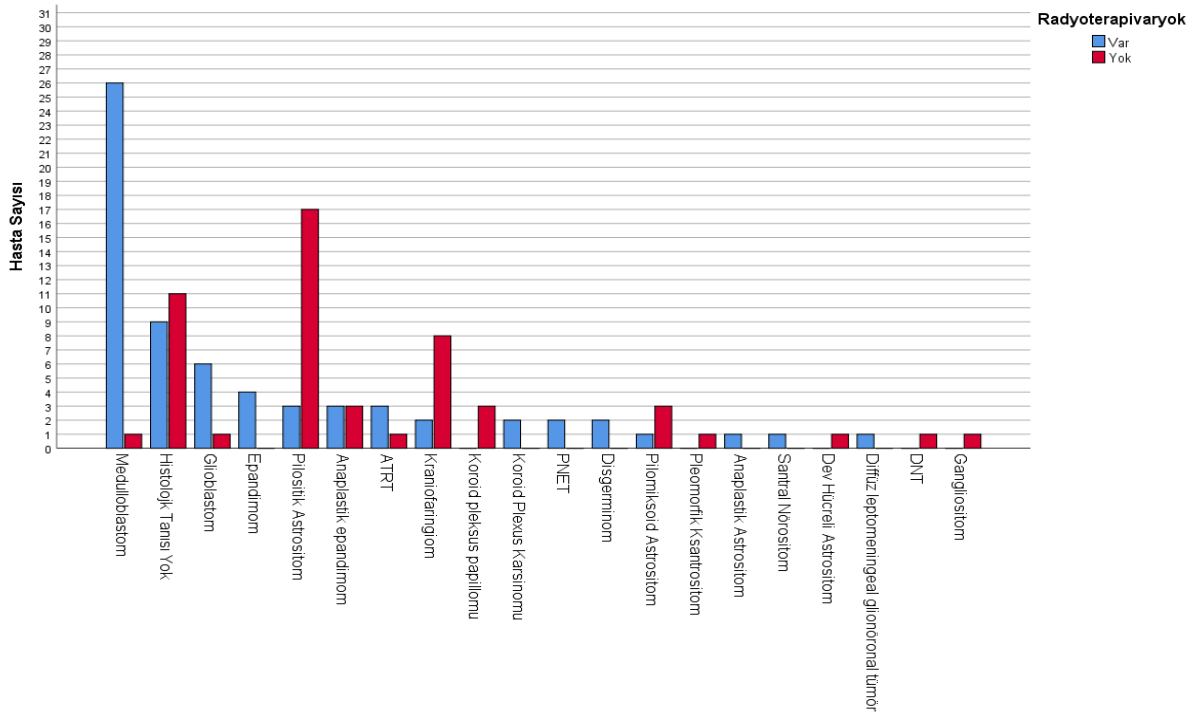
Tablo 25: Histolojik Tanıya Göre Cerrahi Yaklaşımların Dağılımı, Ankara, 2020

Tümör Tipi	Cerrahi Uygulama			
	Tam Rezeksiyon	Kısmi Rezeksiyon	Sadece Biyopsi	Yok
Astrositik Tümörler	20	10	3	1
Embriyonal Tümörler	24	6	-	-
Ependimal Tümörler	7	3	-	-
Sellar Bölge Tümörü	8	3	-	-
Nöronal ve Mikst Nöronal Glial Tm	3	1	-	-
Germ Hücreli Tümör	1	-	1	-
Pineal Tümör	2	2	-	-
Sellar Bölge Tümörü	8	3	-	-
Histolojik Tanısı Olmayan	7	1	-	12

2-Radyoterapi Tedavisi: Toplam 120 hastanın %56,67'si (n=68) radyoterapi almıştır. Medulloblastom tanılı toplam 27 hastadan 26'sı (%96,3), astrositik tümör tanılı toplam 34 hastanın 11'i (%32,4), ependimal tümör tanılı toplam 10 hastadan 7'si (%70,0), optik gliom tanılı toplam 10 hastadan 2'si (%20,0) ve pons gliomu tanılı toplam 5 hastadan 4'ü (%80,0) radyoterapi almıştır. Üç yaş altı 24 hastadan 11'ine (%45,83) radyoterapi verilmiştir. Hastaların radyoterapi alma durumları, tanılarına göre radyoterapi alma durumları ve 3 yaş altı hastaların radyoterapi alma dağılımları Şekil 20, Şekil 21 ve Tablo 26'da sunulmuştur.



Şekil 20: Radyoterapi Alma Durumları, Ankara, 2020

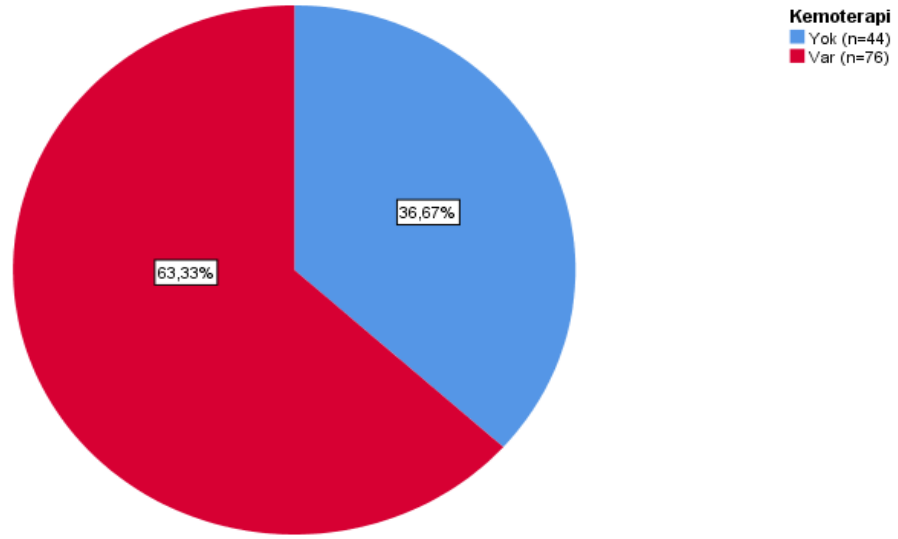


Şekil 21: Hastaların Histopatolojik Tanı Alt Gruplarına Göre Radyoterapi Alma Durumları, Ankara, 2020

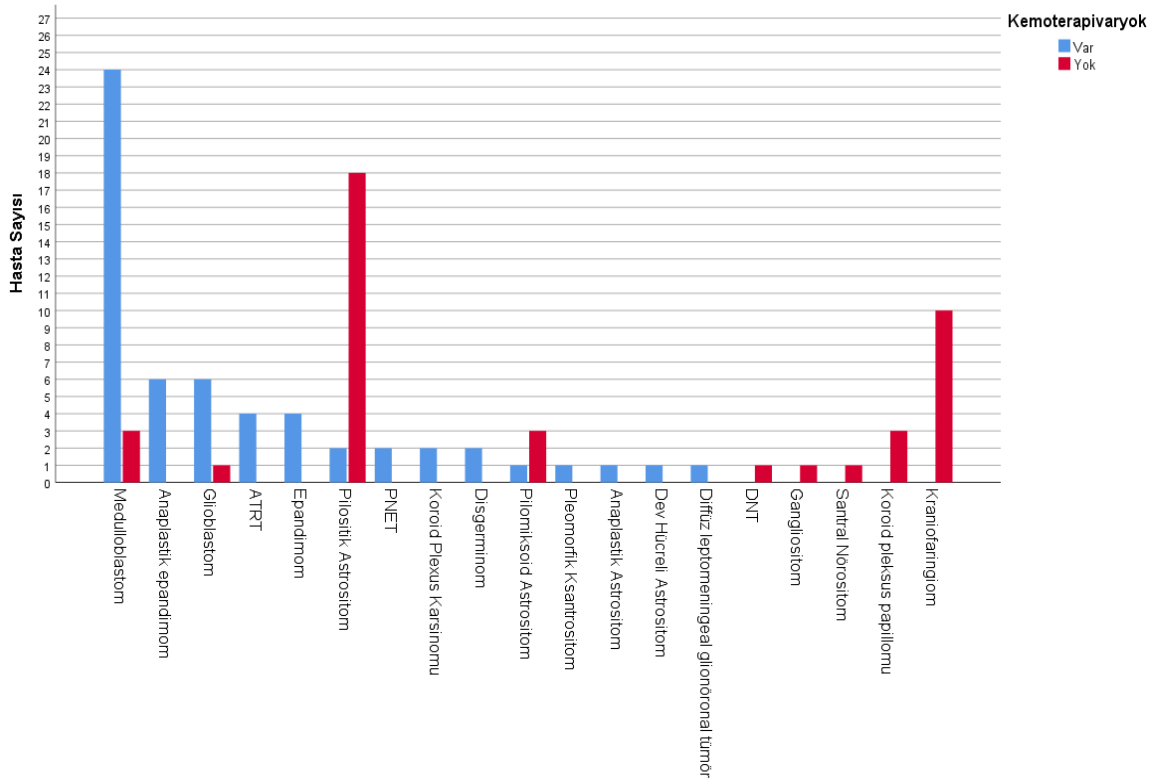
Tablo 26: Hastaların Yaş Grubuna Göre Radyoterapi Alma Durumu, Ankara, 2020

		Radyoterapi	
		Yok	Var
Yaş Grubu	3 Yaş Altı	13 (54,2%)	11 (45,8%)
	3 Yaş ve Üzeri	39 (40,6%)	57 (59,4%)

3-Kemoterapi Tedavisi: Toplam 120 hastanın %63,33'ü (n=76) kemoterapi almıştı. Medulloblastom tanılı 27 hastanın %88,9'u, astrositik tümör tanılı 34 hastanın %35,3'ü (n=12), optik gliom tanılı 10 hastanın tamamı, ependimal tümör tanılı 10 hastanın tamamı ve pons gliomu tanılı 5 hastanın %80,0'i (n=4) kemoterapi tedavisi almıştır. Şekil 23'te kemoterapi alan hastaların tanı dağılımı yer almaktadır.



Şekil 22: Hastaların Kemoterapi Alma Durumları, Ankara, 2020

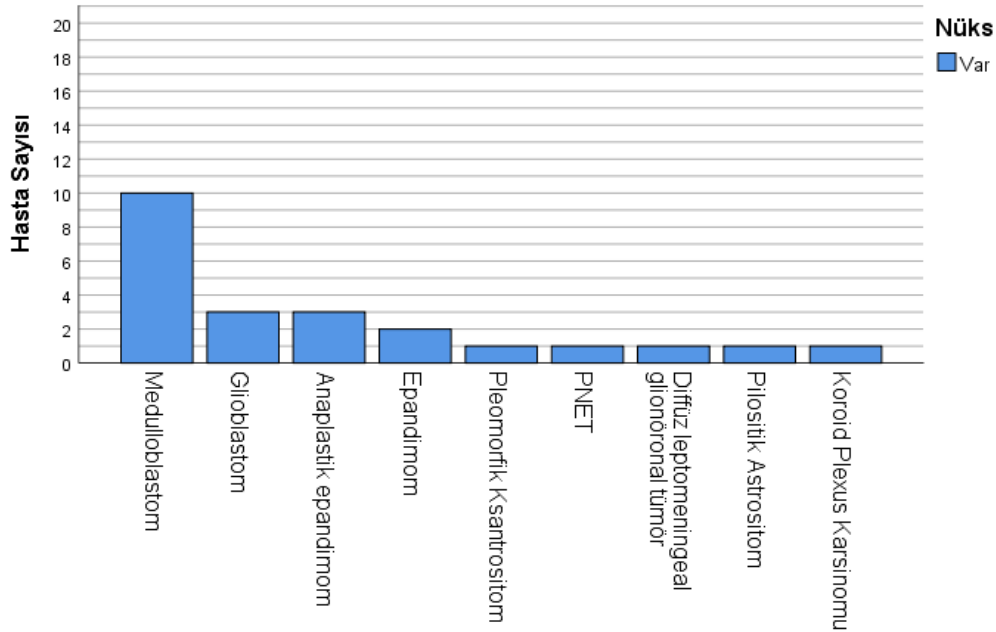


Şekil 23: Hastaların Histopatolojik Tanı Alt Gruplarına Göre Kemoterapi Alma Durumları, Ankara, 2020

4-Nüks Durumu: Toplam 120 hastanın 23'ünde (%19,2) nüks saptanmıştır. En sık medulloblastom (n=10) tanılı hastalarda nüks saptanmıştır. Tablo 27'de nüks saptanan tanılar ve yüzdeleri verilmektedir.

Tablo 27: Tanılarına Göre Nüks Saptanan Olguların Dağılımı, Ankara, 2020

Tümör Tipi	Sayı (%)
Medulloblastom	10 (43,5%)
Anaplastik Ependimom	3 (13,0%)
Glioblastom	3 (13,0%)
Ependimom	2 (8,7%)
PNET	1 (4,3%)
Pleomorfik Ksantrositom	1 (4,3%)
Pilositik Astrositom	1 (4,3%)
Koroid Plexus Karsinomu	1 (4,3%)
Diffüz Leptomeningeal Glionöronal Tümör	1 (4,3%)
Toplam	23 (100,0%)



Şekil 24: Tanılarına Göre Nüks Saptanan Olguların Dağılımı, Ankara, 2020

Tablo 28’de nüks saptanan olgularda tanılar ve nüks tedavisi sunulmuştur. Nüks sonrası en sık uygulanan rejim Cerrahi+KT+RT olarak saptanmıştır. Nüks saptanan medulloblastomlu 10 hastanın 4 tanesi cerrahi+RT+KT şeklinde kombine tedavi ,3 hasta KT ve RT ,1 hasta sadece KT ve 1 hasta sadece RT alırken 1 hasta tedavi başlanmasını kabul etmemiştir. Tümör tiplerine göre primer ameliyat ve nüks arası ortalama süreler incelendiğinde en kısa süre Glioblastom tanısı alan 1 hastada (4,33 ay) ve en uzun süre pleomorfik ksantrositom tanısı alan hastalarda (56 ay) saptanmıştır (tablo 29).

