



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

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİNDE TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN
ÜÇ-ON SEKİZ YAŞ ARASINDAKİ BEYİN TÜMÖRÜ OLAN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazlı Sultan ÖZSOY

KAYSERİ 2019



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

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİNDE TAKİP VE TEDAVİEDİLEN
ÜÇ-ON SEKİZ YAŞ ARASINDAKİ BEYİN TÜMÖRÜ OLAN
HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazlı Sultan ÖZSOY

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ekrem ÜNAL

KAYSERİ 2019

TEŞEKKÜR

Tezimin seçilmesi, planlanması ve yürütülmesindeki eşsiz katkı ve yardımlarından dolayı tez danışmanım çok değer verdiğim hocam, abim Sayın Doç. Dr. Ekrem ÜNAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Duran ASLAN nezdinde tüm saygıdeğer hocalarıma,

Sadece asistanlık eğitimim boyunca değil hayatımın tüm önemli aşamalarında, tüm zor günlerimde koşulsuz, şartsız her daim yanımda olan can AİLEME teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Nazlı Sultan ÖZSOY

ÖZET

Erciyes Üniversitesi'nde Takip ve Tedavi Edilen Üç-On sekiz Yaş Arasındaki Beyin Tümörü Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Amaç:Merkezimize başvuran çocukluk çağı Merkezi Sinir Sistemi (MSS) tümörlerinin dağılımı ve uygulanan tedavi sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalına 2012-2019 yılları arasında başvuran ve beyin tümörü tanısı alan olgular geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular:Toplam 119 hasta çalışmaya alındı. Ortalama tanı yaşı 112,5 ay idi. Erkek/kız oranı 0,98 saptandı. Hastalar en sık (% 37) 5-9 yaş arasında başvurmuştu. Hastalar en sık baş ağrısı ve bulantı kusma şikayeti ile başvurmuştu. İnfratentoriyal yerleşim % 51,3, supratentoriyal yerleşim % 48,7 idi. Pilositik astrositom en sık görülen tümördü. Toplam 4 hastada ikincil malignite gelişti. Hastalara en sık Tuberoskleroz eşlik etmekte idi ve bu hastaların çoğu SEGA tanılı idi. Hastaların % 83,8'ine cerrahi tedavi yapıldı ve en fazla tam rezeksiyon şeklinde tümör çıkarıldı. Toplam 38 hastada nüks saptandı ve bu hastaların tedavi bitiminden sonra ortalama 51,8 ayda nüks saptandı. Takip edilen hastaların %14,7'si öldü. Tüm hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalımları her iki dönemde de % 76,4 şeklinde hesaplandı. Cerrahi, KT ve RT hepsini birlikte alan hastaların 5 yıllık sağ kalımı % 52,7, cerrahi ve RT alan hastalar için %93,8 ve sadece cerrahi yapılanlar için % 89 olarak hesaplandı. Beyin tümürlü hastalar ile toplam 120 sağlıklı kontrol için Reciever Operator Characteristics (ROC) analizi uygulandığında, nötrofil, lenfosit, Mean Platelet Volume (MPV), Red cell Distribution Width (RDW), Platekrit (PCT) ve Nötrofil/Lenfosit (N/L) oranı eğrilerinin hasta grubunda MSS tümörü öngörme açısından önemli olduğu gözlemlendi. Tek değişkenli ve çoklu ikili regresyon analizleri, RDW, N/L sayımı oranı ile pozitif ilişki olduğunu ve MSS tümör tanısını öngörmeye önemli olduğunu gösterdi.

Sonuçlar:Pediyatrik MSS tümörü çocukluk çağında en sık görülen solid malignite olup bu yaş grubunda kansere bağlı mortalite ve morbiditenin başlıca sebebidir. Cerrahi tam rezeksiyon, kısmi rezeksiyona göre sağkalım daha fazla arttırmaktadır. Beyin tümürlü hastaların kan sayımları arasında ilişki saptanmıştır. İleri tanı yöntemlerinin kullanımı

cerrahide ve RT tekniklerinde ilerlemeler ve artan KT deneyimi sayesinde tümörlerinde uzun dönemli yaşam beklentisi artmış olup beyin tümörleri multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Merkezi sinir sistemi tümörleri, Çocukluk çağı beyin tümörleri, Kan sayımı parametreleri.



ABSTRACT

Evaluation of Patients with Brain Tumor Between Three and Eighteen Ages Followed and Treated at Erciyes University

Aim:The aim of this study was to investigate the distribution and treatment results of childhood Central Nervous System (CNS) tumors, managed in our center.

Materials and Methods:Children who were admitted to the Department of Pediatric Hematology-Oncology Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics between 2012-2019 and diagnosed as CNS tumor were retrospectively analyzed.

Results: A total of 119 patients were included in the study.The mean age at diagnosis was 112.5 months.The male/female ratio was 0.98.Most of the patients (37%) presented between the ages of 5-9 years. Most of the patients presented with headache, nausea and vomiting.Infratentorial location was 51.3% and supratentorial location was 48.7%.Pilocytic astrocytoma was the most common tumor.Secondary malignancy developed in 4 patients. Tuberous sclerosis was the most common and most of these patients were diagnosed with SEGA. Surgical treatment was performed in 83.8% of the patients and total resection was performed at the highest rate. A total of 38 patients had recurrence, with a mean recurrence of 51.8 months after the end of treatment. 14.7% of the patients followed up died. The 5-year and 10-year survival rates of all patients were 76.4% in both periods.When Reciever Operator Characteristics (ROC)curves analysis was performed for CNS tumor patients and 120 healthy controls, neutrophil, lymphocyte, Mean Platelet Volume (MPV), Red cell Distribution Width(RDW), Platecrit (PCT) and Neutrophil/Lymphocyte(N/L) count ratio were found to be important in predicting CNS tumor in the patient group. The univariate and multiple binary regression analyzes showed a positive correlation with RDW, N/Lcount ratio and the risk of CNS tumor diagnosis.

Conclusion: Pediatric CNS tumor is the most common solid malignancy in childhood and is the main cause of cancer-related mortality and morbidity in this age group. Surgical total resection increases survival more than partial resection. A correlation was found between blood counts of patients with brain tumors. With the use of advanced

diagnostic methods, advances in surgery and RT techniques, and increased experience in CT, the long-term life expectancy of tumors has increased and brain tumors require a multidisciplinary approach.

Key Words: Brain tumors, Childhood brain tumors, Blood Count Parameters.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GİRİŞ:	3
2.2.TARİHÇE.....	5
2.3. EPİDEMİYOLOJİ:.....	6
2.4. HİSTOLOJİ	14
2.5. PATOLOJİ.....	16
2.6.KLİNİK BULGULAR	22
2.7.TANI.....	26
2.8. TEDAVİ.....	30
2.9. SIK GÖRÜLEN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLER.....	43
2.10. PROGNOZ	51
2.11.UZUN DÖNEMDE GÖRÜLEN MORBİDİTELER.....	52
3.MATERYAL METOD	56
4.BULGULAR.....	60
4.1. DEMOGRAFİK BİLGİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ:	60
4.2. BEYİN TÜMÖRLERİN TANI VE ÖZELLİKLERİ:	68
4.3. UYGULANAN TEDAVİLER ve NÜKS SAPTANANLAR	79

4.4. SON DURUM VE SAĞKALIMLAR:.....	93
5.TARTIŞMA.....	107
6.SONUÇLAR.....	117
7.KAYNAKLAR.....	119



KISALTMALAR ve SİMGELER

ACTH:	Adrenokortikotropik Hormon
ADC:	Apparent Diffusion Coefficient
ADH:	Anti Diüretik Hormon
AFP:	Alfa Feto Protein
APC:	Adenomatöz Polipozis Koli
b HCG:	Beta Human Chorionik Gonadotropin
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CBTRUS:	Central Brain Tumor Registry of the United States
Cho:	Kolin
CS:	Cowden Sendromu
DAG:	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DDG:	Düşük Dereceli Gliom
DNA:	Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
fMRG:	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GH:	Growth Hormon
KBB:	Kan Beyin Bariyeri
KİBAS:	Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
KSI:	Kraniospinal ışınlama
KT:	Kemoterapi
LS:	Lynch Sendromu
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NAA:	N-Asetil Aspartat
NF-1:	Nörofibromatozis Tip 1
NF-2:	Nörofibromatozis Tip 2
MAO:	Monoamin Oksidaz
MLH1:	MutL Homolog 1
MSH2:	MutS Homolog 2
MSH6:	MutS Homolog 6
MMR:	Mismatch Repair

MRS:	Manyetik Rezonans Spektroskopi
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
PAG:	Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
PMS2:	Postmeiotic Segregation Increased 2
PNET:	Primitif Nöroektodermal Tümörler
PTCH1:	Protein Patched Homolog 1
PTEN:	Fosfataz ve Homolog Tensin
RT:	Radyoterapi
SEER:	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SEGA:	Subependimal Dev Hücreli Astrositom
SHH:	Sonic Hedge Hog
SMART:	Stroke-like Migraine Attacks after Radiation Therapy
TIA:	Transient Ischemic Attack
TSC:	Tuberoskleroz Kompleksi
TSH:	Tiroid Stimülan Hormon
WNT:	Wingless
VHL:	Von Hippel-Lindau Hastalığı
YDG:	Yüksek Dereceli Gliom

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Tüm çocukluk çağı kanserlerin yüzdesi	7
Tablo 2: Beyin tümörleri ile ilişkili Sendromlar	9
Tablo 3: 2007 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması	17
Tablo 4: 2016 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması	20
Tablo 5: Çocukluk Çağı Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri ile ilişkili Belirti ve Bulgular	24
Tablo 6: Medulloblastom için Chang evreleme sistemi.....	49
Tablo 7: Medulloblastom’da standart ve yüksek risk sınıflaması	49
Tablo 8: Hastaların tanı yaşına göre dağılımı	61
Tablo 9: Tümörlere göre ortalama tanı yaşı (ay cinsinden)	63
Tablo10: Beyin Tümörlerine Eşlik Eden Hastalıklar	65
Tablo 11: Hastaların Başvuru Yakınmaları.....	66
Tablo 12: 2016 Öncesi ve Sonrası Tanı Dağılımı	69
Tablo 13: Tümörlerin görülme sıklığı ve yüzdeleri.....	69
Tablo 14: Astrositik tümörlerin alt gruplarına göre dağılımı	70
Tablo 15: Kız ve erkeklerde tümörlerin görülme sıklığı ve yüzdeleri.....	70
Tablo 16: Hastaların histopatolojik tanı alt grubu dağılımı	71
Tablo 17: Sık görülen tanıların cinsiyet dağılımı	72
Tablo 18: Supratentoriyal ve infratentoriyal tümör sayıları ve yüzdeleri.....	75
Tablo 19: Yaş gruplarına göre tümör yerleşim yeri.....	75
Tablo 20: Çalışmaya alınan tümörlerin MRG radyolojik bulguları sayı ve yüzdeleri ...	76
Tablo 21: Radyolojik olarak MRG T1A’da tümörlerin görünümü	77
Tablo 22: Radyolojik olarak MRG T2A’da tümörlerin görünümü	77
Tablo 23: Radyolojik olarak Bilgisayarlı Tomografi’de tümörlerin görünümü.....	78
Tablo 24: Tümörlerin Bilgisayarlı Tomografi Özellikleri	78

Tablo 25: Cerrahi Tedavi Görenlerin ve Görmeyenlerin Dağılımı	79
Tablo 26: Sık görülen MSS tümörlerde uygulanan cerrahi tedavi dağılımı	81
Tablo 27: Kemoterapi Rejim Tablosu.....	83
Tablo 28: Radyoterapi alan–almayan hasta sayıları ve yüzdeleri	84
Tablo 29: Nüks saptanan hastaların tanılarına göre dağılımı	86
Tablo 30: Nüks saptanan hastalara KT, RT verilme ve Reoperasyon durumu	88
Tablo 31: Sık görülen yan etkiler ve yüzdeleri	92
Tablo 32: Bazı tanılara göre hastaların son durum dağılımı	93
Tablo 33: Tümörlerin sağ kalım oranları	96
Tablo 34: Alınan tedavilere göre 5 yıllık sağkalımlar	96
Tablo 35: Beyin tümörlü hastalardan sayımı parametrelerinin MSS tümörü olasılığını tahmin edilme gücü.....	105
Tablo 36: Beyin tümörü olan ve sağlıklı kontrollerin WBC, Platelet, Nötrofil/Lenfosit oranı, RDW, MPV, PDW, Hemogloblin, Nötrofil, Lenfosit ayırt edici değerlerini belirlemek için Univariate ve Çoklu lojistik regresyon analizi.....	106

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Çocuklarda sık görülen merkezi sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık insidansı...	8
Şekil 2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı	60
Şekil 3: Hastaların tanı yaşı olarak dağılımı	62
Şekil 4: Yaş gruplarına göre olgu dağılımı	63
Şekil 5: Astrositik tümörlerin geliş yakınma dağılımı	67
Şekil 6: Medulloblastom tanılı hastaların geliş yakınmalarının dağılımı	68
Şekil 7: Yaş gruplarına göre tümör tanı dağılımı	73
Şekil 8:Düşük dereceli, yüksek dereceli astrositik tümörlerin ve Medulloblastomun dağılımı	74
Şekil 9: Rezeksiyon miktarına göre olgu sayıların gösterilmesi	80
Şekil 10: Cerrahi tedavi olanların ve olmayanların dağılımı	81
Şekil 11: Cerrahi yaklaşım tipleri	82
Şekil 12: Kemoterapi alan-almayan hastaların tanı dağılımı	83
Şekil 13: Radyoterapi alan hastaların tanı dağılımı	85
Şekil 14: Nüks saptanan beyin tümörlerin tanı dağılımı	87
Şekil 15: Hastaların genel sağ kalım analizi	94
Şekil 16: Hastaların hastalıksız sağ kalım analizi	95
Şekil 17: Kemoterapi alan ve almayan hastaların sağ kalımları	97
Şekil 18: Cerrahi tedavi olanlar ve olmayanlar sağkalımları	98
Şekil 19: Radyoterapi alan ve almayan hastaların sağ kalımları	99
Şekil 20: Düşük-yüksek dereceli astrositomların genel sağ kalım analizi	100
Şekil 21: Düşük-yüksek dereceli astrositomların hastalıksız sağ kalım analizi	101
Şekil 22: Reopere olan ve olmayanların sağ kalım analizi	102
Şekil 23: Nüks olan ve olmayanların genel sağ kalım analizi	103

Şekil 24: Tümör lokalizasyonuna göre (supratentoriyal-infratentoriyal) genel sağ kalım analizi.....	104
---	-----



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi sinir sistemi (MSS) primer tümörleri heterojen bir grup hastalıktır (1) çocukluk çağında en sık görülen ikinci kanser grubudur, tüm çocukluk çağı malignitelerinin% 20'sini oluşturur ve milyonda 35 çocuğu etkiler (2).Kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir. Türkiye’de her yıl 2500-3000 yeni kanser olgusu beklenmektedir (1). Ülkemizde lösemilerden sonra ikinci sırada lenfomalar ve üçüncü sırada ise MSS tümörleri yer almaktadır (1).

Çocukluk çağı MSS tümörlerinin toplam % 60-70'i glial hücrelerden kaynaklanır ve MSS dışında metastaz yapmama eğilimindedir (2).

Amerika Birleşik Devletleri’nde The Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) raporlarına göre tümörlerin yaklaşık % 8'inin 20 yaşın altındaki kişilerde olduğu tahmin edilmektedir; 20 yaşın altındaki çocuklar için insidansı 4.53/100.000 ve 15 yaşın altındaki çocuklar için 4.61'dir (3). Avrupa'da çocukluk çağında MSS tümörü görülme sıklığı 2.99/100.000'dir. (15 yaş altı çocuklar için) (4).

Genel olarak, çocuklardaki MSS tümörleri erkeklerde daha sık görülür (1.29: 1 erkek/kadın oranı). Infratentorial bölgede supratentorial bölgeye göre biraz daha sık olma eğilimindedirler. En sık görülen histolojik tanıların astrositom (% 37,6), medulloblastom (% 17,7), ependimom (% 9,9), kraniyofarenjiom (% 7,3) ve germ hücreli tümörler (% 4,4) olduğu bildirilmiştir (5).

MSS tümörlerinin patognomonik belirtileri veya semptomları yoktur, onun için bu tümörlere klinik olarak tanı konulması genelde kolay olmaz. Bu durumda ilk belirti ve semptomların, migren, davranışsal problemler veya gastroenterit gibi diğer çocukluk döneminde görülebilen durumlar ile benzer semptomlar olması nedeniyle sıklıkla tanı gecikmesine yol açabilmektedir (6).

Ancak klinik bulgular tümörün histolojisine, yerleşim yerine ve hastanın yaşına göre değişmektedir. Beyin tümörleri normal MSS yapılarını infiltrate ederek veya BOS yollarında obstrüksiyona ve intrakraniyal basınç artışına yol açarak nörolojik bozukluk meydana getirirler. İntrakraniyal basınç artışı beyin tümörlerinde erken klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Bu bulgular baş ağrısı, kusma ve letarjidir. Küçük çocuklarda baş ağrısı ilk yakınma olmayabilir. Süt çocukluğu döneminde beyin tümörlerinde huzursuzluk, beslenme bozukluğu, gelişme geriliği, gelişme basamaklarında duraklama veya gerileme, ilerleyici makrosefali gibi nonspesifik bulgular ön plandadır (7).

MSS tümörlerin tedavisi multidisipliner olan yaklaşım esastır. Tedavide başta cerrahi olmak üzere radyoterapi (RT) ve kemoterapiden (KT) oluşan multimodal bir yaklaşımı içermektedir. En uygun tedavi seçeneği tümörün çeşidine, yerleşim yerine, hastanın yaşına ve genel sağlık durumuna göre değişir. Genel kural olarak eğer tümör ulaşılabilir ve morbidite riski yüksek değil ise cerrahi tam rezeksiyon düşünülmelidir (8).

Günümüzde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapideki gelişmelere bağlı olarak MSS tümörlü çocuklarda, 1970'li yıllarda 5 yıllık sağkalım %30'un altında iken, günümüzde 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 73 ve % 70'tir (9).Ancak histopatolojik tipe göre yaşam oranları değişiklik göstermektedir. Bu araştırma son 6 yıl içerisinde 3-18 yaş arasında olan ve beyin tümörü tanısı alan hastaların retrospektif patolojik tanı, epidemiyolojik, klinik, radyolojik özellikler ve beyin tümörlü hastaların hematolojik kan parametreleri ile sağlıklı kontrollerinki karşılaştırılıp anlamlılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. GİRİŞ

Pediyatrik MSS tümörü çocukluk çağında en sık görülen solid malignite olup bu yaş grubunda kansere bağlı mortalite ve morbiditenin başlıca sebebidir (10).

Çocukluk  ağı beyin tümörleri histopatoloji, klinik başvuru, biyolojik davranış, sitogenetik, moleküller biyoloji, fizyoloji ve beyin gelişiminin etkilenmesi yönlerinden erişkinlerdeki tümörlere göre belirgin farklılıkları vardır. Biyolojik davranışta yerleşim yerleri önem taşımaktadır (11). MSS tümörlerinde tümör yerleşim yeri, çocuğun yaşı, patolojik tanısı, uygulanan tedavi yöntemi prognozu belirlemek adına önem arz etmektedir.  rnek olarak; serebellar astrositoma serebral hemisferlerde yerleşen tümörlere göre daha iyi huylu giden bir tümördür (11).

Çocukluk  ağı MSS tümörlerinin tedavisinde leptomeningeal tutulum alanları dahil, tümörün tamamına yakını çıkarılarak hastalığın kontrol altına alınması sağ kalımda en önemli paya sahiptir. Tümör çıkarılırken önemli nörolojik defisit gelişmemeli, sekonder hidrosefali gelişmemeli, beyin omurilik sıvısının (BOS) yolları tıklalı ise açılarak BOS akışının düzenli olmasının sağlanması hedeflenmelidir. Hidrosefali nedeniyle hastanın durumu kötü ise bu durum düzeltildikten sonra cerrahi yapılmalıdır (11).

Operasyondan sonra çocuğun ruhsal ve fiziksel gelişimi korunmalı, tedavide bu fonksiyonlar yakın takip edilmelidir. Teşhiste değişiklik tanısall yöntemlere, tedavide birçok kombinasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca  ocuk ve ailesindeki psikososyal travmayı minimize indirmekte oldukça önem arz etmektedir, ailevi problemlere destekte bulunulmalıdır (11).

Bu tümörlerin tanı ve tedavisinde, 1972'de bilgisayarlı tomografi (BT) ve 1977'de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme tekniklerinin uygulanmasından itibaren önemli gelişmeler yaşanmıştır. 1985'ten bu yana MRG, üçüncü basamak sağlık merkezlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (10).

Bu görüntüleme teknikleri beyin cerrahi işini de kolaylaştırmakla birlikte ameliyat öncesi planlama ve stereotaktik cerrahi, nöroendoskopi ve nöronavigasyon gibi yeni ameliyat tekniklerin gelişmesine de katkıda bulunmuştur (10).

MSS tümörlü çocuklarda sağ kalım, son yıllarda giderek yükselmiş olsada halen diğer çocukluk çağında görülen kanser tiplerine göre düşüktür. Son yıllarda ileri tanı yöntemlerinin kullanımı cerrahide ve RT tekniklerinde ilerlemeler ve artan KT deneyimi sayesinde gelişmiş ülkelerde beyin tümörlerinde uzun dönemli yaşam beklentisi % 70'e ulaşmıştır (12, 13).

Çocukluk çağı MSS tümörlerinde KT tedavisinin başlıca amaçları; RT zamanını geciktirme, tümörü kontrol altına alma, RT dozunu azaltma ve hatta RT' yi tamamen engellemektir. KT birçok çocukluk çağı tümör tedavisinde etkili olduğu gibi beyin tümörlerinde de etkilidir (14). Çeşitli KT ajanların birçok beyin tümörü tipi için etkili olduğu kanıtlanmıştır. Radyasyon tedavisi uzun zamandır beyin tümörlerin tedavisinde ana unsurlardan biridir. Ancak 1980'lerde, radyasyonun olası uzun vadeli yan etkileri (ikincil malignite riski ve olgunlaşmakta olan beynin nörobilişsel fonksiyonu üzerine olumsuz etkileri) nedeniyle özellikle 3 yaşın altındaki çocuklar için RT kullanımı geciktirilir. Bu yaş grubunda yeni RT stratejilerinin üretilmesine yol açmıştır (15).

Nöropatoloji, esasen morfoloji temelli bir yaklaşımdan immünohistokimyasal belirteçlerden oluşan bir dizi teknikler kullanarak zamanla kendini geliştirmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırmasının güncellenmiş versiyonlarına eklenen artan sayıda tümör alt tipi tanımlanmıştır (10). MSS tümörleri son sınıflaması 2016 yılında güncellenmiştir. Pediatrik MSS tümörlerinin tedavisi, tüm ilgili disiplinler arasında erken ve devam eden iletişim ile multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (10).

2.2.TARİHÇE

1860'da, Rudolph Virchow MSS tümörlerini incelemiş ve literatürde ilk kez “gliom” sözcüğünü kullanmıştır. Nöro-onkolojinin başlangıç tarihi 25 Kasım 1884 tarihinde Dr. Rickman Godlee ve Dr. Bennett sadece klinik bulgulardan yararlanarak, intraserebral bir gliom olgusunun başarılı bir şekilde ameliyat edildiğini bildirmişlerdir. Her ne kadar mezolitik çağlarda dahi kraniumda operasyon kanıtları mevcut ise de ya da 19. yüzyıldan önce beyin tümörlerinin çıkarıldığına dair bilgiler mevcut ise de, nörolojik metodlar ile lokalizasyonun yapıldığı ve modern antiseptik cerrahi tekniklerinin uygulandığı ilk modern cerrahi Rickman Godlee tarafından İngiltere’de yapılmıştır (16).

Modern nöroloji ve nöroanatominin gelişimi ilk olarak Galen tarafından başlatılmış ardından gelen ana gelişmeler ise Andreas Vesalius ve ardından Thomas Willis tarafından sağlanmıştır. 19. yüzyıl boyunca tüm cerrahların korkulu rüyası olan süpürasyon, pütrefikasyon ve enfeksiyon ise 1850’li yıllarda Lord Joseph Lister tarafından geliştirilen modern antiseptik metodlar sayesinde minimuma indirgenmiştir. 1884’deki Godlee’nin operasyonundan sonraki beyin tümörleri gelişmeleri ise daha çok cerrahi teknikler ile ilişkilidir (17). Bailey ve Cushing sınıflaması ise 1926 yılında ortaya konmuş ve 14 tümör tipi incelenmiştir. İlk ciddi sınıflama 1949 yılında Kernohan tarafından yapılmıştır. Kernohan, Bailey-Cushing sınıflamasını modifiye ederek; MSS tümörlerini astrositom, ependimom, oligodendrogliom, nöroastrositom ve medullablastom olmak üzere beş gruba ayırmıştır. Ayrıca, bu sınıflamada gliomlar ve ependimomlar, kendi içlerinde anaplazi derecesine göre 4 alt gruba ayrılmıştır (18). Çocuklarda MSS tümörlerinin birçok yönden yetişkinlerden farklı olduğu kabul edilse de, ilk kez DSÖ tarafından 1979 şemasının bir uyarlaması 1985’te yayınlanıp değiştirilinceye kadar pediatrik tümörler için ayrı bir sınıflandırma sistemi olmamıştır (19).

Dünyada modern cerrahiye geçiş evreleri 1845-1945 dönemindeki yüz yıllık cerrahideki gelişmeler ve modernleşme sürecindeki değişim ve gelişim, 1950’li yıllarda ülkemizde ve dünyada etkisini göstermiş ve tüm cerrahi dallarında değişimler başlamıştır (20).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ:

Erişkinde beyin tümörü insidansı 100 binde 16,5 iken çocuklarda bu oran 100 binde 4,5 kadardır. Bu tümörlerin yarısı malign karakterlidir ve 5 yıllık yaşam oranı %50'dir. Erişkin ve çocukta tümör yerleşimi ve histolojik dağılımı birbirinden farklıdır. Çocukta tümör orta hatta yerleşmeye eğilimlidir, 2/3'ü serebrum, çoğu (%30-34) hipotalamus ve posterior fossada yerleşirken, 1/4'ü serebellumda görülmektedir. Çocukluk çağında en sık rastlanan tümörler embriyonel kaynaklı tümörlerdir. Histolojisi pilositik astrositom, medulloblastom ve germ hücreli tümörlerdir. Erişkinlerde glioblastoma (GBM) ve meningiomalar daha sık rastlanırken bu tümörler çocuklarda nadiren görülmektedirler. Çocuklarda beyne metastaz oldukça nadirdir, en sık olarak lösemi, lenfoma, osteojenik sarkom, rabdomyosarkom ve 15 yaşlarında sıklıkla germ hücreli tümörlerin metastazları görülebilir (11, 21-23).

Dünyada çocukluk çağı ölümlerinde kanserler, kazalardan sonra ikinci sıradadır. Ülkemize bakıldığında ise çocuklarda kansere bağlı ölümler, gelişmekte olan birçok ülkede olduğu gibi kazalar, enfeksiyonlar ve kalp hastalıklarından sonra dördüncü sırada yer alır. Aşağıda Tablo 1'de çocukluk çağında tüm kanserlerin yaşlara göre yüzdeleri belirtilmektedir (24).

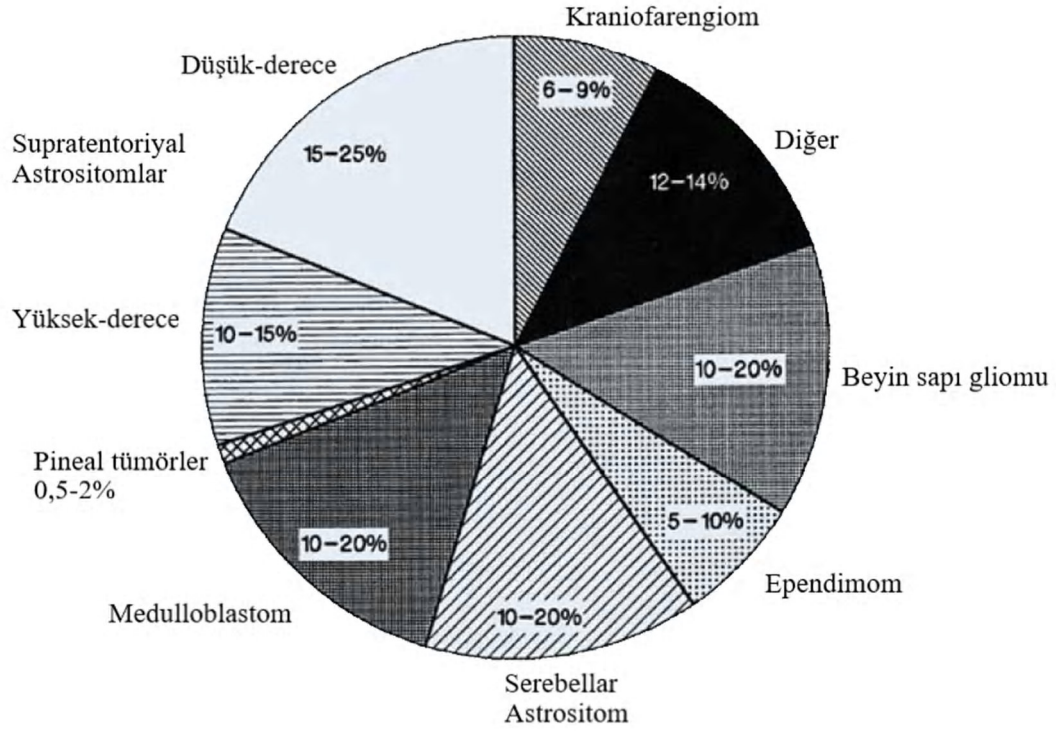
Tablo 1: Tüm çocukluk çağı kanserlerin yüzdesi

Yaş	0-1 yaş %	1-4 yaş %	5-9 yaş %	10-14 yaş %	15-19 yaş %	Tüm yaşlar %
Lösemiler	20	33	40	37	23	32
MSS tümörleri	13	17	17	21	17	18
Lenfoma	2	2	5	10	21	11
Nöroblastom	21	15	10	4	0.7	6
Yumuşak doku sarkomaları	2	3	3	5	8	6
Wilms tümörü	5	9	8	5	1	5
Germ hücreli tümörler	15	5	3	3	8	5
Kemik tümörleri	0.8	0.5	2	5	8	4
Tiroid kanseri	0.8	0	0.3	1.5	7	2.5
Deri kanserleri	0	0.2	0.4	2	3	1.6
Diğer tümörler	20	15	11	6.5	3	8

Kaynak: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER Database) (25)

Çocukluk çağı MSS tümörleri kendi içerisinde de yaş gruplarına göre farklı tümör tipi ve yerleşimi göstermektedir. İki yaş altında pediatrik beyin tümör görülme oranı oldukça düşüktür (tüm beyin tümörlerinin %1-2'si) ve genellikle konjenital tümörlerdir, büyük ve agresif ilerlerler [Primitif nöroektodermal tümör (PNET), yüksek dereceli astrositom, atipik teratoid/rabdoid tümör ve koroid pleksus papillomu gibi]. Üç yaşına kadar görülen tümörlerin yaklaşık %65-70'i supra-tentorial yerleşimlidir. Ancak 3-11 yaşları arasında infra-tentoriyal tümörler daha baskın görülmektedir (26).

Daha sonraki yıllarda supra-tentoriyal lezyonlar tekrar ağırlık kazanır ve supra-infra-tentoriyal tümör oranı hemen hemen eşitlenir. Çocukluk çağı MSS tümörlerinin yoğunlaştığı dönem 4-8 yaşlar arasındır. Bu yaş grubunda intrakraniyal tümörleri yaklaşık %50'si gliom, %15'i PNET, %10'u ependimom, %10'u kraniofaringiom ve %3'ü pineal bölge tümörleridir (4). Cinsiyet açısından çocukluk çağı MSS tümörleri erkeklerde kızlara göre 1,29 kat fazla görülmektedir (erkek/kız oranı 1,29) (5, 27).



Şekil 1: Çocuklarda sık görülen merkezi sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık insidansı (28).

Genetik ve Çevresel Faktörler

Son yirmi yılda genetikteki gelişmelerle tümör onkogenezi daha iyi anlaşılmıştır. Buna bağlı olarak tümör sınıflaması ve tedavi protokolü değişikliğe uğramış ve genetik profiline göre prognostik faktörler önemli hale gelmiştir (11).

Gelişim ve farklılaşma, genlerle düzenlenip yönetilen biyolojik bir süreç olup bu süreç genetik değişimle bozulursa transforme hücreler meydana gelir. Bu hücreler kanserojenik etki ile proliferasyon, invazyon, angiogenez ve metastaza sebep olurlar. Bu hücrelerde adhezyon ve kohezyon özelliği bulunur, bulundukları yeri tanımazlar, herhangi bir yere tutunma ihtiyaçları olmayıp tümör yapmaya eğilimlidirler. Deoksiribonükleik Asit(DNA)'te 17. kromozomda bulunan P53 geni DNA hasarını tanır, modifiye eder ve tamir işlemini başlatır. Tamir başarılı ise hücrede bölünme döngüsü devam eder, başarılı değilse hücre apoptozis diye adlandırılan ölüm programı devreye girer. Bu işlemler için yeterli olmaz ise hücre bölünerek hata iki katına çıkar ve tümöral oluşumun temeli atılır (29, 30).

Tablo 2: Beyin tümörleri ile ilişkili Sendromlar (2)

Sendrom	Kromozom	Protein	Genetik	Beyin tümörü
Nörofibromatozis-1	17q11.2	Neurofibromin	Otozomal dominant	Optik gliom
Nörofibromatozis-2	22q12.2	Merlin	Otozomal dominant	Akustik nöroma
Tuberoskleroz	9q34 16p13.3	Hamartin Tuberin	Otozomal dominant	Subependimal dev hücreli astrositom
Li-Fraumeni	17p13.1	Tp53	Otozomal dominant	Koroid pleksus karsinom, glioblastome multiforme
VHL	3p25.3	VHL	Otozomal dominant	Hemanjioblastom
Turcot	5q21-22	APC	Otozomal dominant	Medulloblastom
Gorlin	3p21, 7p22 9q22	PTCH1	Otozomal resesif Otozomal dominant	Glioblastoma multiforme Medulloblastom

Beyin tümörleri gelişiminde birçok hastalık ve sendrom yatkınlık oluşturmaktadır;

Nörofibromatozis Tip 1

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1), dünya çapında 2500-3000 bireyde 1 insidansı olan otozomal dominant bir hastalıktır. Uzunluğu 350.000 baz çifti olan NF-1 geninin büyüklüğü nedeniyle yüksek oranda de novo mutasyon görülüyor. Bozukluğa, *Ras*'ın negatif düzenleyicisi olan nörofibromin proteinini kodlayan 17q11.2 kromozomu mutasyonu neden olur. Hastalığı olan kişiler, iyi huylu ve kötü huylu tümörlerin gelişimine duyarlıdır. Nörofibromlar dışında, bu hastalıkla ilişkili en yaygın tümörler optik yol gliomalarıdır. NF-1, tek bir ailede bile aşırı klinik değişkenlik ile karakterizedir. Bir hasta aşağıdaki yedi kriterden ikisini gösterdiğinde tanı konulur: altı veya daha fazla cafe-au-lait lekesi (prubertalde > 5 mm, postpubertalde > 15 mm), iki veya daha fazla nörofibrom veya bir pleksiform nörofibrom, aksiller/inguinal çillenme, optik yolak gliomu, Lisch nodülleri, kemik lezyonları (kifoskolyoz, sfenoid displazi,

uzun kemik korteksinin incelmesi) ve NF-1 ile ölçütlere göre birinci derece bir akraba (2).

Nörofibromatozis Tip 2

Nörofibromatozis tip 2 (NF-2), 22q12.2 kromozomunda bulunan *merlin* genindeki mutasyonun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Sendrom, bilateral akustik nöromlar, beynin meningiomaları, omurilik ependimoma ve omuriliğin dorsal köklerinin schwannomları ile karakterizedir (2).

Li-Fraumeni Sendromu

Li-Fraumeni sendromu, tümörlerin erken başlangıcı, bir birey içindeki çoklu tümörler ve etkilenen birçok aile üyesi ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Sendrom, kromozom 17p13.1'de bulunan p53 genindeki bir mutasyondan kaynaklanır. En sık sarkom, meme kanseri, lösemi, beyin tümörleri ve adrenokortikal karsinom olmak üzere çeşitli tümör tipleri görülür. Pediatrik hastalarda koroid pleksus karsinomunun Li-Fraumeni ile güçlü bir ilişkisi olduğu bulundu. Glioblastoma ayrıca bu bozukluğu olan çocuklarda sık görülen bir tümördür(2).

Von Hippel-Lindau

von Hippel-Lindau hastalığı (VHL), 3p25.3 kromozomunda bulunan *VHL* genindeki heterozigot bir mutasyonun neden olduğu baskın olarak kalıtsal bir ailesel kanser sendromudur. Etkilenen hastalar, çeşitli iyi huylu ve kötü huylu tümörlere yatkındır. En sık görülen tümörler retinal, serebellar ve spinal hemanjiyoblastomlardır. Hastalıkta sık görülen diğer tümörler, renal hücreli karsinom, feokromositoma ve pankreas tümörleridir(2).

Tüberoskleroz

Tüberoskleroz kompleksi (TSC), kromozom 9q34 üzerindeki *TSC1* genindeki veya 16p13.3 kromozomundaki *TSC2* genindeki bir mutasyonun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Bu mutasyonlardan herhangi biri, mTOR kompleksi 1'in aşırı ekspresyonu ile sonuçlanır. Sendrom, beyin, cilt, kalp ve böbrekler gibi çoklu organ sistemlerinde hamartomlarla karakterize edilir. Hastalar subependimal dev hücreli

astrositomlar geliştirmeye yatkındır. Bu tümörlerin mTOR inhibitörü everolimusa iyi cevap verdiği bulunmuştur. Ek MSS belirtileri kortikal yumruların oluşumu ve öğrenme güçlüğu içerir. Deri bulguları arasında Shagreen yamalar, diş budak lekeleri ve yüz anjiyofibromları bulunur. Sendrom ile ilişkili diğer tümörler, böbreğin anjiyomiyolipomları ve kalbin rabdomiyomlarını içerir (2).

Turcot Sendromu

Turcot sendromu kolorektal polipozis ve primer MSS tümörleri ile karakterize bir hastalıktır. Turcot sendromlu iki ayrı hasta grubu olduğu düşünölmektedir. Bir grup hasta, erken başlangıçlı malign gliomalar ve kolorektal adenomlarla birlikte otozomal dominant bir yapıya sahiptir. Bu hastalar tipik olarak DNA uyumsuzluğu tamir genlerinde mutasyonlara sahiptir. İkinci hasta grubu, *Adenomatöz Polipozis Koli (APC)* genindeki otozomal dominant mutasyonları olan ailesel adenomatoz polipozisli hastalardır. Genel olarak bu grupla en sık ilişkili beyin tümörü medulloblastomdur (2).

Gorlin Sendromu

Gorlin sendromu en sık 9q22 kromozomunda *Protein Patched Homolog 1 (PTCH1)* geninde bir mutasyon içeren otozomal dominant bir hastalıktır. Bozukluk, hem bazal hücreli karsinomların hem de medulloblastomların gelişimi ile karakterizedir. Diğer klinik bulgular arasında odontojenik keratosistler, anormal yüz görünömleri, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve kaburga, omurlar ve diğer iskelet anomalileri bulunur (2).

Cowden Sendromu

Cowden sendromu (CS) ektodermal, mezodermal ve endodermal kaynaklı çoklu hamartomlarla karakterize klinik olarak kompleks bir hastalıktır (31). CS, günümüzde benign ve malign transformasyon gelişme riski yüksek olan, değişken, otozomal dominant kalıtsal kansere duyarlı bir sendrom olarak kabul edilmektedir (31–33).

1997 yılında, CS onuncu kromozomun 10q23.31 üzerinde bulunan *Fosfataz ve Homolog Tensin (PTEN)* genin kromozom üzerindeki mutasyonlara bağlanmışır (34-

36). CS'nun 200.000 kişiden birinin etkileneceği tahmin edilmektedir (37). Bununla birlikte, altta yatan PTEN gen mutasyonunun tanımlanmasından önce CS insidansının 1:1,000,000 olduğu tahmin edildi (38). CS'deki mutasyonların yaklaşık üçte ikisi PTEN geninin 5, 7 ve 8 ekzonlarında meydana gelir. PTEN fosfataz çekirdek motifini kodlayan ekson 5, PTEN geninin sadece % 20'sini içerir. Bu domaine aynı zamanda CS'deki tanımlanmış mutasyonların yaklaşık % 40'ı ile ilişkilidir (39). Ayrıca, *PTEN*, *PI3K-Akt-mTOR* yolunu negatif olarak düzenleyen bir çift fosfataz proteinini kodlar. PTEN'in tümör baskılayıcı gen olarak önemi göz önüne alındığında, PTEN'in tümör baskılayıcı gen olarak önemi dikkate alındığında, *PTEN*'in germ line mutasyonlar, Cowden sendromu dahil olmak üzere en az dört farklı otozomal dominant sendromla bağlantılı olmuştur; Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu, Proteus ve Proteus benzeri sendrom. Ek olarak, PTEN mutasyonları beyin, meme, kolon, tiroid ve endometriyum gibi sporadik insan kanserlerinde de bulunmuştur (40). Özellikle menenjiom ile birlikteliği vardır.

Daha önceki tümörü nedeniyle kranial radyoterapi almış çocuklarda 2-24 yıl sonra ikincil MSS tümörü geliştiği bildirilmiştir. Son yıllarda, akut lenfoblastik lösemi veya intrakranial embolizasyon için kranial ışınlama sonrası beyin tümörleri bildirilmiştir(41,42). Beyin tümörleri, diğer kanserlerle birlikte veya tedavilerinin bir sonucu olarak görülebilir. Prenatal dönemde radyasyona maruz kalmanın, çocukluk çağında görülen MSS tümörleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Son olarak, beyin tümörleri, özellikle yüksek dereceli astrositomlar veya menenjiomlar, daha önce MSS'ne RT alan özellikle iyonize radyasyona artmış duyarlılığı olan kalıtsal kanser sendromlarına sahip çocukluk çağı kanser hastalarında ortaya çıkabilir. Örneğin, retinoblastoma, NF-1 ve optik glioma, Li Fraumeni sendromu veya nevoid bazal hücreli karsinom sendromu olan hastalar, radyasyonla ilişkili kanserlerin gelişmesi için önemli risk altındadır, bunların çoğu, radyasyon alanının yeri nedeniyle MSS tümörleridir (43). Organ transplantasyonu olup immüniteyi baskılayıcı tedavi alan kişilerde MSS tümörleri için artmış risk vardır. Benzer şekilde primer immün yetmezliklerden Wiskott-Aldrich sendromu ve Ataksi-telenjiyektazi, MSS tümörleri ile ilişkilidir. Diyet dahil çevresel risklerin çocukluk çağı beyin tümörlerinin ortaya çıkması üzerine etkisi, kesin kanıt bulunamadan sayısız araştırmacı tarafından araştırılmıştır (44).

Yanlış Eşleme Onarımı (Mismatch Repair)(MMR)

Yanlış eşleme onarımisendromu, dört mismatch repair (MMR) geninden [*MutL Homolog 1 (MLH1)*, *MutS Homolog 2 (MSH2)*, *MutS Homolog 6 (MSH6)* veya *Postmeiotic Segregation Increased 2 (PMS2)*] birinde biallelik germline mutasyonlarından kaynaklanan çocukluk çağı kalıtsal kanser yatkınlığı sendromudur. Bebeklik veya genç erişkinlikte milyonda 1 oranda görülür. Tümör spektrumu geniş olup özellikle hematolojik, beyin ve intestinal sistem ile ilgilidir (45).

MMR genlerinde *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ve *PMS2*'de bulunan heterozigoz (monoallelik) germline mutasyonları, öncelikle kolorektal ve endometriyal kanserlere yatkınlık sağlayan, aynı zamanda da ince bağırsak, idrar yolu, mide, overler, beyin gibi diğer organların kanserlerine de neden olan otozomal dominant Lynch sendromuna (LS) neden olur (46,47).

146 MMR tanısı alan 78 MMR hastasında toplam 81 beyin/MSS tümörü tanımlandı. Tümörlerden en büyük grubu yüksek dereceli gliomalar (58 tümör) oluşturmaktaydı. Bunların 34'ü glioblastom (ayrıca ikisi gliomatoz serebri içeren), 8 anaplastik astrositom, 6 oligodendroglioma ve 2 gliosarkom idi. Yüksek dereceli olduklarını varsayılan aynı zamanda dört belirtilmemiş glioma, üç belirtilmemiş astrositom ve bir fibril astrositom Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) derece II, yüksek dereceli glioma grubuna dahil edildi. İntrakraniyal embriyonel tümörler daha az sıklıkta bulundu. Sekiz hastada MSS primitif nöroektodermal tümör, yedi hastada medulloblastom gelişti (45).

Pediyatrik ve genç erişkin kanserli bir hastada erken ve kesin bir MMR tanısı çeşitli nedenlerle istenmektedir. (1) İlk malignitelerinde sağ kalan ya da premalignitesi çıkarılmış olan MMR hastaları, ikinci sıklıkla farklı bir malignite gelişme riski taşımaktadır. Prognozu iyileştirmek için süreyans, en azından Avrupa konsorsiyumu tarafından önerilen şekilde bağırsak kanseri ve beyin tümörleri için önerilmelidir (48). (2) Şu anda, MMR hastaları için optimal tedavi hakkında bilgi bulunmamaktadır. Ancak, yapısal olarak bozulmuş mutasyon onarımı nedeniyle, bazı kemoterapötik ajanların muhtemel olarak azaltılmış etkinliği ve artırılmış sitotoksitesine dikkat edilmelidir (49,50). MMR eksikliği olan hücreler temozolomid gibi O⁶ metilatörlerine derinden dirençli olduklarından, bu ilaçla tedavi edilen MMR hastalarında tedavi başarısızlığı

riski artabilir. Ayrıca, bu ilaçlar, tamir edilmemiş mutasyonların oranını hızlandırarak ikinci primer tümör riskini artırabilir (51,52). (3) Bir MMR hastasının kardeşleri aynı genotipi miras alma riskinin % 25'ine sahiptir ve dolayısıyla çocukluk çağı kanseri için eşit derecede yüksek bir risk taşır. (4) MMR hastalarının ebeveynleri ve kardeşlerinin % 50'sinin yanı sıra diğer daha uzak ilişkili aile üyeleri de MMR mutasyonları için heterozigottur ve bu nedenle yetişkinlikte LS ile ilişkili tümörler için yüksek risk taşır (45).

2.4. HİSTOLOJİ

İnsan sinir sistemi insan vücudunun en karmaşık yapısıdır ve 100 milyondan fazla sinir hücresinin (nöron) oluşturduğu bir iletişim ağından kuruludur. Sinir dokusu, bütünleşik bir iletişim ağı halinde vücuda dağılmıştır. Anatomik olarak sinir sistemi, beyin ve omurilikten oluşan MSS ile sinir lifleri ve küçük sinir hücre kümeleri olan sinir gangliyonlarından oluşan çevresel sinir sistemine ayrılır (53).

Yapısal olarak sinir dokusu 2 hücre tipi içerir: uzun sinir lifleri içeren nöronlar ile nöronları koruyan ve destekleyen, nöron etkinliğine katılan nöron beslenmesi ve MSS'nin savunmasını sağlayan nöroglialardır (53).

Nöronların çoğu 3 bölümden oluşur: (a) Dendritler, uyarıyı çevreden, duyu epitelyum hücrelerinden diğer nöronlardan almak üzere özelleşmiş çok sayıda uzantılardır. (b) Hücre gövdesi ya da perikaryon, tüm hücrenin beslenmeyle ilgili merkezidir ve uyarıyı alır. (c) Akson ise tek bir uzantıdır, sinir uyarısını diğer hücelere (sinir hücresi, kas ve bez hücreleri) yaymak ve iletmek üzere özelleşmiştir (53).

Glial hücrelerden oligodendrositler MSS'deki nöronların elektriksel yalıtımını sağlayan miyelin kılıfı yaparlar. Bir diğer glial hücre; Schwann hücreleri oligodendrositlerle aynı işleve sahiptir, ancak çevresel sinir sistemindeki aksonların etrafında yer alırlar. Bir Schwann hücresi bir aksonun çevresinde miyelin oluşturur, oysa oligodendrositlerin birden fazla nöron ve bunların uzantıları etrafında kılıf oluşturacak şekilde dallar verme yeteneği bulunmaktadır (53).

Diğer glial hücrelerden 'astrositler' ise çok sayıda uzantıları nedeniyle yıldız şeklinde izlenen hücrelerdir. Astrositler nöronları kılcal kan damarlarına ve pia matere bağlar.

Astrositler, destekleme işlevine ek olarak nöronların iyonik ve kimyasal ortamını kontrol eder. Ayrıca MSS hasar gördüğünde astrositler çoğalarak hücreyel yara iyileşme dokusu oluşturular (53).

Glial hücrelerden 'ependimal hücreler' ise beyin ventriküllerini ve omurilik orta kanalını döşeyen alçak prizmatik epitelyum hücreleridir. Bazı yerlerde ependim hücreleri beyin omurilik sıvısının hareketini kolaylaştıracak olan titretilere sahiptir (53).

Mikroglia hücreleri ise uzun, küçük hücrelerdir. Rutin hematoksil-e-eozin (HE) preparatlarında, diğler glial hücrelerinin küre şeklindeki çekirdeklerinin aksine yoğun ve uzun şekilli çekirdekleriyle tanınabilirler. Mikroglia, sinir dokusunda tek çekirdekli fagositik sistem kapsamına giren fagositik hücrelerdir ve kemik iliğindeki öncül hücrelerden köken alırlar (53).

MSS beyin, beyincik ve omurilikten ibarettir. Gerçek anlamda bağ dokusu bulunmaz ve bu nedenle göreceli olarak yumuşak ve pelte kıvamında bir organdır. Kesit alındığında beyin, beyincik ve omurilikte beyaz (ak madde) ve gri (gri madde) bölgeler görülür. Bu farklılığı, miyelinin MSS'deki dağılımının farklı olması yaratır. Ak maddenin ana bileşeni miyelinli aksonlar ve miyelin yapan oligodendrositlerdir. Ak maddede nöron hücre gövdesi bulunmaz (53).

Gri madde de nöron hücre gövdeleri, dendritler ve aksonlarla, glia hücrelerinin başlangıç bölümündeki myelinsiz kısımları bulunur. Burası sinapsların oluşturulduğı bölgedir. Gri madde beyinin ve beyinciğın yüzeyinde belirgin olup, beyin ve beyincik korteksini oluştururken beyaz madde daha merkezi bölgelerde bulunur (53).

Meninksler beyin zarı olarak bilinen bağ dokusundan oluşan zarlardır ve en dış tabakadan başlamak üzere meninksler dura mater, araknoid ve pia mater şeklinde tabakalaşır. Araknoid ve pia mater birbirine bitişiktir ve genelde pia-araknoid adı verilen tek bir zar olarak kabul edilir (53).

Kan beyin bariyeri antibiyotikler, kimyasal ve bakteriyel zehirli maddeler gibi kimi maddelerin kandan sinir dokusuna geçmesini önleyen işlevsel bir barikat oluşturur. Kan

beyin engelini sinir dokusundaki kılcal kan damarlarında görülen bir özellik olan azalmış geçirgenlik oluşturur (53).

Koroid pleksus ventriküllerin iç kısmına sokulan pia materin, genişlemiş pencerelere sahip kılcal kan damarlarından zengin girintili çıkıntılı katmanlarından oluşur. Üçüncü ve dördüncü ventriküllerin tavanında ve yan ventrikül duvarlarının bir bölümünde bulunur. Koroid pleksus pia materin gevşek bağ dokusundan oluşur, tek katlı kübik ya da alçak prizmatik epitelle örtülüdür. Koroid pleksusun ana işlevi beyin omurilik sıvısını yapmaktır. MSS metabolizmasında da önemlidir ve mekanik darbelere karşı koruyucu bir araç olarak iş görür (53).

2.5. PATOLOJİ

Çocukluk çağı glial veya glial dışı beyin tümörleri, hem yerleşim yeri hemde biyolojik davranış açısından erişkin MSS tümörlerinden farklı özellikler göstermektedir. Çocukluk çağında MSS tümörlerinin büyük çoğunluğu nöroepitelyal hücreler veya bu hücrelerin primitif formundan köken almasına rağmen, erişkin tümörleri glial hücrelerin yanı sıra beyin zarı kaynaklı tümörler (meningiom), beyne komşu dokulardan kaynaklanan tümörler (örnek hipofiz adenomu) ve metastatik tümörler gibi farklı farklı hücrelerden de köken alır (54-57).

Lokalizasyon açısından çocukluk çağı ve erişkin tümörleri arasında belirgin fark bulunmaktadır. Erişkin tümörlerinin çoğunluğunu supratentoriyal tümörler oluştururken çocukluk çağında izlenen tümörlerin büyük çoğunluğu posterior fossa lokalizasyonludur (54-57). Beyin sapından kaynaklanan glial tümörler çocukluk çağında erişkinlere oranla daha sıktır (58).

Pediyatrik beyin tümörlerinin patolojik derecelendirilmesinde (histopatolojik grade) kriterler erişkin tümörler ile hemen hemen aynıdır. Aşağıdaki Tablo 3’de DSÖ MSS Tümörleri derecelendirilmesi verilmektedir (54,57).

Tablo 3: 2007 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Astrositik tümörler	Derece -I	Derece -II	Derece - III	Derece - IV
Pilositik astrositom	☐			
Pilomiksoid astrositom		☐		
Subependimal dev hücreli astrositom	☐			
Pleomorfik ksantoastrositom		☐		
Diffüz astrositom		☐		
Anaplastik astrositom			☐	
Glioblastom				☐
Oligodendrogial tümörler				
Oligodendrogliom		☐		
Anaplastik oligodendrogliom			☐	
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 gangliositomu/Lhermitte Ducols	☐			

Desmoplastik infantil astrositom/Gangliogliom	☐			
Disempriyoblastik nöroepitelial tümör	☐			
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				☐
MSS'nin primitif nöroektodermal tümörü				☐
Atipik teratoid/rabdoid tümör				☐
Kranial ve paraspinal sinirlerin tümörleri				
Schwannom	☐			
Nörofibrom	☐			
Perinörom	☐	☐	☐	
Malign periferik sinir kılıfı tümörü		☐	☐	☐
Meningial tümörler				
Meningiom	☐			
Atipik meningiom		☐		

Anaplastik/malign meningiom	☐
Hemangioperisitom	☐
Anaplastik hemangioperisitom	☐
Hemangioblastom	☐
Sellar bölgenin tümörleri	
Kraniofaringiom	☐
Nörohipofizin granüler hücreli tümörü	☐
Pituisitom	☐
Adenohipofizin işçi 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	

Tablo 4: 2016 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

2016 Histopatoloji- DSÖ sınıflamasına göre Tümör Tipi	
Diffüz Astrositik ve Oligodendrogliyal Tümörler	
Diffüz astrositom, <i>IDH</i> - mutant Derece II	Diffüz orta hat gliom, <i>H3K27M</i> -mutant Derece IV
Gemistositik astrositom, <i>IDH</i> -mutant	
Diffüz astrositom, <i>IDH</i> - mutant olmayan	Oligodendroglioma, <i>IDH</i> -mutant ve <i>1p/19 q</i> – kayıplı Derece II
Diffüz astrositom, NOS	Oligodendroglioma, NOS
Anaplastik astrositom, <i>IDH</i> - mutant Derece III	Anaplastik oligodendroglioma, <i>IDH</i> -mutant ve <i>1p/19q</i> kayıplı Derece III
Anaplastik astrositom, <i>IDH</i> - mutant olmayan	Anaplastik oligodendroglioma, tanımlanmamış
Anaplastik astrositom, tanımlanmamış	Oligoastrositoma, tanımlanmamış
Glioblastoma, <i>IDH</i> -mutant olmayan Derece IV	Anaplastik oligoastrositoma, tanımlanmamış
Giant cell glioblastoma	
Gliosarkoma	
Epiteloid glioblastoma	
Glioblastoma, <i>IDH</i> -mutant Derece IV	
Glioblastoma, tanımlanmamış	
Diğer Astrositik Tümörler	
Pilositik astrositom Derece I	Pleomeorfik ksantoastrositom Derece II
Pilomiksoid astrositom	
Subependimal dev hücreli astrositom Derece I	Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom Derece III
Ependimal Tümörler	
Subependimom Derece I	Ependimom- <i>RELA</i> füzyon + Derece II/III
Mixopapiller ependimoma Derece I	Anaplastik ependimom Derece III
Ependimom Derece II	
Papiller ependimom	
Clear cell ependimom	
Tanisitik ependimom	
Diğer Gliomalar	
Anjiosentrik gliom Derece I	Astroblastoma
3. ventrikül Koroid glioma Derece II	
Koroid pleksus Tümörleri	
Koroid pleksus papilloma Derece I	Koroid pleksus karsinoma Derece III
Atipik koroid pleksus papilloma Derece II	

Nöronal ve mix nöro-glial Tümörler

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör Derece I

Rozet oluşturan glionöronal tümör Derece I

Gangliositom Derece I

Diffüz leptomeningeal glionöronal tümör

Gangliogliom Derece I

Merkezi nörositoma Derece II

Anaplastik Gangliogliom Derece III

Extraventriküler nörositoma Derece II

Serebellar Displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos) Derece I

Serebellar liponörositoma Derece II

Desmoplastik infantil astrositom ve Gangliogliom Derece I

Paranganglioma

Papiller glionöronal tümör

Pineal Bölge Tümörleri

Pineositoma Derece I

Pineoblastoma Derece IV

Orta diferasyon gösteren pineal parankimal tümör Derece II/III

Pineal bölgenin papiller tümörü Derece II/III

Embriyonal Tümörler

Medulloblastom-genetik tanımlanmış Derece IV

Medulloblastom-*WNT* aktif

Çok katmanlı rozetli embriyonal tümör, *C19MC*-altered Derece IV

Medulloblastom-*SHH* aktif ve *TP53* mutant
Medulloblastom-*SHH* aktif ve *TP53* wild tip

Çok katmanlı rozetli embriyonal tümör, NOS
Medulloepitelyoma Derece IV

Medulloblastom-non *WNT*, non *SHH*
Medulloblastom, grup 3
Medulloblastom, grup 4

MSS nöroblastoma

Medulloblastom-histolojik tanımlanmış Derece IV

MSS ganglionöroblastoma

Medulloblastom, Klasik
Medulloblastom, Desmoplastik/Nodüler
Medulloblastom, Yaygın nodulariteli

MSS embriyonal tümör, NOS Derece IV
Atipik teratoid/rabdoid tümör Derece IV
MSS rabdoid özellikli embriyonal tümör Derece IV

Medulloblastom, Büyük hücreli/Anaplastik

Medulloblastom, NOS

Kranial ve Paraspinal sinir Tümörleri

Schwannom Derece I

Perinöriom Derece I

Selüler schwannom

Pleksiform schwannom

Nörofibrom Derece I

Malign periferik sinir kılıf tümörü Derece II/III/IV

Meningiomlar

Meningiom Derece I

Anaplastik (malign) meningiom Derece III

Atipik meningiom Derece II

Mezenkimal-nonmeningiotelyal tümörler

Solid fibröz tümör /hemanjioperisitoma Derece I/II/III

Hemanjioblastom Derece I

Sellar Bölge Tümörleri

Kraniofaringiom Derece I

Pituisitoma Derece I

Granüler hücreli tümör Derece I

İğsi hücreli onkositoma Derece I

2016 Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan yeni sınıflamada majör değişiklikler Diffuz gliomlarda, medulloblastomda, embriyonal tümörlerde yapılmıştır. 2007 DSÖ sınıflandırmasında PNET kötü prognozlu birçok tümörün ortak isimlendirmesi iken 2016 yeni sınıflamada DNET isimlendirmesi tümü ile sınıflamadan çıkarıldı. Medulloblastomun hem histolojik hem de genetik olarak sınıflandırılması beraber verilmiştir. Ependimomlara yeni bir genetiği belirlenmiş Ependimom-RELA füzyon pozitif isimli tümör eklenmiştir. Bazı tümör tipleri yeni sınıflamada çıkarılmıştır. Örnek olarak protoplazmik, fibriler astrositom gibi verilebilir.

2.6.KLİNİK BULGULAR

Çocukluk çağı beyin tümörü tanısı için tek bir klinik bulgu patognomonik değildir. Belirtiler ve semptomlar, beyne ve/veya omuriliğe tümör infiltrasyonunun doğrudan bir sonucu veya ortaya çıkan artmış kafa içi basıncı ile beyin omurilik sıvısı (BOS) akışının tıkanmasının bir sonucu olabilir (59).

Beyin tümürlü çocuklarda yakınma ve bulgular hastanın yaşına, motor ve mental gelişim düzeyine, tümörün yerleşim yerine ve tipine bağlı olarak farklılık göstermektedir (7). Beyin tümürlü süt çocuklarında sık görülen bulgular; huzursuzluk,

irritabilite, beslenme bozukluğu, gelişme geriliği, gelişim basamaklarında duraklama veya gerileme, makrosefali ve sütürlerde ayrılmalıdır (7).

Kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) bulguları kranial sütürlerin açık olması nedeniyle daha geç ortaya çıkmaktadır ve bulgular daha hafif seyretmektedir (7). Kusma ve huzursuzluk gibi yakınmalar süt çocuğu yaş grubunda ishal, üriner enfeksiyon veya beslenme problemleri ile karıştırılabileceği için tanı gecikebilir (7). Normal kalori alımı olmasına rağmen kilo artışı olmayan, malnütre görünümü ile uyumsuz canlı ve mutlu görünümlü bebeklerde ‘‘diensefalik sendrom‘‘ akla getirilmelidir (7). Daha büyük çocuklar okul derslerinde başarısızlık, yazıda bozulma, yorgunluk, baş ağrısı, kişilik veya davranış değişikliği, mental durum değişiklikleri bulguları ile başvurabilirler (7).

Derin orta hat yapıları veya infratentoriyal bölge tümörlerinde sıklıkla baş ağrısı, bulantı kusma gibi KİBAS bulguları gözlenir, papil ödem eşlik edebilir (7). İnfratentoriyal tümörlerde trunkal ataksi, denge ve koordinasyon bozuklukları ile birlikte nistagmus ve diplopi gözlenebilir (7).

Beyin sapı tümörlerinde klasik olarak bakış paralizisi birçok kranial sinir paralizileri ile birlikte hemiparezi, klonus ve hiperrefleksi gibi üst motor nöronu ilgilendiren paraliziler görülmektedir (7).

Supratentoriyal tümörler sıklıkla lateralize edici nörolojik defisitlere sebep olur (7). Fokal motor veya duyu kayıplar, fokal nöbetler, konuşma bozukluğu görülebilir. Bir vücut yarısını veya elini az kullanan bebekler supratentorial tümör açısından değerlendirilmelidir (7).

Optik yolların tümörlerinde okülomotor bozukluklar görme keskinliğinde azalma, görme alanında kayıp afferent pupil refleksinde bozukluk sonucu Marcus Gunn pupili veya nistagmus gözlenebilir. Suprasellar bölge tümörlerinde obezite, büyüme geriliği, hipotiroidi, diyabetes insipitus, galaktore, puberte prekoks veya gecikmiş puberte gibi nöroendokrin bulgularla karşımıza gelebilir. Bu bulguları sıklıkla optik kiazmaya bası sonucu nörooftalmolojik semptomlar izler (7).

Pineal bölge tümörlerinde Parinaud sendromu gözlenebilir. Yukarı bakış kısıtlılığı, ışığa reaksiyon verebilip akomodasyon cevabı veremeyen pupiller, göz kapağı retraksiyonu,

konverjans veya retraksiyon sırasında nistagmus Parinaud sendromunun bulgularıdır (7) .