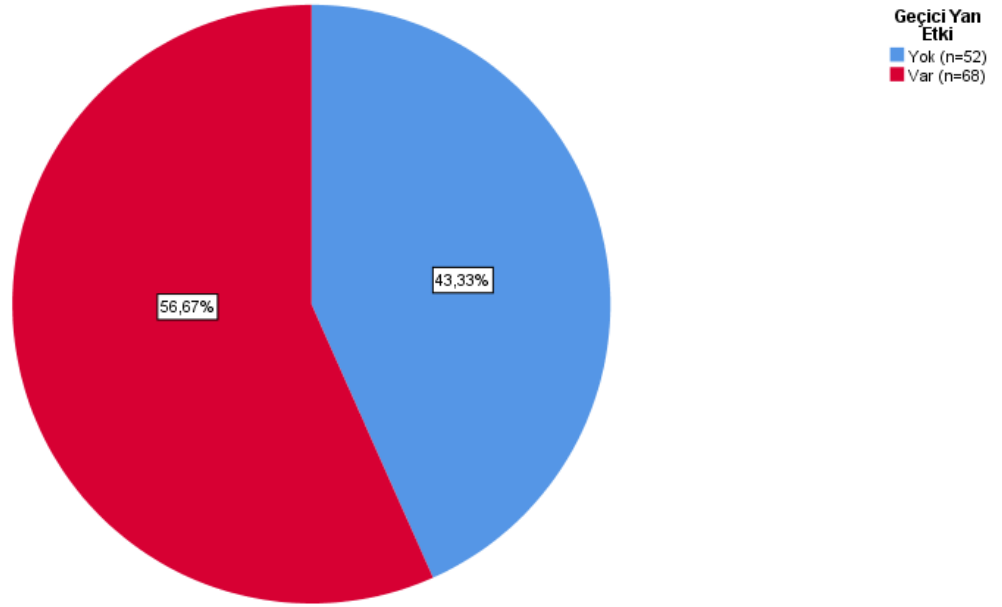
Tablo 28: Nüks Saptanan Olgularda Tanılar ve Nüks Tedavisi, Ankara, 2020

Tümör Tipi	Nüks Tedavisi					
	Sadece Cerrahi	Sadece KT	Sadece RT	Cerrahi +KT	KT+RT	Cerrahi+KT+RT
Medulloblastom	-	1	1	-	3	4
Anaplastik Ependimom	-	-	-	-	-	3
Ependimom	-	-	-	1	1	-
Glioblastom	-	-	-	1	-	1
Pleomorfik Ksantrositom	1	-	-	-	-	-
PNET	-	-	1	-	-	-
Diffüz Leptomeningeal Glionöronal Tm	-	-	-	-	1	-
Pilositik Astrositom	-	-	-	1	-	-
Koroid Plexus Karsinomu	-	-	-	-	1	-
Toplam	1	1	2	3	6	8

Tablo 29: Tümör Tiplerine Göre Primer Ameliyat ve Nüks Tarihi Arası Ortalama Süreler (Ay), Ankara, 2020

Tümör Tipi	Ortalama (SS)(ay)	Ortanca(ay)
Medulloblastom	23,60 (20,14)	20,00
Anaplastik Ependimom	32,00 (11,78)	29,00
Glioblastom	4,33 (1,52)	4,00
Ependimom	29,00 (2,82)	29,00
PNET	46,00	46,00
Pleomorfik Ksantrositom	56,00	56,00
Pilositik Astrositom	23,00	23,00
Koroid Plexus Karsinomu	15,00	15,00
Diffüz Leptomeningeal Glionöronal Tümör	20,00	20,00
Tüm Tümörler İçin	24,47 (17,77)	22,00

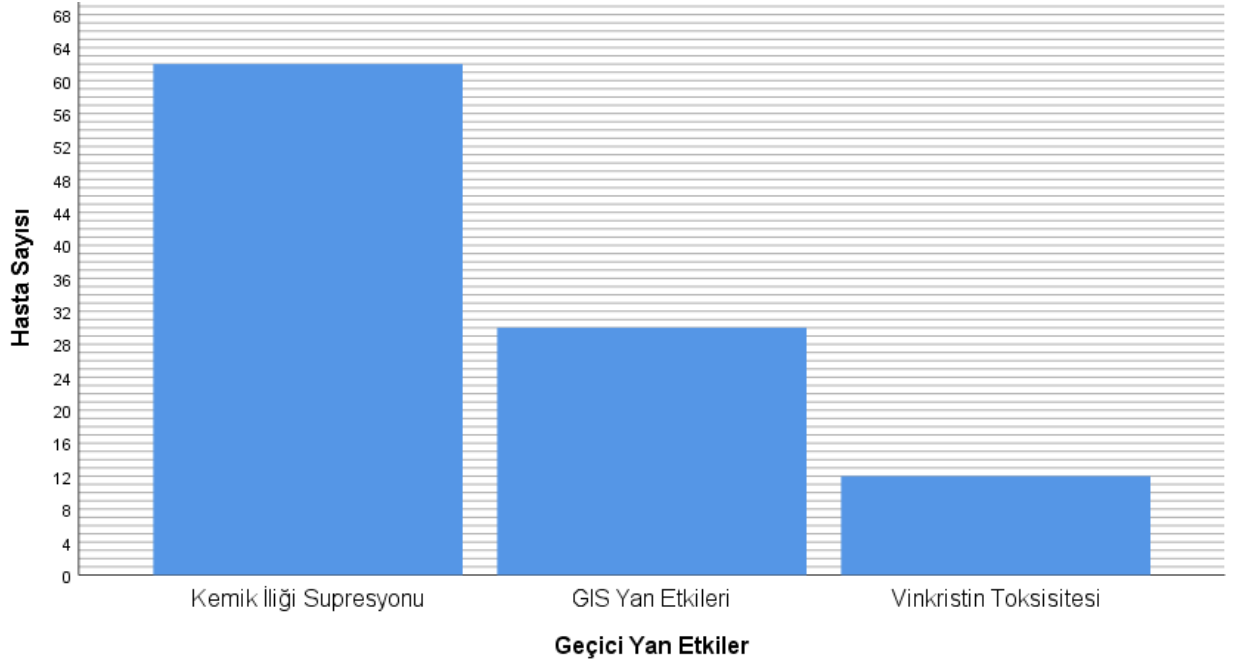
5-Tedavi Yan Etkileri: Toplam 120 hastadan %84,2'sinde (n=101) tedaviye bağlı geçici veya kalıcı yan etkiler not edilmiştir. Hastaların 68'inde (%56,67) geçici yan etkiler görülmüştür (Şekil 25). En sık görülen geçici yan etki 62 kişide görülen kemik iliği supresyonu olarak saptanmıştır. Bunu 22 kişi ile mukozit izlemektedir (Tablo 30). Hastaların 83'ünde (%69,17) kalıcı yan etkiler görülmüştür (Şekil 27) En sık görülen kalıcı yan etki 52 kişide görülen epilepsi olarak saptanmıştır ve bunu 16 kişi ile panhipopituaritizm izlemektedir (Tablo 31).



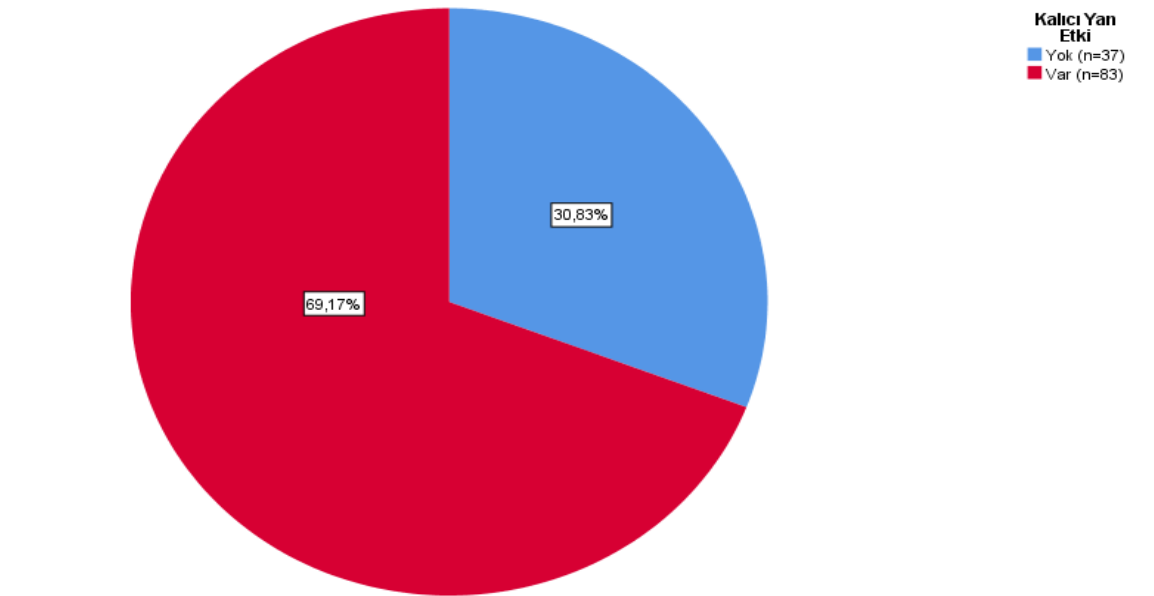
Şekil 25: Tedavi Sonrası Geçici Yan Etki Olma Durumunun Dağılımı, Ankara, 2020

Tablo 30: Tedavi Sonrası Geçici Yan Etkilerin Dağılımı, Ankara, 2020

Geçici Yan Etki		n
Kemik İliği Supresyonu		62
Vinkristin Toksisitesi	Kabızlık	9
	Düşük Ayak	3
GIS Yan Etkisi	Mukozit	25
	Özefajit	6
	Gastrit	2



Şekil 26: Tedavi Sonrası Geçici Yan Etkilerin Dağılımı, Ankara, 2020



Şekil 27: Tedavi Sonrası Kalıcı Yan Etki Olma Durumunun Dağılımı, Ankara, 2020

Tablo 31: Tedavi Sonrası Kalıcı Yan Etkileri Dağılımı, Ankara, 2020

Sistemler	Kalıcı Yan Etkiler	n
Nörolojik Yan Etkiler	Epilepsi	41
	Ataksi	15
	Kranial Sinir Paralizi	11
	Sinir-Sinir Kökü Pleksus Hastalığı	3
	Nistagmus	3
	Sağ Periferik EP	2
	Disdiadokokinezi	1
	Nöropatik Ağrı	1
Endokrin Yan Etkiler	Panhipopituarizm	16
	Hipotiroidi	13
	Hipogonadizm	4
	Boy Kısalığı	4
	Diabetes İnsipitus	3
	Osteoporoz	1
Göz Yan Etkileri	Görme Bozukluğu	7
	Strabismus	2
İşitme Yan Etkileri	Bilateral SN İşitme Kaybı Kısmi	5
	Tek Taraflı SN İşitme Kaybı Kısmi	2
	Bilateral SN İşitme Kaybı Tam	1
	Tek Taraflı SN İşitme Kaybı Tam	1
GIS Yan Etkileri	Malnutrisyon	4
	Özefagus Darlığı	3
	Gastrit	1
	PEG durumu	1
Kas İskelet Sistemi	Skolyoz	2

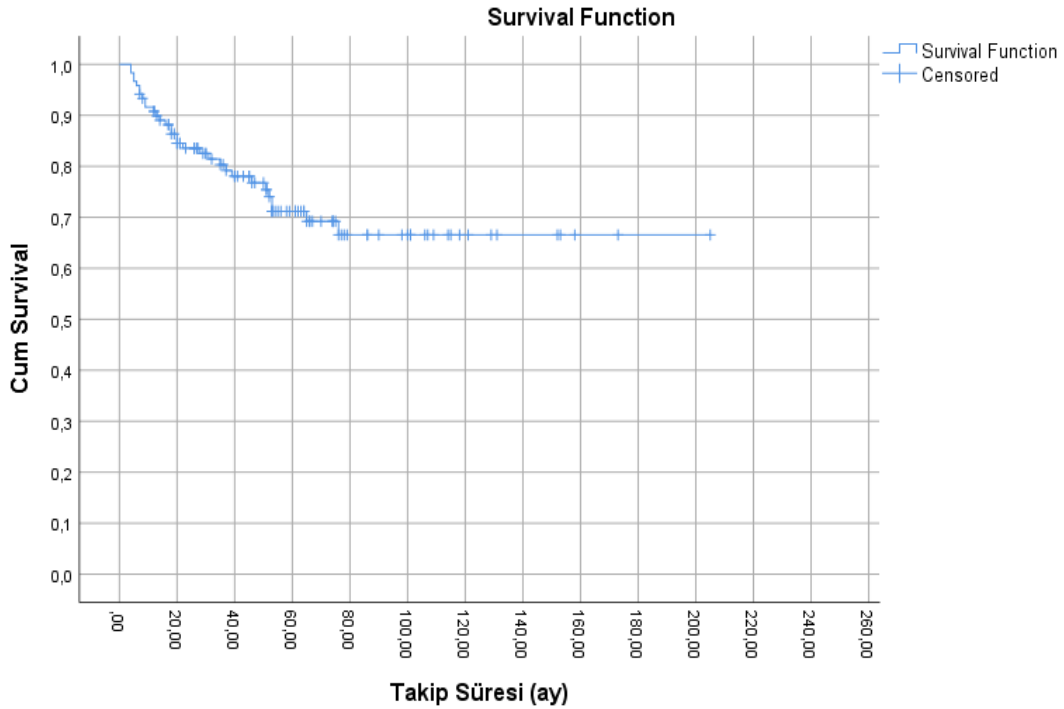
4.4. SON DURUM VE SAĞKALIMLAR:

Hastalarımız hayatta olanlar ve kaybedilenler olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların ortalama takip süresi $51,28 \pm 40,56$ ay olarak saptanmıştır. 120 hastadan 89'u hayatta iken 31'i izlem sürecinde kaybedilmiştir. Tablo 32'de tümör tanılarına göre hayatta olan ve kaybedilen olguların dağılımı yer almaktadır.