Tablo 5: Çocukluk Çağı Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri ile ilişkili Belirti ve Bulgular (60,61)

<4 yaş altı çocuklar	Tüm çocuklar
Makrosefali % 41	Baş ağrısı % 33
Bulantı ve kusma % 30	Bulantı ve kusma % 32
İrritabilite % 24	Anormal yürüyüş ve koordinasyon % 27
Letarji % 21	Nöbet % 13
Anormal yürüyüş ve koordinasyon % 19	Papil ödem % 13
Kilo kaybı/büyüme gecikmesi % 14	KİBAS'a bağlı nonspesifik semptomlar % 10
Fontanel bombeliği % 13	Şaşılık % 7
Nöbet % 10	Davranış bozukluğu/okul başarısızlığı %7
Papil ödem % 10	Makrosefali % 7
Baş ağrısı % 10	Letarji/bitkinlik % 6
Nonspesifik fokal nörolojik semptomlar % 10	Anormal göz hareketleri %6
KİBAS'a bağlı nonspesifik semptomlar % 9	Hemipleji % 6
Fokal motor güçsüzlük % 7	Bilinç değişikliği % 5
Baş eğmesi % 7	Kilo kaybı % 5
Bilinç değişikliği % 7	Nonspesifik görme bozuklukları % 5
Şaşılık % 6	
Anormal göz hareketleri % 6	
Gelişme geriliği % 5	
Hemipleji	

Çocukluk çağı MSS tümörlerinde yaygın görülen bazı belirti ve semptomlar:

1.Baş ağrısı: İstatistiksel olarak başağrısı semptomu olan hastalarda beyin tümörü insidansı yüksek olmamakla birlikte beyin tümörleri hidrosefali nedeniyle ya da meninks ve kafatası gibi dokulara bası yaparak bu semptoma yol açabilirler. Yeni bir inatçı baş ağrısı ile başvuran herhangi bir çocukta beyin tümörü akla getirilmelidir. 4 haftadan uzun süren sürekli veya tekrarlayan bir baş ağrısı kalıcı olarak kabul edilmelidir. (a) Beyin tümörü baş ağrısı, günün veya gecenin herhangi bir saatinde ortaya çıkabilir. (b) 4 yaşından küçük veya iletişim güçlüğü çeken çocuklar genelde baş ağrısını tarif edemezler; davranışları, örneğin, başını tutması baş ağrısı semptomu olabilir. (c) Bilinen bir migren veya gerilim tipi baş ağrısı olan bir çocukta, baş ağrısının yapısındaki değişiklik yeniden değerlendirme ve tanıyı gözden geçirmeyi gerektirir (62). Çocukluk çağı MSS tümörlerinde baş ağrısı sık rastlanan bir semptomdur ve beyin tümörlü çocukların yaklaşık üçte birinde gözlenir. Aşağıda bahsedilen durumlardan herhangi birinin olması durumunda MSS görüntülemesi (en fazla 4 hafta içinde) yapılmalıdır. (a) Çocuğu uykudan uyandıran kalıcı baş ağrıları, (b) Uyanmada ortaya çıkan kalıcı baş ağrıları, (c) 4 yaşından küçük bir çocukta herhangi bir zamanda meydana gelen kalıcı bir baş ağrısı ve (d) Baş ağrısı ile oluşan kafa karışıklığı veya oryantasyon bozukluğu (62). Baş ağrısı şikayeti ile başvuran çocuklarda MSS tümörü düşündürebilecek başka bulgu/belirti saptanması açısından tam bir öykü ve fizik muayene ile değerlendirmek önemlidir. Beyin tümörlerinden dolayı olan baş ağrıları, gerginlik tipi baş ağrılarından veya migrenlerden farklı özelliklere sahip olabilir. Tümörü olan çocuklar yattığında, kafa içi basınç artar, bu da geceleri onları uyandırır ya da sabahları baş ağrısı ile uyanmaya neden olabilir. Baş ağrısı olduğu zaman ise, kusma ile birlikte ağrının hafifletilmesi olabilir. Bu tür hastalar dik durduktan sonra, baş ağrısı gün boyunca azalabilir. Aslında, baş ağrısından 6 ay sonra, çocukların yaklaşık % 100'ünde papil ödem, şaşılık, ataksi veya zayıflık gibi nörolojik belirtiler vardır (59).

2.Bulantı ve kusma: Sürekli mide bulantısı ve/veya kusması olan bir çocuk için MSS nedenleri de dahil olmak üzere altta yatan nedenlerin değerlendirilmesi açısından bir uzmanın erkenden değerlendirmesi gereklidir. (2 haftadan fazla süren bulantı ve/veya kusma kalıcı olarak kabul edilmelidir.) Aşağıda bahsedilen durumda hastadan MSS görüntülemesi (en fazla 4 hafta içinde) yapılması gereklidir. (a) Uyanırken sürekli kusma (sabah veya gündüz uykudan). İnatçı mide bulantısı ve kusma (korozyona neden olan ilaç alımı yoksa) örneğin ateş, ishal, benzer semptom veren hastalıklar veya

enfeksiyonlar (gastroenterit, pilor stenozu, gastroözofageal reflü, viral gastrit) nedeniyle MSS tümörü olan hastalar geç tanı alabilmektedir (62).

3.Epilepsi: Nöbetler, hastaların % 13'ünde ortaya çıkan pediatrik beyin tümörlerinin en sık görülen semptomlarından biridir (60). Nöbetler, uzun dönem epilepsi ile ilişkili tümörler olarak adlandırılan bazı tümör tiplerinde daha sık görülür; disembriyoplastik nöroepitelyal tümörler, gangliogliomalar ve oligodendrogliomalar (63). Tipik olarak, uzun dönem epilepsi ile ilişkili tümörler nispeten düşük mortalite ile ilişkili düşük dereceli supratentoryal tümörlerdir (63). Nöbetlerle ilişkili uzun dönem epilepsi ile ilişkili tümörlerden olmayan beyin tümörleri nispeten daha küçük bir oranı vardır (64). Tipik olarak, uzun dönem epilepsi ile ilişkili tümörler nispeten düşük mortalite ile ilişkili düşük dereceli supratentoryal tümörlerdir (63).

4.Papil ödem: Papil ödem KİBAS'a bağlı gelişen optik disk'te şişme anlamına gelmektedir. Beyin tümörü olan çocukların %10-15'inde görülen bir fizik muayene bulgusudur ve posterior fossa tümörlerinde daha sık görülmektedir (60).

5.Ataksi: Özellikle posterior fossa tümörlerinde görülmektedir. Serebellar pilositik astrositomalar sıklıkla önce belirsiz semptomlar ile gider ve daha sonra uzun süreli ataksi gelişir, genellikle 18 aylık bir süre ile ortaya çıkar (59).

6.Endokrinopatiler: Kariofaringioma gibi kiazmatik/hipotalamik tümör tanısı alan çocuklarda endokrinolojik bozukluklar (örneğin; büyüme geriliği, diabetes insipidus, puberte prekoks ve obezite) görülebilir (65). Nadir görülen serebellar hemanjiyoblastomda, ekstrapedüller hematopoezise ikincil olarak yüksek bir hemoglobin seviyesi görülebilir (59).

2.7.TANI

Beyin tümöründen şüphelenilen hastalarda değerlendirme mümkün olan en kısa sürede yapılmalıdır. Ayrıntılı öykü ve oftalmolojik muayene dahil, tam nörolojik ve sistemik muayenenin ardından istenecek radyolojik tetkik MRG olmalıdır. Beyin ve spinal kord görüntülemesinde MRG'nin BT'ye üstünlüğü vardır. Optik yollar, hipotalamus, suprasellar bölge ve hipofizi içeren derin orta hat tümörlerinde endokrin değerlendirme ayrıntılı görme muayenesi (görme keskinliği, görme alanı) yapılmalıdır. Suprasellar ve

pineal bölgelerde germ hücreli tümörler sık görüldüğünden serumda ve BOS'da alfa-fetoprotein (AFP) ve beta-koriyonik gonadotropin (b-HCG) bakılması tanıya yardımcıdır. Leptomeningeal metastaz ihtimali yüksek olan medulloblastom, supratentoriyal PNET, ependimom ve germ hücreli tümörlerde BOS sitolojik incelemesi gereklidir. Ancak hidrosefali veya şift olan hastalarda lomber ponksiyon kontrendikedir, bu hastalarda BOS incelemesi ventriküloperitoneal şant takıldıktan sonra veya cerrahi rezeksiyon yapıldıktan sonra BOS incelemesi yapılmalıdır (7).

Beyin tümörlerinde kullanılabilecek tanı yöntemleri:

İntrakraniyal bir kitle saptandığında bu kitlenin intraaksiyal (intraparankimal) veya ekstraaksiyal (ekstraparankimal-meningeal, dural, epidural, koroid pleksus veya subaraknoid mesafeden köken alan) olduğunun belirlenmesi önemlidir. Ekstraaksiyel kitlelerdeki kesitsel görüntüleme bulguları şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Lezyon ile beyin parankimi arasında BOS vardır,
- 2- Serebral yüzeyel vasküler yapılar kemik ve duradan uzaklaşacak şekilde deplese edilirler,
- 3- Gri-ak madde bileşkesinde içeri doğru distorsiyon görülür,
- 4- Kitle komşuluğunda subaraknoid mesafede genişleme görülür,
- 5- Kitlenin üzerini iç taraftan örten hipointens dura ayırte dlebilir,
- 6- Lokal kemik değişiklikleri, hiperostoz ya da foramen-kanallarda genişlemeler izlenebilir (26).

Kafa içi kitlelerin bu şekilde ayrımının dışında daha önce de belirtildiği gibi infratentoriyal/supra-tentoriyal lokalizasyonu, sellar-parasellar yerleşim göstermesi, pineal lokalizasyonda ya da intraventriküler yerleşiminin tanımlanması gibi veriler, klinik bulgular ve hastanın yaşı gibi bilgiler ile birleştirildiğinde modern radyolojik yöntemler ışığında doğru ya da doğruya en yakın tanıyı vermek büyük olasılıkla mümkün olmaktadır (26).

Klinik uygulamaya girdiğinden beri, MRG pediatrik beyin ve omurilik tümörleri için tercih edilen tanı aracı olarak BT' nin yerini almıştır.

MRG'nin avantajları, hastayı hareket ettirmeye gerek kalmadan birden fazla düzlemde görüntüleme kolaylığı, radyasyona maruz kalmadan görüntüleme ve gelişmiş anatomik detayın yanı sıra üstün çözünürlüktür. Bununla birlikte, beyin tümörü olan çocukların klinik prezentasyonları en sık olarak artmış BT ile ilk değerlendirmeye yol açmaktadır. Rutin MRG sekansları gadolinyumdan önce ve sonra T1 ağırlıklı görüntülemeyi, T2 ağırlıklı ve Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) görüntülemeyi içerir (59). MRG'nin yüksek kontrast rezolüsyonu özelliği ile lezyonların saptanmasını, kistik-nekrotik ya da hemorajik komponentinin ortaya konulmasını ve sayısının doğru olarak belirlenmesini kolaylaştırmaktadır. MRG'nin üstün olduğu ikinci özelliği multiplanar görüntüleme yeteneği sayesinde tümörün iç yapısının ve çevre doku ile ilişkisinin net bir şekilde ortaya konabilmesi ve bunun sonucunda da uygun tedavinin planlamasını sağlayabilmesidir (26).

BT'de posterior fossayı saran kalın kemik yapıların oluşturduğu artefaktlar bu lokalizasyondaki tümörleri gizleyebilirken MRG'de lezyonla artefaktsız olarak saptanabilmektedir. MRG'de kullanılan intravenöz paramanyetik kontrast madde sayesinde kitle sınırlarının ve boyutunun net olarak ortaya konması, kistik-nekrotik alanlar ile solid bölümlerin ayrımı, kistik bir kitle içerisinde mural nodülün gösterilmesi, çevresinde belirgin ödem oluşturmayacak kadar milimetrik kitlelerin saptanması, multiplisitenin gösterilmesi, lezyonların meninks ile ilişkisi, varsa leptomeningeal veya subependimal tümör disseminasyonunun gösterilmesi, postoperatif olgularda tümör rezidü-nüksünün ortaya konabilmesi ve daha önce kontrast tutmayan bir gliomda takip MRG'de kontrast tutulumun görülmesi sonucu malign transformasyon yorumu yapılabilmesi mümkün olabilmektedir (26). Öte yandan BT'nin de kalsifikasyonları göstermesi, tümör içi erken dönem hemorajinin saptanması ve kitleye komşu kortikal kemikte erozyon veya hiperostoz gibi değişiklikleri göstermesi gibi bir takım avantajları mevcuttur ve bu yönden kranial MRG'lerin BT tetkikleri ile birlikte değerlendirilmesi lezyonların karakterizasyonunda ve doğru tanı olasılığının artırılmasında önemlidir.

Özellikle teknolojik gelişmeler sayesinde MRG görüntüleme metodları Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG), Perfüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (PAG), MR

Spektroskopi (MRS) ve fonksiyonel MRG (fMRG) diğer MSS lezyonları yanı sıra tümörlerin tanısında, evrelemesinde, tedavi takibinde, tümör tipinin tayininde ve rezeksiyon sınırının belirlenmesinde önemli olan tümöre komşu kortikal aktivasyon alanlarının saptanmasında yardımcı yöntemler olarak gittikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır (26). DAG ile epidermoid-araknoid kist ayırımını yapmak mümkündür. Ayrıca RT gören yüksek gradeli glial tümörlü olgularda tümör nüksü ile radyasyon nekrozunu ayırmada DAG'ın oldukça yararlı olduğu bildirilmiştir. DAG'ın tanıda büyük kolaylık sağladığı bir diğer klinik durum ise kistik nekrotik tümör ile abse ayırımını yapabilmesidir (26). Zitouni ve ark'nın(66) çalışmasında juvenil pilositik astrositom, ependimoma ve medulloblastom histopatolojik tanısı alan pediatrik hastalarda preoperatif DAG'de diffusion coefficient values (ADC) bakıldı. Juvenil pilositik astrositom, ependymoma ve medulloblastom için ortalama ADC oranları sırasıyla $1,95 \pm 0,30$, $1,50 \pm 0,20$ ve $1,02 \pm 0,30$ idi. ADC değerleri ile tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon elde edildi ($p < 0,05$). Astrositom, % 85,7 duyarlılık ve % 90'lık bir spesifikle ADC oranı $\geq 1,7$ kullanılarak ve % 90,7'lik bir duyarlılıkla ependimomadan ayırt edildi ve medulloblastom, % 100'lük bir duyarlılık ve % 88,89'luk bir ADC oranı $\leq 1,18$ kullanılarak yapılan ependimomadan ayırt edildiği bildirildi.

Bir diğer görüntüleme yöntemi proton MRS ilgili bölgedeki metabolik aktivite hakkında bilgi vermekte ve tümör, inme, abse, demiyelizan hastalıklar, metabolik hastalıklar gibi değişik intrakraniyal patolojilerdeki metabolit değişikliklerine göre ayırıcı tanı da, tümörün derecesini belirlemede, tedaviyi planlamada, tedaviye yanıt veya progresyonunu izlemede, rezidü-nüks tümörü radyasyon nekrozundan ayırmada yardımcıdır. Pediatrik beyin tümörleri için en iyi MRS belirteci kolin (Cho) pikidir ve yüksek gradeli tümörlerde düşük gradeli tümörlere göre daha yüksektir. N-asetil aspartat (NAA) düzeyinde tümöral hücre varlığında azalma gözlenir. Tümör tedaviye cevap veriyorsa Cho'da azalma, lipid ve/veya laktatta artış görülmesi tümör nekrozu düşündürür (26).

2.8. TEDAVİ

Beyin tümörlerinde cerrahinin 3 amacı vardır;

1. Histopatoloji ve sitogenetik amaçlı doku biyopsisi yapmak,
2. En az nörolojik sekel ile maksimum tümör çıkmasını sağlamak,
3. BOS tıkanması nedeniyle ilişkili artan kafa içi basıncı azaltmak.

Orta ile şiddetli derecede artmış hidrosefali hastalarında endoskopik veya standart ventrikülostomi, kafa içi basıncı düşürebilir. Tümör rezeksiyonu, ödem ve kafa içi basıncında azalmayı takiben 1-2 gün içinde gerçekleştirildiğinde daha güvenlidir. Stereotaktik biyopsiler, derin yerleşimli orta hat tümörlerinin biyopsisine izin verir (67).

Pediyatrik beyin tümörlerinin çoğunluğu için açık ameliyatlara tercih edilir; Bu tür işlemlerde amaç, mümkün olduğu kadar güvenli bir şekilde tümörü çıkarmaktır. Gerçekten tam bir tümör rezeksiyonu, sadece pilositik astrositomlar ve bazı kraniyofarengiyoamlar gibi iyi sınırlı iyi huylu tümörler için uygulanabilir olsa da, birçok parankimal tümörle birlikte geniş, totale yakın bir rezeksiyon yapılabilir. Bu tür tümörlerde rezeksiyonu tamamlamadaki sınırlama, neoplazmanın çevre beynine görünmez şekilde karışmasıdır; saçılmış tümör hücreleri, rezeksiyonun sınırlarını geçerek normal parankimin içine sızabilir. MSS olmayan diğer tümörlerdeki durumun aksine, geri dönüşü olmayan nörolojik defisitlerin meydana gelmesinin kabul edilemez riskleri nedeniyle, normal dokuyuda çevreleyen sınırları olan tümörü rezeke etmek nadiren mümkündür (59).

PREOPERATİF VE PERİOPERATİF DURUMLAR

Peritümoral ödem genellikle tümörün ürettiği nörolojik bozulmaya katkıda bulunduğundan, genellikle preoperatif olarak orta dereceli kortikosteroid dozları uygulanır. Örneğin, her 6 saatte bir 0.1 ila 0.5 mg/kg deksametazon verilebilir. Bu doz sıklıkla hastanın semptom ve belirtilerinde dramatik bir iyileşmeye yol açarak vakaların büyük çoğunluğunda acil cerrahi ihtiyacını önler. Kortikosteroidler tipik olarak ameliyat sırasında ve ameliyat sonrası erken dönemde devam eder. Ameliyat sırasında tümör

hacminde önemli bir azalma sağlanmışsa, kortikosteroid tedavisi azaltılır ve ameliyatın birkaç günü içinde kesilir (59).

Beyin tümörlü çocuklarda yaygın olarak KİBAS'a katkıda bulunan bir diğer faktör, en sık pineal bölge tümörleri gibi aqueductus yakınında ortaya çıkan tümörlerde veya serebellar verian lezyonlarında görülen dördüncü ventrikülde obstrüktif hidrosefali varlığıdır. Tümörün rezeksiyonu sıklıkla BOS yollarını açmasına ve hidrosefalinin çözünürlüğüne yol açmasına rağmen, yüksek basınç ilk adım olarak tahliye edilirse, rezeksiyon sıklıkla daha güvenli hale getirilir. Ameliyat prosedürü BOS yollarını açar ve hastanın BOS emici yolları sağlam kalırsa, dış ventriküler drenaj genellikle ameliyatın birkaç günü içinde çıkarılabilir (59).

Genellikle hipotalamik tümörler tarafından görülen endokrinopatiler, tümör rezeksiyonu ile daha da kötüleşebilir. Bu konumdaki tümörler çıkarılırken hastalar için tipik olarak cerrahi müdahale öncesi, sırası ve sonrasında stres dozlarında hidroksikortikosteroid gerekir. Her ne kadar tiroid hormon replasmanı preoperatif olarak yapılsa da, en sık postoperatif olarak başlatılır. Ameliyat sırasında arka hipofiz sapının kesildiği veya yaralandığı hastalar, bozulmuş sıvı regülasyonunun üç aşamada etkisini gösterirler, ilki 1-2 gün süren geçici diyabet insipitusunun başlangıç dönemi ile karakterize edilen, bir sonraki aşama genellikle birkaç gün süren uygun olmayan antidiüretik hormon salınımı olan ve son aşamada ise kalıcı bir diabetes insipitusun oluşumudur. Ameliyat sonrası ilk birkaç gün boyunca vazopressin seviyelerindeki hızlı değişimler göz önüne alındığında, elektrolit seviyelerinde ve sıvı dengesinde potansiyel olarak zararlı olmalarını önlemek için, dikkatli sıvı replasmanı ve temkinli bir şekilde sentetik vazopressinin uygulanmasına dikkat edilmelidir. Serebral kortikal tümörleri olan ve derin bir lezyona yaklaşırken kortikal retraksiyona ihtiyaç duyan çocuklar perioperatif dönemde nöbet riski altında olabilir. Preoperatif olarak, bu tür hastalara sıklıkla antikonvülzan ilaç başlanır, daha önce nöbet geçirmemiş olsalar bile, ameliyat sonrası dönemde de preoperatif dönemde başlanan antikonvülzan ilaca (örneğin fenitoin) devam edilir (59).

İNTRAOPERATİF DURUMLAR

Tümörleri fonksiyonel olarak kritik beyin bölgelerinde ve çevresinde bulunan çocuklarda, görsel, işitsel ve somatosensor yolakların intraoperatif olarak izlenmesi ve motor ve konuşma yolaklarının doğrudan değerlendirilmesi sıklıkla tümör rezeksiyonunun güvenliğini artırmak için kullanılır. Ek olarak, bir tümöre yakın korteks bölgeleri, kortikal stimülasyon teknikleri kullanılarak belirlenebilir ve ayrıca perioperatif önemli yapıların zarar görmesini önlemek için tümöre bir yaklaşımı planlamak için kortikal stimülasyon teknikleri kullanılabilir. fMRG ve DAG altta yatan bir lezyona güvenli bir yol tanımlamak için önemli kortikal ve subkortikal alanları lokalize ederek noninvaziv bir yol sağlar (59).

Genel olarak, tümörler “içeriden dışarıya” rezeke edilir. Birçok ekstraaksiyel tümör ve az miktarda intraparakimal lezyon ile, kitlenin orta kısmı kesildikten sonra, tümörün etrafındaki beyinden, kraniyal sinirlerden ve damarlardan dikkatlice diseke edilebildiği açıkça tanımlanmış bir peritümoral düzlemle karşılaşılır. Bununla birlikte, çoğu intraparakimal tümör için iyi tanımlanmış bir tümör kapsülü yoktur ve rezeksiyon, tümör ile normal beyin arasındaki sınıra ulaşıncaya kadar aşamalı olarak iç boşaltma yoluyla ilerlemelidir (59).

Rezeksiyonun kapsamı, birçok tümör tipi için prognoz ve sonraki tedavi seçiminin tanımlanmasında çok önemli olduğundan, tedaviye başlamadan önce, varsa, kalan tümör hacminin objektif olarak doğrulanması esastır. Bir cerrahın, tümör rezeksiyonunun kapsamı hakkındaki klinik izlenimi yetersiz olabileceğinden, genel olarak BT'nin rezeksiyonu veya tercihen MRG ile rezeksiyon derecesinin erken postoperatif doğrulanması yapılmalıdır. Bu görüntüleme tipik olarak postoperatif inflamasyonun rezidüel tümör alanlarının tanımlanması üzerindeki etkisini en aza indirmek için postoperatif ilk 24 ila 72 saat içinde gerçekleştirilir (59).

POSTOPERATİF DİĞER KOMPLİKASYONLAR

Postoperatif iyileşme bir posterior fossa tümörünün, özellikle de serebellar vermisin içindeki veya etrafındaki bir tümörün tamamen veya kısmen rezeksiyonuna uğrayan hastalarda posterior fossa sendromu ile komplike olabilir. “Serebellar mutizm” olarak da bilinen posterior fossa sendromu, mutizm, ataksi, hemiparezi, bilişsel bozulma,

davranış değişiklikleri, kranial sinir felçleri, bulbar felci ve tremor ile karakterize hafif ile şiddetli klinik bozukluklara kadar değişebilir. Önceden belirsiz bir nedenden dolayı posterior fossa cerrahisinin nadir bir komplikasyonu olarak bildirilen bu sendrom, posterior fossada tümör rezeksiyonu sonrası hastaların % 10 ile % 25'inde gözlenmektedir (59).

RADYOTERAPİ

Radyasyon tedavisi, MSS tümörlü çocukların çoğunda küratif olduğu kadar palyatif tedavinin de merkezi bir bileşenidir. Pediatrik MSS tümörlerinde ışınlamanın potansiyel etkinliği 20. yüzyılın ortalarından beri bilinmektedir. Son 25 yıl boyunca, gelişmekte olan ve olgunlaşmış MSS'deki ışınlamanın potansiyel zararlı etkileri de belirlenmiştir (59). Radyasyon tedavisi endikasyonları tümör histolojisine bağlıdır. Beyin gelişimi, yaşamın ilk 3 yılında en hızlı şekilde gerçekleşir (59).

Aksonal büyüme ve sinaptogenez, büyüme evresinde en aktif olanıdır. Büyüme ve gelişme oranı 6 yaşımdan sonra azalır. Ancak, miyelinizasyon derecesi ile değerlendirilen beynin olgunlaşması ergenliğe kadar devam eder (59). Bebekler ve küçük çocuklar için, ışınlamanın ardından beyaz madde değişikliklerinin, işlevsel bütünlük ile ilgili olarak en çok ilgili olan işlevsel ve nörokognitif değişikliklere aracılık ettiği görülmektedir (68). RT 3 yaşımd altındaki çocuklara uygulanmamaktadır.

Genel olarak, tedavi edilen hacim büyüdükçe (kısmi beyin, bütün beyin veya kraniospinal), akut yan etkilerin olasılığı daha yüksektir. Akut semptomların çoğunluğu kendi kendini sınırlıyor olsa da, daha şiddetli bulantı, kusma veya radyasyon kaynaklı beyin ödemi sonucu baş ağrısı çeken bir çocuk için mide bulantısı önleyici ilaçların (örneğin 5-HT3 antagonistleri) veya steroidlerin (örneğin deksametazon) kullanılması gerekebilir. Her RT fraksiyonundan 30-60 dakika önce oral veya intravenöz 5-HT3 antagonisti ile premedikasyon, Kraniospinal ışınlama (KSI) gibi yüksek emetojenik potansiyeli olan radyasyon tedavisi için profilaktik olarak uygulanır. Belirgin miktarda rezidüel tümör ile başvuran hastalar için veya beyin sapı glioması için tedavi edilen çocuklar için, RT seyrinde nörolojik semptomların daha kötüleşebileceği durumlar için de steroidler gerekebilir. Deksametazon MSS maligniteleri için radyasyon tedavisi sırasında kullanılan etkili bir ilaç olsa da, kilo alımı, miyopati, uykusuzluk,

hiperglisemi, enfeksiyonlara duyarlılık vb. gibi uzun süreli veya yüksek doz kullanımıyla ilişkili morbidite nedeniyle en kısa sürede ilaç kesilmelidir. Uzun süreli steroid kullanımı durumunda, gastrointestinal ilişkili toksisiteyi önlemek için genellikle mide koruyucu ilaç verilir. Kan transfüzyonu gereksinimine yol açan hematolojik toksisiteye, beyne verilen radyasyonla eş zamanlı kemoterapi verilmediğinde genellikle karşılaşılmaz. Ancak KSI sırasında kemik iliğinin önemli bir kısmının yer aldığı vertebra gövdelerinin ısınlaması sebebiyle kan sayımlarının en az haftada bir izlenmesi gerekir. Tedaviyi tehlikeye atmamak için mümkünse tedaviye ara vermekten kaçınılmalıdır (15). Somnolans sendromu radyasyon tedavisinin erken gecikmeli bir etkisidir. En iyi tanımlanmış ve akut lenfoblastik lösemide meningeal relapsın önlenmesi için tam beyin ısınlaması gerektiren çocuklarda çalışılmış, düşük dereceli ateş, mide bulantısı ve baş ağrısı gibi KİBAS belirtileri ile ilişkili değişken bir klinik tablodan oluşur. Radyasyon tedavisinin tamamlanmasından yaklaşık 1 ay sonra görülür ve yaklaşık 10 gün sürer. Bu durumun, sinir liflerinin geçici demiyelinizasyonundan kaynaklandığı, çünkü 6 haftalık miyelinin yapım süresine ve semptomların çözülme zamanına karşılık geldiği düşünülmektedir. Kısmi beyin ısınlaması sonrası Somnolans sendromu bildirilmiştir (15, 69). Bunun, orta beyindeki retiküler aktive edici sistem gibi beynin belirli bir bölgesine yüksek radyasyon dozuna mı yoksa bir odak lezyonunu tedavi etmek için kullanılan çoklu ısınlardan kaynaklanan tüm beyin dozuna mı ikincil olup olmadığı belirsizdir. MSS tümörlü çocukların tedavisi sırasında somnolans sendromundan kaçınmak için, hedef hacim tanımının daha iyi olması ve hedef olmayan dokuların korunması ile geliştirilmiş tedavi hassasiyetinin önemi büyüktür (15).

KEMOTERAPİ

Kemoterapi, birçok çocukluk çağı malignitesinin tedavisinde etkilidir ve beyin tümörleri istisna değildir. Birçok kemoterapötik ajanın, çoğu beyin tümörü tipi için etkili olduğu kanıtlanmıştır ve kemoterapinin rolü, radyasyon terapisinin zamanlamasını geciktirmek, tümörleri stabilize etmek, radyasyon dozlarını azaltmak veya hatta radyasyon tedavisinden tamamen kaçınmaktır. Kemoterapinin medulloblastom, germ hücreli tümör, astrositom ve diğerleri dahil olmak üzere birçok pediatrik beyin tümörü için sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (70).

Kemoterapinin çocukluk çağı beyin tümörlerinin tedavisinde rolü, son birkaç on yılda özellikle embriyonal ve düşük dereceli glial neoplazmalar için giderek daha önemli hale gelmiştir (59).

MSS içindeki tümör bölgelerine ilaç dağıtımını artırmak amacıyla kan beyin bariyerini (KBB) bozmak veya geçişi kolaylaştırmak için çeşitli yaklaşımlar kullanılmıştır. Bu yaklaşımların bazıları (a) mannitol gibi ozmotik ajanlarla veya bradikinin analog labradimil (Cereport RMP-7) gibi vazoaktif bileşiklerle KBB'nin bozulmasını; (b) çok yüksek doz sistemik kemoterapinin verilmesi; ve (c) bölgesel kemoterapi yaklaşımları (örneğin, intratekal terapi, intraarterial terapi, biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerin kullanıldığı intratümöral terapi veya konveksiyonla artırılmış dağıtım). KBB'ni geçmek için nanopartiküler kullanan stratejiler geliştirilmektedir (59).

Kan Beyin Bariyerinin Bozulması

KBB'nin hipertonic arabinoz veya mannitol infüzyonları kullanarak ozmotik açılması, farklı ajanların MSS'ne penetrasyonunu artırabilir. Kılcal endotel hücrelerinin hiperosmolar çözeltiliye maruz bırakılması hücre büzülmesine ve hücreler arası sıkı bağlantılarda strese neden olur. Bu, kavşakları birbirinden ayırır ve kapiller geçirgenliğin artmasını sağlar. Etkisi kısa olsada (genellikle 10 dakika içinde geri dönüşümlüdür), MSS ve BOS'da ilaç seviyelerindeki artışlar bazı vakalarda değil tüm vakalardaki olumlu klinik cevaplarla belgelendirilmiş ve ilişkilendirilmiştir (59,71).

Akciğer embolisi, inme, görme kaybı, işitme kaybı ve nöbet gibi derin ve tahmin edilemeyen yan etkilerle ilişkili olabilirler (71). Ek olarak etkiler özgül olmadığından yani tümörle sınırlı olmadığından bu yaklaşım nörotoksisite için artan bir potansiyel ile ilişkilendirilebilir (59).

Yüksek Doz Sistemik Terapi

MSS'nin tümörleri, doğal veya edinilmiş ilaç direnci veya tümör dokusunun sınırlı ve/veya heterojen ilaca maruz kalma nedeniyle standart doz kemoterapiye cevap vermede başarısız olabilir.

MSS tümörlü çocuklarda yüksek doz sistemik kemoterapi ve otolog kök hücre nakli yaklaşımları, özellikle potansiyel olarak geç nörolojik toksisiteleri nedeniyle radyasyon tedavisinin ertelenmesi istenen bebeklerde ve tekrarlayan tümörleri olan hastalarda değerlendirilmiştir. Özellikle de medulloblastomlu hastalarda supratentoriyal PNET ve germ hücreli tümörlerde olduğu kadar embriyonal tümörlü bebeklerde de umut verici sonuçlar görülmüştür (72-75). Bu rejimlerin prospektif olarak standart doz kemoterapi kullananlarla ve otolog kök hücre nakli yapılanlarla karşılaştırıldığı klinik çalışmalar yapılmamıştır. Beyin sapı da dahil olmak üzere gliomalı çocuklarda yüksek doz kemoterapi deneyimi daha az umut verici olmuştur (59).

Bu yaklaşımlardan en fazla yarar gören hastalar miyeloablatif tedaviye girişte minimal hastalığı olan tümörleri standart doz kemoterapiye yanıt verenler ve kemoterapiye daha az maruz kalmış olanlardır (76).

Bölgesel Kemoterapi

İntratekal kemoterapi

İlacın lomber ponksiyon veya ventriküler rezervuar yoluyla doğrudan intratekal alana verilmesi, sistemik olarak uygulanan ajanların bazılarının kan beyin ve kan BOS engelleri boyunca sınırlı penetrasyonunu aşmak tasarlanmış bir bölgesel kemoterapi şeklidir. Bu yaklaşım, çocukluk çağı MSS tutulumu olan lösemileri ve lenfomaların başlangıç tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. İntratekal kemoterapinin birincil avantajı, BOS'a nispeten küçük bir ilaç dozu verilerek çok yüksek ilaç maruziyetlerinin elde edilebilmesidir, çünkü BOS'daki başlangıç dağılım hacmi, plazma ile karşılaştırıldığında çok küçüktür (59). İntratekal terapi, artan nörotoksisite ve /veya etkinliği azaltma potansiyeli nedeniyle anormal BOS akış dinamiğine sahip hastalara uygulanmamalıdır. Maalesef intratekal kullanım için özel olarak temin edilebilen sınırlı sayıda antikanser ilacı özellikle metotreksat, sitarabin ve hidrokortizon vardır. Kullanılan bu ajanlar hematolojik maligniteler için rutin olarak kullanılmasına rağmen, çocukluk çağındaki MSS tümörlerinin tedavisinde tarihsel olarak rol oynamışlardır(59). İntraventriküler metotreksat da dahil olmak üzere postoperatif kemoterapi denemesinin sonuçları, desmoplastik medulloblastomlu çocuklar için mükemmel bir sağ kalım göstermiştir (77).

İntratümöral Kemoterapi

Terapötik ajanların intratümöral dağıtımını artırmak için bir başka strateji, ajanın tümör yatağına doğrudan verilebilmesini içerir. Bu yaklaşım, ameliyat sırasında tümör dokusu veya tümör boşluğuna implante edilmiş mikrokapsüllenmiş, ilaç yüklü, biyolojik olarak parçalanabilen polimerler kullanan tekrarlayan yüksek dereceli gliomları olan yetişkinlerde kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Karmustin (BCNU) ile emdirilmiş polimerik bir implant olan Gliadel TM, birkaç hafta boyunca pasif bir şekilde yayılır ve böylece sistemik ilaca maruz kalmayı en aza indirirken tümör dokusuna veya tümör yatağına yüksek ilaç konsantrasyonları sağlar (59).

Bu yaklaşım, tekrarlayan veya yeni tanı alan erişkinlerde (11,6 dan 13,9 aya kadar ortanca artış) yüksek dereceli gliomalar olan erişkinlerin hayatta kalma sürelerinin uzamasına neden olmuştur (78).

Yeni tanı alan hastaların Gliadel TM, temozolomid ve ameliyat sonrası radyasyon aldığı retrospektif bir seride median sağ kalımı 21 ay olarak bildirildi (79). Bu yaklaşım çocuklarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir. Bu güne kadar hedeflenen reseptörlerin her biri, MSS dışındaki hücrelerde de ifade edildiğinden, dağıtım için infüzyon yaklaşımı, tümöre iletilen miktarları maksimuma çıkarırken diğer ‘hassas ‘hücrelere ulaşan toksin konsantrasyonunu en aza indirdiği öngörülmektedir (59).

İnterarteriyel Terapi

Teoride MSS tümörleri için intraarteriyel kemoterapinin verilmesi, sistemik maruz kalma ve toksisitede birlikte bir artış olmadan tümör yatağında daha yüksek ilaç konsantrasyonları elde etme potansiyeli sunmaktadır. Bu yaklaşım için en iyi adaylar sistemik uygulamadan sonra hızla temizlenen veya karaciğerden ilk geçtikten sonra metabolize olan veya inaktive olan ajanlardır. Her ne kadar intraarteriyel nitrozüreler ve sisplatin kullanımı mütevazı sayılan klinik yanıtla sonuçlanmış olsa da rutin, intraarteriyel ilaç dağıtımına ilişkin kanıtlanmış bir klinik fayda henüz yoktur. Bu yaklaşımın olası bir dezavantajı, normal beyin dokusuna ilaç girişinin de artmış görünmesi ve özellikle retinada fokal nörolojik toksisite ile sonuçlanmasıdır (59).

Kemoterapi Ajanları

1.Alkilleyici ajanlar

Alkile edici maddeler, esasen alkil grupların hidrojen iyonlarının yerini alması şeklinde işlev gören bir bileşikler grubudur. Elde edilen karbon iyonları, DNA, RNA ve duyarlı moleküllerin proteinleri ile reaksiyona girerek anormalliklere neden olur ve normal hücre fonksiyonunu bozar. Alkilleyici ajanlar hücre döngüsüne özgül değildir. Kimyasal yapıları ve yapışma mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar. Pediatrik MSS tümörlerinde en sık kullanılan ajanlar nitrozüreler, platin bileşikleri ve azot hardallarını içerir. Prokarbazin ve temozolomid, alkilleyici ajanlar olarak işlev gören ilaç türevleridir (70).

Nitrozüreler

Lomustin (CCNU) ve karmustin (BCNU) ve metabolitleri, alkilasyon ve karbamilasyon yoluyla DNA, RNA ve protein sentezini engeller. Bu ajanlar ayrıca DNA ile çapraz bağlar oluşturabilir ve daha sonra DNA hasarına neden olabilir.Lomustin ağız yoluyla iyi oral biyoyararlanım ile alınırken, karmustin intravenöz olarak uygulanır.Her iki ajan da KBB'ni kolayca geçer.Nitrozürenin toksisitesini sınırlandıran ana doz miyelosupresyondur.Pulmoner fibroz daha yüksek dozlarda da gelişebilir ve kümülatif doza bağlıdır.Renal toksisite ve böbrek yetmezliği nadirdir ve uzun süreli kullanım ve/veya yüksek kümülatif dozlarla ilişkilidir.Karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselme karmustin ile bildirilmiştir ve hepatotoksisite daha yüksek dozlarda görülebilir ancak genellikle geri dönüşümlüdür.Lomustine, uzun süre medulloblastom için kombinasyon kemoterapisinin bir parçası olarak kullanılmıştır.Ayrıca, genellikle düşük dereceli gliomaları (DDG) hedef alan kemoterapi rejimlerine dahil edilir.Bununla birlikte, karmustin, tekrarlayan ve/veya progresif beyin tümörlerinde kök hücre kurtarma için miyeloablatif kemoterapinin bir parçası olarak kullanılmıştır (70).

2.Platin Bileşikler (Ağır Metaller)

Sisplatin ve karboplatin gibi platin ajanları, DNA'ya bağlanarak ve DNA kırılmasına neden olan zincirler içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturarak DNA replikasyonunu inhibe eder. Miyelosupresyon, doz sınırlayıcıdır ve bu ajanlar, hem akut hem de gecikmeli olarak, genellikle bulantı ve kusmaya neden olur.Platinler periferik nöropati

ile birlikte nefrotoksisiteye, ototoksisiteye ve nörotoksisiteye neden olabilir. Bununla birlikte, karboplatin farklı bir yapısal konfigürasyona sahip bir sisplatin analogu olduğundan, bu toksisiteler daha az görülür. Karboplatini diğer nefrotoksik ilaçlarla birlikte alımında dikkat edilmelidir. Ayrıca, karboplatine aşırı duyarlılık reaksiyonları da bildirilmiştir (70).

Sisplatin medulloblastom için en aktif tek ajanlardan biri olarak tanımlanmıştır ve özellikle kombinasyon kemoterapisinde kullanıldığında etkilidir. Medulloblastomlar için adjuvan kemoterapiye eklendiğinde pozitif sonuçlar göstermiştir. Yüksek riskli medulloblastomalar/PNET için radyasyon sırasında radyo-duyarlılaştırıcı bir ajan olarak karboplatinin kullanılması umut verici sonuçlar vermiştir (80). Yüksek dozlarda, karboplatin tekrarlayan MSS tümörlerinde kök hücre kurtarma ile miyeloablatif kemoterapinin bir parçası olarak kullanılır. Karboplatin ayrıca DDG'ler için kombinasyon kemoterapisinin bir parçası olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır (70).

3. Azot hardalları

Siklofosfamid ve ifosfamid, inaktif formdadırlar ve hepatik P450 yoluyla aktivasyon gerektirir. Aktif metabolitler, DNA replikasyonunu inhibe etmek için duyarlı moleküllerin DNA'sı ile çapraz bağlar oluşturur. Azot hardallarının birincil toksisitesi miyelosupresyon ve hemorajik sistittir. Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu ve infertilite azot hardalları ile ilişkilendirilmiştir. Ifosfamid ayrıca ensefalopati, halüsinasyonlar, uyku hali ve nöbetleri içeren nörotoksisite ile de ilişkilidir. Genel olarak, ifosfamid ensefalopatisi geri dönüşümlüdür (70). Yeni tanı almış medulloblastom (81) ve tekrarlayan MSS tümörleri için kök hücre kurtarma ile birlikte yüksek doz siklofosfamid de kullanılmıştır. Ifosfamid, yüksek dereceli gliomları (YDG) ve pontin gliomalarını hedef alan çok ajanlı kemoterapi rejimlerine dahil edilmiştir (82). Tekrarlayan ve/veya progresif beyin tümörlerinin tedavisinde etkindir (70).

4.Prokarbazin

Ağızdan alınan prokarbazin, hidrazinin bir türevi olup hücre döngüsüne özgül olmayan alkilleyici bir ajandır. Kesin etki mekanizması bilinmese de, DNA, RNA ve protein sentezini inhibe etmenin yanı sıra doğrudan DNA hasarına neden olan serbest radikalleri üreterek de etkilidir. Prokarbazin, zayıf bir monoamin oksidaz (MAO) inhibitörüdür ve MAO inhibisyonundan etkilenen ilaçları kullanan hastalar için dikkatli olunmalıdır. Yaygın toksisiteler arasında miyelosupresyon, grip benzeri semptomlar ve baş ağrısı, anksiyete ve uykusuzluk gibi nörolojik etkiler bulunur. Bulantı ve kusma sıklıkla yaşanır. MAO inhibisyonuna sekonder hipertansif kriz nadirdir. Sekonder maligniteler, azospermi ve kısırlık da prokarbazin ile ilişkilendirilmiştir. Prokarbazin, daha önce DDG'ler ve medulloblastom için çok ajanlı rejimlere dahil edilmiştir. Bu tür kombinasyonlar, tiyoguanin, prokarbazin, lomustin ve vinkristin ile gün içinde verilen sekiz ilaçtan (vincristine, metilprednizolon, sisplatin, lomustin, hidroksiüre, prokarbazin, sitarabin ve siklofosidin) oluşan TPCV rejimini içerir. Aynı zamanda, tek bir ajan olarak ve YDG'ler için kombinasyon kemoterapisinin bir parçası olarak çalışılmıştır. Bununla birlikte, pediatrik YDG'lerde önemli sağkalım yararları göstermemiştir (70,83).

5.Temozolomid

Temozolomid, dakarbazinin bir imidazotetrazin türevidir ve bir alkilleyici ajan olarak işlev görür. İlacın ana formu, aktif formuna 5- (3-metil-1-triazeno) imidazol-4-karboksamide kimyasal dönüşümü gerektirir. DNA'nın metilasyonu yoluyla antineoplastik aktivite sergiler. İlaç tipik olarak ağızdan alınır, % 100'e yaklaşan mükemmel biyoyararlanımı vardır ve KBB'ne iyi nüfuz eder. Genel olarak, temozolomid iyi tolere edilir. En sık görülen toksisiteler lökopeni, trombositopeni ve mide bulantısı, kusma, kabızlık ve ishal gibi gastrointestinal yan etkilerdir. Doz sınırlandırıcı toksisite miyelosupresyondur (70).

Temozolomid tipik olarak 28 günlük bir tedavi döngüsü şeklinde 150 ila 200 mg/m²/gün doz arasında x 5 gün verilir. Başlangıç dozları genellikle 150 mg/m²/gün ile başlar ve toksisite yokluğunda 200 mg/m²/güne yükseltilebilir. Radyasyonla eş zamanlı olarak kullanıldığında, daha düşük 90 mg/m²/gün dozları kullanılmıştır (84).

Son yıllarda, temozolomid üzerinde, YDG'lerin tedavisi için geniş çapta çalışılmıştır. Yetişkinlerde, yeni tanı konulan glioblastomalar için radyasyon tedavisine temozolomid ilavesinin yararları gösterilmiştir. Bununla birlikte, sonuçlar pediatri için elverişli olmamıştır. Halen, pediatrik YDG'lerde temozolomidin rolü henüz belirlenmemiştir (70). Temozolomid ayrıca tekrarlayan ve/veya ilerleyen YDG'ler ve DDG'ler için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu vakalar arasında temozolomide hastalık stabilitesi veya kısmi yanıt bildirilmiştir (85,86). Not olarak, önceden alkilatörlere maruz kalan hastaların temozolomide ilaca direnç gösterebileceği veya suboptimal yanıt gösterdiği bildirildi (85). Temozolomidin kombinasyon rejimlerinde diğer kemoterapi ajanları ile oynadığı rolü araştırmak için gelecekteki araştırmalar devam etmektedir (70).

6. Topoizomeraz İnhibitörleri

Etoposid

Etoposid, hücre döngüsüne özgü olan ve topoizomeraz II-DNA kompleksini stabilize ederek işlev gören bir epipodofilotoksindir. Bu etkileşim sayesinde DNA'nın gevşemesini önler ve sonuç olarak G2 fazında durdurur. Etoposid ayrıca, tübülün bağlanması yoluyla mikrotübüler düzeneği inhibe ederek antineoplastik aktivite sergiler. Hem oral hem de intravenöz olarak verilebilir. Büyük moleküler boyutundan dolayı, KBB'yi geçemez. Etoposid ile ilişkili ana toksisiteler miyelosupresyon, hipotansiyon, bulantı ve kusmayı içerir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları, kullanımıyla da görülmesine rağmen, bu reaksiyonlar yaygın değildir (70). Etoposid tipik olarak medulloblastomlar, ependimomlar, supratentoryal PNET ve YDG'ler dahil olmak üzere yüksek dereceli tümörlerin tedavisinde kullanılan standart bir rejim bileşenidir (87). Ayrıca, tekrarlayan MSS tümörleri için otolog kök hücre kurtarma ile miyeloablatif kemoterapi için yüksek dozlarda verilmektedir. Ağızdan verildiğinde, etoposid iyi emilir ve iyi tolere edilir ve yayılmış, tekrarlayan medulloblastom ve tekrarlayan ependimomda (88) aktivite göstermiştir (70). Etoposid ayrıca, difüz intrinsik beyin sapı gliomu için radyasyonla aynı anda ve sonrasında oral olarak verildi, ancak sonuçlarda sağkalımda iyileşme görülmedi (89).

7.Bitki Alkaloitleri

Vinca alkaloidleri, yani vincristine ve vinblastine, deniz salyangozu bitkisinden elde edilir. Vinorelbin, vinka alkaloitlerinin yarı sentetik bir türevidir.Bu ajanlar hücre döngüsüne özgüdür ve S ve M fazlarında tübüline bağlanarak işlev görür, böylece polimerleşmeyi önler ve bölünmeyi metafazda durdurur ve sonuç olarak hücre ölümüne neden olur.Bitki alkaloitleri karaciğerdeki CYP P450 enzimleri tarafından metabolize edildiğinden, aynı yolla metabolize olan ilaçların kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçlar nöroonkoloji hastaları için sıklıkla reçete edilen antiepileptik ilaçlar olabilir (70).

Vinca alkaloidleri genellikle gastrointestinal yan etkilere ve periferik nöropatiye neden olur. Nadiren, uygunsuz Anti Diüretik Hormon (ADH)sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Miyelosupresyon, vinblastin ve vinorelbin kullanımıyla daha belirgindir. Ek olarak vinorelbin ile geçici karaciğer fonksiyon test yükselmeleri görülebilir (70).

Vinkristin, DDG'ler, YDG'ler ve medulloblastomlar için diğer kemoterapi ajanları ile birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Medulloblastomun standart tedavisinin anahtar bir bileşeni olmaya devam etmekte ve radyoterapiyi takiben adjuvan kemoterapinin bir parçası olarak radyasyon tedavisi ile birlikte kullanılmaktadır (87).Son zamanlarda, Bouffet ve arkadaşları, refrakter veya tekrarlayan DDG'ler için tek ajan vinblastinin kullanıldığını bildirdi. Bu çalışmada, vinblastin klinik aktivite göstermiştir ve toplamda % 42'lik bir 5 yıllık olaysız sağ kalım bildirilmiştir (90).Vinca alkaloidlerin DDG'lar için rolünü daha iyi tanımlamak için mevcut araştırmalar devam etmektedir (70).

8.Rekombinant Hümanize Monoklonal Antikor

Bevacizumab

Bevacizumab, insan vasküler endotel büyüme faktörüne seçici olarak bağlanan rekombinant bir humanize monoklonal antikordur. Bevacizumab, vasküler endotel büyüme faktörünün endotel hücre yüzeylerinde reseptörlerine bağlanmasını önler, böylece tümörlerde kan damarı oluşumunu ve ardından tümör büyümesini azaltır (70).

Yaygın olarak bildirilen yan etkiler; miyelosupresyon, yorgunluk, ishal, stomatit, asteni, anoreksi ve karın ağrısıdır. Hipertansiyon da yaygındır ancak oral antihipertansiflerle kontrol edilebilir. Hipertansif kriz veya hipertansif ensefalopati nadirdir.Önemli ancak nadir görülen toksisiteler arasında gastrointestinal perforasyon, kanama, derin ven trombozu ve arteriyel tromboembolizm bulunur. İnfüzyonla ilişkili ve aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir ve anafilaktik benzeri semptomlar olarak ortaya çıkabilir. Bevacizumab fistül, konjestif kalp yetmezliği ve enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir ve yara iyileşmesinde bozulmaya neden olabilir. Proteinüri, değişen şiddetlerde bildirilmiştir ve doza bağlı olabilir (70). Bevacizumab, tekrarlayan DDG'leri olan çocuklar için irinotekan ile birlikte kullanıldığında umut verici sonuçlar göstermiştir (91).

9.Alfa İnterferon

Alfa interferon ayrıca kistik kraniyofarengiomyi tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır. Ayrıca intrakistik bir Ommaya rezervuarı ile verilir. Yakın tarihli bir derlemede kullanılan doz, toplam 36.000.000 ünite için haftada üç kez 3.000.000 ünite idi (92). Bu 19 hastanın gözden geçirilmesi, hastaların 1-4 kez interferon aldığını ve tümör azalmasının % 60-98 olduğunu ortaya koydu. Bildirilen yan etkiler baş ağrısı, ateş, depresyon, göz kapağı eritemi ve kronik yorgunluk sendromu idi. Genel olarak bu terapi çok iyi tolere edildi ve etkili bir şekilde kullanılmaya devam edildi (70).

2.9. SIK GÖRÜLEN MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLER

Astrositik Tümörler

Astrositomlar çocukluk çağı MSS tümörlerinin en büyük kısmını (%40) oluşturan heterojen bir grup tümördür. Beyin ve spinal kordun her yerinde görülebilirler. Patolojik sınıflandırmada pilositik, fibriller ve pilomiksoid astrositomlar düşük dereceli gliomlar, anaplastik astrositom ve glioblastoma ise yüksek dereceli gliomlar arasında gruplanır. Pleomorfik ksantoastrositom, subependimal dev hücreli astrositom (SEGA), oligodendrogliom, oligoastrositom, nöronal ve mikst nöronal-gliyal tümörler daha nadir görülen düşük dereceli gliom tipleridir (93-95).

Düşük Dereceli Astrositomlar

Düşük dereceli gliomlar tüm çocukluk çağı beyin tümörleri içerisinde %40 oranında olup en sık görülen tümörlerdir. En sık serebellumda görülürler (%15-25), bundan sonra serebral hemisferler, derin orta hat ve optik yollarda olabilirler. Tüm serebellar astrositomların %70-75' ine çocukluk çağında rastlanır (13,93, 95).

Hipotalamus ve periventriküler yerleşimli tümörlerde daha çok olmak üzere %5 hastada serebrospinal akse yayılım gözlenebilir (96).

Pilositik Astrositom: Çocuklarda en sık tanı alan astrositom tipidir, tüm MSS tümörlerin 1/5'ini oluştururlar. En sık serebellumda görülür, hipotalamik –kiazmatik bölgelerde ve optik yollarda diğer tümörlere göre yaygın görülür. NF-1 tanılı hastaların %15'in de optik sinirlerde ve kiazmada pilositik astrositoma rastlanır (96-98).

Radyolojik bulgular tümör için karakteristik olabilir; kistik bir kitle ve duvarında kontrast tutan bir nodül görülür. Patolojik incelemelerde gevşek, mikrokistik, süngerimsi alanlar arasında yoğun fibriller alanların dağıldığı bifazik görünümü vardır. Nekroz, mitoz veya damar proliferasyonu görülmez. Rosenthal lifleri solid alanlarda yoğun glial lifler olarak görülür ve bu tanıyı kuvvetle desteklemektedir. Düşük dereceli bir gliomdur, DSÖ derece I olarak sınıflandırılır (94).

Pilositik astrositomların prognozu mükemmeldir. Metastaz yapmaz, nadiren invaziv özellik gösterebilir. Ancak az bir kısma özellikle kiazmatik ve optik yollardaki tümörler tanı sırasında veya takipte leptomeningeal yayılım olabilir. Erişkinde bildirilen malign transformasyon çocuklarda seyrek görülür (97, 98, 100-102).

Pilomiksoid astrositom: Sıklıkla hipotalamik/optik kiazmatik bölgede görülen DSÖ derece II astrositik tümörlerdir. Bebek ve küçük çocuklarda yaygın görülürler. Hem lokal hem de serebrospinal akse yayılım söz konusu olabilir (96, 99).

Düşük dereceli gliomların sağ kalım oranları oldukça fazladır, 20 yıllık yaşam oranı %85 üzerindedir. En önemli kötü prognostik belirteçler küçük yaş, pilositik olmayan histoloji, tam ve tama yakın olmayan rezeksiyon ($>3\text{cm}^2$), talamik yerleşim ve metastaz olmasıdır (13).

Tedavi başarısındaki en büyük pay cerrahinindir. Tam veya tama yakın rezeksiyon ile uzun dönemli hastalıksız yaşam %90 üzerinde sağlanabilir (96, 97, 98, 99, 101).

Ancak tam rezeksiyon yapılmaya çalışılırken ortaya çıkabilecek nörolojik defisit ve fonksiyonel sorunların yaratabileceği morbidite göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle derin orta hat yapılarındaki tümörlerde (hipotalamus-optik yolak, talamus ve beyin sapı) geniş cerrahi sonrası morbidite oranı fazladır. Kısmi rezeksiyon yapılabilen hastalarda hastanın nörolojik durumunda bozulma yok ise takip edilebilir, radyolojik progresyon olması durumunda ikinci cerrahi gündeme gelebilir. Cerrahi olma durumu bulunmayan tümörlerde RT veya KT verilebilir (13).

Radyoterapinin DDG tedavisindeki yeri belirsizdir, geç yan etkileri tedavi kararında göz önünde bulundurulmalıdır. Önerilen doz tümör yatağına 50-54 Gy arasındadır. Son zamanlarda çocuklarda RT teknikleri ve yöntemleri ilerleme göstermekte proton radyoterapisi daha nadir geç yan etki yaratacağı düşünülerek artan sıklıkta kullanılmaktadır, ancak henüz yeterli delil yoktur. DDG’larda uzun yaşam beklentisi nedeniyle genel öneri ilerleyici radyolojik ve/veya semptomatik bulguları olan hastalara RT verilmesi şeklindedir (96, 97, 102). Tekrarlayan cerrahi girişimlerin yaratacağı morbiditenin yüksek beklendiği, progresif veya tekrarlayan semptomatik tümörü olan ve özellikle küçük yaştaki veya nörofibromatozisli hastalarda RT yan etkilerinden dolayı bu hastalara öncelikle KT önerilir. DDG’lu çocuklarda etkin bir standart tedavi protokolü bulunmamaktadır. KT ile RT’nin geciktirilmesi veya hiç verilmeyip takip edilmesi mümkündür. Karboplatin, vinkristin, temozolomid, prokarbazin, lomustin ve vinblastin tek ilaç olarak veya çeşitli kombinasyonlar şeklinde uygulanabilir (96-99, 101-103).

Bevacizumab tek başına veya irinotekan ile birlikte optik yolak tümörlü hastalarda stabil hastalık ve görme fonksiyonlarında düzelme yapabilir (104).

Yüksek Dereceli Astrositomlar

Anapilastik astrositom, glioblastoma multiforme, diffüz intrinsek pons gliomu ve malign astrositik elemanlar içeren mikst glial tümörler bu gruptadırlar. Çocuklarda erişkinlere kıyasla daha nadir görülürler, çocukluk çağı beyin tümörlerinin sadece %7-10’nu kapsarlar (13, 93).

Yüksek dereceli supratentoriyal gliomlar MRG’de ödem, kanama alanları, nekroz içeren heterojen yapıda, sınırları düzgün olmayan çevre dokuya invazyon gösteren ve kitle etkisi bulunan tümörlerdir. Beyin sapı gliomları diffüz veya fokal görülebilirler. Beyin sapını diffüz infiltre eden tümörler diffüz infiltratif pons gliomu olarak tanınır. Ponsta genişlemeye neden olan karakteristik radyolojik bulguları mevcuttur (13).

Anaplastik astrositomlar DSÖ derece III tümörlerdir ve DDG’lar ile karşılaştırıldığında daha çok hücrel ve nükleer atipi, mitoz ve mikrovasküler proliferasyona sahiptirler. Glioblastome (DSÖ derece IV) karakteristik histopatolojik görüntüsünde yoğun hücrel içerik, yüksek mitotik indeks, belirgin mikrovasküler yapı ile fokal tümör nekroz odakları vardır (94). YDG’ların moleküler biyolojik yapıları hakkında bilgi azdır. Erişkinde tanımlanmış olan p53 ekspresyon fazlalığı veya 19q ve 22q heterozigozite kaybının çocuklarda kötü prognozu gösterdiği bildirilse de moleküler biyolojik özelliklerin ve onkogenezin erişkinden farklı olduğu belirtilmektedir (95).

YDG’lar %60 oranında serebral hemisferlerde, %25 derin orta hatta, %15 posterior fossada görülürler. Tanı yaşı yüksek dereceli astrositomlar için ortanca 9-10 yaş, diffüz intrensek pons gliomu için 6-7 yaş civarındadır. Belirtiler kısa süreli olup sıklıkla KİBAS, konvülsiyon ve karşı vücut yarısında kuvvet kaybı olur. Beyin sapı gliomlarında denge bozukluğu, alt kranial sinir paralizileri ve karşı vücut yarısında kuvvet kaybı spesifiktir (95).

İlk tedavi olarak tam veya tama yakın rezeksiyon yapılmalıdır (95, 105, 106). Beyin sapı gliomlarında cerrahinin yeri sınırlıdır. Ancak moleküler hedeflenmiş tedavilerin kullanılabilmesi nedeniyle son yıllarda sterotaktik biyopsi gündeme gelmiştir (107).

RT süt çocukları ve küçük çocuklar dışında standart tedavi şeklidir. Küratif olmasada RT verilen hastalarda yaşam süresi 3 yıla kadar uzayabilir. Lezyon çevresindeki ödemi kapsayacak şekilde geniş alana 54-60 Gy RT uygulanmalıdır. Adjuvan RT ve KT alan hastalarda sağ kalım yalnızca RT alan hasta grubuna göre aşırı yüksektir. Bu sebeple adjuvan kemoterapi verilmesi tavsiye edilir. DDG’larda olduğu gibi karboplatin, vinkristin, temozolomid, prokarbazin, lomustin ve vinblastin çeşitli kombinasyonlar halinde uygulanır. RT ile birlikte temozolomid verilmesi tartışılmaktadır (95, 105, 106).

Ependimal Tümörler

Ependimal tümörler ventrikül ve spinal kord santral kanalının içini döşeyen ependim hücrelerinde oluşur. En sık görülen tümör ependimomdur ve DSÖ derece II'dir (94). Ependimomlar en çok çocuklarda görülür ve çocuk beyin tümörlerinin %10'u kadardır (13,93).

Sıklıkla ilk 7 yaşta tanı almaktadır. %40'ı kadar 4 yaşın altında tanı alır. %90'ı intrakranial, kalanı ise spinal tümörler oluşturmaktadır. İntrakranial tümörlerin %60'ı posterior fossada görülür. Süt çocuklarında posterior fossada yerleşim daha çoktur. Nörofibromatozis tip 2'li hastalarda spinal ependimoma rastlanabilir. Hastaların %10 kadarında leptomeningeal yayılım olabilir. Klinik bulgular belirsiz olabilir (95, 108,109).

MRG'de değişik oranlarda kontrast tutan, solid ve kistik alanlar içeren iyi sınırlı bir kitle görünümü vardır. Histopatolojik yapıları hiç anaplazi içermeyen filum terminale ve konus medullariste görülen miksoapiller ependimom (DSÖ derece I) gibi diferansiye tümörlerden anaplazi, atipik mitozlar, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz içeren anaplastik ependimom (DSÖ derece III) kadar geniş bir yelpaze gösterir (94).

Prognozu rezeksiyon miktarı veya anaplazi varlığı belirlemektedir. Spinal kord yerleşimli tümörler en iyi prognozludurlar. Ependimomlar lokal yaygın tümörlerden olup çevre beyin dokusuna invazyon yapabilirler. Bu sebeple posterior fossa tümörlerinin tam rezeke edilmesi zordur. Süt çocuklarında tümör sıklıkla büyük ve ventrolateral uzanımlıdır, bu durum rezeksiyonu daha da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle küçük yaş kötü prognostik belirteç sayılır. Nüksler çoğunlukla lokaldir. Tam rezeke edilmeyen tümörlerde KT verildikten sonra gündeme gelecek ikinci cerrahi ile tümörün tam rezeke edilmesi sağlanabilir. KT verilen süt çocuklarında sağ kalım daha yüksektir. Diferansiye supratentorial ve spinal yerleşimli ependimomlar dışındaki tiplerde RT yaşam süresini artırabilir (95, 105,106). Kemoterapinin büyük çocuklarda yararı gösterilmemiştir ancak devam eden çalışmalar vardır (13).

Medulloblastom

Embriyonal tümörlerin % 90'ını medulloblastomlar meydana getirmektedir. Bimodal yaş dağılımı görülür; 3-4 yaşlarda ve 8-10 yaşlarda sık görülmektedir (13, 93).

Tipik olarak posterior fossada, serebellum kaynaklı, dördüncü ventrikülü dolduran heterojen orta hat kitlesi olarak izlenirler. Yakınma ve bulgular BOS akımının tıkanmasına bağlı KİBAS ve beyin sapı veya serebelluma infiltrasyon sonucu olur. Tanı sırasında %47'ye varan sıklıkta radyolojik veya sitolojik olarak leptomeningeal yayılım görülebilir (7, 95). Klasik histopatolojik yapı monomorfik küçük mavi yuvarlak hücrelerden meydana gelir. Nöronal farklılaşma sık görülür, bu alanlar sinaptofizin ile boyanmaktadır ve Homer Wright rozetleri olarak isimlendirilirler. Anaplastik histopatolojik alt tip daha agresif olup kötü prognoz gösterir (94).

Medulloblastomlarda sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalarda çeşitli anomaliler saptanır. En sık anomali %30-40 oranında 17p delesyonudur. Fonksiyonel genomik analizlere göre medulloblastom 4 gruba ayrılır. Bunlar sıklıkla desmoplastik tipte aktif görülen "sonic hedge hog" sinyal yolağı (SHH), klasik histolojilerin bir kısmında görülen "wingless" grup (WNT) ile henüz adlandırılmamış olan grup 3 ve grup 4 tür. Bu grupların prognostik önemi henüz net değildir (110, 111).

Medulloblastomlu hastalarda tedavi planlanmadan modifiye Chang sistemine göre risk grubu belirlenmesi önerilir. Bunun için operasyon öncesi ve sonrası beyin ve tüm spinal MRG ile radyolojik inceleme ve lomber ponksiyon ile alınacak BOS örneğinde sitolojik inceleme yapılması şarttır. Metastazı olan hastalarda (M1 ve üstü) veya büyük rezidü tümörü olanlar ile tanıda 3 yaşından küçük olanlar yüksek risk grubunda, tümörü tam veya tama yakın çıkarılabilmemiş ($<1,5 \text{ cm}^2$) ve metastaz olmayan hastalar standart riskli grupta değerlendirilerek tedavisi başlanır (95, 111).

Tablo 6: Medulloblastom için Chang evreleme sistemi

Evre	Tanım
T1	Tümör çapı <3cm ve vermiste orta hatta, 4. ventrikülün tabanına ve daha seyrek olarak serebellar hemisferlere sınırlı
T2	Tümör çapı >3cm, bir komşu bölgeye uzanım gösteriyor veya 4. ventrikülü kısmen dolduruyor
T3a	Tümör iki komşu dokuya uzanım gösteriyor veya 4. ventrikülü tamamen doldurup aquaduct Sylvius'a, foramen Magendi'ye veya foramen Lushka'ya uzanıyor ve belirgin hidrocefali meydana getiriyor
T3b	Tümör 4. ventrikülün tabanından veya beyin sapından çıkarak 4. ventrikülü dolduruyor
T4	Tümör aquaduct Sylvius'un ötesine geçerek 3. ventrikül ve ortabeyini içine alıyor veya tümör üst servikal korda uzanıyor
Metastaz	
M0	Görünen subaraknoid veya hematojen metastaz yok
M1	BOS'da mikroskopik tümör hücreleri var
M2	Serebral subaraknoid alanda veya 3. veya lateral ventriküller içinde makroskopik nodüler seeding metastaz var
M3	Spinal subaraknoid alanda makroskopik nodüler seeding metastaz var
M4	Ekstranöral metastaz var

Tablo 7: Medulloblastom'da standart ve yüksek risk sınıflaması

	Standart Risk	Yüksek Risk
Başlangıç yaşı	>3 yaş	<3 yaş
Cerrahi rezeksiyon miktarı	<1.5 cm ² rezidüel tm.	>1.5 cm ² rezidüel tm.
Hastalığın yayılımı	M0	>M1

Medulloblastom KT ve RT hassastır. RT tüm kraniospinal aksa uygulanmalıdır. Standart riskli hastalarda kraniospinal alana 36 Gy olacak şekilde, tümör yatağına toplam 54 Gy RT ve KT den sonra 5 yıl hastalıksız yaşam %80'ini bulabilir. Yüksek riskli hastalarda en iyi hastalıksız yaşam %40'ı bulabilir. 3 yaşın altında tanı alan hastalarda tedavi planı daha zordur. Tek başına KT ve geciktirilmiş RT ile sağ kalım daha büyük yaştaki benzer risk gruplu hastalarda daha azdır. Sağ kalımı artırmak için daha yüksek doz RT, sisplatin ve siklofosfamid içeren protokoller veya yüksek doz KT ve hematopoetik kök hücre nakli uygulanabilir (95, 111-114).