Tablo 32: Tanı Gruplarına Göre Hastaların Son Durumları, Ankara, 2020

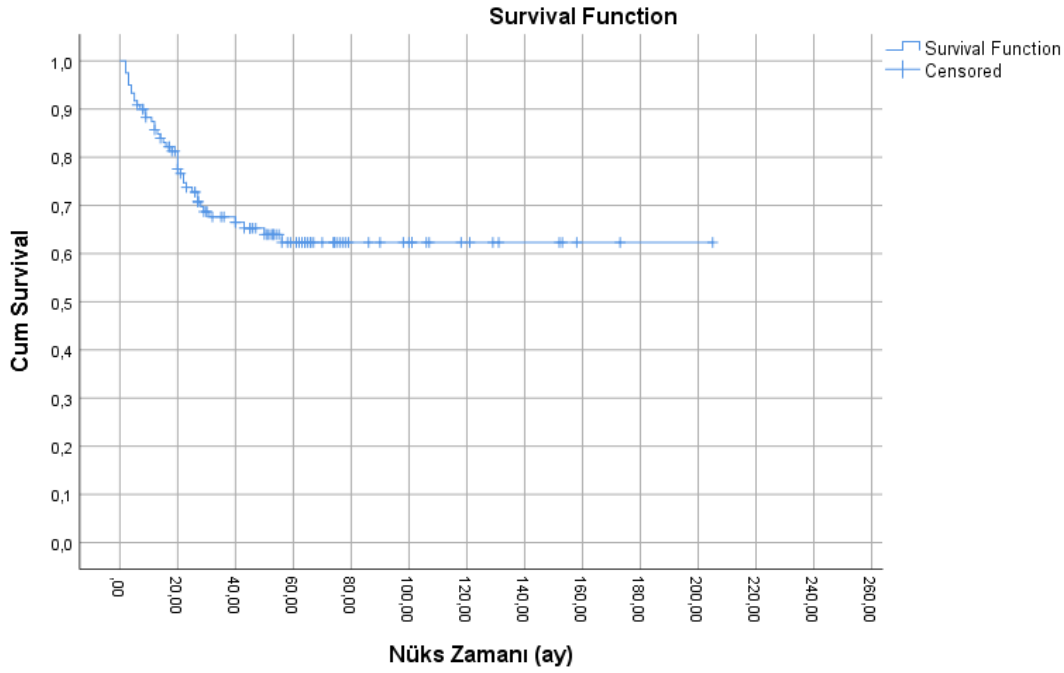
Tanılar	Son Durumu Bilinen	Hayatta Olanlar	Kaybedilenler
Astrositik Tümör	34	28	6
Embriyonel Tümör	30	22	8
Epandimal tümör	10	5	5
Germ Hücreli Tümör	2	-	2
Koroid Pleksus Tümörleri	5	3	2
Nöronal ve Mikst Nöronal Glial tm	4	4	-
Pineal Tümör	4	2	2
Sellar Bölge Tümörü	11	11	-
Optik Gliom (Histolojik tanı yok)	10	10	-
Pons Gliomu (Histolojik tanı yok)	5	-	5
Diğer Histolojik Tanısı Olmayan	5	4	1
Toplam	120	89	31

Hastaların genel sağ kalımı % 66,28 olup ortalama sağ kalımı $147,033 \pm 8,969$ ay (129,453–164,612) olarak hesaplanmıştır.



Şekil 28: Hastaların Genel Sağ Kalım Analizi, Ankara, 2020

Hastaların ilerlemesiz sağ kalımı (PFS) % 62,13 olup ortalama ilerlemesiz sağ kalım süresi $135,090 \pm 8,926$ (117,596–152,585) ay olarak saptanmıştır.

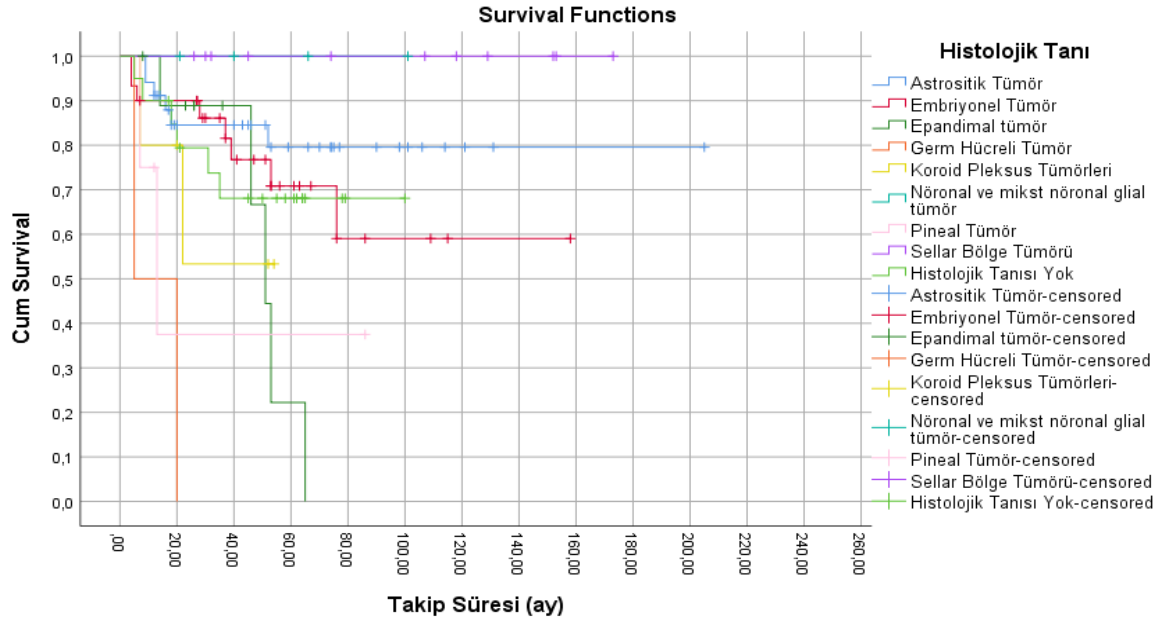


Şekil 29: Hastaların İlerlemesiz Sağ Kalım Analizi, Ankara, 2020

Tümör tiplerine göre ortalama sağ kalım süreleri ve genel sağ kalımlar incelendiğinde sellar bölge tümörü tanısı alan 11 hastada ayrıca nöronal ve mikst nöronal glial tümör tanısı alan 4 hastada 5 yıllık sağ kalım %100, astrositik tümör tanısı alan 34 hastada %79,46 olarak saptanmıştır. Ortalama sağ kalım süresi en uzun astrositik tümörlerde olup $167,708 \pm 13,812$ ay olarak hesaplanmıştır (tablo 33) (şekil 30).

Tablo 33: Tümör Tipine Göre Genel Sağ Kalım Analizleri, Ankara, 2020

Tanımlar	5 Yıllık Sağkalım	10 Yıllık Sağkalım	Ortalama Sağ Kalım	Median Sağ Kalım
Astrositik Tümör	%79,46	%79,46	$167,708 \pm 13,812$	-
Embriyonel Tümör	%70,25	%57,48	$110,505 \pm 14,107$	-
Ependimal Tümör	%22,22	-	$49,333 \pm 5,805$	51,00
Germ Hücreli Tümör	-	-	$12,500 \pm 7,500$	5,00
Koroid Pleksus Tümörleri	-	-	$36,067 \pm 9,528$	-
Nöronal ve Mikst Nöronal Glial tm	%100,00	-	-	-
Pineal Tümör	%37,50	-	$38,875 \pm 21,433$	13,00
Sellar Bölge Tümörü	%100,00	%100,00	-	-
Optik Gliom (Hist. tanı yok)	%100,00	-	-	-
Pons Gliomu (Hist. tanı yok)	-	-	$17,200 \pm 5,286$	18,00
Diğer Histolojik Tanısı Olmayan	%80,00	-	$86,200 \pm 12,343$	-
Tüm Tümörler	%70,99	%66,28	$147,033 \pm 8,969$	-

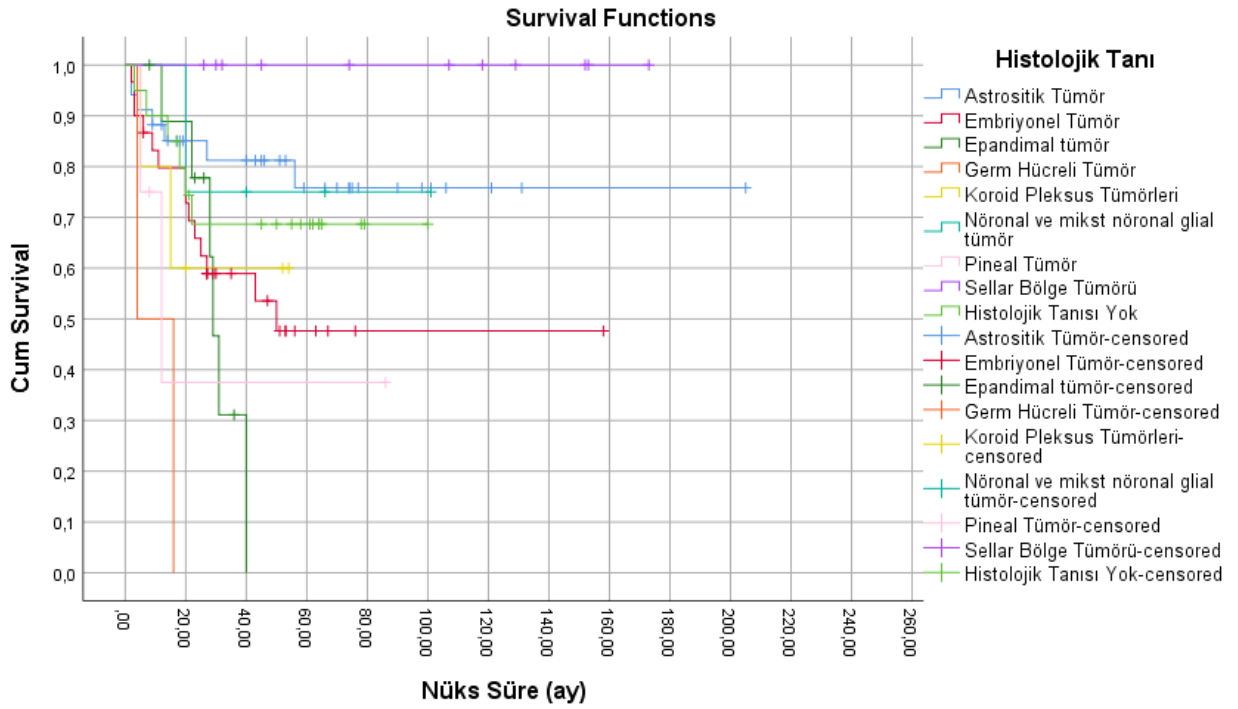


Şekil 30: Tümör Tipine Göre Hastaların Genel Sağ Kalım Analizi, Ankara, 2020

Tümör tiplerine göre ortalama ilerlemesiz sağ kalım süreleri (PFS) ve ilerlemesiz sağ kalımlar incelendiğinde sellar bölge tümörü tanısı alan 11 hastada 5 yıllık ilerlemesiz sağ kalım %100, astrositik tümör tanısı alan 34 hastada %75,76 olarak saptanmıştır. Ortalama ilerlemesiz sağ kalım süresi en uzun astrositik tümörlerde olup $160,380 \pm 15,028$ ay olarak hesaplanmıştır (**tablo 34**) (**şekil 31**).

Tablo 34: Tümör Tipine Göre İlerlemesiz Sağ Kalım Analizleri, Ankara, 2020

Tanımlar	İlerlemesiz 5 Yıllık Sağkalım	İlerlemesiz 10 Yıllık Sağkalım	Ortalama İlerlemesiz Sağ Kalım	Median İlerlemesiz Sağ Kalım
Astrositik Tümör	%75,76	%75,76	$160,380 \pm 15,028$	
Embriyonel Tümör	%47,33	%47,33	$86,399 \pm 13,774$	50,00
Ependimal Tümör	-	-	$29,911 \pm 3,345$	29,00
Germ Hücreli Tümör	-	-	$10,000 \pm 6,000$	4,00
Koroid Pleksus Tümörleri	-	-	$36,400 \pm 9,743$	-
Nöronal ve Mikst Nöronal Glial tm	%75,00	-	$80,750 \pm 17,537$	-
Pineal Tümör	%37,50	-	$38,000 \pm 21,812$	12,00
Sellar Bölge Tümörü	%100,00	%100,00	-	-
Optik Gliom (Hist. tanı yok)	%100,00	-	-	-
Pons Gliomu (Hist. tanı yok)	-	-	$12,800 \pm 3,484$	14,00
Diğer Histolojik Tanısı Olmayan	%80,00	-	$84,000 \pm 14,311$	-
Tüm Tümörler	%62,13	%62,13	$135,090 \pm 8,926$	-

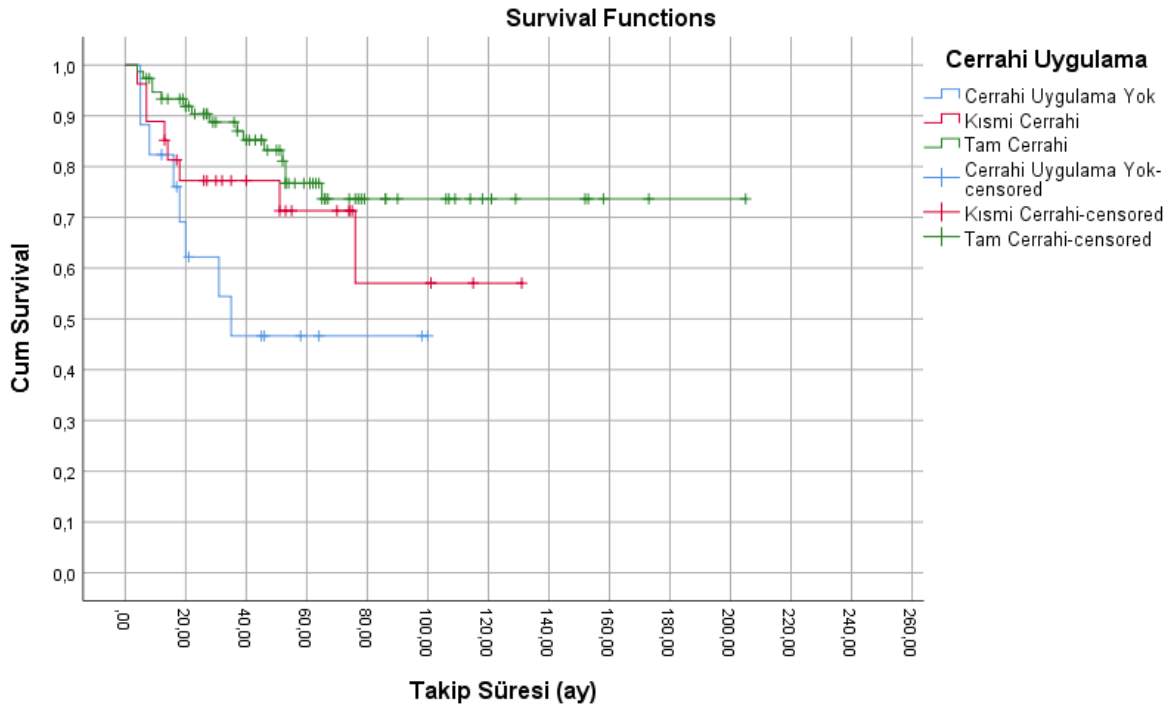


Şekil 31: Tümör Histolojisine Göre İlerlemesiz Sağ Kalım Analizi, Ankara, 2020

Uygulanan cerrahi tedaviye göre sağ kalım süreleri ve genel sağ kalımlar incelendiğinde tam rezeksiyon uygulanan 76 hastada 5 yıllık sağ kalım %76,52 kısmi rezeksiyon uygulanan 27 hastada %71,00 ve cerrahi uygulanmayan/uygulanamayan 17 hastada %46,64 olarak hesaplanmıştır. Tam rezeksiyon yapılma durumu ($160,261 \pm 10,230$) ile cerrahi uygulamanın olmaması ($56,477 \pm 10,798$) arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,003$) (tablo 35).