Tanı yaşı cerrahi ve kraniospinal RT'nin olumsuz etkileri nedeniyle medulloblastomlu hastalarda bilişsel geç yan etkiler fazladır. Cerrahi sonrası erken dönemde orta veya ağır şiddette kalıcı hasara neden olabilen posterior fossa mutizm sendromu gelişme riski mümkündür. Risk % 25'e ulaşabilir. Bu hastalarda pseudobulber palsi, apraksi, irritabilite ve mutizm kliniği olur (115).

Atipik Teratoid Rabdoid Tümör

Çok agresif davranışlı bir tümör olup ortanca tanı yaşı ilk yaştır. % 80 hasta 3 yaş altında tanı alır. Beyin ve spinal kordta herhangi bir yerde olabilir, tanıda % 20-25 leptomeningeal yayılım söz konusudur (116).

Histopatolojik yapı rabdoid hücrelerin de yer aldığı heterojen bir hücre topluluğundan oluşmaktadır. Rabdoid hücreler epitelyal membran antijeni ve nörofilaman antijeni ile boyanmaktadır. Karakteristik moleküler genetik özelliğini *INI1* geninde mutasyona yol açan 22q11.2 lokalizasyonunda tam veya kısmi delesyonu oluşturmaktadır (94).

Kötü prognozludur. Mümkünse tümör tam çıkarılmalı, RT ve yanında alkilleyici ajan ve platin içeren KT protokolü uygulanmalıdır (116-118).

Kraniofaringiom

Çocuk MSS tümörlerinin % 7-10'nu kapsar. Çocuklarda adamantinöz tip yaygın görülür ve DSÖ derece I tümörlerdir. Suprasellar bölgede görülen büyük, heterojen yapıda, solid ve kistik komponentleri olan ve kalsifikasyon içeren tümörlerdir. Hastalar büyüme geriliği veya gecikmiş puberte gibi endokrinolojik sorunlar ile kliniğe giderler. Görme

keskinliğinde azalma veya görme alan defektleri de şikayet olabilir. Cerrahi tümör küçük ve tam çıkarılmış ise bu yeterli tedavi olur. Tam rezeke edilmeyen veya tekrarlayan tümörlerde RT uygulanabilir. KT'nin tedavide yeri bulunmamaktadır. Anatomik yeri nedeniyle cerrahiden sonra panhipopituitarizm, büyüme geriliği veya görme kayıpları olabilir (13).

2.10. PROGNOZ

Beyin tümörlü çocukların sağ kalımının belirgin artış göstermesi, tanı ve tedavideki önemli gelişmeler nedeniyle olup sağ kalım özellikle son 10 yılda artmıştır (119).

1970 yılında toplam 5 yıllık sağkalım oranı % 30'dan az olmasına rağmen, Sürveyans Epidemiyolojisi ve Son Sonuçları'ndan (SEER) en son veriler beyin tümörlü çocukların % 74'ünün 5 yıldan daha uzun süre yaşayabileceğini tahmin etmektedir. Bu kür oranı büyük ölçüde RT ve tedavi rejiminde KT'nin dahil edilmesi ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, hayatta kalanlar genç yetişkinler haline geldikçe, geç etkilerin görülme sıklığı daha belirgin hale gelmektedir. Uzun süreli sağ kalanların üçte ikisinden fazlası en az bir kronik tıbbi komplikasyona sahiptir (120).

Bu sekeller endokrinopati, osteoporoz, serebrovasküler hastalık, nörolojik ve nörosensör fonksiyon bozukluğu, sekonder neoplazmalar, psikolojik komplikasyonlar ve nörobilişsel etkileri içerir (121). Beyin tümörleri çocuklarda önemli sağlık sorunudur. Sağ kalanlarda uzun dönemde kronik motor ve duyu hasarlara ait fiziksel sorunlar, epilepsi, gelişimsel bozukluklar, öğrenme sorunları gibi nörofizyolojik sorunlar ve boy kısalığı, büyüme geriliği, hipotiroidi, diabetes insipitus, gecikmiş puberte gibi nöroendokrin sekeller çocuk kanserleri içinde en fazla MSS tümörlerinde görülür. Hastaların ikincil kanser geliştirme riskleri fazladır. Bu nedenle MSS tümörlü çocuklar yalnız tedavi sırasında değil, tedavi bittikten sonra da uzun dönemde onkolog, beyin cerrahı, radyasyon onkoloğu, endokrinolog, nörolog, fizik tedavi uzmanı ve psikoloğun yer aldığı bir tedavi ekibi tarafından izlenmelidir (13).

2.11.UZUN DÖNEMDE GÖRÜLEN MORBİDİTELER

Endokrinolojik Etkiler

Yüksek dozlu alkilleyici ajanlar, platin analogları, nitrozüreler ve kortikosteroid gibi cerrahi, radyasyon terapisi ve/veya kemoterapi, gonadal hasar, tiroid rahatsızlıkları ve hipotalamo-hipofiz ekseninin fonksiyon bozukluğunu içeren endokrin ve metabolik geç etkilere neden olabilir. Belirli geç endokrin etki riski, tümörün konumuna ve kullanılan tedavi yöntemlerine bağlıdır (122-124).

Nöroendokrin İşlev Bozuklukları

Hipotalamik ve hipofiz endokrinopatileri genellikle tam beyinli veya radyasyon alanındaki bu yapıları içeren lokalize kraniyal RT sonrası çocuklarda görülür. Bu hasar özellikle, tümörleri doğrudan bu bölgeye zarar verebilecek optik yolak/hipotalamik tümörleri olan hastalarda yaygındır. Bu yaralanma 24 Gy dozundan sonra ortaya çıkabilir. Hiperiter ilişkili primer beyin tümörleri nedeniyle RT ile tedavi edilen çocuklarda, hipofiz hipotalamik aksının ışınlanması sonradan büyüme hormonu (GH), adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve tiroid stimülasyon hormonu (TSH) eksikliklerine neden olabilir. Büyüme hormonu eksikliği, medulloblastom tedavisinde görülen ve hipofiz bölgesine ≥ 36 Gy RT alan çocukların yaklaşık% 100'ünde görülür. RT dozları <24 Gy ile daha az görülür, ancak tedaviden 10 yıl sonrasına kadar belirgin olmayabilir. Endokrin fonksiyon bozukluğunun süresi, klinik semptomlar gelişmeden çok önce anormal serum hormonu seviyelerine sahip hastalar ile değişkendir. Belirtiler ortaya çıkarsa, belirtiler spesifik hormon eksikliğine bağlıdır (122-124).

Büyüme

Radyasyona bağlı büyüme hormonu eksikliği, primer hasar bölgesi olarak tanımlanan hipotalamus ile birlikte hipotalamusa veya hipofiz bezine verilen zarardan kaynaklanmaktadır. Kranial ışınlamanın hipotalamik hipofiz aksı üzerinde hemen baskılayıcı etkisi vardır. Alınan toplam kranyal doza göre, spontan büyüme hormonu (GH) seviyesini azaltır ve spontan GH salgılarında (18 Gy) normal pubertal artışı, aynı zamanda provokatif uyarıcılara (>27 Gy) yanıtı değiştirir. GH eksikliği daha önce > 30 Gy olan dozlarda gelişecektir (121).

Serebrovasküler Hastalıklar

Çocukluk çağı MSS tümörlerinin sağ kalanında serebrovasküler hastalık literatürde bildirilmektedir. Geç bildirilen inme ve geçici iskemik atak (TIA) oranları, 100.000 kişi-yılda 267,6 ila 100.000 kişi-yılda 548 arasında değişmektedir. Karşılaştırılabilir bir genel popülasyondaki 2-8/100.000 kişi-yılının aksine, bu, 25 yılda % 6,9'luk bir kümülatif insidans ile 40-100 kat artış riskini temsil eder. İnmeler genellikle tedavinin tamamlanmasından 5-15 yıl sonra ortalama 26 yaşlarında meydana gelir. Risk, RT dozu ve hedeflenen alanla yakından ilişkilidir. En yüksek risk, Willis çemberini içeren kraniyuma ve RT'ye 50'den fazla Gy alan hastalarda gözlenmektedir (125,126). RT ve alkilleyici ajanlarla tedavi edilen beyin tümörleri olan hastalar, kardeşleriyle karşılaştırıldığında 78,3 rölatif riskle yüksek inme riski altında oldukları tespit edildi (125). RT'nin inme neden olduğu tam mekanizma halen araştırılmaktadır. Radyasyonun, artmış damar geçirgenliği, vazodilatasyon, vazokonstriksiyon ve mikrothrombus oluşumu ile enflamatuar reaksiyonlara neden olan prostaglandinlerin, prostasiklinlerin, tromboksanın ve lökotrienlerin aşırı üretilmesine neden olduğu bulunmuştur. Çocukluk çağı kanserinden kurtulanların obezite, düşük yoğunluklu lipoprotein, insülin direnci ve hipertansiyon gelişmesi olasılığı daha yüksek olduğundan, bu risk faktörlerinin sıkı kontrolü önemlidir (121).

Moyamoya: Moyamoya vaskülopati, radyasyonla tedavi edilen ve almayan hipofiz ve kiazmatik tümör hastalarında karakteristik olarak bildirilmiştir. Bu vaskülopati, ilerleyen bir supraklinoid iç karotid arter darlığıdır, bu da kollateral kan damarı oluşumunun gelişmesine neden olur. Willis poligonuna radyasyon ve NF-1 risk faktörü olarak tanımlanmıştır (127).

SMART

Radyoterapi sonrası inme benzeri migren atakları sendromu (SMART), yakın zamanda, arka serebral loblara veya posterior fossaya yüksek doz RT (genellikle > 50 Gy) alımı sonrasında meydana gelen belirti ve semptomlardır. Hastalar tipik olarak hemipleji, afazi, ataksi ve migren benzeri baş ağrısı ile ilişkili davranış değişiklikleri dahil olmak üzere akut yenidoğan nörolojik semptomları gösterir. Belirtiler saatlerden birkaç güne kadar sürer ve iyileşme genellikle tamamlanır. MRG'de, gri cevherde kalınlaşma ve T2 sinyal anormallliği ile ilişkili fokal leptomeningeal tutulum ile karakteristiktir (121,128).

İkincil Tümörler

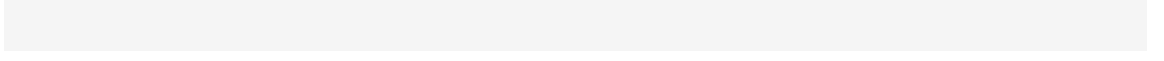
Çocukluk çağı kanserinde hayatta kalma süresinde genel sağkalım artarken, ikincil tümörler tedavinin uzun vadeli bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmıştır (121).

İki büyük çalışmada, tedaviden 20 yıl sonra çocukluk çağı kanserinde hayatta kalanlarda % 3 ila 4 oranında malign tümörlerin kümülatif bir insidansını bildirdi (129,130). Hodgkin hastalığının sağ kalanları, daha yüksek meme ve tiroid kanseri oranlarına yakalanırken, lösemi ve primer MSS tümörleri daha sonraki bir MSS tümörünü geliştirme eğilimindedir. Armstrong ve ark. ikinci MSS tümürlü (% 26) MSS malignitesinden kurtulan 1877'de 76 sonradan malign neoplazm olgusu (% 26), ardından tiroid (% 16) ve sarkom (% 11) bildirildi. Benzer histolojik görünümüne rağmen, sekonder maligniteler tipik olarak daha agresif davranır ve tedaviye dirençlidir. Sekonder malignite gelişimi multifaktöriyeldir, ancak RT kesinlikle bu sürece katkıda bulunur. Sekonder tümörlerin büyük çoğunluğu daha önce radyasyon verilen alan içinde gelişir. 25 yaşında, kraniuma 50 Gy'den fazla ışın alan hastaların sekonder MSS tümörü insidansı % 7,1 iken, RT almayanlarda % 1'dir. Her Gy başına sekonder MSS tümörü açısından doğrusal artan bir şekilde gliomalar için 0.33, meningiomalar için 1.06 artmış risk söz konusudur (121).

Epilepsi

Epilepsi, genç erişkin hayatta kalanlarda önemli bir sorundur. Araştırmalar yeni başlayan nöbet geçiren çocukların % 1 ile % 3'ünün bir beyin tümörüne sahip olduğunu ve nöbetin, beyin tümürlü çocukların % 9'una kadar tanısında ilk semptom olduğunu bildirmiştir (131). Disembrioplastik nöroepitelyal tümör, ganglioglioma, pleomorfik ksantoastrositoma ve kortikal düşük dereceli astrositom gibi yavaş büyüyen tümürlü hastalar özellikle epilepsi geliştirmeye eğilimlidir. Büyük çoğunluğunda (% 81) temporal lobu içeren supratentoriyel bir tümörü vardır (132, 133). Kötü risk faktörleri ameliyat öncesi 1 yıldan fazla nöbet geçirme ve kısmi rezeksiyondur. Bazı durumlarda kemoterapi ve RT'nin de nöbet kontrolünü iyileştirdiği bildirilmiştir. Çocukluk çağı kanserinde hayatta kalma çalışması'ndan çıkan bir raporda, çocukluk çağı beyin tümörlerinin uzun süreli hayatta kalanlarında epilepsi prevalansı % 25 idi. İlginç bir şekilde, % 6,5'inde ilk nöbet kanser teşhisi konulduktan 5 yıl sonra gerçekleşti (134).

Antiepileptik ilaçlarla nöbet kontrolü, beyin tümörü olmayan hastalarda beklenenden daha iyi görünmektedir (121).



3.MATERYAL METOD

MATERYAL

Bu çalışmada 2012-2019 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji-Onkoloji ile Beyin Cerrahi polikliniğinden takip edilmiş MSS tümörü tanılı 3 yaş üstü çocukların verileri geriye dönük olarak taranmıştır. Bu dönem içinde toplam 136 beyin tümörü tanılı hasta saptandı. Bu hastalardan 119'u çalışmaya alındı, geri kalan 17 hasta ise dosyaların bulunmaması veya eksik olması nedeniyle çalışmaya alınmadı. Hastaların demografik verileri, tümörün radyolojik özellikleri, tümöre cerrahi yaklaşımın şekli, tedavi, tedavi sonuçları ve prognozları ile son durumları değerlendirildi. Ayrıca 120 sağlıklı kontrol toplandı. Bu hastaların kan parametreleri (CBC) tarandı. Beyin tümörlü hastalar ile sağlıklı kontroller arasında hematolojik parametrelerde ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.06.2019 tarihli, 2019/469 sayılı karar no ile kabul edilmiştir.

METOD

VERİLERİN TOPLANMASI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

a) Klinik Bulgular: MSS tümör tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak tarandı. Hastaların öncelikle temel bilgileri (doğum tarihi, cinsiyet, başvuru yaşı vs) ve aile öyküsü kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları da kaydedildi. Tüm hastaları klinik olarak sınıflandırabilmek için aşağıdaki veriler hasta dosyalarından kaydedildi.

Tanı Yaşı: Hastanın radyolojik veya histopatolojik olarak beyin tümörü tanısı aldığı yaştır. Hastaların çoğunluğu tanı konularak tarafımıza yönlendirilmiştir. Tanı yaşı yıl ve ay şeklinde kaydedildi (Örnek 3 yaş 4 ay).

Son Durum: Hastaların son durumları kaybedilmiş olan, hayatta olan ve son durumu bilinmeyen (takipsiz) şeklinde girildi. Kaybedilmiş olan hastaların da kaybedilme yılı ve ölüm yaşı kaydedildi.

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

Başvuru Yakınması: Hastaların MSS tümörü tanısı almadan önce doktora başvuru şikayetleri dosyalardan kaydedildi. Hastalar baş ağrısı, nöbet, bulantı, kusma, nöbet, baş dönmesi, ataksi, yürüme bozukluğu, ekstremitelerde güçsüzlük veya uyuşma, şuur değişikliği, konuşma bozukluğu, okul performansında azalma, bulanık görme, çift görme, şaşılık, görme kaybı, nistagmus, gözlerde kayma, işitme kaybı, bayılma, tortikollis, yutmada güçlük gibi şikayetleri ile başvurmuştu.

Eşlik Eden Hastalıklar: Hastaların daha önce veya tanı sırasında eşlik eden hastalıkları kaydedildi.

Tümör Yerleşim Yeri ile Tümörün Radyolojik Özellikleri: Hastaların MSS tümörleri MRG raporlarına göre anatomik olarak supra-tentoriyal ve infra-tentoriyal olacak şekilde 2 gruba ayırarak kaydedildi. Ayrıca tümörün intraksiyal/extraaksiyal oluşu ile tümörün tam lokalizasyonu (temporal lob, pons gibi) tanımlandı. Manyetik rezonans görüntüleme de T1 ve T2 sekanslarda hiperintens/hipointens/izointens durumu ile kistik komponent içerip içermediği, kontrast tutulumu, kanama, hidrocefali, seeding, kalsifikasyon, nekroz içerip içermediği, difüzyon kısıtlılığı olup olmadığı, kitle etkisi, perilezyonel ödem, tümörün kenar özelliği, foraminal yayılımı olup olmadığı kaydedildi. Beyin tomografisinde hipodens/hiperdens, kontrast tutulumu, kanama, nekroz, kalsifikasyon olup olmadığı kaydedildi. MRG spektroskopisi de kolin piki, NAA da azalma/artma durumu, kolin/kreatinin oranında değişiklikler, melanin ve laktat piki değerlendirilip kaydedildi.

Başvuru anında Laboratuvar Parametreleri:Beyin tümör tanılı hastaların tanı anındaki beyaz küre, hemoglobin, MPV, platelet sayısı, RDW, nötrofil, lenfosit, PCT, ürik asit, sodyum, BUN, kreatinin, AST, ALT, idrar dansitesi ve idrar ph değerleri kaydedildi. Sağlıklı 120 kontrol hastasının beyaz küre, hemoglobin, MPV, platelet sayısı, RDW, nötrofil, lenfosit, PCT değerleri kaydedildi.

Tümöre Cerrahi Yaklaşım Şekli: Tümörün lokalizasyonuna göre pterional, lateral, suboksipital, oksipital, frontal, subtemporal/temporal, paryetal kraniotomi yaklaşımlarından birisi hastaların ameliyat notlarına bakılarak kaydedildi.

Tümör Tanısı: Hastaların beyin tümör tanıları radyolojik veya cerrahi sonrası patoloji raporlarına göre 2016 yılından önce beyin tümörü tanısı alan hastaların patolojik sınıflaması 2007 DSÖ sınıflamasına göre, 2016’ dan sonra tanı alanların ise 2016 DSÖ sınıflamasına göre kaydedildi. Tanılar MSS 2007 DSÖ sınıflamasına göre 14 gruba ayrıldı (Astrositik tümörler, oligodendrogial 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). Spinal tümörler sayıca az olduğu için çalışmaya alınmadı.

Histolojik tanı: Ameliyat edilen hastalar, ameliyat sonrası gönderilen tümör dokusunun patoloji raporlarına göre tümörlerin patolojik sınıfı ve derecesi kaydedildi.

Nüks ve Uygulanan Tedaviler: Hastalara uygulanan cerrahi, KT ve RT sonrası takiplerinde nüks saptananlar nüks var veya yok şeklinde kaydedildi. Nüks saptananların tedaviden sonra nüks olana kadarki zaman kaydedildi.

Tedavi Yan Etkileri: Hastalara uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı meydana gelen yan etkiler, nörolojik sekeller ve komplikasyonlar not edildi.

b) Uygulanan Tedaviler:

Cerrahi tedavi: Cerrahi tedaviler hiç cerrahi yapılmayan, tam rezeksiyon yapılan, kısmi rezeksiyon yapılan ve sadece biyopsi yapılan şeklinde kaydedildi.

Kemoterapi: Kemoterapi alan ve almayan şekilde kaydedildi.

Radyoterapi: Radyoterapi gören ve görmeyen şekilde kaydedildi.

Bu çalışmaya alınan beyin tümörlü hastaların farklı tanıları olduğundan tanıya göre değişik kemoterapi (vinkristin, sisplatin, CCNU, siklofosfamid vs) ve radyoterapi protokolleri uygulanmıştı. Nüks saptanan hastalarda tedavi protokolü hastaya göre düzenlenmişti.

DESTEK:

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

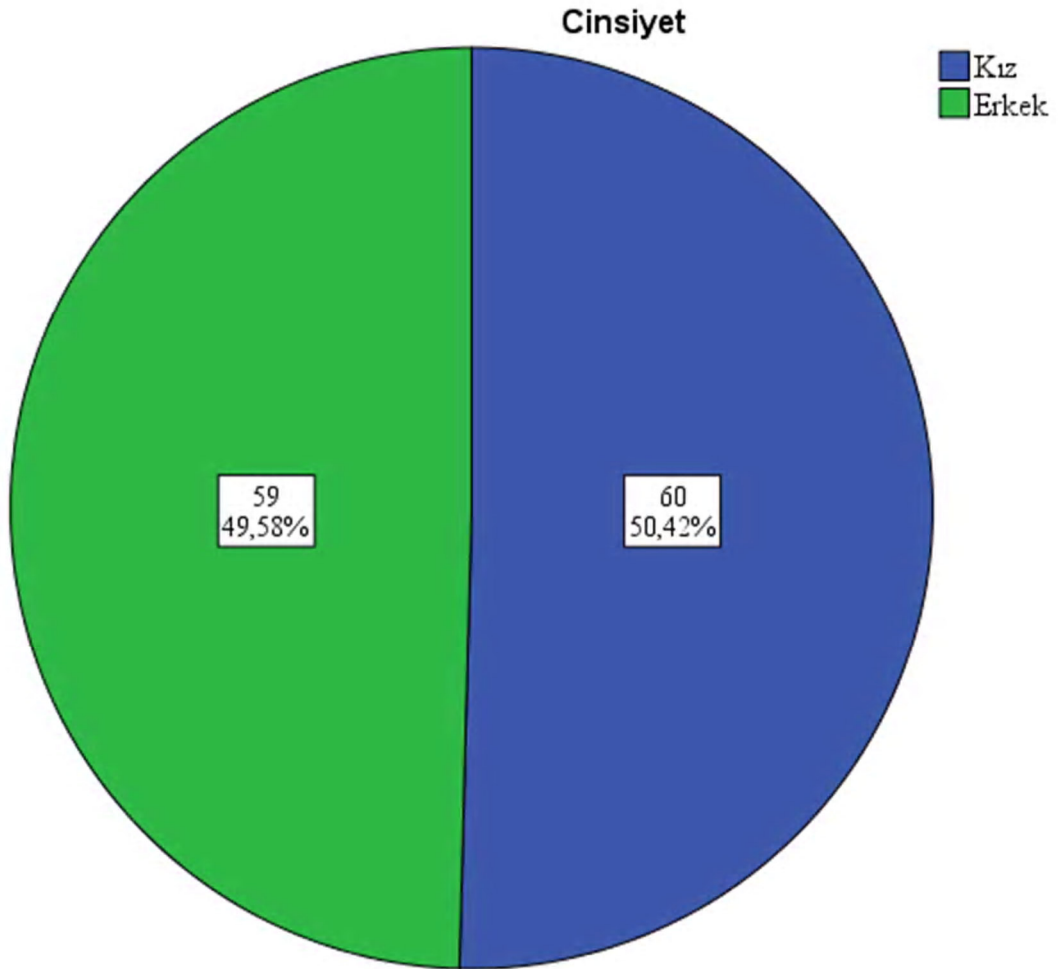
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson χ^2 analizi kullanıldı. Grupların risk faktörlerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Çoklu modelde $p < 0,25$ anlamlı değişkenler dahil edildi ve bağımsız risk faktörlerini belirlemek için Forward LR yöntemi uygulandı. Risk oranları % 95 güven aralıkları ile verildi. Sağ kalım sürelerinin tahmininde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Sağ kalım sürelerinin grup karşılaştırmalarında Log-rank test istatistiğinden yararlanıldı. Verilerin analizi TURCOSA (TurcosaLtdCo, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BİLGİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ:

1-Cinsiyet: Çalışmaya aldığımız toplam 119 hastadan % 49,6 (n=59) erkek ve % 50,4'ü (n= 60) kızdı, erkek/kız oranı 0,98 idi (Şekil 2).

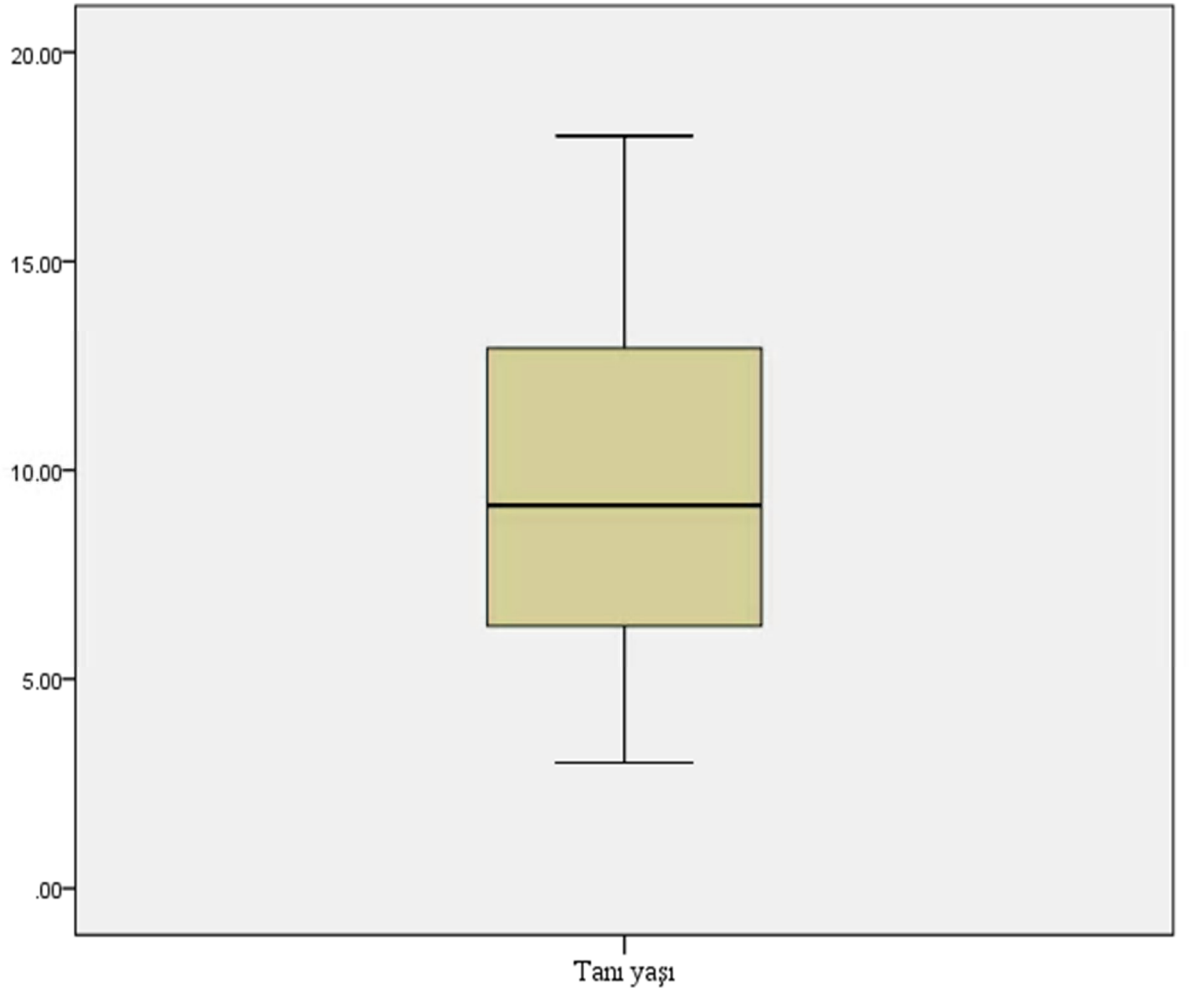


Şekil 2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

2-Tanı yaşı ve yaş grupları: Çalışmaya alınan toplam 119 hastanın tanı yaş dağılımı 3-18 yaş arasında idi. Hastaların tanı yaş ortalaması $112,50 \pm 49,96$ ay ve ortanca değeri $110,0 \pm 49,96$ ay idi. Hastalar tanı yaşlarına göre 3-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş ve 15-19 yaş olarak 4 ana gruba ayırarak incelendi (Tablo 8). Hastaların % 37 'si (n=44) 5-9 yaş arasında başvurmuştu. Şekil 3 ve 4'te hastaların tanı yaşı olarak dağılımı verilmektedir. Tablo 9'da tümörlere göre ortalama tanı yaşı (ay) cinsinden verilmektedir.

Tablo 8: Hastaların tanı yaşına göre dağılımı

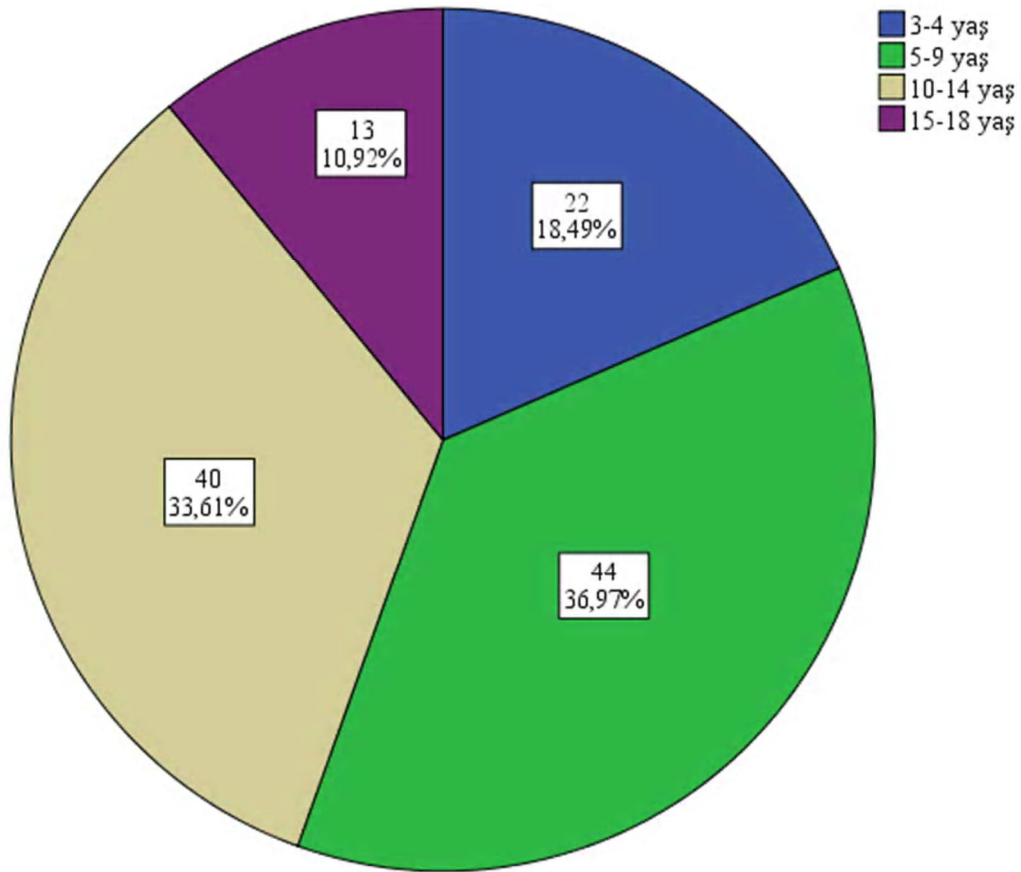
Cinsiyet	Yaş	Sayı	Yüzde
Kız	3-4 yaş	15	% 25
	5-9 yaş	18	% 30
	10-14 yaş	18	% 30
	15-18 yaş	9	% 15
	Toplam	60	% 100
Erkek	3-4 yaş	7	% 11,9
	5-9 yaş	26	% 44,1
	10-14 yaş	22	% 37,3
	15-18 yaş	4	% 6,8
	Toplam	59	%100



Şekil 3: Hastaların Tanı Yaşı Olarak Dağılımı

Tablo 9: Tümörlere göre ortalama tanı yaşı (ay cinsinden)

Tümör	Hasta Sayısı (n)	Ortalama tanı yaşı(ay)
Astrositik tümörler	52	111,58 ± 46,23
Koroid tümörler	2	159,75 ± 60,45
Embriyonal tümörler	19	110,21 ± 56,39
Ependimal tümörler	10	79,75 ± 46,72
Pineal tümörler	1	42,0
Nöronal ve mix nöronal-glial tümörler	11	145,0± 36,33
Sellar bölge tümörleri	7	132,85 ± 43,36



Şekil 4: Yaş gruplarına göre olgu dağılımı

3-Eşlik eden hastalıklar: Toplam 119 hastanın % 17,6'sında (n=21) başka hastalık eşlik etmekte idi. Nörofibromatozis tip-1 tüm hastaların % 5'inde (n=6) vardı ve bu hastaların 5'i NF-1 tanısı önceden konuldu ve takipleri sırasında beyin tümörü tanısı

almıştı. Diğer i se beyin tümörü (pilositik astrositom) tanısı aldıktan sonra NF-1 tanısı aldı. Sonradan NF-1 tanısı alan hastaya beyin tümörü için cerrahi yapıldı ve RT verildi. KT almadı. 6 yıl sonra sağ yüzde şişlik ile başvurduğunda nazofarenkside içine alan intrakraniale uzanım gösteren malign anjiofibrom tanısı aldı. NF-1 tanılı hastaların sadece 2'sinde aile öyküsü vardı. NF-1 tanılı 1 hastanın optik gliomla beraber sağ bazal ganglionda 2,5 cm'lik radyolojik olarak astrositik tümör düşünülen tümörü vardı. Opere olmadı. Bu hastanın ölen annesinde NF-1 tanısı vardı. Klinik ve radyolojik olarak takip edildi. Hastanın sağ bazal gangliondaki tümörüne yapılan MR Spektroskopi'de NAA belirgin azalmış, kolin/kreatinin oranı ve kolin/NAA oranı artmış olarak değerlendirildi. Bu da neoplastik süreç olarak anlamlı olabilir olarak değerlendirildi. Diğer NF-1 tanılı hasta optik gliom ile takip edildi. NF-1 tanılı diğer 1 hastada sağ gözde şişlik şikayeti ile başvurduğunda sağ orbitada göz küresini superiordan ve lateralden sarıp anteriorda orbita dışarısına posteriorda da kavernöz sinüse uzanan kavernöz sinüsünde dolduran orbital kitle ile beraber ponsta radyolojik olarak pons gliomu tespit edildi. Bu hastanında babası NF-1 tanılı idi. Son NF-1 tanılı hasta ise yine radyolojik olarak pons gliomu ile takip edildi.

Tuberoskleroz % 6,7 (n=8) hastada vardı. Bu hastaların hepside tuberoskleroz ile takipli iken kontrol görüntülemelerde beyin tümörü tanısı aldı. 4 tuberoskleroz tanılı hasta opere edildi. Histopatolojik tanı SEGA olarak değerlendirildi. Diğer tuberoskleroz tanılı hastaların ise radyolojik olarak tanısı SEGA düşünüldü. Opere olan 2 hastada ise takiplerinde nüks gelişti. Tuberoskleroz tanılı hastalardan 1'i genel durum bozukluğu, solunum sıkıntısı ile getirildiğinde çekilen MRG ve BT' de orta hat şifte ve unkal herniasyona neden olan belirgin kitle etkisi yapan beyin tümörü nedeniyle opere edildi ve gönderilen tümör histopatolojisi SEGA olarak değerlendirildi. RT ve KT almadı. Tanıdan yaklaşık 19 ay sonra önceki tümörün lokalizasyonunda nüks etti. Hasta yeniden opere edildi. Diğer nüks olan tuberoskleroz ve SEGA tanılı hastada ise nüks tanıdan 2 yıl sonra aynı lokalizasyonda oldu. Tuberoskleroz tanılı diğer 1 hasta ise menenjit kliniğinde gelip çekilen kranial MRG' de radyolojik olarak SEGA tanısı aldı. Bu hasta opere edilmeyip takip edildi.

MMR tanılı % 5,9 (n=7) hasta vardı. Bu hastalardan 1'i beyin tümörü tanısı glioblastom aldıktan sonra önce NF-1 tanısı düşünülmüş olup takipleri sırasında kolon

adenokarsinom tanısı da aldı. Ancak hastada beyin ve kolon tümörü olması nedeniyle MMR genetiği gönderildi ve MMR tanısı aldı. Diğer MMR tanısı olan hasta ise ilk bahsedilen hastanın kardeşi idi. Bu hastanında vücutta lekeleri olması nedeniyle yapılan tetkiklerinde kolonda tübülovillöz adenom ile sol frontal bölgede radyolojik olarak düşük grade glial tümör düşünülen tümörünün olması nedeniyle MMR genetiği gönderildi ve tanı aldı. Diğer MMR tanılı 1 hasta ise önce sol serebellar kitle nedeniyle opere edilip histopatolojisi pilositik astrositom tanısı aldı. Takiplerinde boyunda şişlik nedeniyle başvurduğunda tiroid papiller kanser tanısı aldı. Radyoaktif iyot ve Sorofenib tedavisi alan takiplerinde akciğer metastazı da saptanan bu hastanında MMR genetiği mutasyonu mevcuttu. MMR tanılı diğer 1 hastada ise intrakraniyal kitle nedeniyle kardeş ölüm öyküsü vardı. Bu hastanın histopatolojisi pilositik astrositom olarak değerlendirildi. Diğer MMR tanılı hastaların 2'sinde glioblastom, 1'inde anaplastik astrositom tanılı idi. 1 hastada çölyak hastalığı vardı. 2 hastada otizm tanısı ile takip edilip sonradan beyin tümörü tanısı aldı. Beyin tümörü tanısı almadan önce 1 hasta da hipotiroidi tanısı ile takip edildi. Tablo 10'da beyin tümörlerine eşlik eden hastalıklar verilmektedir.

Tablo10: Beyin Tümörlerine Eşlik Eden Hastalıklar

Eşlik eden hastalıklar	n	%	Tümör tipi
Nörofibromatozis-1	6	5	• Pilositik astrositom • GBM • Optik gliom • Pons gliomu
Tuberoskleroz	8	6,7	• SEGA
MMR	4	3,4	• Pilositik astrositom • Anaplastik astrositom • GBM
Otizm	2	1,7	• Pleomorfik ksantoastrositom • Diffüz astrositom
Çölyak Hastalığı	1	0,8	• Rozet oluşturan glionöronal tümör

4-Başvuru yakınması: Hastaların bize ilk başvuru yakınmalarından en sık görülenler % 56,3 (n=67) baş ağrısı ve % 36,1 (n=43) bulantı- kusma idi. Diğer ilk başvuru şikayetleri ise Tablo 11'de özetlendi. Baş ağrısı infratentoriyal yerleşimli tümörlerde daha fazla görülürken istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,037$). Bulantı- kusma

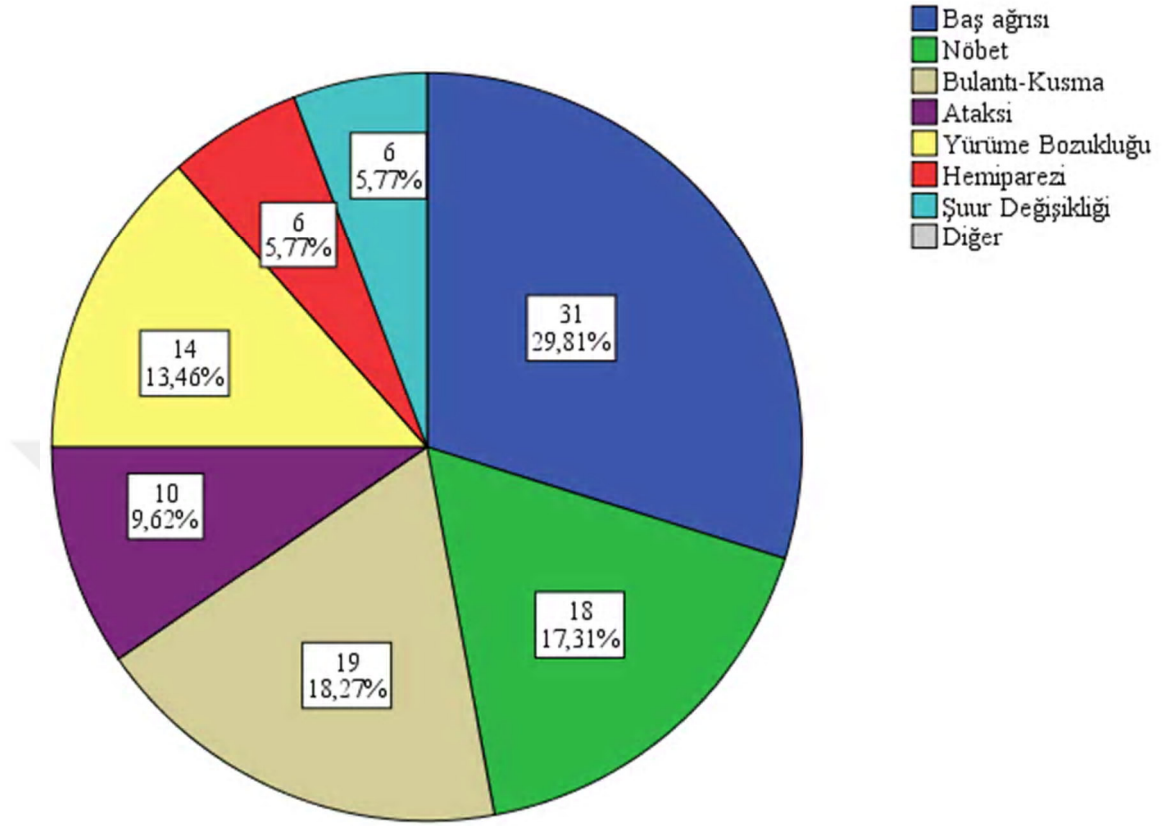
şikayeti infratentoriyal yerleşimli tümörlerde supratentoriyal yerleşimli tümörlere göre daha fazla saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0,014$). Nöbetin tümörün infratentoriyal veya supratentoriyal yerleşimi ile ilişkisi istatistiksel anlamlı idi ($p< 0,001$). Supratentoriyal yerleşimli tümörlerde geliş şikayeti olan nöbet infratentoriyale göre daha fazla saptandı. Ataksi ve yürüme bozukluğu şikayetleri infratentoriyal yerleşimliden supratentoriyal yerleşimli tümörlere göre daha yüksek sayıda saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p< 0,05$).

Tablo 11: Hastaların Başvuru Yakınmaları

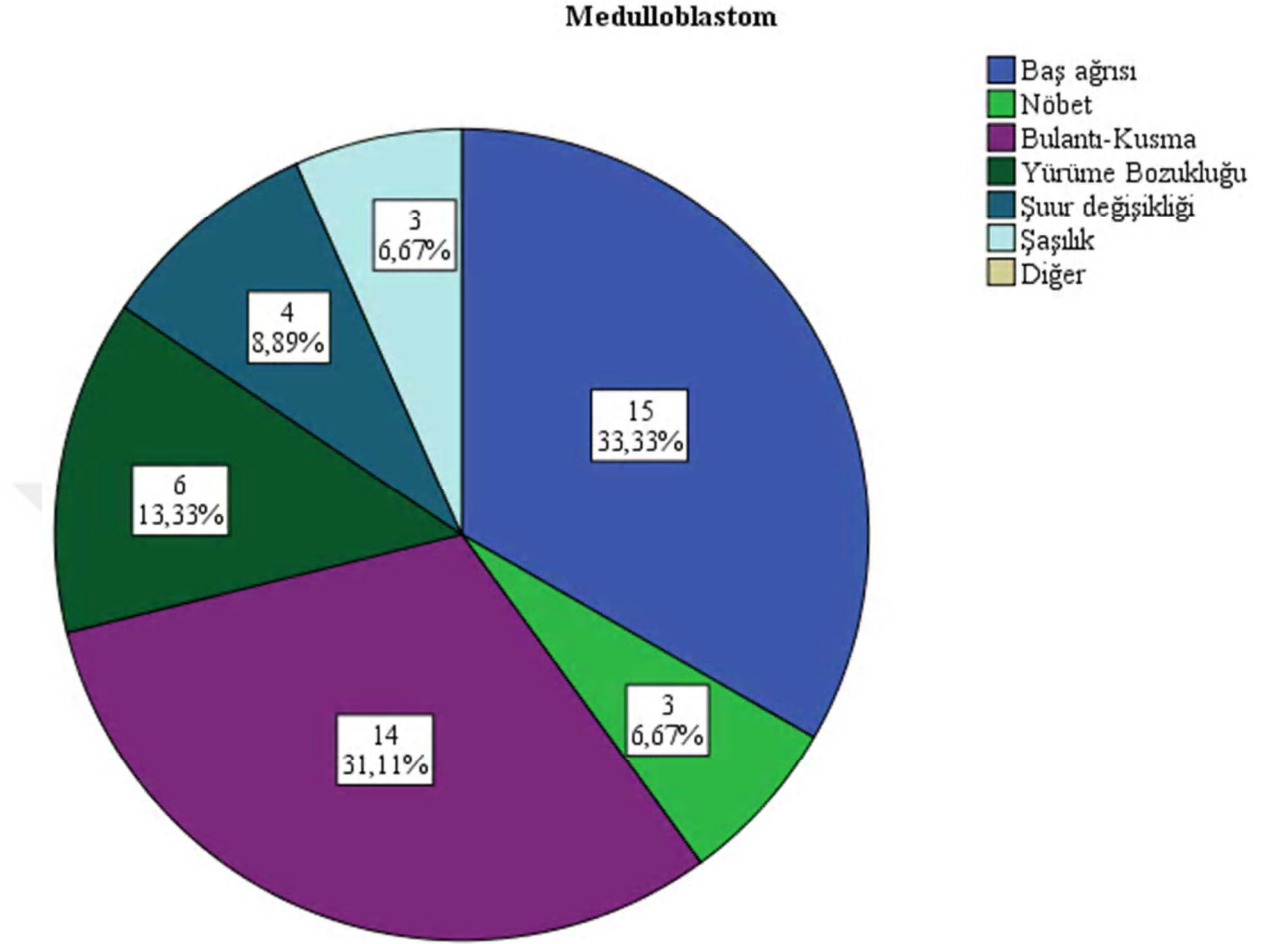
Şikayet	Hasta sayısı(n)	%	p
Baş ağrısı	67	56,3	0,037
Bulantı-kusma	43	36,1	0,014
Nöbet	34	28,6	0,00
Yürüme bozukluğu	29	24,4	0,00
Ataksi	16	13,4	0,021
Şaşılık	14	11,8	0,186
Şuur değişikliği	12	10,1	0,83
Güç kaybı	12	10,1	-
Hemiparezi	11	9,2	0,93
Baş dönmesi	8	6,7	-
Bayılma	7	5,9	-
Çift görme	6	5,0	-
Okul performansında azalma	4	3,4	-
Konuşma bozukluğu	3	2,5	-
Boy kısalığı	3	2,5	-
Nistagmus	3	2,5	-
Görme kaybı	3	2,5	-
Kişilik değişikliği	2	1,7	-
Halsizlik	2	1,7	-
Bulanık görme	2	1,7	-
İşitme Kaybı	1	0,8	-
Çok su içme	1	0,8	-
Çok idrara çıkma	1	0,8	-
Erken puberte	1	0,8	-
Yutmada güçlük	1	0,8	-

Şekil 5’te astrositik tümörlerin Şekil 6’da medulloblastom tanılı hastaların geliş yakınmaları gösterilmektedir.

Astrositik Tümörler



Şekil 5: Astrositik tümörlerin geliş yakınma dağılımı



Şekil 6: Medulloblastom tanılı hastaların geliş yakınmalarının dağılımı

4.2. BEYİN TÜMÖRLERİN TANİ VE ÖZELLİKLERİ:

1-Tümör tanısı: Hastaların histopatolojik tanıları (ameliyat sonrası veya biyopsi ile) Tablo 12’de gösterilen MSS tümörlerin 2016 yılından önce histopatolojik tanı konulan % 42 (n=50) hastanın sınıflaması 2007 DSÖ sınıflamasına göre değerlendirildi. 2016 yılından sonra tanı konulan % 44,5 (n= 53) hastanın ki ise 2016 DSÖ ye göre gruplandı (Tablo 12). Toplam 119 hastadan % 86,6’sının (n=103) histopatolojik tanısı vardı. 16 hastanın ameliyat veya biyopsi yapılmadığı için histopatolojik tanısı yoktu. En çok görülen tanı grubu astrositik tümörlerdi (pilositik astrositom n=22, glioblastom n=9).Tablo13’te tümörlerin görülme sıklığı, yüzdeleri verilmektedir. Tablo 14’te

astrositik tümörlerin alt gruplarına göre dağılımı ile tümörlerin cinsiyete göre dağılımları Tablo15’te verilmiştir. Hastalarımızın 100’ünde ameliyat ve 3’ünde biyopsi sonrası histopatolojik tanı belirlenmişti.

Tablo 12: 2016 Öncesi ve Sonrası Tanı Dağılımı

2016’dan önce tanı dağılımı	n	2016’dan sonra tanı dağılımı	n
Astrositik tümör	26	Astrositik tümör	26
Embriyonal (Medulloblastom)	9	Embriyonal	10
Ependimal	6	Ependimal	4
Nöronal ve miks nöronal-gliyal tümörler	4	Nöronal ve miks nöronal-gliyal tümörler	7
Sellar bölge tümörleri	4	Sellar bölge tümörleri	3
Kavernöz anjiom	1	Koroid	2
		Pineal	1
Toplam	50	Toplam	53

Tablo 13: Tümörlerin görülme sıklığı ve yüzdeleri

Tümörler	Hasta sayısı(n)	%
Astrositik tümörler	52	50,5
Embriyonal tümörler (Medulloblastom)	19	18,4
Nöronal ve miks nöronal-gliyal tümörler	11	10,7
Ependimal tümörler	10	9,7
Sellar bölge tümörleri	7	6,8
Koroid tümörler	2	1,9
Pineal tümörler	1	1,0
Kavernöz anjiom	1	1,0
Toplam	103	100

Tablo 14: Astrositik tümörlerin alt gruplarına göre dağılımı

Astrositik Tümörler	Hasta sayısı(n)	%
Pilositik astrositom DSÖ Derece I	22	21,4
Glioblastome DSÖ Derece IV	9	8,7
Pilomiksoid astrositom DSÖ Derece II	5	4,9
Diffüz astrositom DSÖ Derece II	5	4,9
Subependimal dev hücreli astrositom DSÖ Derece I	5	4,9
Pleomorfik ksantoastrositom DSÖ Derece II	3	2,5
Anaplastik astrositom DSÖ Derece III	3	2,5

Tablo 15: Kız ve erkeklerde tümörlerin görülme sıklığı ve yüzdeleri

Cinsiyet	Tümör Tipi	Hasta sayısı (n)	%
Kız	Astrositik tümörler	25	48,1
	Koroid tümörler	1	1,9
	Embriyonal tümörler	7	13,5
	Ependimal tümörler	6	11,5
	Pineal tümörler	1	1,9
	Nöronal ve mix nöronal-glial tümörler	7	13,5
	Sellar bölge tümörleri	5	9,6
	Toplam	52	100,0
Erkek	Astrositik tümörler	27	52,9
	Koroid tümörler	1	2,0
	Embriyonal tümörler	12	23,5
	Ependimal tümörler	4	7,8
	Pineal tümörler	0	0
	Nöronal ve mix nöronal-glial tümörler	4	7,8
	Sellar bölge tümörleri	2	3,9
	Kavernöz anjiom	1	2,0
	Toplam	51	100,0

Olguların histopatolojik tanılarının alt grubu tablo 16’da verilmektedir.

Tablo 16: Hastaların histopatolojik tanı alt grubu dağılımı

Histopatolojik tanı grubu	Histopatolojik tanı	n	%
Astrositik tümörler	Pilositik astrositom	22	21,4
	Glioblastome	9	8,7
	Pilomiksoid astrositom	5	4,9
	Diffüz astrositom	5	4,9
	Subependimal dev hücreli astrositom	5	4,9
	Pleomorfik ksantoastrositom	3	2,5
	Anaplastik astrositom	3	2,5
Emrionel tümörler	Medulloblastom	19	18,4
Ependimal tümörler	Anaplastik ependimom	6	5,8
	Ependimom	4	3,9
Nöronal ve mikst nöronal-glial tümörler	Gangliogliom	6	5,8
	Disembrioplastik nöroepitelial tümör	3	2,9
	4.ventrikülün rozet oluşturan glionöronal tümörü	2	1,9
Sellar bölgenin tümörleri	Kraniofaringiom	7	6,8
Koroid pleksus tümörleri	Koroid pleksus papillom	1	1
	Koroid pleksus karsinom	1	1
Pineal tümörler	Pinealoblastom	1	1
	Kavernöz anjiom	1	1
	Toplam	103	100

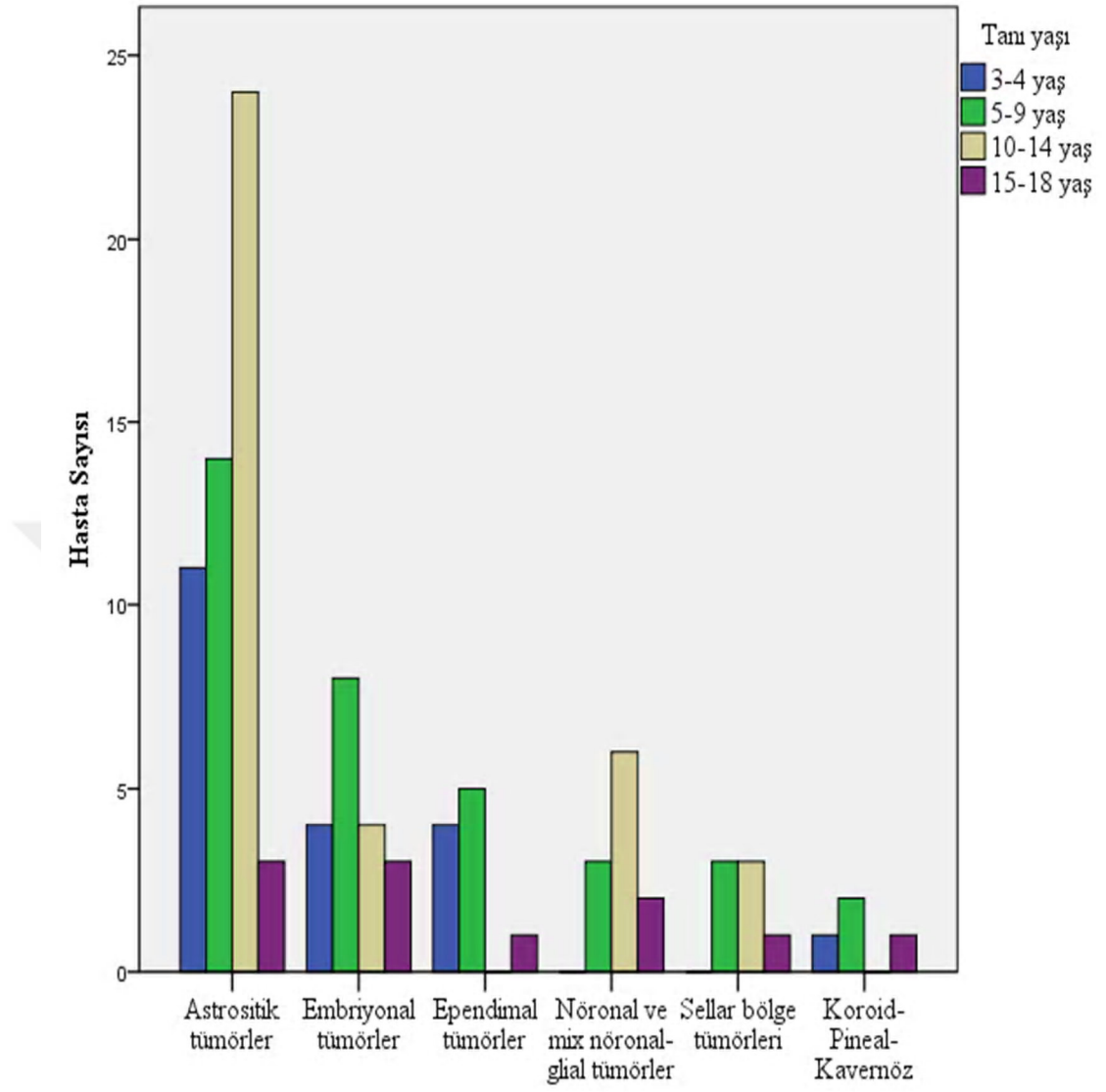
Toplam 119 hastanın 16'sına tümörün takiplerde progresyon göstermemesi, tümörün yerleşim yerinin kritik bir yer olması gibi nedenlerle cerrahi yapılmadı/yapılamadı. Histopatolojik tanı konulamayan bu hastaların radyolojik olarak ön tanıları 5 hastada pons gliomu, 4 hastada SEGA, 1 hastada kraniofaringiom, 1 hastada tektal gliom, 2 hastada düşük glial tümör, 1 hastada pilositik astrositom ve 2 hastada optik gliom (bunlardan birinde yeni oluşan bazal ganglionda astrositik tümör) şeklinde idi.

Sık görülen beyin tümörü erkeklerde ve kızlarda astrositik tümörlerdi ve erkek/kız oranı 1,08 olarak bulundu. Diğer sık görülen tümörlerin cinsiyete göre dağılımı ve erkek/kız oranı Tablo 17'de verilmektedir.

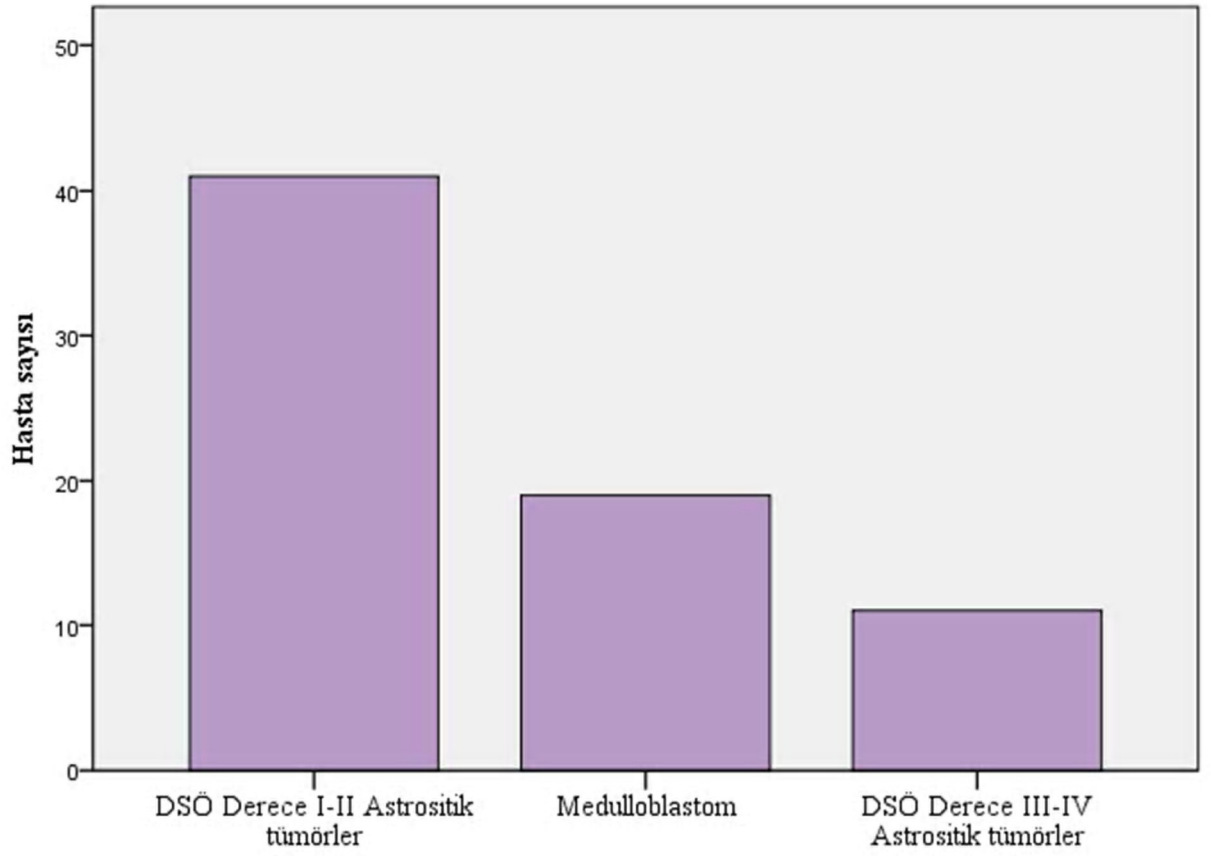
Tablo 17: Sık görülen tanıların cinsiyet dağılımı

Tanı	Erkek	Kız	Erkek /kız
Astrositik tümörler	27	25	1,08
Medulloblastom	12	7	1,71
Nöronal ve mix nöronal-glial tümörler	4	7	0,57
Ependimal tümörler	4	6	0,66
Sellar bölgenin tümörleri	2	5	0,4

Olgularımızda sık gördüğümüz tanıların yaş gruplarına dağılımı şekil 7'de verilmektedir. Şekil 8'de düşük-yüksek dereceli astrositik tümörler ile medulloblastom dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 7: Yaş gruplarına göre tümör tanı dağılımı



Şekil 8: Düşük dereceli, yüksek dereceli astrositik tümörlerin ve Medulloblastomun dağılımı

2-Tümör yerleşim yeri: Toplam 119 hastanın % 51,3 'ü infratentoriyal yerleşimli iken % 48,7'si supratentoriyal yerleşimli idi (Tablo 18). Tablo 19'da yaş gruplarına göre tümörlerin yerleşim yerleri verilmektedir. 3-9 yaş arası infratentoriyal yerleşim daha fazla görüldü ve 10– 14 yaş arası supratentoriyal fazla görülmüş olup 15 yaşından sonra supra-tentoriyal infra-tentoriyal yerleşim yerleri birbirlerine yakın görüldü.

Tablo 18: Supratentoriyal ve infratentoriyal tümör sayıları ve yüzdeleri

Tümör yerleşim yeri	n	%
İnfratentoriyal	61	51,3
Supratentoriyal	58	48,7
Toplam	119	100

Tablo 19: Yaş gruplarına göre tümör yerleşim yeri

	3-4 yaş	5-9 yaş	10-14 yaş	15-18 yaş	Toplam	%
Supra	6	21	24	7	58	48,7
İnfra	16	23	16	6	61	51,3

3-Radyolojik özellikler: Hidrosefali infratentoriyal yerleşimli tümörlerde 45 (% 39,1), supratentoriyal yerleşimli tümörlerde 16 (% 13,9) olup daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Tablo 20’de tümör yerleşim yerine göre radyolojik özellikleri gösterilmektedir.

Beyin tümörlerinin MRG’ de T1A’da en sık hipointens % 88,9 (n=88) olup hiperintens % 7,1 (n=7) ve izointens % 4 (n=4) olarak bulundu (Tablo 21). T2A görüntüleme de ise en sık hiperintens % 93,9 (n=93), izointens % 4 (n=4) ve hiperintens % 2 (n=2) saptandı (Tablo 22).

Tablo 20: Çalışmaya alınan tümörlerin MRG radyolojik bulguları sayı ve yüzdeleri

Radyolojik Özellik	Supratentoriyal		İnfratentoriyal	
	+	-	+	-
Kontrast tutma	45 (% 41,3)	10 (% 9,2)	50 (% 45,9)	4 (%3,7)
Kistik komponent	39 (% 37,5)	12 (% 11,5)	43 (% 41,3)	10 (% 9,6)
Kanama	12 (% 12,4)	37 (% 38,1)	9 (% 9,3)	39 (% 40,2)
Kalsifikasyon	20 (%20)	31 (% 31)	7 (%7)	42 (% 42)
Hidrocefali	16 (% 13,9)	41 (%35,7)	45 (% 39,1)	13 (% 11,3)
Foraminal yayılım	8 (% 8,2)	39 (% 40,2)	17 (% 17,5)	32 (% 33)
Seeding	2 (% 2)	48 (% 49)	8 (% 8,2)	40 (% 40,8)
Kenar özelliği	21 (% 19,8)	32 (% 30,2)	21 (% 19,8)	32 (% 30,2)
Perilezyonel ödem	24(% 22,9)	29 (% 27,6)	30(% 28,6)	22 (% 21)
Difüzyon kısıtlılığı	15 (% 15,5)	34 (% 35,1)	20 (% 20,6)	28 (% 28,9)
Nekroz	12 (% 18,2)	26 (% 39,4)	10 (% 15,2)	18 (% 27,3)
Kitle etkisi	33 (% 30)	20 (% 18,2)	50 (% 45,5)	7 (% 6,4)

Tablo 21: Radyolojik olarak MRG T1A’da tümörlerin görünümü

Tümör tipi	T1A			Total
	Hipointens	İzointens	Hiperintens	
Astrositik tümör	48 (%48,5)	3 (% 3)	0	51 (% 51,5)
Koroid	2 (% 2)	0	0	2 (% 2)
Embriyonal tümörler	14 (%14,1)	0	2 (%2)	16 (%16,2)
Ependimal tümörler	9 (% 9,1)	1 (% 1)	0	10 (%10,1)
Pineal tümör	1 (% 1)	0	0	1 (% 1)
Nöronal ve miks nöronal-glial tümörler	11 (% 11,1)	0	0	11 (% 11,1)
Sellar bölge tümörleri	3 (% 3)	0	4 (% 4)	7 (% 7,1)
Kavernöz anjiom	0	0	1 (%1)	1 (% 1)
Toplam	88 (% 88,9)	4 (% 4)	7 (%7,1)	99 (%100)

Tablo 22: Radyolojik olarak MRG T2A’da tümörlerin görünümü

Tümör tipi	T2A			Total
	Hipointens	İzointens	Hiperintens	
Astrositik tümör	1 (% 1)	1 (% 1)	50 (% 50,5)	52 (% 52,5)
Koroid	1 (% 1)	0	1 (% 1)	2 (%2)
Embriyonal	0	0	16 (% 16,2)	16 (% 16,2)
Ependimal	0	2 (% 2)	8 (% 8,1)	10 (% 10,1)
Pineal	0	1 (%1)	0	1 (% 1)
Nöronal ve miks nöronal-glial tümörler	0	0	11 (% 11,1)	11 (% 11,1)
Sellar bölge tümörleri	0	0	7 (% 7,1)	7 (% 7,1)
Total	2 (% 2)	4 (% 4)	93 (% 93,9)	99 (% 100)

Bilgisayarlı tomografide tümörün görünümü en sık hipodens 36 (% 60) iken hiperdens 22 (% 36,7) ve izodens 2 (% 3,3) olarak değerlendirildi. Tablo 23’te tümörlerin BT özellikleri görülmektedir.