Tablo 35: Uygulanan Cerrahi Tedaviye Göre Sağ Kalım Analizi, Ankara, 2020

Uygulama	5 Yıllık Sağkalım	10 Yıllık Sağkalım	Ortalama Sağ Kalım (ay)	p (log rank)
Tam Rezeksiyon	%76,52	%73,39	$160,261 \pm 10,230$	Tam-Kısmi=0,233 Kısmi-Yok=0,210 Tam-Yok=0,003
Kısmi Rezeksiyon	%71,00	%56,80	$91,019 \pm 11,717$	
Cerrahi Uygulama Yok	%46,64	-	$56,477 \pm 10,798$	

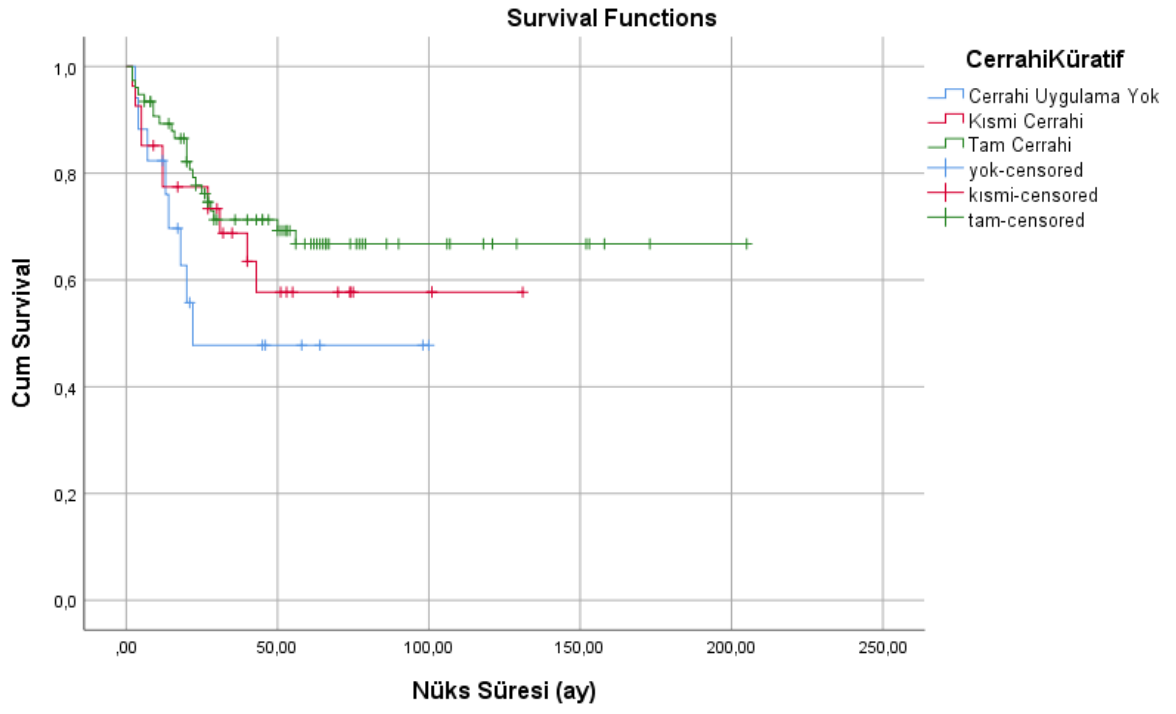


Şekil 32: Uygulanan Cerrahi Tedaviye Göre Sağ Kalım Analizi, Ankara, 2020

Uygulanan cerrahi tedaviye göre ilerlemesiz sağ kalım süreleri ve ilerlemesiz sağ kalımlar incelendiğinde tam cerrahi uygulanan 76 hastada 5 yıllık sağ kalım %66,56 kısmi cerrahi uygulanan 27 hastada %57,43 ve cerrahi uygulanmayan\uygulanamayan 17 hastada %47,78 olarak hesaplanmıştır. Uygulanan cerrahi tedaviler arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (tablo 36)

Tablo 36: Uygulanan Cerrahi Tedaviye Göre İlerlemesiz Sağ Kalım Analizi, Ankara, 2020

Uygulama	İlerlemesiz 5 Yıllık Sağkalım	İlerlemesiz 10 Yıllık Sağkalım	Ortalama Sağ Kalım (ay)	p (log rank)
Tam Rezeksiyon	%66,56	%66,56	143,933 ± 10,860	Tam-Kısmi=0,443 Kısmi-Yok=0,419 Tam-Yok=0,059
Kısmi Rezeksiyon	%57,43	%57,43	84,215 ± 11,537	
Cerrahi Girişim Yok	%47,78	-	54,717 ± 11,322	



Şekil 33: Uygulanan Cerrahi Tedaviye Göre İlerlemesiz Sağ Kalım Analizi, Ankara, 2020

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza 0-19 yaş grubu aralığında 271 beyin tümörü tanılı hasta başvurmuş veya yönlendirilmiş olup bu hastalardan 120'si çalışmaya alınmıştır. 157 hasta ise dosyaların bulunmaması, eksik olması veya takiplerine hastanemizde devam etmemeleri nedeniyle çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya alınan 120 hasta başvuru anındaki yaşlarına göre 0-1 yaş, 1-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş ve 15-19 yaş olmak üzere 5 gruba ayrılarak incelenmiştir (**tablo 9**). Tanı yaşı 0-1 yaş arası olanların oranı % 3,3; 1-4 yaş arası olanların oranı %24,2; 5-9 yaş arası olanların oranı % 39,2; 10-14 yaş arası olanların oranı %19,2; 15-19 yaş arası olanların oranı %14,2'dir. En sık başvuru 5-9 yaş grubuna (**% 39,2**) ait olup en sık başvuru yaşı ve yaş grubu vaka dağılımı açısından Fas [150] , Japonya [9], Mısır [151] ,Brezilya [152] ve Fransa [153] verileri ile benzerlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ne ait National Cancer Institute çocukluk çağı beyin tümörü kayıtlarına bakıldığında ise benzer şekilde en sık başvuru yaş grubu % 26,7 ile 5-9 yaş arası olup ve ortalama tanı yaşı 8'dir [154]. Bizim çalışmamızda da ortalama tanı yaşı ise $7,91 \pm 4,88$ olup literatür ile benzerlik göstermektedir. Sık görülen histopatolojik alt tiplere göre bakıldığında ise ortalama tanı yaşı astrositik tümörlerde, embriyonel tümörlerde ,sellar bölge tümörlerinde ve ependimal tümörlerde 7,02 ile 9,22 arasında değişmekte olup Mısır'da 451 hasta ile ve Fransa'da 1017 hasta ile yapılan çalışmalarla da benzerlik göstermektedir [151, 153]. Koroid pleksus tümörleri ise daha erken yaşta tanı aldığı için ortalama tanı yaşı 2,8 olup ortalama tanı yaşının 3,5 olarak hesaplandığı literatürlerle benzerlik göstermektedir [155, 156].

Çocukluk çağı beyin tümörleri erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Literatüre bakıldığında erkek/kadın oranı 1'den 3,5'e kadar değişen geniş bir skalada yer almakla birlikte Makino ve ark yaptığı çalışmada erkek/kız oranı 1,31 olarak saptanırken Shirazi ve ark. yaptığı çalışmada ise 1,5 olarak saptanmıştır [9, 157, 158]. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan hastaların 76'sı erkek (%63) 44 tanesi kız cinsiyetteydi. Erkek/kız oranı 1,7 idi ve literatür ile uyumluydu. Bu cinsiyet eşitsizliğinin sebebi olarak düşünülen cinsiyet hormonlarının beyin tümörü oluşumu üzerindeki rolünü inceleyen tümör biyolojisi araştırmaları devam etmekle birlikte bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir [157, 159].

Yüzyirmi hastanın %12,5'inde (n=15) eşlik eden hastalıklar bulunmaktaydı. Hangi hastalıkların beyin tümörü gelişiminde risk faktörü olduğu hala araştırılmakla birlikte çeşitli genetik sendromların bulunmasının risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Altı hastamız (%5) nörofibrinomatosis tip 1 (NF-1), 1 hastamız da (%0,83) tuberoskleroz tanıları ile izlenirken beyin tümörü tanısı almıştır. NF-1 tanısı ile izlenen hastalarımızdan 4 tanesinde optik gliom, 1 tanesinde pilositik astrositom, 1 tanesinde de anaplastik ependimom gelişmiştir. Ayrıca babası ve kardeşi NF-1 tanısı ile izlenen konjenital sağırılık tanısı alan bir hastada da anaplastik ependimom gelişmiştir. Literatüre bakıldığında otozomal dominant, ailesel yada de novo mutasyonlarla kalıtılan NF-1 bir çok farklı sistemde tümör sıklığını artırmakla birlikte santral sinir sisteminde optik gliom başta olmak üzere astrositomlar ve beyin kökü gliomları için riski artırmaktadır [160-162]. Tuberoskleroz ile izlenen bir hasta yüksek enerjili travma sonrası yapılan görüntülemeler ile insidental dev hücreli astrositom tanısı almıştır. Bir diğer hasta ise 2 aydır devam eden baş ağrısı ile başvurduğu hastanemizde yapılan fizik muayenesinde makroglossisi saptanıyor. Yapılan MR incelemesinde serebellar displastik gangliositom tanısı alıyor. MR görüntülemesi Lhermitte Duclos Sendromu ile uyumluluk gösteren hastanın genetik testi PTEN mutasyonu göstermiyor. Tuberoskleroz ve Lhermitte Duclos hastalığı bulunan hastalarda gelişen tümörler ile bu hastalıkların ilişkisi de literatürde anlamlı bir şekilde kendine yer bulmaktadır [163-165]. Lhermitte Duclos hastalığı her ne kadar Cowden sendromunun bir parçası olabilse de çocuklarda bu durum çoğunlukla görülmemektedir [20].

Çocukluk çağında beyin tümörlerinin kendilerine özgü, tanı koydurucu semptom ve bulguları yoktur. Hastalarımızda en sık görülen şikayetler % 45,8 (n=55) baş ağrısı ve % 40,8 (n=49) bulantı-kusmadır. Diğer sık gördüğümüz başvuru şikayetleri ise % 25,8 (n=31) ataksi, % 22,5 (n=27) görmede azalma/çift görme, ekstremitelerde güçsüzlük %9,2 (n=11) ve nöbet %8,3 (n=10) idi. Wilne ve ark. yapmış olduğu beyin tümörlü çocuklarda semptom ve bulgular ile ilgili 74 yayının dahil edildiği metaanalize bakıldığında baş ağrısı ve bulantı kusmanın en sık semptom olduğu, onları çalışmamıza benzer bir oranla ataksinin takip ettiği görülmektedir. İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada çalışmamıza benzer şekilde hastaların % 41'inde başvuru şikayeti baş ağrısı olarak raporlanmış [24]. Nöbet sıklığı ise çalışmamızda %8 civarında iken literatürde hafifçe daha yüksek olduğu da görülmektedir

[1]. Bu farkın sebebi referans merkez olmamız sebebiyle çalışmamızda infratentoryal yüksek dereceli tümörlerin oranının daha fazla olmasından kaynaklanabilir.

Hastalarımızın başvuru şikayetleri değerlendirilirken literatüre benzer şekilde 0-5 yaş , 5-11 yaş ve 11-18 yaş arası olmak üzere 3 gruba ayrıldı . 5 yaş altı için en sık iki şikayet sırasıyla bulantı-kusma (%42,9) ve ataksi (%38,1), 5-11 yaş grubu için baş ağrısı (%63,3) ve bulantı kusma (%42,9), 12 yaş-18 yaş grubu için baş ağrısı (%58,6) ve bulantı kusma (%34,5) olarak tespit edildi. Baş ağrısının 5-11 ve 11-18 yaş gurubu için 0-5 yaş grubuna göre anlamlı derecede tanı koydurucu olduğu Wilne ve ark. yaptığı metaanalize benzer şekilde literatürle uyumlu olarak görülmüştür [1, 22]. Ancak çift görme, gecikmiş puberte gibi literatürde anlamlı farklılık olduğu gösterilen semptom ve bulgularda yaş grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastalarımızın şikayet başlama ve tanı alma arası süresi olan tanı öncesi semptomatik aralık ile ilgili sürenin ortanca değeri 1,7 ay ve ortalaması 2,7 ay idi. İngiltere’de yapılan 2 kohort çalışmaya bakılığında bu sürenin 2,5-3,5 ay arasında olduğu görülmektedir ve çalışmamıza benzer özellik göstermektedir [36]. Tanı öncesi semptomatik aralığın yaş gruplarına göre dağılımı incelenirse 5 yaş ve altı için ortalama süre $3,22 \pm 5,33$ ay, 5 yaş-11 yaş grubu için ortalama süre $3,28 \pm 4,69$ ay ve 11 yaş-18 yaş grubu için ortalama süre $3,41 \pm 5,176$ ay olarak saptanmıştır (tablo 14). Literatürde İtalya ve İsviçre’de yapılan iki çalışmada daha küçük yaş grubunda tanı öncesi semptomatik aralığın anlamlı olarak daha kısa olduğu saptanmıştır [37, 166]. Çalışmamızda ise Kruskal wallis analizinde bu aralıklı ilgili fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tümör yerleşim yerine göre şikayetlerin dağılımı incelendiğinde beyin sapı yerleşimli tümörlerde en sık ataksi şikayeti (%57,1), medulla spinalis yerleşimli tümörlerde en sık ekstremitelerde güçsüzlük şikayeti (%62,5) ve sırt ağrısı (37,5) , posterior fossa yerleşimli tümörlerde en sık bulantı kusma şikayeti (%60,0), santral yerleşimli tümörlerde en sık baş ağrısı şikayeti (%52,8), ve supratentoriyal yerleşimli tümörlerde en sık baş ağrısı ve bulantı-kusma şikayetleri (%35,3) görülmüştür. Bu bulgular literatürle birlikte değerlendirildiğinde Wilne ve ark. metaanalizi ile uyumludur [1].

Toplam 120 hastadan %83,3’ü (n=100) histopatolojik tanı alırken % 16,7’si (n=20) radyolojik tanı almıştır. Hastaların %28,3’ü (n=34) astrositik tümör , %25’i (n=30)

embriyonel tümör, %9,2'si (n=11) sellar bölge tümörü , %8,3'ü (n=10) epandimal tümör, %4,2'si (n=5) koroid pleksus tümörü, %3,3'ü (n=4) pineal bölge tümörü, %3,3'ü (n=4) nöronal ve mikst nöronal glial tümör, %1,7'si (n=2) germ hücre tümörü tanısı almıştır. Radyolojik tanı alan 20 hastanın 10 tanesi (tüm hastaların %8,3'ü) optik gliom ,5 tanesi de (tüm hastaların %4,16'sı) pons gliomu idi. Literatüre bakıldığında en sık görülen 2 tümör çalışmamızda olduğu gibi astrositik tümörler ve embriyonel tümörlerdir. Çalışmamız verileri ve literatürden başka çalışmaların verilerinin karşılaştırılması Tablo 42'de özet olarak verilmiştir [8, 9, 150-153, 167, 168]. Bu tabloda da farkedildiği üzere embriyonel tümörlerin oranının merkezimizde daha fazla görülmektedir. Bu durumun hastanemizin medulloblastomlar için referans merkez olmasından kaynaklanabilir.

Tablo 42:Beyin Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırılmasının Literatürle Karşılaştırılması (% cinsinden) [8, 9, 150-153, 167, 168]

	AÜTF	Brezilya	Fransa	ABD	Mısır	Japonya	Fas	İngiltere	Hindistan
Astrositik Tümörler	28,3	31,5	32,4	22,6	35	35,7	35,2	41	38,9
Embriyonel Tümörler	25	13,6	19,1	10,1	23,1	10	25	17	34,3
Sellar Bölgenin Tümörleri	9,2	10,4	5,3	16,4	11,3	10,5	9	11,3	5
Ependimal Tümörler	8,3	6,8	8,5	4,7	10,4	4,8	10,4	7	16,1
Koroid Pleksus Tümörleri	4,2	2,3	2,9	VU	2,4	VU	VU	3	3
Pineal Tümörler	3,3	3,9	1,1	VU	0,9	VU	1,6	1,4	0,8
Nöronal ve Mikst Nöronal-Glial Tümörler	3,3	1,22	8,4	7,6	1,3	VU	VU	5,6	0,4
Germ Hücreli Tümörler	1,7	5,85	3,5	VU	2,4	14,3	1,6	4	VU
Histolojik Tanısı Olmayan Tümörler	16,7	16,3	VU	VU	VU	24,3	VU	5	VU
Toplam Vaka Sayısı	120	735	1017	24931	451	210	633	4166	242

*VU=veriye ulaşılamadı

Beyin tümörü hastalarımızda tümörün yerleşim yeri hastaların %51,7'sinde infratentoriyal yerleşimli, %45,0'inde supra-tentoriyal yerleşimli ve % 3,3'ü spinal yerleşimlidir. Bir yaş altı çocuklarda infratentoriyal yerleşim, 1-4 yaş grubu çocuklarda infra-tentoriyal yerleşim, 5-9 yaş grubu çocuklarda supratentoriyal yerleşim, 10 yaşından sonra infratentoriyal yerleşim daha fazla görülmüştür. Spinal yerleşimli tümörler 10 yaşından sonra görülmüştür. Harmouch ve ark. Fas'ta yaptıkları çalışmada supra-tentoriyal tümör %47, infratentoryal tümör %48, spinal tümör%5 hesaplanırken, El-Gaidi ve ark. Mısır'da yaptıkları çalışmalarda supra-tentoriyal tümör %46,6, infratentoryal tümör %49,7 olarak hesaplanmıştı [150, 151]. Çalışmamızda hastaların tümörlerinin infratentoryal ve supratentoryal kompartmanlara dağılımı literatürdeki bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir. 5-9 yaş grubunda supratentoryal yerleşimin daha fazla görülmesinin nedeni ise bu yaş grubunda hastanemize optik gliom, astrositom, kraniofarinjiyom hastalarının daha fazla sayıda başvurularından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmaya alınan 120 hastanın % 21,85'inde (n=26) metastaz görüldü. Metastaz olan toplam 26 hastanın tamamının metastaz yeri medulla spinalis olarak saptanmıştır. Metastaz saptanan hastaların en sık embriyonal tümör tanısı (n=10, %38,46) ile izlenen hastalar olduğu görülmektedir. Literatüre bakıldığında medulloblastom tanılı hastaların tanı anında %30-35'inde metastaz saptanmıştır [78]. Bizim çalışmamızda bu verilerle benzerlik göstermektedir. Diğer sık metastazı olan tümör grubu ise metastaz saptanan hastaların %19'unu oluşturan pons gliomu'dur ve pons gliomu olan hastaların tamamında metastaz saptanmıştır. Pons gliomlarında metastatik yayılımın sık olmadığını gösteren literatürler mevcuttur [169, 170]. Gururangan ve ark. çalışmasında tanı anında metastaz oranı %17 civarında bildirilmiştir[170]. Bizim çalışmamızda ise literatürün aksine pons gliomu olan hastaların tamamı tanı anında metastatikti ,tamamı kaybedilen hastalarımızın hastanemize tanı amaçlı geç başvurularının bu durumun sebebi olduğu düşünülmektedir.

Histopatoloji ve sitogenetik inceleme amacıyla doku biyopsisi almak, en az sekel ile tama yakın rezeksiyon sağlamak ve BOS akışındaki tıkanıklığa bağlı oluşan KİBAS durumunu düzeltmek veya rahatlatmak için cerrahi teknikler kullanılır. Çalışmaya alınan 120 hastanın % 85,8'ine (n=103) cerrahi tedavi uygulanmıştır. Kalan 17 hastanın 13'üne tümörün yerleşim yeri nedeniyle girişim yapılamazken 4'üne (%3,3) tanı amaçlı biyopsi yapılmıştır. Hastaların %63,4'üne tam rezeksiyon, %22,5'ine kısmi rezeksiyon

uygulanmıştır. Bauchet ve ark. 1017 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %71'ine rezeksiyon, %20'sine biyopsi yapılabilmiş. % 9'una ise cerrahi girişim yapılamamıştı [153]. Sık görülen tümörlerde cerrahi tedavi uygulaması incelendiğinde embriyonal tümörlerin büyük çoğunluğunda tam rezeksiyonun yapılabildiği (%80), benzer şekilde astrositik tümörlerde ve sellar bölge tümörlerinde de en sık uygulamanın tam rezeksiyon olduğu (sırasıyla %58,82 ve %72,72) görülmektedir. Albright ve ark. yaptığı çalışmada embriyonel tümörü bulunan hastalarda çalışmamıza benzer şekilde tam rezeksiyon % 80 oranında yapılabilmektedir [153] .

Pediyatrik onkoloji ve nöroşirürji alanındaki ilerlemelere rağmen, radyasyon tedavisi hala bir çok SSS tümörünün lokal kontrolünde ve tedavinin tamamlanmasında gereklidir [57]. Toplam 120 hastamızın %56,67'si (n=68) radyoterapi almıştır. Medulloblastom tanılı toplam 27 hastadan 26'sı (%96,3), astrositik tümör tanılı toplam 34 hastanın 11'i (%32,4), ependimal tümör tanılı toplam 10 hastadan 7'si (%70,0), optik gliom tanılı toplam 10 hastadan 2'si (%20,0) ve pons gliomu tanılı toplam 5 hastadan 4'ü (%80,0) radyoterapi almıştır. Üç yaş altı 24 hastadan 11'ine (%45,83) radyoterapi verilmiştir. 3 yaş altı radyoterapi alan hastaların tanıları anaplastik ependimom, medulloblastom, glioblastoma multiforme ve koroid pleksus karsinomu idi.

Beyin tümörü bulunan çocuklarda kemoterapi; radyoterapiyi geciktirmek için, tümörleri ameliyata hazır hale getirmek için, radyasyon dozlarını azaltmak için veya radyasyon tedavisinden tamamen uzaklaşmak için kullanılabilir. Çalışmamızdaki 120 hastanın %63,33'ü (n=76) kemoterapi almıştı. Medulloblastom tanılı 27 hastanın %88,9'u, astrositik tümör tanılı 34 hastanın %35,3'ü (n=12), optik gliom tanılı 10 hastanın tamamı, ependimal tümör tanılı 10 hastanın tamamı ve pons gliomu tanılı 5 hastanın %80,0'i (n=4) kemoterapi tedavisi almıştır. Kraniofaringiom, koroid pleksus papillomu, santral nörositom, gangliositom tanılı hastalar hiç kemoterapi almazken pilositik astrositom tanılı hastaların ise %90'ı (n=18) kemoterapi almamıştır. Ülkemizde bu konuda yapılan bir tez çalışmasına bakıldığında İstanbul Üniversitesi'nde kemoterapi verilen hastalar 170 hastanın %77'si idi [171]. Hastalara verilen tedavi rejimi hastanın yaşına ve tümöre göre değişiklik göstermekte olup beyin tümörü tanısı çok heterojen bir gruba içermektedir. Bu durum tümörlerin geneli için kemoterapi rejimlerini karşılaştırmayı çok güçleştirmektedir.

Toplam 120 hastanın 23'ünde (%19,2) nüks saptanmıştır. Medulloblastom tanılı 27 hastanın 10 tanesinde (%37) nüks saptanmıştır. Bu grup çalışmamızda en sık nüks saptanan grubu (nükslerin %43'ü) oluşturmaktaydı. Anaplastik ependimom ve glioblastom üçer hasta ile diğer en sık 2 nüks görülen tümör grubunu oluşturmaktaydı. Medulloblastom tanılı hastaların nükslerinin büyük çoğunluğu primer tümör lokalizasyonunda iken posterior fossada primer lezyonu olan 2 hastanın birinde leptomeningeal birinde spinal bölgede nüks saptanmıştır. Johnston ve ark. Kanada'da medulloblastom tanılı 550 çocukta yaptığı çalışmada nüks hastaların % 31,2 sinde meydana gelmiştir [172]. Kadota ve ark. çalışmasında bu oran % 20-30 arası olarak verilirken, Hill ve ark. %30-40 olarak belirtmişlerdir [173, 174]. Bizim çalışmamızda bu verilerle yaklaşık benzerlik göstermektedir.

Nüks saptanan hastalarda mümkünse cerrahi girişim yapılmalı devamında radyoterapi ve/veya kemoterapi ile tedavi tamamlanmalıdır. Hastaların bazılarında sadece KT, RT veya cerrahi yapılırken bir bölümüne de kombine tedaviler kullanıldı. 23 hastanın 8 tanesine (%34) nüks sonrası cerrahi+KT+RT uygulanmıştır ve bu en sık uygulanan tedavi biçimidir. Medulloblastom tanılı 10 hastanın %40'ına cerrahi tedavi yapılırken, %90 'ına kemoterapi ve %80'ine radyoterapi uygulanmıştır. Tümör tiplerine göre primer ameliyat ve nüks arası ortalama süreler incelendiğinde en kısa süre Glioblastom tanısı alan 1 hastada (4,33 ay) ve en uzun süre pleomorfik ksantrositom tanısı alan bir hastada (56 ay) saptanmıştır. Bu süre medulloblastomlu hastalarda 23,6 ay, anaplastik ependimom tanılı hastalarda ise 32 ay, tüm hastaların ortalaması ise 24,47 aydır. Literatüre bakıldığında Sabel ve ark. yaptığı SIOP (International Society of Paediatric Oncology) grubuna ait çalışmada medulloblastomlu 338 hastanın 72 tanesi relaps olmuştu [175]. Ve relaps olan hastaların tanıdan relaps olana kadar geçen sürenin ortalaması 30 ay idi. Çalışmamıza benzer şekilde hastaların %90 'ı KT alırken, RT (%22) ve cerrahi (%25) uygulamalarının oranı çalışmamızdan daha düşük kalmıştır.

Tedavi sırasında oluşan morbiditeler tümörün kendisine veya uygulanan tedaviye bağlı olarak gelişen geçici veya kalıcı nörolojik, endokrinolojik, bilişsel ve serebrovasküler hastalık gibi bir çok başlıktan oluşur. Tüm primer pediatrik kanserler içerisinde yaşayanlar arasında, SSS malignitelerinden kurtulanlar uzun dönem mortalite ve morbidite için en yüksek risk altında olan grup içerisinde yer almaktadır [131]. Hastanemizde tedavi gören 120 hastamızın %84,2'sinde (n=101) tedaviye bağlı geçici veya kalıcı yan etkiler not

edilmiştir. Hastaların 68'inde (%56,67) geçici yan etkiler görülmüştür . En sık görülen geçici yan etki 62 kişide görülen kemik iliği supresyonu olarak saptanmıştır. Bunu 22 kişi ile mukozit izlemektedir. Özefajit, düşük ayak ve gastrit diğer daha az görülen geçici yan etkileri oluşturmaktadır. Literatüre bakıldığında her ne kadar bu yan etkiler hematolojik malignitelerle daha çok ilişkilendirilse de yoğun kemoterapi ve/veya radyoterapi alan beyin tümörlü hastalarda da bu yan etkiler gözlenmektedir. Santral sinir sistemi tümörlerinin tedavisi sırasında oluşan geçici yan etkilerle alakalı literatür verisi kısıtlıdır. Bu alanda çalışmaya ihtiyaç olabilir.

Hastaların 83'ünde ise (%69,17) kalıcı yan etkiler görülmüştür (Şekil 27). Hastaların %43'ünde nörolojik, %30'unda endokrin %7 sinde görme %7 sinde işitme ile ilgili yan etkiler bulunmaktaydı. Tüm yan etkiler arasında en sık görülen kalıcı yan etki 41 hastada (%34) görülen epilepsi olarak saptanmıştır. Panhipopitüitaritizm (%13) ve ataksi (%12,5) bunları takip eden en sık yan etkilerdir. Childhood Cancer Survivor Study raporunda , çocukluk çağı beyin tümörü nedeniyle izlenen 2821 hastanın 5 yıllık izlemi sonunda hastaların yüzde 82'sinin en az bir kronik tıbbi rahatsızlığa sahip olduğu bildirilmiştir [130]. Çalışmamızda en sık gözlenen uzun dönem yan etki olan epilepsi için literatüre bakıldığında Childhood Cancer Survivor Study raporunda %25 olarak hesaplanırken , Kanada'dan Boire ve ark. çalışmasında bu oran %20 olarak raporlanmıştır [176, 177]. Çalışmamızda epilepsiye ait sonuçların daha yüksek olmasının nedeni muhtemelen daha düşük dereceli , tam rezeksiyon yapılabilen hastaların takibimizden çıkmalarıdır.