Tablo 23: Radyolojik olarak Bilgisayarlı Tomografi’de tümörlerin görünümü

Tümör tipi	Bilgisayarlı Tomografi			Total
	Hipodens	Hiperdens	İzodens	
Astrositik tümör	23 (% 38,3)	8 (% 13,3)	1 (% 1,7)	32 (% 53,3)
Koroid	0	2 (% 3,3)	0	2 (% 3,3)
Embriyonal tümör	2 (% 3,3)	7 (% 11,7)	0	9 (% 15)
Ependimal tümör	2 (% 3,3)	3 (% 5)	0	5 (% 8,3)
Nöronal ve miks nöronal-gliyal tümörler	4 (% 6,7)	0	1 (% 1,7)	5 (% 8,3)
Sellar bölge tümörleri	5 (% 8,3)	2 (% 3,3)	0	7 (% 11,7)
Total	36 (% 60)	22 (% 36,7)	2 (% 3,3)	60 (% 100)

52 (% 89,7) hastada BT’ de kontrast tutulumu olan tümör varken 15 (% 25,9) hastada tümör içinde kanama ve 15 (% 35,7) hastada tümör içinde nekroz varlığı tespit edildi. Tablo 24’ te BT özellikleri görülmektedir.

Tablo 24: Tümörlerin Bilgisayarlı Tomografi Özellikleri

Tümör tipi	BT					
	Kontrast tutulumu		Kanama		Nekroz	
	+	-	+	-	+	-
Astrositik tümör	27 (% 46,6)	4 (% 6,9)	7 (% 12,1)	24 (% 41,4)	8 (% 19)	13 (% 31)
Koroid tümörler	2 (% 3,4)	0	0	2 (% 3,4)	0	1 (% 2,4)
Embriyonal	8 (% 13,8)	0	2 (% 3,4)	6 (% 10,3)	3 (% 7,1)	4 (% 9,5)
Ependimal	5 (% 8,6)	0	3 (% 5,2)	2 (% 3,4)	4 (% 9,5)	1 (% 2,4)
Nöronal ve miks nöronal-gliyal tümörler	4 (% 6,9)	1 (% 1,7)	0	5 (% 8,6)	0	3 (% 7,1)
Sellar bölge tümörleri	6	1	3	4	0	5
	(% 10,3)	(% 1,7)	(% 5,2)	(% 6,9)		(% 11,9)
Toplam	52	6	15	43	15	27
	(% 89,7)	(% 10,3)	(% 25,9)	(% 74,1)	(% 35,7)	(% 64,3)

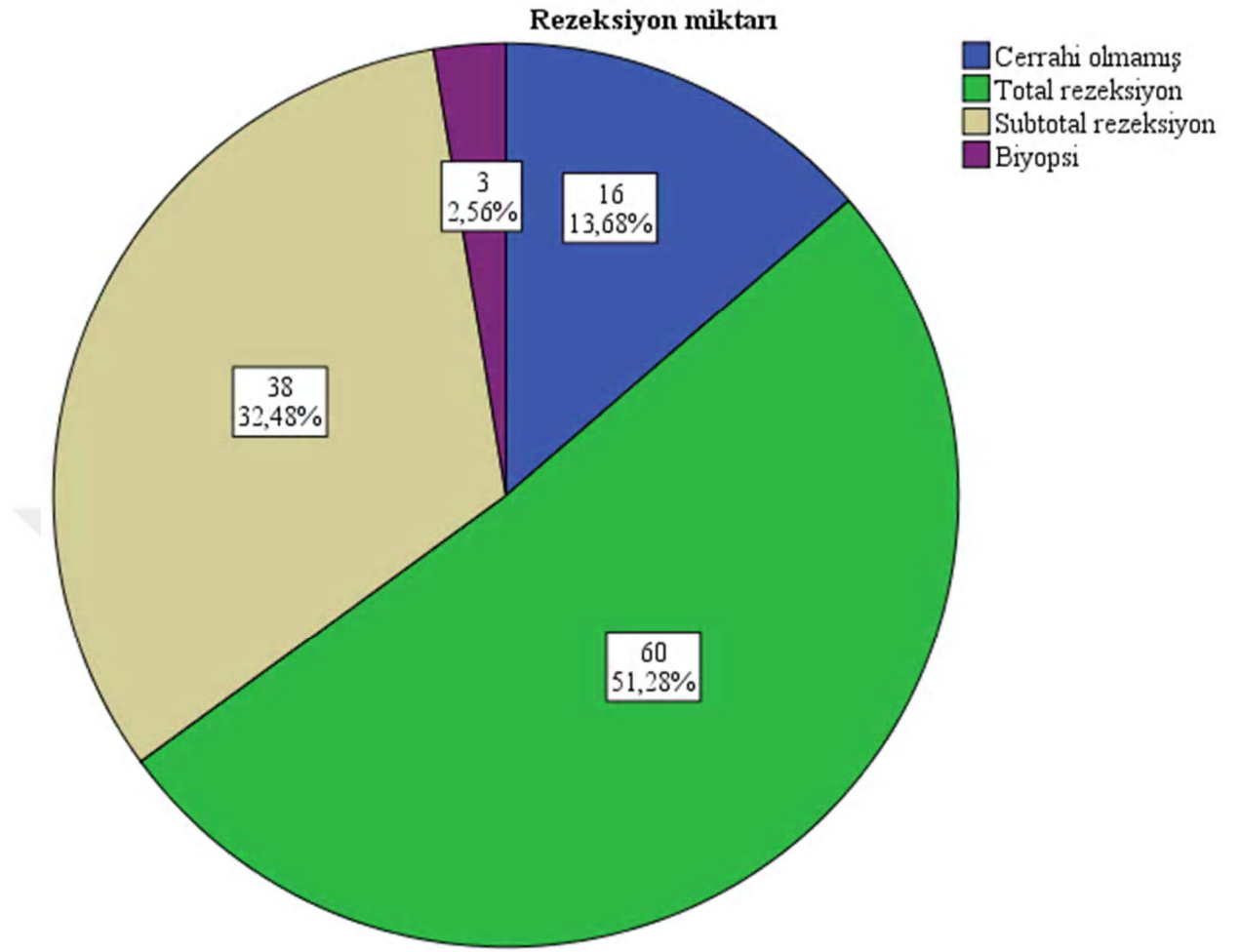
4-Metastaz ve metastaz yeri: Hastalara tanı anında yapılan beyin ve medulla spinalis görüntüleme ve lomber ponksiyon verilerine göre hastaların metastaz ve metastaz yerleri kaydedildi. Çalışmaya alınan 119 hastanın % 10,9'unda (n=13) metastaz görüldü. Bu hastaların 10'un da tanı anında medulla spinaliste seeding metastaz şeklinde tutulum, 2'sinde tanı anında leptomeningeal tutulum vardı. Seeding metastaz yapan tümörlerden 6' sısı medulloblastom, 1'i glioblastom, 1'i ependimom ve diğerleri ise pilositik astrositom ve pilomixoid astrositom (her biri için n=1). Leptomeningeal tutulumu olan tümör tanılarından biri medulloblastom, diğeri ise gangliogliom idi. Diğer kalan 1 hasta ise medulloblastom tanısı konup tanı anında beyin sapına invazyonu vardı.

4.3. UYGULANAN TEDAVİLER ve NÜKS SAPTANANLAR

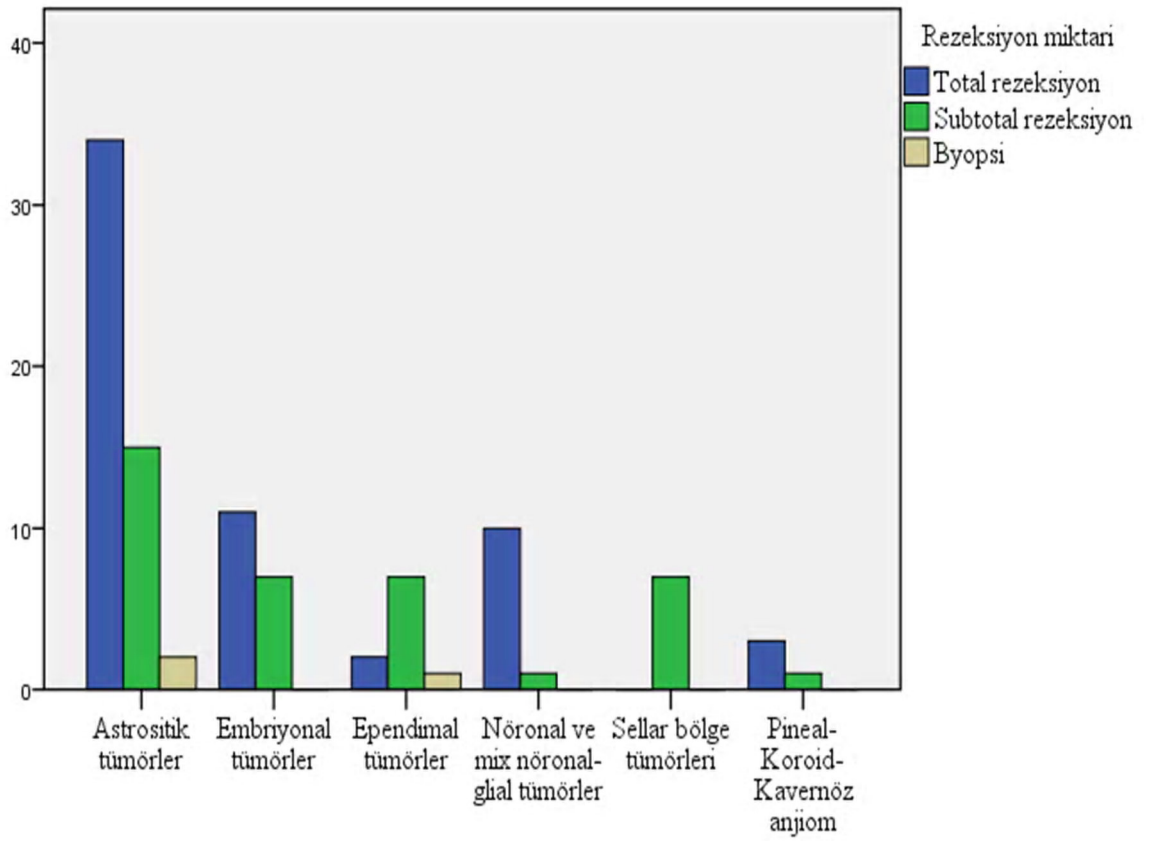
1-Cerrahi tedavi: Çalışmaya alınan 119 hastanın % 84'üne (n=100) cerrahi tedavi yapıldı. Kalan 19 hastadan 16'sına tümörün yerleşim yeri ve tümörün tipi nedeniyle cerrahi müdahale yapılmadı ve 3'üne tanı amaçlı biyopsi yapıldı. Uygulanan cerrahi tedavi tam rezeksiyon ve kısmi rezeksiyon şeklinde 2 gruba ayırdık. 2 hasta dış merkezde opere edilip ameliyat notu olmadığı için rezeksiyon miktarı değerlendirilemedi. Cerrahi tedavi olanların ve olmayanların dağılımı Tablo 25'te verilmektedir. Sık görülen MSS tümörlerde uygulanan cerrahi tedavi dağılımı Tablo 26'da verilmektedir.

Tablo 25: Cerrahi Tedavi Görenlerin ve Görmeyenlerin Dağılımı

Cerrahi tedavi	n	%	
Cerrahi yapılmayanlar	16	13,7	
Cerrahi yapılanlar	Total rezeksiyon	60	51,3
	Subtotal rezeksiyon	38	32,5
Sadece biyopsi yapılanlar	3	2,6	
Dış merkezde opere olup ameliyat notu olmayan	2		
Toplam	119	100	



Şekil 9: Rezeksiyon miktarına göre olgu sayılarının gösterilmesi



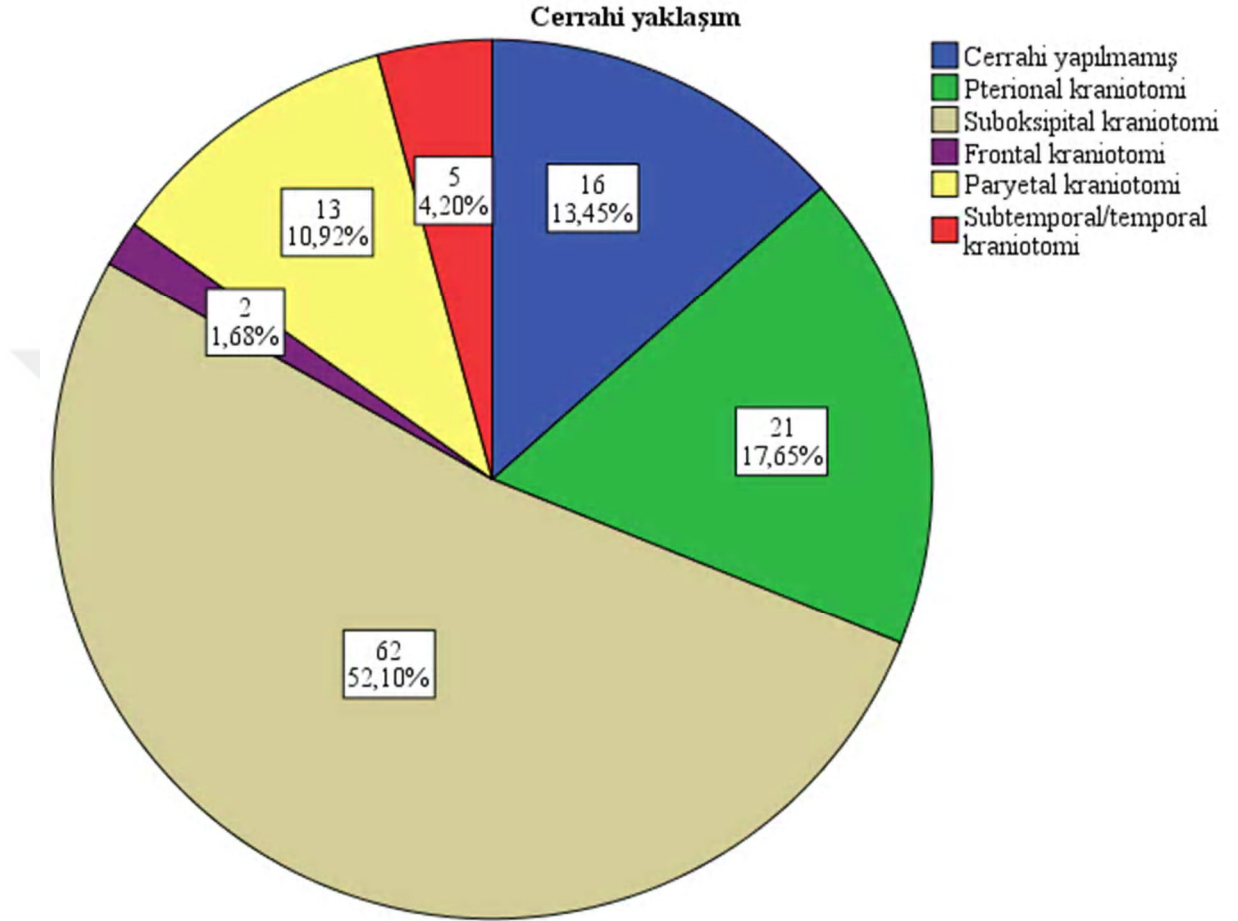
Şekil 10: Cerrahi tedavi olanların ve olmayanların dağılımı

Tablo 26: Sık görülen MSS tümörlerde uygulanan cerrahi tedavi dağılımı

	Astroitik Hasta sayısı(n)	Medulloblastom hasta sayısı (n)	Nöronal ve miks nöro-gliyal tümör (n)	Ependimal tümör (n)
Tam rezeksiyon	34 (% 66,7)	11 (% 61,1)	10 (% 90,9)	2 (% 20)
Kısmi rezeksiyon	15 (% 29,4)	7 (% 38,9)	1 (% 9,1)	7 (% 70)
Biyopsi	2 (% 3,9)	-	-	1 (% 10)

Hastaların % 52,1'ine (n= 62) subokspital kraniotomi ile rezeksiyon, % 17,6'sına (n=21) hastaya pterional kraniotomi, % 10,9 (n=13) hastaya paryetal kraniotomi, % 4,2 (n=5) hastaya subtemporal/temporal kraniotomi ve % 1,7 hastaya (n=2) frontal

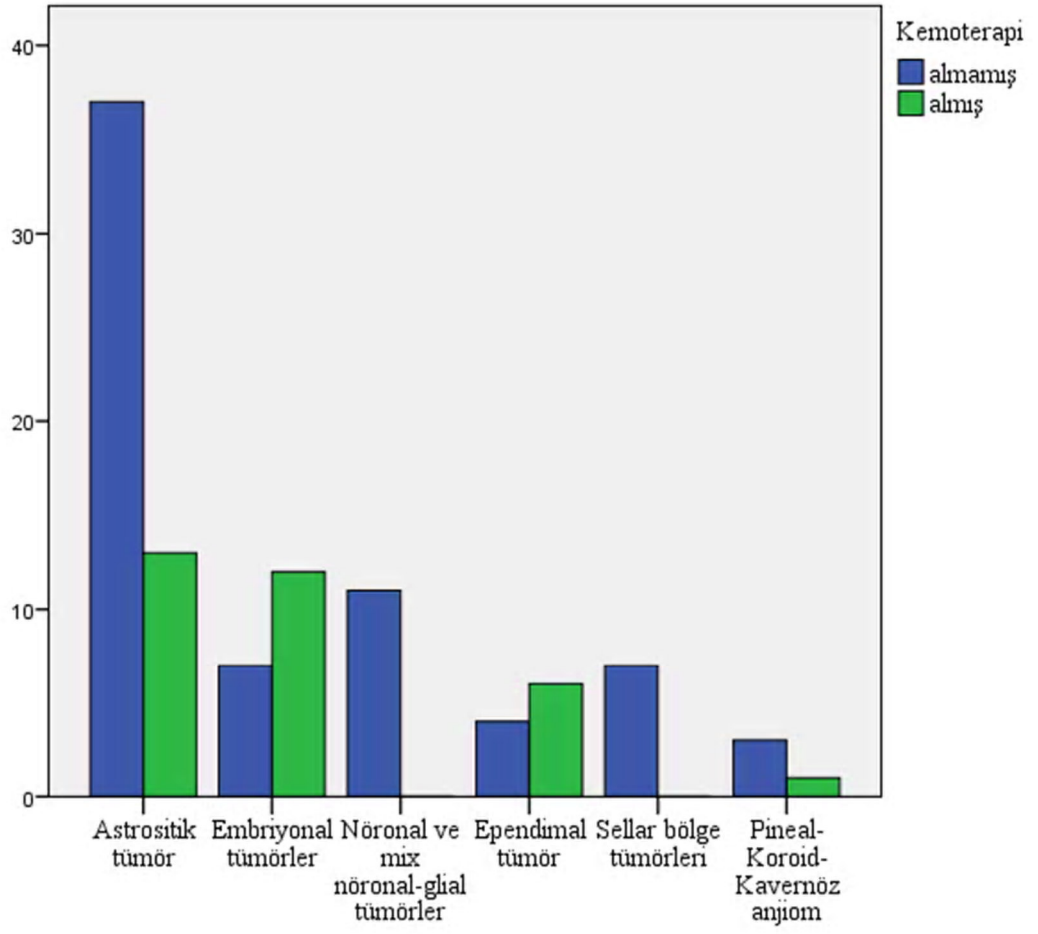
kraniyotomi yapılmış olup % 13,4 (n= 16) hastaya cerrahi yapılmadı. Aşağıdaki şekil 11’ de cerrahi yaklaşım dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 11: Cerrahi yaklaşım tipleri

2-Kemoterapi tedavisi:

Toplam 119 hastanın % 27,4’ü (n=32) kemoterapi aldı. Medulloblastom tanılı 19 hastanın % 63,2 ‘si (n= 12), astrositik tümör tanılı 52 hastanın % 25’i (n=13), ependimal tümör tanılı 10 hastanın % 60’ı (n= 6) ve pineal tümör tanılı toplam 1 hastada kemoterapi tedavisi almıştı. Şekil 12’de kemoterapi alan hastaların tanı dağılımı yer almaktadır. Tablo 27’de kemoterapi rejim tablosu verilmektedir.



Şekil 12: Kemoterapi alan-almayan hastaların tanı dağılımı

Tablo 27:Kemoterapi Rejim Tablosu

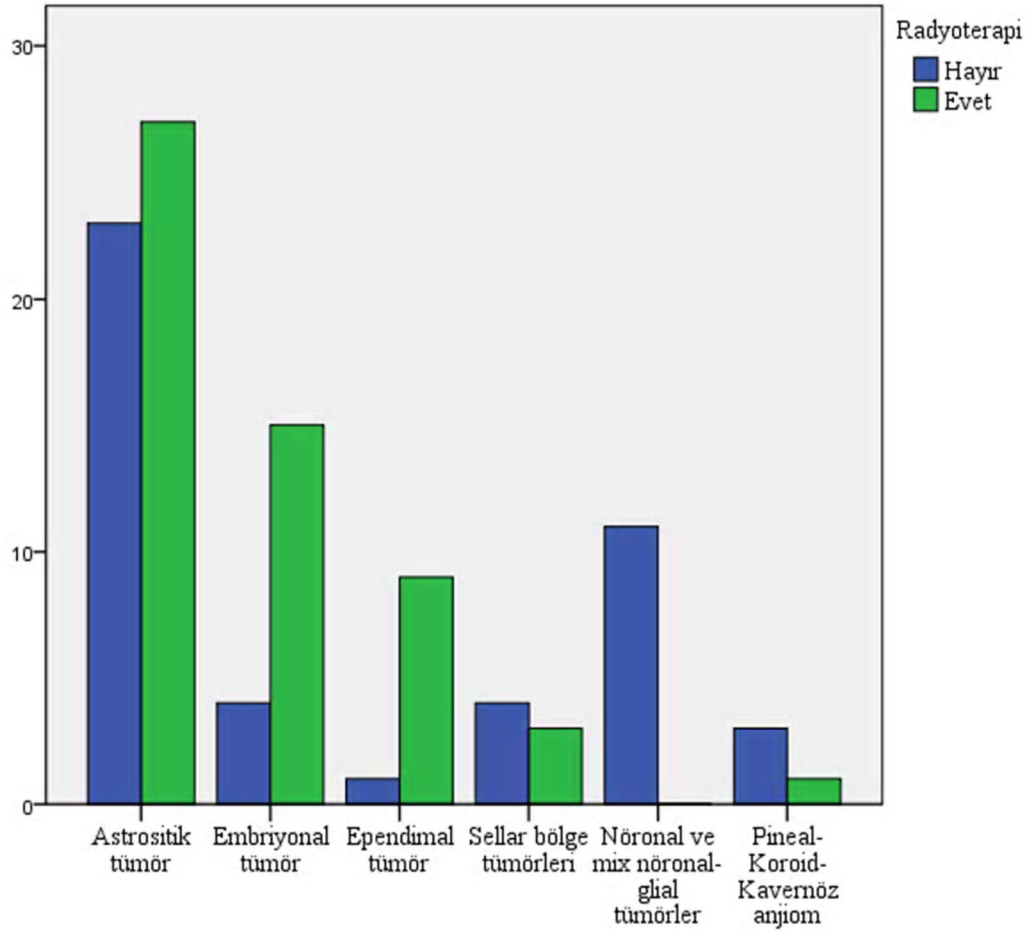
Kemoterapi rejimleri	n	%
CCNU Cisplatin Vinkristin	25	78,1
Temozolamid	6	18,8
Diğer (Bevacizumab)	1	3,1
Total	32	100,0

3-Radyoterapi tedavisi:

Toplam 119 hastanın % 49,6'sı (n=58) radyoterapi almıştı. Medulloblastom tanılı toplam 19 hastadan 15'i (% 78,9), astrositik tümör tanılı toplam 52 hastadan 27'si (% 51,9), ependimal tümör tanılı toplam 10 hastadan 9' u (% 90), pineal tümör tanılı toplam 1 hasta ve sellar bölge tümörü tanılı toplam 7 hastadan 3'ü (% 42,9) RT almıştı. 2 hastanın RT alıp almadığı dosya ve sistem üzerindeki bilgilerinin eksik olması nedeniyle değerlendirilemedi. Tablo 2'de radyoterapi alan-almayan hasta sayıları ve yüzdeleri verilmektedir. Şekil 13'te radyoterapi alan hastaların tanı dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 28: Radyoterapi alan-almayan hasta sayıları ve yüzdeleri

	n	%
RT alan	58	49,6
RT almayan	59	50,4
Toplam	117	100



Şekil 13: Radyoterapi alan hastaların tanı dağılımı

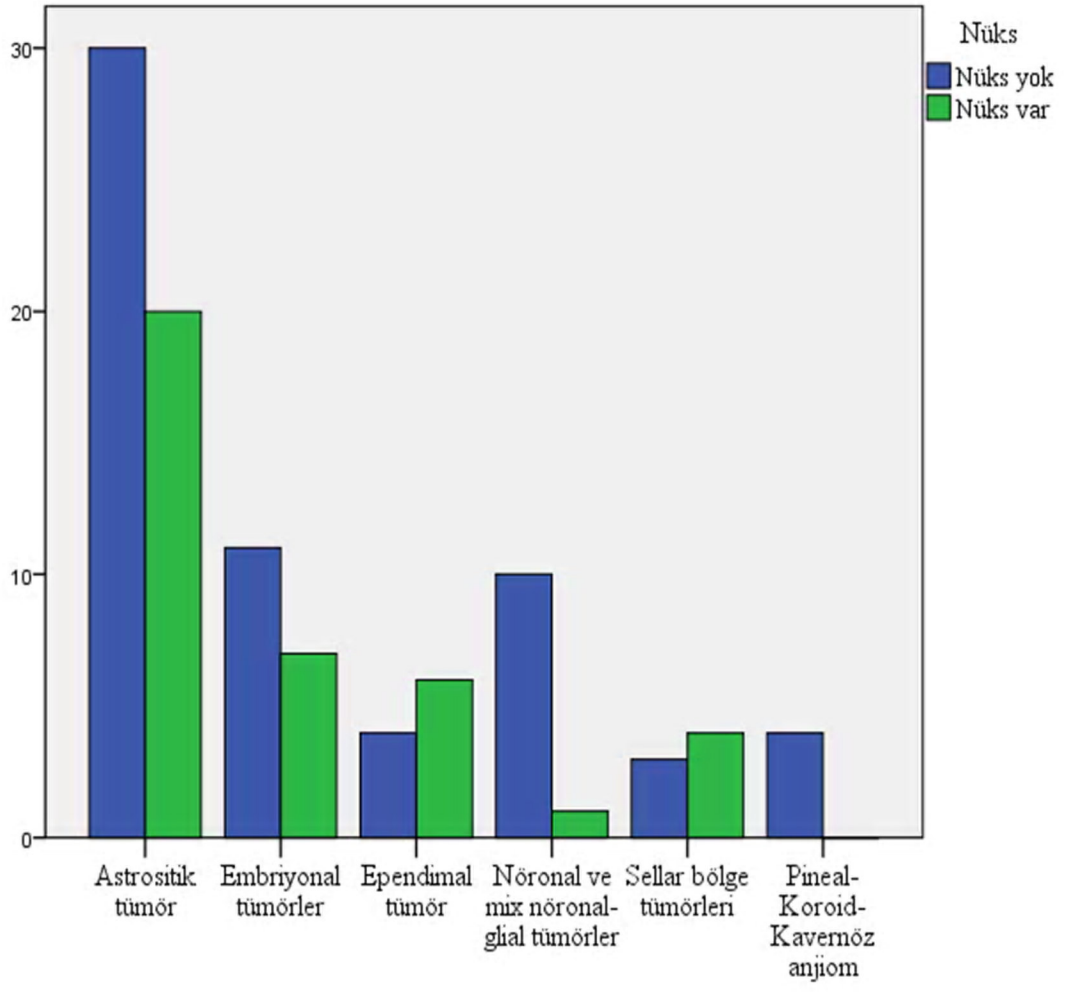
4-Nüks saptanan olgular:

Çalışmaya alınan 119 hastanın 17'si takipsizdi ve takip olunduğu süre içerisinde nüks geliştiren 4 kişi vardı. Diğer kalan 13 kişinin nüks durumu bilinmemekte idi. Ayrıca cerrahi yapılmamış ve histopatolojik tanısı olmayan 16 hastadan 3'ün de progresyon olması sonucu bu hastalardan 2'si kaybedildi. Takipsizler ve cerrahi yapılmayanlar çıkarıldığı zaman kalan toplam 91 hastanın ise 38'inde (% 41,7) nüks saptandı. Nüks saptanan tümörler arasında en sık % 21,9 (n=20) oranla astrositom tanılı hastalarda nüks saptandı. Ependimal tümörlerde % 6,6 (n=6), embriyonal tümörlerde % 7,7 (n=7) ve kraniofarengiom tanılı hastalarda % 4,4 (n=4) olarak bulundu. Takipsiz olan ve nüks geliştiren 4 kişi de 91 kişi içine dahil edildi. Nüks saptanan 1 nöronal ve mix nöronal-gliyal tümörlü hastanın tanısı disembrionoplastik nöroepitelyal tümör idi. Tablo 29'da nüks saptanan tanıları ve yüzdeleri verilmektedir.

Tablo 29: Nüks saptanan hastaların tanılarına göre dağılımı

Tümör tanısı	Hasta sayısı	Nüks (n)	Nüks %	Nüks tanısı
Astrositik tümör	52	20	% 21,9	DSÖ derece I-II astrositik tümörler DSÖ derece III-IV astrositik tümörler
Ependimal tümör	10	6	% 6,6	Ependimom Anaplastikependimom
Embriyonal tümör	19	7	% 7,7	Medulloblastom
Nöronal miks nöronal-gliyal tümörler	11	1	% 1,1	Disembrioplastik nöroepitelyal tümör
Pineal tümör	1	0	0	
Koroid tümörler	2	0	0	
Sellar bölge tm	7	4	% 4,4	Kraniofarengiom
Toplam		38	% 41,7	

Olgularımızdan nüks saptanan 20 astrositik tümörlü hastadan 10'una kısmi rezeksiyon 9'una ise tam rezeksiyon ve 1 hastaya da biyopsi yapıldı. Embriyonal tümörlü (hepsi medulloblastom) hastaların 5'ine total rezeksiyon 2'sine subtotal rezeksiyon yapıldı. Ependimal tümörlerin 5'ine subtotal rezeksiyon, 1'ine biyopsi yapılmıştı. Nüks saptanan 4 kraniofarengiom hastaların tamamı subtotal rezeke edildi. Nüks olan astrositik tümörlerden 6'sı glioblastom, 5'i pilositik astrositom, 3'ü pilomiksoid astrositom, diffüz astrositom, SEGA ve anaplastik astrositom (her biri için n=2). Nüks ependimal tümörlerden 4'ü Anaplastik ependimom, 2'si ependimoma idi. Şekil 14'te nüks saptanan beyin tümörlerinin tanı dağılımı verilmektedir. Tablo 30'da nüks saptanan hastalara KT, RT verilme ve reoperasyon durumu verilmektedir.