Hastaların %30'unda ise endokrin yan etkiler bulunmaktadır. En sık görülen endokrin yan etkiler; hastaların %13'ünde bulunan panhipopituaritizm ve onu %10'unda bulunan hipotiroidiydi. Boy kısalığı (%3), hipogonadizm (%3), diabetes insipitus (% 1,5) ve osteoporoz diğer endokrin yan etkilerdi. Childhood Cancer Survivor Study grubundan Gurney ve ark. yaptığı çalışmada endokrin yan etkiler tüm hastaların %43'ünde tespit edilmişti [178]. Livesey ve Brook çalışmasında radyoterapi ve kemoterapi alan hastalarının %28'inde hipotiroidi saptamıştır. Panhipopituaritizm tanılı hastalarımızı da izole hipotiroidi hastalarımıza eklediğimizde çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Çocukluk çağı SSS tümörlerinden kurtulanların uzun süreli takip çalışmalarına bakıldığında tedaviden yıllar sonra ikincil tümörlerin ortaya çıktığı görülmektedir [130,

136]. Onbeş yaşında sağ frontoparietal kitle eksizyonu yapılan medulloblastom tanılı bir hastamıza primer tümör yatağına 5400 cGy ve spinal bölgeye 1800cGy radyoterapi uygulandı. Sekiz kür Vinkristin, sisplatin, siklofosfamitten oluşan KT öyküsü olan hasta tedavi kesimi sonrası izleminin 2. yılında T3-T4-T5 vertebra hizasında saptanan kitlenin tetkik edilmesi sonrası osteosarkom tanısı almıştır. Childhood Cancer Survivor Study grubundan Neglia ve ark. yaptığı çalışmada 1779 beyin tümörlü hastanın 24 tanesinde (% 1,3) 5 yıllık izlemde ikincil kanser saptanmıştır. Bu 24 hastadan 2 tanesi de kemik kanseri tanısı almıştı.

Hastalarımızın ortalama takip süresi $51,28 \pm 40,56$ ay olarak saptanmış olup izlemde 120 hastadan 31'i kaybedilirken 89'u hayattaydı. Hastaların 10 yıllık genel sağ kalımı (OS) % 66,28 olup ortalama sağ kalımı $147,033 \pm 8,969$ ay (129,453–164,612) olarak hesaplanmıştır. Hastaların 10 yıllık ilerlemesiz sağ kalımı ise (PFS) % 62,13 olup ortalama ilerlemesiz sağ kalım süresi $135,090 \pm 8,926$ (117,596-152,585) ay olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında santral sinir sistemi tümörlü çocuklarda sağ kalım 50 yıl öncesinde % 30'larda iken şu anda 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım % 74 ve % 71'dir [128]. Bizim çalışmamızda da 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım %70,99 ve %66,28 ile bu verilerle paralellik göstermekte olup merkezimizde daha yüksek dereceli tümörlerin oranının daha fazla bulunmasından ötürü sağ kalımda bir miktar düşüş görülmüş olabilir.

Tümör tiplerine göre ortalama sağ kalım süreleri ve genel sağ kalımlar incelendiğinde sellar bölge tümörü (kraniofranjyom) tanısı alan 11 hastada, optik gliom tanısı alan 10 hastada ayrıca nöronal ve mikst nöronal glial tümör tanısı alan 4 hastada 5 yıllık sağ kalım %100 olarak saptanmıştı. Pilositik astrositom gibi düşük dereceli astrositomer için 5 yıllık genel sağ kalıma bakıldığında tümörün yerleşim yeri, yapılan cerrahinin büyüklüğü gibi bir çok faktöre bağlı olarak değişmekle birlikte % 70-100 arasındadır [30, 66, 67] Yüksek dereceli astrositomerda ise 5 yıllık genel sağ kalım %20 civarındadır [30, 72]. Bizim çalışmamıza dahil olan 26 DDA ve 8 YDA hastasının 5 yıllık sağ kalımı %79,46 idi ve bu oran literatürden daha yüksek görünmektedir.

Children's Oncology Group (COG) tarafından medulloblastom çalışma sonuçlarına göre 10 yıllık genel sağ kalım ve ilerlemesiz sağ kalım %81 ve %76 olarak raporlanmıştı [85, 87]. Geyer ve ark. çalışmasında ise standart risk hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım %82 iken

yüksek riskli hastalarda 5 yıllık sağ kalım % 45-50 olarak raporlanmıştır [74]. Embriyonel tümör tanısı alan hastalarımızda 5 yıllık genel sağ kalımı %70,25 10 yıllık genel sağ kalım ise % 57,48 dir. 5 yıllık genel sağ kalım verilerimiz literatürle uyumlu iken 10 yıllık sağ kalım verilerimiz literatürden daha düşük görünmektedir.

Uygulanan cerrahi tedaviye göre sağ kalım süreleri incelendiğinde tam rezeksiyon uygulanan 76 hastada 5 yıllık genel sağ kalım %76,52 kısmi rezeksiyon uygulanan 27 hastada %71,00 ve cerrahi uygulanmayan\uygulanamayan 17 hastada %46,64 olarak hesaplanmıştır. Tam rezeksiyon yapılma durumu ile cerrahi girişimin olmaması arasında fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,003$) saptanmasına rağmen tam rezeksiyon ile kısmi rezeksiyon arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p=0,233$). İlerlemesiz sağ kalım açısından bakıldığında ise tam cerrahi uygulanan 76 hastada 5 yıllık sağ kalım %66,56 kısmi cerrahi uygulanan 27 hastada %57,43 ve cerrahi uygulanmayan\uygulanamayan 17 hastada %47,78 olarak hesaplanmıştır. Uygulanan cerrahi tedaviler arasındaki fark ilerlemesiz sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır.

6. SONUÇ:

Beyin tümörü nedeniyle kliniğimizde takip edilen hastaların epidemiyolojik, klinik, morbidite ve mortalite özelliklerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2002 ve Ocak 2019 yılları arasında izlenen 271 hastadan kriterlere uyum gösteren 120 hasta üzerinden yapılmıştır.

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Karar No: i5-217-19. 14 Kasım 2019).

Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Beyin tümörleri erkek cinsiyette daha sık görülmektedir ve hastalarımız en sık 5-9 yaş aralığında beyin tümörü tanısı almıştır.
2. 120 hastanın %12,5'inde (n=15) eşlik eden hastalık bulunmakta olup en sık eşlik eden hastalık NF-1 sendromu idi. NF-1 hastalarında en sık gelişen beyin tümörü ise optik gliom olarak saptanmıştır.
3. Hastalarımızda en sık görülen başvuru şikayetleri % 45,8 baş ağrısı ve % 40,8 bulantı-kusmadır. 0-5, 5-11 ve 11-18 yaş grubuna göre şikayetler değerlendirildiğinde baş ağrısı şikayetinin 5-11 ve 11-18 yaş gurubu için 0-5 yaş grubuna göre anlamlı derecede tanı koydurucu olduğu saptanmıştır .
4. Tümör yerleşim yerine göre şikayetlerin sıklığı değişmekte olup beyin sapsı yerleşimli tümörlerde en sık ataksi şikayeti (%57,1), medulla spinalis yerleşimli tümörlerde en sık ekstremitelerde güçsüzlük şikayeti (%62,5) ve sırt ağrısı (37,5) , posterior fossa yerleşimli tümörlerde en sık bulantı kusma şikayeti (%60,0), santral yerleşimli tümörlerde en sık baş ağrısı şikayeti (%52,8), ve supratentoriyal yerleşimli tümörlerde en sık baş ağrısı ve bulantı-kusma şikayetleri (%35,3) görülmüştür.
5. Hastalarımızın tanı öncesi semptomatik aralık süresinin ortanca değeri 1,7 ay ve ortalaması 2,7 ay idi. Bu sürelerde yaşlara göre farklılık saptanmadı.
6. Hastalarımızın %83,3'ü (n=100) histopatolojik tanı alırken % 16,7'si (n=20) radyolojik tanı almıştır. Histopatolojik tanı alan grupta astrositik tümörler (%28,3) ve embriyonel tümörler (%25) en sık saptanan iki tümör grubudur. Radyolojik tanı

- alan 20 hastanın ise yarısı (tüm hastaların %8,3'ü) optik gliom iken %25'i de (tüm hastaların %4,16'sı) pons gliomu tanısı almıştır.
7. Beyin tümörü hastalarımızda tümör hastaların %51,7'sinde infra-tentoriyal yerleşimli, %45,0'inde supra-tentoriyal yerleşimli ve % 3,3'ü spinal yerleşimlidir. Bir yaş altı çocuklarda infratentoriyal yerleşim, 1-4 yaş grubu çocuklarda infra-tentoriyal yerleşim, 5-9 yaş grubu çocuklarda supratentoriyal yerleşim, 10 yaşından sonra infratentoriyal yerleşim daha fazla görülmüştür. Spinal yerleşimli tümörler 10 yaşından sonra görülmüştür.
 8. Çalışmaya alınan 120 hastanın % 21,85'inde metastaz saptanmıştır. Metastaz olan toplam 26 hastanın tamamının metastaz yeri medulla spinalis olarak saptanmış olup metastaz saptanan hastaların çoğunlukla embriyonal tümör tanısı (n=10, %38,46) ile izlenen hastalar olduğu görülmüştür.
 9. Çalışmaya alınan 120 hastanın % 85,8'ine cerrahi tedavi uygulanmış olup %63,4'üne tam rezeksiyon, %22,5'ine kısmi rezeksiyon uygulanmıştır. Kalan 17 hastanın 13'üne tümörün yerleşim yeri nedeniyle girişim yapılamazken 4'üne (%3,3) tanı amaçlı biyopsi yapılmıştır.
 10. Hastalarımızın %56,67'si (n=68) radyoterapi almış olup medulloblastom tanılı toplam 27 hastadan 26'sı (%96,3) radyoterapi almıştır. Üç yaş altı 24 hastadan anaplastik epandimom, medulloblastom, glioblastoma multiforme ve koroid pleksus karsinomu tanılı 11 hastaya radyoterapi verilmiştir.
 11. Çalışmamızda 120 hastanın %63,33'ü (n=76) kemoterapi almıştı. Medulloblastom tanılı 27 hastanın %88,9'u, astrositik tümör tanılı 34 hastanın %35,3'ü (n=12), optik gliom tanılı 10 hastanın tamamı, ependimal tümör tanılı 10 hastanın tamamı ve pons gliomu tanılı 5 hastanın %80,0'i (n=4) kemoterapi tedavisi almıştır. Kraniofaringiom, koroid pleksus papillomu, santral nörositom, gangliositom tanılı hastalar hiç kemoterapi almazken pilositik astrositom tanılı hastaların ise %90'ı (n=18) kemoterapi almamıştır.
 12. Toplam 120 hastanın 23'ünde (%19,2) nüks saptanmıştır. Medulloblastom tanılı hastaların yaklaşık 1/3 ünde nüks saptandı ve bu grup çalışmamızda en sık nüks saptanan grubu (nükslerin %43'ü) oluşturmaktaydı. Ameliyattan nüks olana kadar geçen süre medulloblastomlu hastalarda 23,6 ay , anaplastik epandimom tanılı hastalarda 32 ay , tüm hastaların ortalaması ise 24,47 aydır.

13. Hastaların büyük kısmında (%84,2) tedaviye bağılı geçici ve/veya kalıcı yan etkiler belirlenmiştir. En sık görülen geçici yan etki hastaların yaklaşık yarısında görülen görülen kemik iliğı supresyonu iken bunu 22 kişi ile mukozit izlemektedir. Özefajit, düşük ayak ve gastrit diğeri daha az görülen geçici yan etkileri oluşturmaktadır.
14. Hastaların yaklaşık %70'inde kalıcı yan etkiler görülmüştür. En sık nörolojik ve endokrin yan etkiler görülmüş olup en sık görülen kalıcı yan etki epilepsidir. Medulloblastom tanılı bir hasta ise tedavi bitiminden 2 yıl sonra ikincil kanser olarak osteosarkom tanısı almıştır.
15. Hastalarımızın ortalama takip süresi $51,28 \pm 40,56$ ay olarak saptanmış olup izlemde 120 hastadan 31'i kaybedilirken 89'u hayattaydı. 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım %70,99 ve %66,28 şeklindedir.
16. Uygulanan cerrahi tedaviye göre sağ kalım süreleri incelendiğinde tam rezeksiyon yapılma durumu ile cerrahi girişimin olmaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,003$) saptanmasına rağmen tam rezeksiyon ile kısmi rezeksiyon arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p=0,233$). Uygulanan cerrahi tedaviler arasındaki fark ilerlemesiz sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanamamıştır.

ÖZET

Çocukluk Çağı Beyin Tümörlerinin Dağılımlarının Ve Tedavi Sonuçlarının 2002 -2019 Yılları Arası İzlemi: Tek Merkez Deneyimi

Amaç: 2002-2019 yılları arasında kliniğimize başvuran ve beyin tümörü nedeniyle takip edilen hastaların epidemiyolojik, klinik ve sağ kalım özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalına 2002-2019 yılları arasında başvuran ve beyin tümörü tanısı alan olgular geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışma boyunca 120 hastanın verileri değerlendirildi. Çalışma sürecinde en sık tanı alan yaş grubu 5-9 yaş arası (%34) olup ve ortalama tanı yaşı 7,9 olarak saptandı. Hasta grubumuzda erkek hakimiyeti olup hastaların % 63'ü erkek %37'si kız cinsiyete sahipti. En sık başvuru nedeni baş ağrısı (%45,8) ve bulantı-kusma (%40) olarak saptandı. En sık eşlik eden hastalık NF-1 sendromuydu ve NF-1 hastalarında çoğunlukla optik gliom geliştiği görüldü. Beyin tümörü hastalarımızda tümör hastaların %51,7'sinde infra-tentoriyal yerleşimli, %45,0'inde supra-tentoriyal yerleşimli ve % 3,3'ünde spinal yerleşimliydi. 5-9 yaş grubunda supratentoryal yerleşim hakimiyeti olup diğer yaş gruplarında infratentoryal hakimiyet vardı. Hastalarımızın %83,3'ü histopatolojik tanı alırken % 16,7'si radyolojik tanı aldı. Histopatolojik tanı alan grupta astrositik tümörler (%28,3) ve embriyonel tümörler (%25) en sık saptanan iki tümör grubu olarak belirlendi. Radyolojik tanı alan 20 hastanın ise yarısı (tüm hastaların %8,3'ü) optik gliom iken ¼'ü de (tüm hastaların %4,16'sı) pons gliomu tanısı aldı. Yüzyirmi hastanın % 21,85'inde metastaz saptandı. Metastaz olan toplam 26 hastanın tamamının metastaz yeri medulla spinalis olarak saptanmış olup metastaz saptanan hastaların çoğunlukla embriyonel tümör tanısı (%38,46) ile izlenen hastalar olduğu görüldü. Hastalarımızın % 85,8'ine (%63,4'üne tam rezeksiyon, %22,5'ine kısmi rezeksiyon) cerrahi tedavi uygulandı. Hastaların %56,67'si radyoterapi ,%63,33'ü (n=76) kemoterapi aldı. Hastaların büyük kısmında (%84,2) tedaviye bağlı geçici ve/veya kalıcı yan etkiler belirlendi. En sık görülen geçici yan etki hastaların yaklaşık yarısında görülen kemik iliği supresyonu iken en sık kalıcı yan etki epilepsiydi. Medulloblastom tanılı bir hastada ise

tedavi bitiminden 2 yıl sonra ikincil kanser olarak osteosarkom ortaya çıktı. Hastaların 5 ve 10 yıllık genel sağ kalımı %70,99 ve %66,28 şeklindeydi. Sadece cerrahi tedavi alanların kombine tedavi alanlara göre daha uzun sağ kalıma sahip olduğu görüldü.

Sonuçlar: Santral sinir sistemi tümörleri çocukluk çağının en sık görülen solid tümörü olup kansere bağlı mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebidir. En sık infratentoryal bölgede görülmektedir ve baş ağrısı, bulantı kusma en önemli başvuru şikayetleridir. Tedavide kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi ile multimodal bir yaklaşım uygulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Merkezi sinir sistemi tümörleri, Çocukluk çağı beyin tümörleri,



ABSTRACT

Distribution of Childhood Brain Tumors and The Results of The Treatment Between 2002-2019: Single Center Experience

Objective: To evaluate the epidemiological, clinical and survival characteristics of patients who applied to our clinic between 2002-2019 and followed up with brain tumors.

Material and Methods: Patients who were admitted to Ankara University Faculty of Medicine Department of Child Health and Diseases, Department of Pediatric Hematology-Oncology between 2002-2019, were evaluated retrospectively.

Results: Throughout the study, the data of 120 patients were evaluated. The most frequently diagnosed age group was 5-9 years old (34%), and the mean age of diagnosis was 7.9. Our patient group had male domination and 63% of patients were male and 37% were female. The most common reason for application was headache (45.8%) and nausea-vomiting (40%). The most common concomitant disease was NF-1 syndrome, and NF-1 patients mostly developed optic glioma. Infratentorial tumors were 51.7% supratentorial tumors were 45.0% and spinal tumors were 3.3%. In the 5-9 age group, there was supratentorial domination and in other age groups there was infratentorial domination. While 83.3% of our patients received histopathological diagnosis, 16.7% received radiological diagnosis. In the histopathologically diagnosed group, astrocytic tumors (28.3%) and embryonal tumors (25%) were identified as the two most common tumor groups. Half of the 20 patients who were diagnosed radiologically (8.3% of all patients) were diagnosed with optic glioma and ¼ (4.16% of all patients) were diagnosed with pons glioma. Metastasis was detected in 21.85% of 120 patients. All of the 26 patients with metastasis had a spinal cord metastasis and most of these patients were followed up with embryonal tumor diagnosis (38.46%). Surgical treatment was applied to 85.8% of our patients (63.4% full resection, 22.5% partial resection). 56.67 % of the patients received radiotherapy and 63.33% (n = 76) received chemotherapy. The majority of patients (84.2%) had temporary and/or permanent side effects due to treatment. The most common temporary side effect was bone marrow suppression in approximately half of the patients, while the most common permanent side effect was epilepsy. In a patient with a diagnosis of medulloblastoma, osteosarcoma emerged

as a secondary cancer 2 years after the end of treatment. Overall survival of the patients for 5 and 10 years were 70.99% and 66.28%. It was observed that those who received only surgical treatment had longer survival than those who received combined treatment.

Conclusion: Central nervous system tumors are the most common solid tumor of childhood and is an important cause of cancer-related mortality and morbidity. It is seen most frequently in the infratentorial region and headache, nausea and vomiting are the most important complaints. A multimodal approach with chemotherapy, radiotherapy and surgery is applied in the treatment.

Key Words: Brain Tumors, Childhood Brain Tumors



KAYNAKLAR

1. Wilne, S., et al., Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007. 8(8): p. 685-95.
2. Available from: who.int/cancer/childhood-cancer/en/.
3. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(6): p. 394-424.
4. Steliarova-Foucher, E., et al., International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*, 2005. 103(7): p. 1457-67.
5. Udaka, Y.T. and R.J. Packer, Pediatric Brain Tumors. *Neurol Clin*, 2018. 36(3): p. 533-556.
6. Kutluk, M.T., et al., Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(15_suppl): p. 10067-10067.
7. Kutluk, M.T. and A. Yeşilipek, Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2018 (TPOG & TPHD). *Journal of Clinical Oncology*, 2019. 37(15_suppl): p. e21510-e21510.
8. Ostrom, Q.T., et al., CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*, 2019. 21(Supplement_5): p. v1-v100.
9. Makino, K., et al., Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. *Childs Nerv Syst*, 2010. 26(8): p. 1029-34.
10. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev*, 2013. 37(1 Suppl 1): p. 1-225.
11. Dobes, M., et al., A multicenter study of primary brain tumor incidence in Australia (2000-2008). *Neuro Oncol*, 2011. 13(7): p. 783-90.
12. Liu, Y.L., et al., Incidence of cancer in children aged 0-14 years in Taiwan, 1996-2010. *Cancer Epidemiol*, 2015. 39(1): p. 21-8.
13. Ostrom, Q.T., et al., CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol*, 2018. 20(suppl_4): p. iv1-iv86.
14. Taylor, A.J., et al., Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*, 2010. 28(36): p. 5287-93.
15. Zhang, J., et al., Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(24): p. 2336-2346.
16. Kliegman, R., Nelson textbook of pediatrics. 2020. p. 2453-2460.
17. Mescher, A., Junqueira's Basic Histology Text & Atlas (14th ed.). 2016.
18. Kaye HA, L.E., Historical Perspective, in *Brain Tumors*, L.E. Kaye HA, Editor. 2011, Saunders. p. 3-8.
19. Pfister, S., C. Hartmann, and A. Korshunov, Histology and molecular pathology of pediatric brain tumors. *J Child Neurol*, 2009. 24(11): p. 1375-86.
20. Louis, D.N., et al., The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 2007. 114(2): p. 97-109.
21. Louis, D.N., et al., The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*, 2016. 131(6): p. 803-20.

22. Wilne, S.H., et al., Identifying brain tumours in children and young adults. *BMJ*, 2013. 347: p. f5844.
23. Goffaux, P. and D. Fortin, Brain tumor headaches: from bedside to bench. *Neurosurgery*, 2010. 67(2): p. 459-66.
24. Wilne, S.H., et al., The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Archives of disease in childhood*, 2006. 91(6): p. 502-506.
25. Abu-Arafeh, I. and S. Macleod, Serious neurological disorders in children with chronic headache. *Arch Dis Child*, 2005. 90(9): p. 937-40.
26. Hadidchi, S., et al., Headache and Brain Tumor. *Neuroimaging Clin N Am*, 2019. 29(2): p. 291-300.
27. Hayashi, N., et al., How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain Dev*, 2010. 32(8): p. 636-41.
28. Garone, G., et al., Acute ataxia in paediatric emergency departments: a multicentre Italian study. *Arch Dis Child*, 2019. 104(8): p. 768-774.
29. Fattal-Valevski, A., et al., Seizures as the clinical presenting symptom in children with brain tumors. *J Child Neurol*, 2013. 28(3): p. 292-6.
30. Lanzkowsky, P., J.M. Lipton, and J.D. Fish, *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*. 2016, Academic Press is an imprint of Elsevier: London, UK. p. 453-472.
31. Peragallo, J.H., Effects of Brain Tumors on Vision in Children. *International ophthalmology clinics*, 2018. 58(4): p. 83-95.
32. Lanphear, J. and S. Sarnaik, Presenting symptoms of pediatric brain tumors diagnosed in the emergency department. *Pediatr Emerg Care*, 2014. 30(2): p. 77-80.
33. Taylor, M., et al., Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr*, 2012. 161(5): p. 855-63.
34. Wilson, P.E., J.L. Oleszek, and G.H. Clayton, Pediatric spinal cord tumors and masses. *J Spinal Cord Med*, 2007. 30 Suppl 1: p. S15-20.
35. Wilne, S. and D. Walker, Spine and spinal cord tumours in children: a diagnostic and therapeutic challenge to healthcare systems. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2010. 95(2): p. 47-54.
36. Wilne, S., et al., The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child*, 2010. 95(7): p. 534-9.
37. Stocco, C., et al., Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience. *Childs Nerv Syst*, 2017. 33(12): p. 2109-2116.
38. İlhan, I. and T. Kutluk, *Pediatric oncology el kitabı*. 2009, Ankara: Güneş
39. Özkan, A., *Pediatric oncology*. 2009.
40. Verheul, C., A. Kleijn, and M.L.M. Lamfers, Cerebrospinal fluid biomarkers of malignancies located in the central nervous system. *Handb Clin Neurol*, 2017. 146: p. 139-169.
41. Albright, A.L., et al., Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery*, 2000. 47(4): p. 879-85; discussion 885-7.
42. Pizzo, P.A. and D.G. Poplack, *Principles and practice of pediatric oncology*. 2011, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health: Philadelphia. p. 717.

43. Matthews, P.M., M. Wylezinska, and T. Cadoux-Hudson, Novel approaches to imaging brain tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2001. 15(4): p. 609-30.
44. Yamaguchi, F., H. Takahashi, and A. Teramoto, Intra-operative detection of motor pathways using a simple electrode provides safe brain tumor surgery. *J Clin Neurosci*, 2007. 14(11): p. 1106-10.
45. Hall, W.A. and C.L. Truwit, 1.5 T: spectroscopy-supported brain biopsy. *Neurosurg Clin N Am*, 2005. 16(1): p. 165-72, vii.
46. Ahn, E.S. and L. Goumnerova, Endoscopic biopsy of brain tumors in children: diagnostic success and utility in guiding treatment strategies. *J Neurosurg Pediatr*, 2010. 5(3): p. 255-62.
47. Scarrow, A.M., et al., Outcome analysis of endoscopic III ventriculostomy. *Childs Nerv Syst*, 2000. 16(7): p. 442-4; discussion 445.
48. Kulkarni, A.V., et al., Endoscopic third ventriculostomy in the treatment of childhood hydrocephalus. *J Pediatr*, 2009. 155(2): p. 254-9.e1.
49. Hart, M.G., I.R. Whittle, and R. Grant, Steroids and brain tumors. *Handb Clin Neurol*, 2012. 104: p. 371-9.
50. van Breemen, M.S., E.B. Wilms, and C.J. Vecht, Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*, 2007. 6(5): p. 421-30.
51. Hardesty, D.A., et al., Perioperative seizure incidence and risk factors in 223 pediatric brain tumor patients without prior seizures. *J Neurosurg Pediatr*, 2011. 7(6): p. 609-15.
52. Sirven, J.I., et al., Seizure prophylaxis in patients with brain tumors: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2004. 79(12): p. 1489-94.
53. Tremont-Lukats, I.W., et al., Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(2): p. Cd004424.
54. Glantz, M.J., et al., Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2000. 54(10): p. 1886-93.
55. Ghirardello, S., et al., Diabetes insipidus in craniopharyngioma: postoperative management of water and electrolyte disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006. 19 Suppl 1: p. 413-21.
56. Crowley, R.K., et al., Morbidity and mortality in patients with craniopharyngioma after surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. 73(4): p. 516-21.
57. Gajjar, A., et al., Brain tumors in children. 2018.
58. Greene-Schloesser, D., et al., Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol*, 2012. 2: p. 73.
59. Strenger, V., et al., Incidence and clinical course of radionecrosis in children with brain tumors. A 20-year longitudinal observational study. *Strahlenther Onkol*, 2013. 189(9): p. 759-64.
60. Brown, P.D., et al., Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2016. 316(4): p. 401-409.
61. Constine, L.S., et al., Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*, 1993. 328(2): p. 87-94.
62. Gottardo, N.G. and A. Gajjar, Chemotherapy for Malignant Brain Tumors of Childhood. *Journal of Child Neurology*, 2008. 23(10): p. 1149-1159.

63. Kaatsch, P., et al., Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer*, 2001. 92(12): p. 3155-64.
64. Gajjar, A., et al., Low-grade astrocytoma: a decade of experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol*, 1997. 15(8): p. 2792-9.
65. Komotar, R.J., et al., Pilocytic and pilomyxoid hypothalamic/chiasmatic astrocytomas. *Neurosurgery*, 2004. 54(1): p. 72-9; discussion 79-80.
66. Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology. 2013, Wolters Kluwer health - Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. p. 1632-55.
67. Kuo, D.J., et al., Temozolomide is active in childhood, progressive, unresectable, low-grade gliomas. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003. 25(5): p. 372-8.
68. Merchant, T.E., Central Nervous System Tumors in Children. 2012. p. 1409-1423.
69. Wisoff, J.H., et al., Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. *J Neurosurg*, 1998. 89(1): p. 52-9.
70. Sposto, R., et al., The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Neurooncol*, 1989. 7(2): p. 165-77.
71. Finlay, J.L., et al., Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1995. 13(1): p. 112-23.
72. Cohen, K.J., et al., Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol*, 2011. 13(3): p. 317-23.
73. Kramm, C.M., et al., Thalamic high-grade gliomas in children: a distinct clinical subset? *Neuro Oncol*, 2011. 13(6): p. 680-9.
74. Geyer, J.R., et al., Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2005. 23(30): p. 7621-31.
75. Self-reported frequent mental distress among adults--United States, 1993-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2004. 53(41): p. 963-6.
76. Ostrom, Q.T., et al., CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol*, 2014. 16 Suppl 4: p. iv1-63.
77. Crawford, J.R., T.J. MacDonald, and R.J. Packer, Medulloblastoma in childhood: new biological advances. *Lancet Neurol*, 2007. 6(12): p. 1073-85.
78. Smoll, N.R. and K.J. Drummond, The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci*, 2012. 19(11): p. 1541-4.
79. Taylor, M.D., et al., Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta neuropathologica*, 2012. 123(4): p. 465-472.
80. Northcott, P.A., et al., The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature*, 2017. 547(7663): p. 311-317.
81. Albright, A.L., et al., Current neurosurgical treatment of medulloblastomas in children. A report from the Children's Cancer Study Group. *Pediatr Neurosci*, 1989. 15(6): p. 276-82.
82. Jenkin, D., et al., Posterior fossa medulloblastoma in childhood: treatment results and a proposal for a new staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990. 19(2): p. 265-74.

83. Thompson, E.M., et al., Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol*, 2016. 17(4): p. 484-495.
84. Thompson, E.M., et al., The clinical importance of medulloblastoma extent of resection: a systematic review. *J Neurooncol*, 2018. 139(3): p. 523-539.
85. Packer, R.J., et al., Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*, 2006. 24(25): p. 4202-8.
86. Northcott, P.A., et al., Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2019. 5(1): p. 11.
87. Packer, R.J., et al., Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol*, 2013. 15(1): p. 97-103.
88. Woehrer, A., et al., Incidence of atypical teratoid/rhabdoid tumors in children: a population-based study by the Austrian Brain Tumor Registry, 1996-2006. *Cancer*, 2010. 116(24): p. 5725-32.
89. Lafay-Cousin, L., et al., Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian Paediatric Brain Tumour Consortium experience. *Eur J Cancer*, 2012. 48(3): p. 353-9.
90. Meyers, S.P., et al., Primary intracranial atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: MRI features and patient outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006. 27(5): p. 962-71.
91. Lutterbach, J., et al., Atypical teratoid/rhabdoid tumors in adult patients: case report and review of the literature. *J Neurooncol*, 2001. 52(1): p. 49-56.
92. Reddy, A.T., et al., Efficacy of High-Dose Chemotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Trial ACNS0333. *J Clin Oncol*, 2020. 38(11): p. 1175-1185.
93. Schrey, D., et al., Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature. *J Neurooncol*, 2016. 126(1): p. 81-90.
94. Athale, U.H., et al., Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: a meta-analysis of observational studies. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009. 31(9): p. 651-63.
95. Taylor, M.D., et al., Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer Cell*, 2005. 8(4): p. 323-35.
96. Shuangshoti, S., et al., Supratentorial extraventricular ependymal neoplasms: a clinicopathologic study of 32 patients. *Cancer*, 2005. 103(12): p. 2598-605.
97. Chamberlain, M.C., Ependymomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2003. 3(3): p. 193-9.
98. Merchant, T.E., et al., Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol*, 2009. 10(3): p. 258-66.
99. Massimino, M., et al., Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma. *Neuro Oncol*, 2016. 18(10): p. 1451-60.
100. Akyurek, S., et al., Spinal myxopapillary ependymoma outcomes in patients treated with surgery and radiotherapy at M.D. Anderson Cancer Center. *J Neurooncol*, 2006. 80(2): p. 177-83.
101. Agbahiwe, H.C., et al., Management of pediatric myxopapillary ependymoma: the role of adjuvant radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013. 85(2): p. 421-7.

102. Merchant, T.E., et al., Pediatric low-grade and ependymal spinal cord tumors. *Pediatr Neurosurg*, 2000. 32(1): p. 30-6.
103. Godfraind, C., et al., Distinct disease-risk groups in pediatric supratentorial and posterior fossa ependymomas. *Acta Neuropathol*, 2012. 124(2): p. 247-57.
104. Merchant, T.E., et al., Conformal Radiation Therapy for Pediatric Ependymoma, Chemotherapy for Incompletely Resected Ependymoma, and Observation for Completely Resected, Supratentorial Ependymoma. *J Clin Oncol*, 2019. 37(12): p. 974-983.
105. Benesch, M., et al., Newly Diagnosed Metastatic Intracranial Ependymoma in Children: Frequency, Molecular Characteristics, Treatment, and Outcome in the Prospective HIT Series. *Oncologist*, 2019. 24(9): p. e921-e929.
106. Safaee, M., et al., Surgical outcomes in spinal cord ependymomas and the importance of extent of resection in children and young adults. *J Neurosurg Pediatr*, 2014. 13(4): p. 393-9.
107. Pollack, I.F., et al., Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery*, 1995. 37(4): p. 655-66; discussion 666-7.
108. Pollack, I.F., S. Agnihotri, and A. Broniscer, Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr*, 2019. 23(3): p. 261-273.
109. Sandberg, D.I., et al., Methotrexate administration directly into the fourth ventricle in children with malignant fourth ventricular brain tumors: a pilot clinical trial. *J Neurooncol*, 2015. 125(1): p. 133-41.
110. van Veelen-Vincent, M.L., et al., Ependymoma in childhood: prognostic factors, extent of surgery, and adjuvant therapy. *J Neurosurg*, 2002. 97(4): p. 827-35.
111. Massimino, M., et al., Infant ependymoma in a 10-year AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) experience with omitted or deferred radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 80(3): p. 807-14.
112. Lin, Y.H., et al., Treatment of spinal cord ependymomas by surgery with or without postoperative radiotherapy. *J Neurooncol*, 2005. 71(2): p. 205-10.
113. Fouladi, M., et al., Carboplatin-based primary chemotherapy for infants and young children with CNS tumors. *Cancer*, 2009. 115(14): p. 3243-53.
114. Bouffet, E. and N. Foreman, Chemotherapy for intracranial ependymomas. *Childs Nerv Syst*, 1999. 15(10): p. 563-70.
115. Gornet, M.K., et al., Chemotherapy for advanced CNS ependymoma. *J Neurooncol*, 1999. 45(1): p. 61-7.
116. Grill, J., et al., Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*, 2001. 19(5): p. 1288-96.
117. Petito, C.K., U. DeGirolami, and K.M. Earle, Craniopharyngiomas: a clinical and pathological review. *Cancer*, 1976. 37(4): p. 1944-52.
118. Garre, M.L. and A. Cama, Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr*, 2007. 19(4): p. 471-9.
119. Jane, J.A., Jr. and E.R. Laws, Craniopharyngioma. *Pituitary*, 2006. 9(4): p. 323-6.
120. Duff, J., et al., Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas. *Neurosurgery*, 2000. 46(2): p. 291-302; discussion 302-5.
121. Garnett, M.R., et al., Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis*, 2007. 2: p. 18.
122. Juratli, T.A., et al., Targeted treatment of papillary craniopharyngiomas harboring BRAF V600E mutations. *Cancer*, 2019. 125(17): p. 2910-2914.

123. Minniti, G., et al., The role of fractionated radiotherapy and radiosurgery in the management of patients with craniopharyngioma. *Neurosurg Rev*, 2009. 32(2): p. 125-32; discussion 132.
124. Stripp, D.C., et al., Surgery with or without radiation therapy in the management of craniopharyngiomas in children and young adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004. 58(3): p. 714-20.
125. Lin, L.L., et al., Long-term outcome in children treated for craniopharyngioma with and without radiotherapy. *J Neurosurg Pediatr*, 2008. 1(2): p. 126-30.
126. Lo, A.C., et al., Long-term outcomes and complications in patients with craniopharyngioma: the British Columbia Cancer Agency experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88(5): p. 1011-8.
127. Karavitaki, N., et al., Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005. 62(4): p. 397-409.
128. Institute, N.C. Brain and Other Nervous System Cancer SEER Survival Rates by Time Since Diagnosis, 2000-2016 By Age, Both Sexes, All Races (includes Hispanic), All Stages. [cited 2020 05/14]; Available from: https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=76&data_type=4&graph_type=6&compareBy=age_range&chk_age_range_15=15&sex=1&race=1&stage=101&advopt_precision=1#graphArea.
129. Morris, E.B., et al., Survival and late mortality in long-term survivors of pediatric CNS tumors. *J Clin Oncol*, 2007. 25(12): p. 1532-8.
130. Armstrong, G.T., et al., Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101(13): p. 946-58.
131. Dama, E., et al., Late deaths among five-year survivors of childhood cancer. A population-based study in Piedmont Region, Italy. *Haematologica*, 2006. 91(8): p. 1084-91.
132. Gerber, N.U., et al., Outcome in children with brain tumours diagnosed in the first year of life: long-term complications and quality of life. *Arch Dis Child*, 2008. 93(7): p. 582-9.
133. Fouladi, M., et al., Intellectual and functional outcome of children 3 years old or younger who have CNS malignancies. *J Clin Oncol*, 2005. 23(28): p. 7152-60.
134. Mulhern, R.K., et al., Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol*, 2004. 5(7): p. 399-408.
135. Friedman, D.L., et al., Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(14): p. 1083-95.
136. Tsui, K., et al., Subsequent neoplasms in survivors of childhood central nervous system tumors: risk after modern multimodal therapy. *Neuro Oncol*, 2015. 17(3): p. 448-56.
137. Butler, R.W. and R.K. Mulhern, Neurocognitive interventions for children and adolescents surviving cancer. *J Pediatr Psychol*, 2005. 30(1): p. 65-78.
138. Ris, M.D., et al., Cognitive and adaptive outcome in extracerebellar low-grade brain tumors in children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2008. 26(29): p. 4765-70.
139. de Ruiter, M.A., et al., Neurocognitive consequences of a paediatric brain tumour and its treatment: a meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 2013. 55(5): p. 408-17.

140. Castellino, S.M., et al., Developing interventions for cancer-related cognitive dysfunction in childhood cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*, 2014. 106(8).
141. Gurney, J.G., et al., Social outcomes in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*, 2009. 27(14): p. 2390-5.
142. Lahteenmaki, P.M., et al., Scholastic achievements of children with brain tumors at the end of comprehensive education: a nationwide, register-based study. *Neurology*, 2007. 69(3): p. 296-305.
143. Chemaitilly, W., et al., Endocrine Late Effects in Childhood Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(21): p. 2153-2159.
144. Chemaitilly, W., et al., Anterior Hypopituitarism in Adult Survivors of Childhood Cancers Treated With Cranial Radiotherapy: A Report From the St Jude Lifetime Cohort Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(5): p. 492-500.
145. Barnes, N. and W. Chemaitilly, Endocrinopathies in Survivors of Childhood Neoplasia. *Frontiers in Pediatrics*, 2014. 2(101).
146. Armstrong, G.T., et al., Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, 2009. 115(11): p. 2562-70.
147. Diller, L., et al., Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *J Clin Oncol*, 2009. 27(14): p. 2339-55.
148. Blazer, D.G., et al., The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*, 1994. 151(7): p. 979-86.
149. Zebrack, B.J., et al., Psychological outcomes in long-term survivors of childhood brain cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 2004. 22(6): p. 999-1006.
150. Harmouch, A., et al., Epidemiology of pediatric primary tumors of the nervous system: a retrospective study of 633 cases from a single Moroccan institution. *Neurochirurgie*, 2012. 58(1): p. 14-8.
151. El-Gaidi, M.A., Descriptive Epidemiology of Pediatric Intracranial Neoplasms in Egypt. *Pediatric Neurosurgery*, 2011. 47(6): p. 385-395.
152. Pinho, R.S., et al., Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011. 33(8): p. 605-9.
153. Bauchet, L., et al., Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol*, 2009. 92(1): p. 87-98.
154. Institute, N.C. SEER Cancer Stat Facts: Childhood Brain and Other Nervous System Cancer. 2020 [cited 2020 05/30]; Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/childbrain.html>.
155. Wolff, J.E., et al., Choroid plexus tumours. *Br J Cancer*, 2002. 87(10): p. 1086-91.
156. Hosmann, A., et al., Management of choroid plexus tumors-an institutional experience. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019. 161(4): p. 745-754.
157. Sun, T., N.M. Warrington, and J.B. Rubin, Why does Jack, and not Jill, break his crown? Sex disparity in brain tumors. *Biol Sex Differ*, 2012. 3: p. 3.
158. Shirazi, N., et al., Profile of Primary Pediatric Brain and Spinal Cord Tumors from North India. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2017. 38(1): p. 10-14.
159. Sun, T., et al., An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cell Mol Life Sci*, 2015. 72(17): p. 3323-42.
160. Mahdi, J., et al., A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*, 2017. 88(16): p. 1584-1589.

161. Friedman, J.M. and P. Birch, An association between optic glioma and other tumours of the central nervous system in neurofibromatosis type 1. *Neuropediatrics*, 1997. 28(2): p. 131-2.
162. Guillamo, J.S., et al., Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain*, 2003. 126(Pt 1): p. 152-60.
163. Goh, S., W. Butler, and E.A. Thiele, Subependymal giant cell tumors in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, 2004. 63(8): p. 1457-61.
164. O'Callaghan, F.J., et al., Subependymal nodules, giant cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. *Arch Dis Child*, 2008. 93(9): p. 751-4.
165. Ma, J., et al., Clinical Perspective on Dysplastic Gangliocytoma of the Cerebellum (Lhermitte-Duclos Disease). *World Neurosurg*, 2019. 122: p. 16-23.
166. Dobrovoljac, M., et al., Delay in the diagnosis of paediatric brain tumours. *Eur J Pediatr*, 2002. 161(12): p. 663-7.
167. Stiller, C.A., et al., Incidence of childhood CNS tumours in Britain and variation in rates by definition of malignant behaviour: population-based study. *BMC Cancer*, 2019. 19(1): p. 139.
168. Das, U., et al., Spectrum of pediatric brain tumors: a report of 341 cases from a tertiary cancer center in India. *Indian J Pediatr*, 2014. 81(10): p. 1089-91.
169. Ng, W.H., T.T. Yeo, and A.H. Kaye, Spinal and extracranial metastatic dissemination of malignant glioma. *J Clin Neurosci*, 2005. 12(4): p. 379-82.
170. Gururangan, S., et al., Incidence and patterns of neuraxis metastases in children with diffuse pontine glioma. *J Neurooncol*, 2006. 77(2): p. 207-12.
171. Chiari, H., Çocukluk Çağı Beyin Tümörlerinin Dağılım ve Tedavilerinin Sonuçlarının Yıllar İçerisinde Etkilerinin Karşılaştırılması (1995-2015). 2015.
172. Johnston, D.L., et al., Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018. 40(3): p. e159-e163.
173. Kadota, R.P., et al., Dose intensive melphalan and cyclophosphamide with autologous hematopoietic stem cells for recurrent medulloblastoma or germinoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2008. 51(5): p. 675-8.
174. Hill, R., et al., medu-16. Time, pattern and outcome of medulloblastoma relapse is biology and therapy-dependent. *Neuro-Oncology*, 2017. 19(suppl_4): p. iv41-iv41.
175. Sabel, M., et al., Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol*, 2016. 129(3): p. 515-524.
176. Robert-Boire, V., et al., Seizures in Pediatric Patients With Primary Brain Tumors. *Pediatr Neurol*, 2019. 97: p. 50-55.
177. Packer, R.J., et al., Long-term neurologic and neurosensory sequelae in adult survivors of a childhood brain tumor: childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 2003. 21(17): p. 3255-61.
178. Gurney, J.G., et al., Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, 2003. 97(3): p. 663-73.