Şekil 14: Nüks saptanan beyin tümörlerin tanı dağılımları

Tablo 30: Nüks saptanan hastalara KT, RT verilme ve Reoperasyon durumu

Tam	Kemoterapi	Radyoterapi	Reoperasyon
Glioblastom	+	-	+
Glioblastom	+	+	-
Glioblastom	-	-	+
Glioblastom	+	+	-
Glioblastom	+	+	-
Glioblastom	-	+	-
Pilositik astrositom	-	+	+
Pilositik astrositom	-	+	+
Pilositik astrositom	-	+	+
Pilositik astrositom	-	-	-
Pilositik astrositom	-	-	-
Pilomiksoid astrositom	-	-	-
Pilomiksoid astrositom	-	+	+
Pilomiksoid astrositom	-	+	+
Diffüz astrositom	-	-	-
Diffüz astrositom	-	-	-
Anaplastik astrositom	+	+	-
Medulloblastom	-	+	+
Medulloblastom	-	-	+
Medulloblastom	-	-	-
Medulloblastom	-	-	-
Medulloblastom	-	-	-
Medulloblastom	+	-	-

Medulloblastom	-	-	-
Anaplastik ependimom	+	+	+
Anaplastik ependimom	-	-	+
Anaplastik ependimom	-	-	+
Anaplastik ependimom	-	-	-
Ependimom	+	+	+
Ependimom	-	-	-
DNET	-	-	-
Kraniofarengiom	-	-	+
Kraniofarengiom	-	-	+
Kraniofarengiom	-	+	-
Kraniofarengiom	-	+	-
SEGA	-	-	+
SEGA	-	-	+

Nüks eden yeni tanı 1 glioblastom hastası subtotal rezeksiyon edilen sonrasında RT+deksametazon tedavisi yapılırken 2 ay sonra progresyon nedeniyle reoperasyon geçirdi ve KT tedavisi başlandı. Diğer nüks yaklaşık 1 yıl önce diffüz astrositom tanısı alan hasta subtotal rezeksiyon yapıldı ve RT'sini bitirdi. Halen KT almakta olan bu hasta tanıdan yaklaşık 6,5 ay sonra progresyon gösterdi. Nüks eden diğer 2 hasta ise kraniofarengiom için subtotal rezeksiyon yapılan, progresyon gösteren ve bu nedenle RT tedavisi alan hastalardı. Diğer nüks saptanan hasta anaplastik ependimom tanısı alan subtotal rezeksiyon geçirdi, RT bitirip ve KT tedavilerinden yaklaşık 11,5 ay sonra progresyon gelişti ve nüksten 2 ay sonra öldü. Nüks olan diğer 1 hasta pilomiksoid astrositom tanılı subtotal rezeksiyon geçiren, RT alan ve tanıdan 11 ay sonra progresyon gösteren bir hastaydı. KT, reoperasyon ve tekrar RT almadı. Klinik takip edildi. Nüks olan diğer hasta diffüz astrositom tanılı idi ve subtotal rezeksiyon yapıldı, tanıdan 31 ay

sonra progresyon gösteren ve RT, KT almayan ve reopere olmayan hasta takip edildi. Diğer hasta pilositik astrositom tanısı olan, subtotal rezeksiyon geçiren tanıdan 14 ay sonra progresyon gösteren bir hastaydı. Bu hasta RT veya KT almadı ve reopere olmadı. Klinik takip edildi. Diğer nüks olan pilositik astrositom tanılı hasta subtotal rezeksiyon geçirdi, KT, RT almadı ve tanıdan 21,5 ay sonra progresyon gösterdi. Bu hasta klinik takip edildi. 2 hasta kraniofarengiom tanılı subtotal rezeke edilen nüks nedeniyle reopere olan hastalardı. RT veya KT almadı. 1 ependimom tanısı alan hasta biyopsi yapıldıktan sonra ilk RT alırken nüks oldu. Tedavisine devam edildi. 1 pilositik astrositomlu hasta total rezeksiyon olup tanıdan 9 ay sonra nüks oldu, reopere oldu ve RT almıştı. KT almadı. 1 glioblastom hastasına nüks nedeniyle cerrahi yapıldı ve RT+temozolomid tedavisi verildi. 1 pilomiksoid tanılı hasta nüks nedeniyle 2 kez reopere olup RT aldı. Nüksten 6 ay sonra öldü. 1 anaplastik ependimom tanılı hasta nüks nedeniyle reopere olup RT+KT aldı. 1 ependimoma tanılı hasta nüks nedeniyle 3 kez opere edildi, CCNU+ Cisplatin+ Vinkristin ile RT aldı. Ancak nüks etmesi üzerine hastaya Bevacizumab +Karboplatin tedavisi de verildi. 1 glioblastom hastasına nüks nedeniyle cerrahi yapılmadı ve RT+Temozolomid tedavisi verildi. 1 glioblastom hastası da nüks nedeniyle cerrahi olmadı, 2. RT ve İrinotekan-Bevacizumab-Deksametazon (3 kür almış) tedavilerini aldı. Nüksten 10 ay sonra öldü. 1 anaplastik astrositom tanılı hasta nüks nedeniyle ikinci RT alıp CCNU+Vinkristin+Prokarbazin (2 kür aldı). Nüksten birkaç ay sonra öldü. 1 glioblastom hastası RT alıp KT başladığında nüks olup reopere oldu ve tedavisine devam edildi, hasta 7,5 ay sonra öldü. 1 medulloblastom tanısı alan hastaya total rezeksiyon yapıldı, RT alıp KT tedavisi alırken nüks olup reopere oldu ve tanıdan 6,5 ay sonra öldü. 1 medulloblastom tanılı hasta subtotal rezeksiyon oldu, RT, KT alamadan öldü. 1 medulloblastom tanılı hastaya RT ile CCNU+ Vinkristin+ Sisplatin 8 kür aldıktan sonra yeniden nüks olması nedeniyle ICE protokolü verildi. 1 medulloblastom tanıdan 7 ay sonra nüks olup reoperasyon oldu. 1 glioblastom tanı alır almaz nüks olup 2 kür KT ve RT (ilk RT yarıda kalmış sonra genel durumu iyi olunca tamamladı) aldı ve tanıdan 1 yıl sonra öldü. 1 anaplastik ependimom nüks nedeniyle reopere edildi ve operasyondan 1 ay sonra öldü. 1 glioblastom hastası reopere oldu ve bu hastaya İrinotekan–Bevacizumab-Deksametazon (6 kür) ile birlikte Temozolamid tedavisi verildi. 2 pilositik astrositom reopere edildi ve RT verildi. 1 glioblastom nüks nedeniyle RT aldı. 1 pilomiksoid astrositom reopere olup RT aldı. 1

DNET takip edildi. 2 SEGA hastası reopere oldu. Tablo 30'da nüks olan hastalara yapılan tedaviler verilmektedir.

5-Tedavi yan etkileri:

Toplam 119 hastadan % 81,5 'unda (n=97) tedaviye bağılı yan etkiler not edildi. Tablo 31'de sık görülen yan etkiler verilmektedir. Hastalarımızda en sık yan etkilerden hidrocefali, epilepsi, hemiparezi, kranial sinir tutulumu, ataksik yürüyüş bozukluğu, şaşılık, hafif-ağır mental durum değişikliği ve işitme kaybı idi, diğer yan etkiler ise konuşma bozukluğu, hipotiroidi, görme alanı defekti, spastik yürüyüş bozukluğu, diyabetes insipidus, disfaji, disfoni, panhipopitüitarizm, göz kapağı düşüklüğü, paraparezi, görme kaybı, devam eden nistagmus, mesane sfinkter disfonksiyonu, quadriparezi, ikincil malignite (glioblastom, kolon adenokarsinom), hipergonadotropik hipogonadizm, anksiyete, depresyon, tübülopati ve boy kısalığı idi.

Toplam 4 hastada beyin tümörüne ikincil malignite gelişti. Bu hastalardan ilki 6,5 yaşında kız hasta idi, ilk olarak anaplastik astrositom tanısı aldı. 9 yaşına geldiğinde kranial görüntülemeye önceki tümörün yerinden köken alan kitle patoloji sonucu glioblastom olarak geldi. Bu ikincil tümör için 2. Kez RT tedavisini aldı. Ancak glioblastom tanısından 8 ay sonra hasta öldü. İkinci hasta ise 16 yaşında glioblastom tanılı kız hasta idi ve tanıdan birkaç ay sonra karın ağrısı nedeniyle tetkik edildi ve kolon adenokarsinom tanısı aldı. Bu tanı için 2. kez RT aldı. Diğer 1 hasta MMR tanılı ise önce sol serebellar kitle nedeniyle opere edildi ve histopatolojisi pilositik astrositom tanısı aldı. Takiplerinde 6 yıl sonraboyunda şişlik nedeniyle başvurduğunda tiroid papiller kanser tanısı almıştı.Radyoaktif iyot ve Sorofenib tedavisi başlandı. Diğer 1 hasta beyin tümörü (pilositik astrositom) tanısı aldıktan sonra NF-1 tanısı aldı. Sonradan NF-1 tanısı alan hastaya beyin tümörü için cerrahi yapılmış ve RT verildi. KT almadı. 6 yıl sonra sağ yüzde şişlik ile başvurduğunda nazofarenkside içine alan intrakraniale uzanım gösteren malign anjiofibrom tanısı aldı.

Tablo 31: Sık görülen yan etkiler ve yüzdeleri

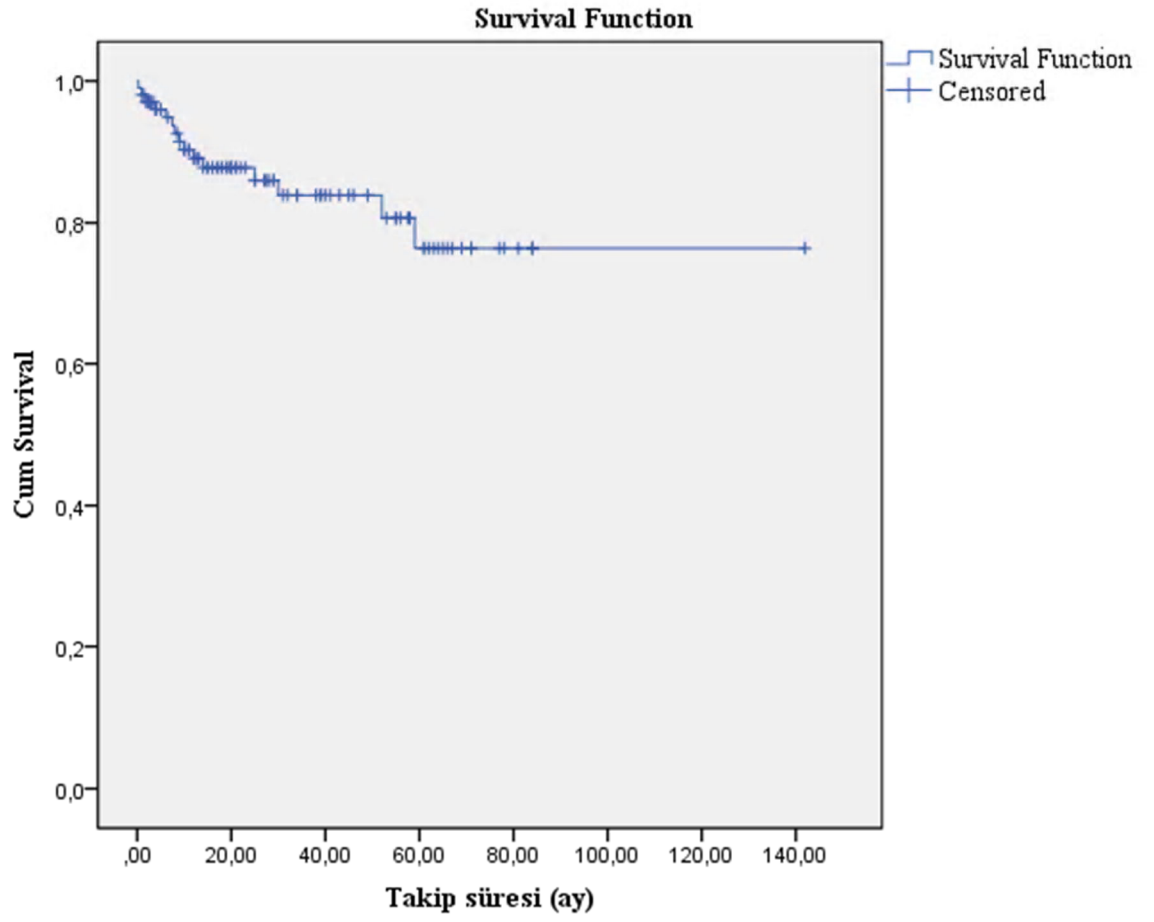
Sık görülen yan etki	Hasta sayısı	Yüzdesi
Epilepsi	54	% 45,4
Hidrocefali	50	% 42
Hemiparezi	21	% 17,6
Kranial sinir tutulumu	19	% 16
Yürüyüş bozukluğu-ataksik	17	% 14,3
Şaşılık	16	% 13,4
Mental durum değişikliği	10 (5 hafif, 5 ağır)	% 8,4
İşitme kaybı	10	% 8,4
Konuşma bozukluğu	9	% 7,6
Hipotiroidi	7	% 5,9
Yürüyüş bozukluğu-spastik	6	% 5
Diyabetes insipitus	6	% 5
Göz kapağı düşüklüğü	6	% 5
Görme alanı defekti	5	% 4,2
Disfaji	5	% 4,2
Panhipopitüitarizm	5	% 4,2
Görme kaybı	5	% 4,2
Paraparezi	4	% 3,4
İkincil malignite	4	% 3,4
Nistagmus	4	% 3,4
Mesane sfinkter disfonksiyonu	3	% 2,5
Disfoni	2	% 1,7
Quadriparezi	2	% 1,7
Hipergonadotropik hipogonadizm	1	% 0,8
Anksiyete bozukluğu	1	% 0,8
Depresyon	1	% 0,8

4.4. SON DURUM VE SAĞKALIMLAR:

Hastalarımızın son durumları hayatta olanlar, ölenler ve son durumu bilinmeyenler şeklinde 3 gruba ayırdık. Hastaların ortalama takip süresi $30,81 \pm 26,18$ ay (ortalama 2 yıl 7 ay) idi. Son durumu bilinen 102 hastadan 87'si hayatta idi ve 15' i öldü. Takipsiz 17 hasta bulunmaktadır. Ayrıca 16 hastanın da histopatolojik tanısı bulunmamaktadır (1 hastanın histopatolojik tanısı olmayıp takipsizler arasındaydı.). Tablo 32'de tümör tanılarına göre hayatta olan ve ölen olguların dağılımı yer almaktadır.

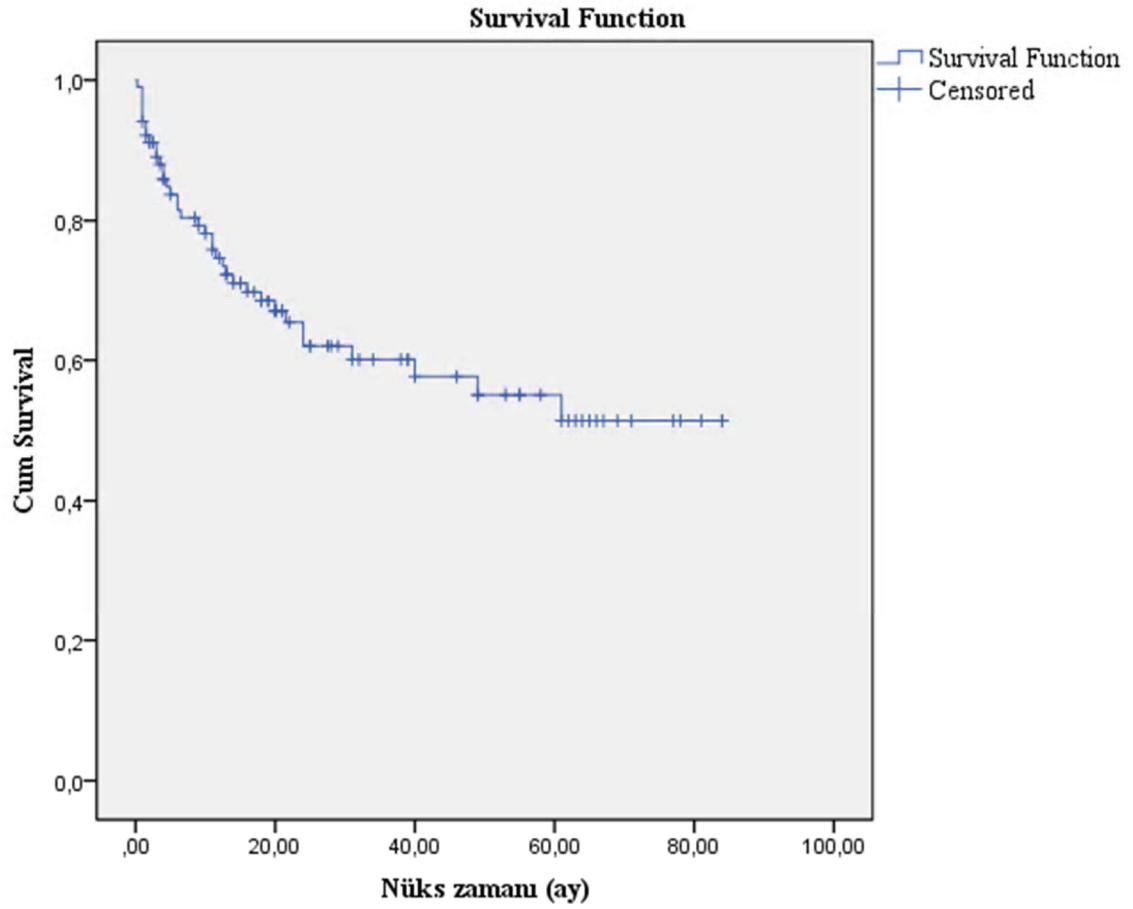
Tablo 32: Bazı tanılara göre hastaların son durum dağılımı

Tümör tanısı	Son durumu bilinen	Hayatta	Ölen	p (log rank)
Astrositik tümörler	43	35	8	0,420
Embriyonal tümörler	15	12	3	0,397
Ependimal tümörler	9	7	2	0,371
Nöronal mix nöronal-glial tümörler	10	10	0	0,176
Koroid tümörleri	2	2	0	0,674
Pineal tümörler	1	1	0	0,670
Sellar bölge tümör	0	7	0	0,192
Toplam	87	74	13	0,530



Şekil 15: Hastaların genel sağ kalım analizi

Hastaların genel sağ kalımı % 76,4 olup ortalama sağ kalımı $114,65 \pm 6,74$ ay ($101,44 - 127,85$) olarak hesaplandı.



Şekil 16: Hastaların hastalıksız sağ kalım analizi

Hastaların hastalıksız sağ kalımı (EFS) % 51,4 olup ortalama hastalıksız sağ kalım süresi $51,82 \pm 4,06$ (43,87-59,77) ay olarak saptandı.

Tüm hastaların 5 yıllık ve 7 yıllık sağkalımları % 76,4 ve % 76,4 şeklinde hesaplandı (2012-2019 arası toplam 7 yıl olduğu için). Tablo 33'te diğer tümörlerin sağkalım oranları verilmektedir. Tablo 34'te alınan tedavilere göre 5 yıllık sağ kalımlar verilmektedir.

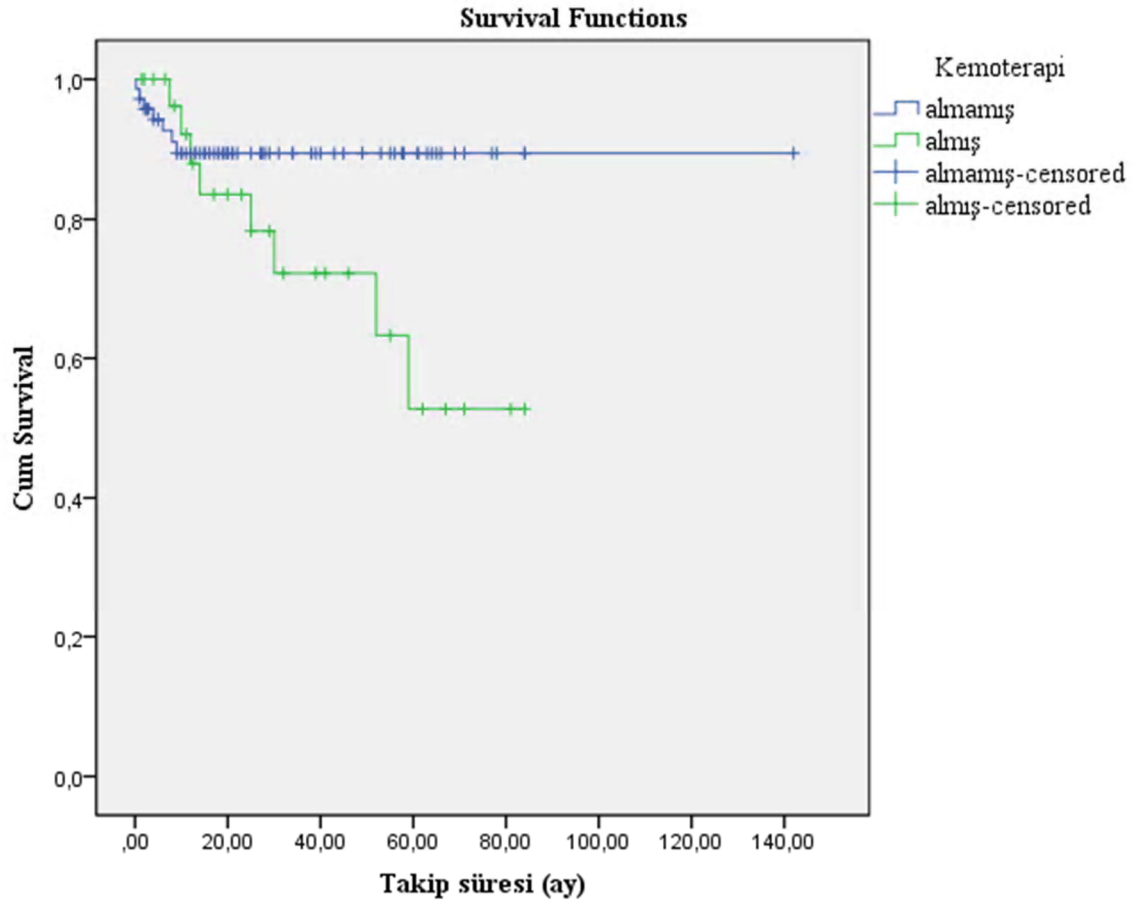
Tablo 33: Tümörlerin sağ kalım oranları

	Tüm tümörler	Astrositik tümörler	Embriyonal tümörler	Ependimal tümörler	Nöronal mix nöronal-gliyal tümörler	Koroid pleksus tümörleri
5 yıllık sağ kalım	%76,4	%62,1	% 79,4	% 70	% 100	-
7 yıllık sağ kalım	%76,4	% 62,1	% 79,4	% 70	%100	-

Tablo 34: Alınan tedavilere göre 5 yıllık sağkalımlar

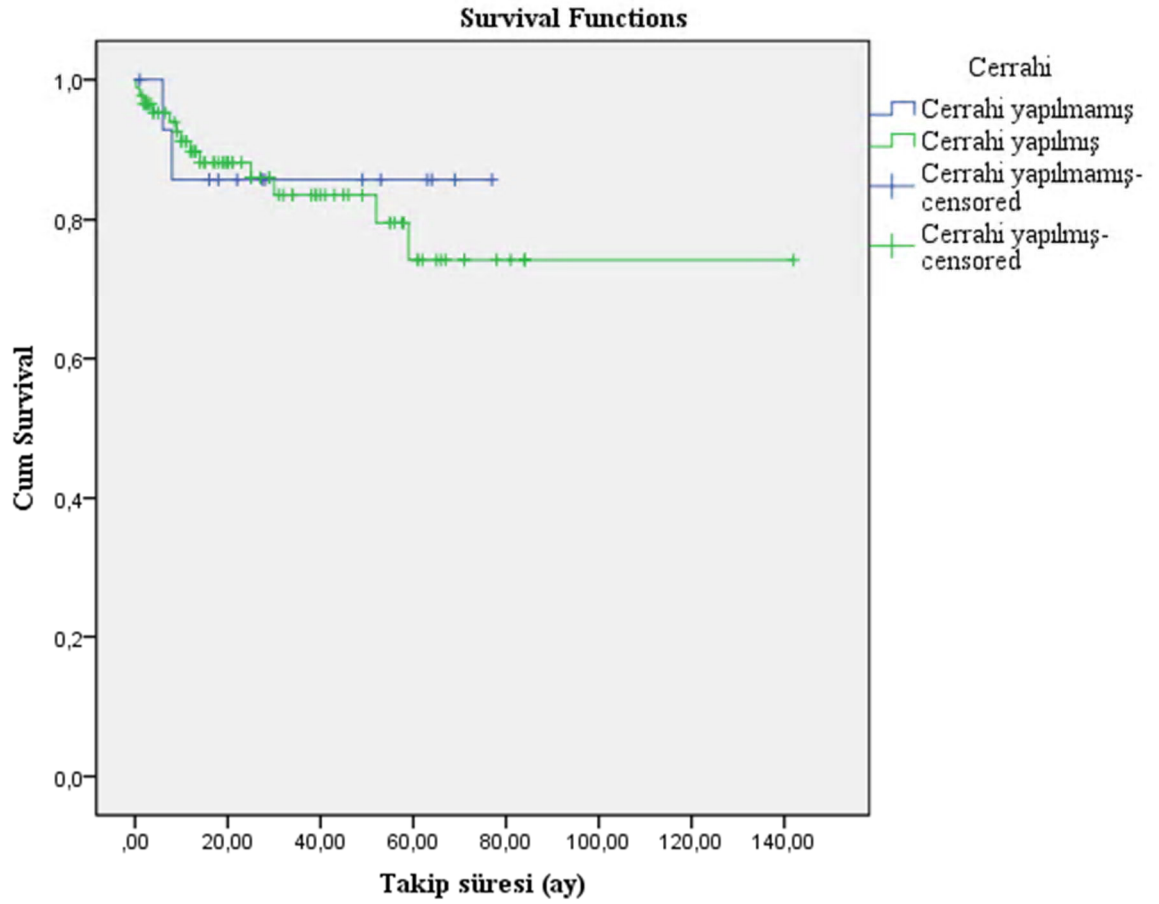
Uygulanan tedaviler	5 yıllık sağ kalım	p
Cerrahi+RT+KT Alanlar	% 52,7	0,055
RT+KT Alanlar	-	-
Cerrahi +KT Alanlar	-	-
Cerrahi +RT Alanlar	% 93,8	0,218
Sadece Cerrahi yapılanlar	% 89	0,499
Sadece KT alanlar	-	-
Sadece RT alanlar	-	-

Cerrahi, KT ve RT tedavilerinin hepsini alanların 5 yıllık genel sağ kalımı almayanlara göre düşük saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0,055$).



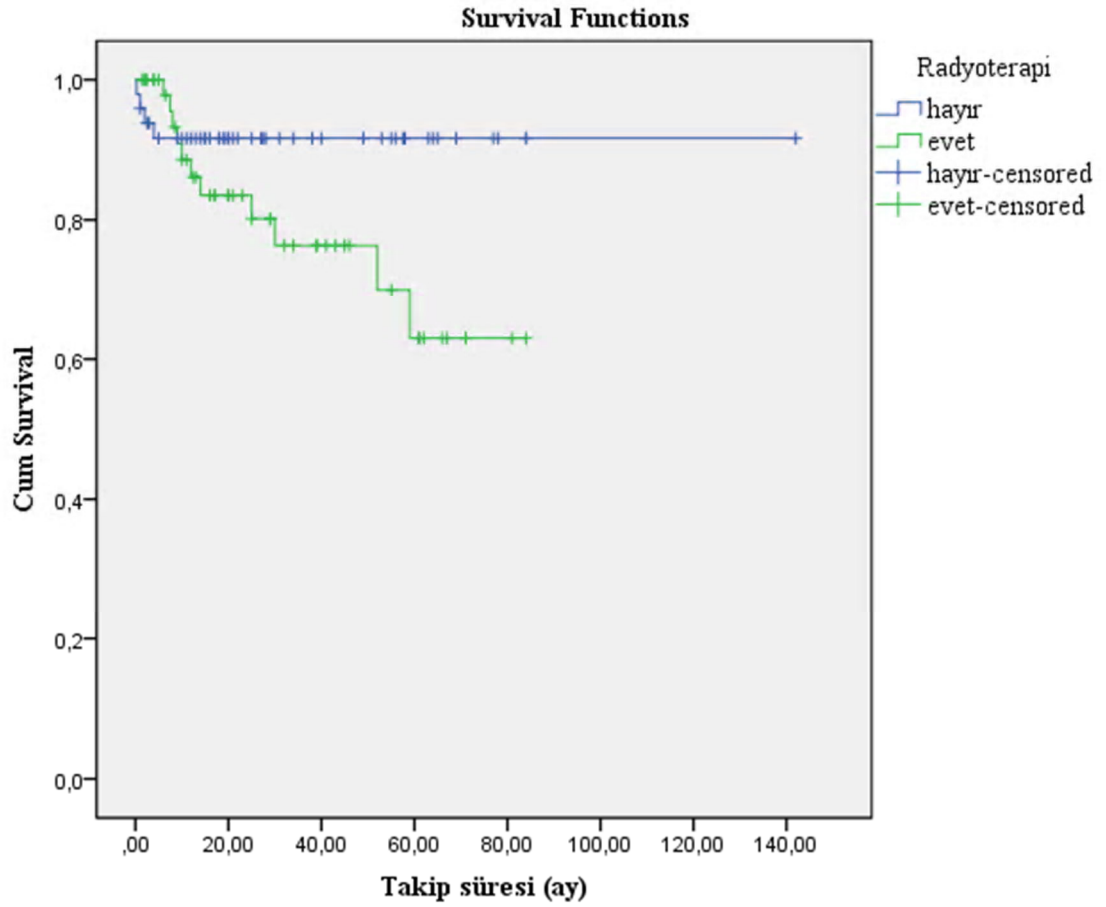
Şekil 17: Kemoterapi alan ve almayan hastaların sağ kalımları

Kemoterapi almayan hastaların genel sağkalımı % 89,4 ve genel sağ kalım ortalama süresi $127,48 \pm 5,20$ (117,29-137,68) ay olup kemoterapi alan hastaların genel sağ kalımı % 52,7 ve genel sağ kalım ortalaması $60,13 \pm 6,63$ (47,13-73,14) ay değerine göre daha yüksek saptandı ($p=0,176$) , bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0,05$).



Şekil 18: Cerrahi tedavi olanlar ve olmayanlar sağkalımları

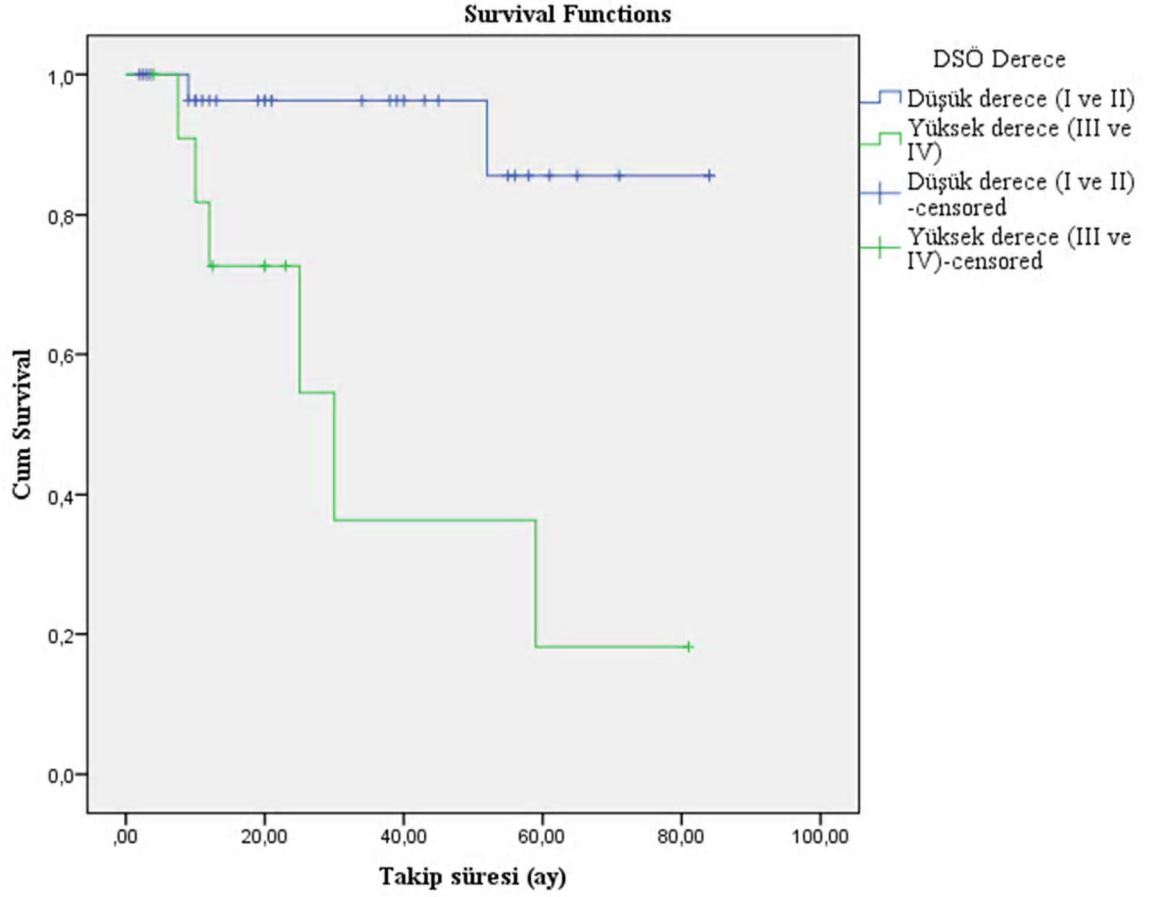
Cerrahi tedavi uygulanan hastaların genel sağkalımı % 74,3 olup ortalama genel sağ kalım süresi $112,77 \pm 7,73$ ay (97,60-127,94) olarak bulunurken cerrahi tedavi uygulanmayan hastaların genel sağ kalımı % 85,7 olup ortalama süre $67,0 \pm 6,55$ ay (54,17-79,83) bulundu. Cerrahi tedavi uygulanan uygulanmayana göre genel sağ kalımı daha düşük saptandı ($p= 0,770$) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



Şekil 19: Radyoterapi alan ve almayan hastaların sağ kalımları

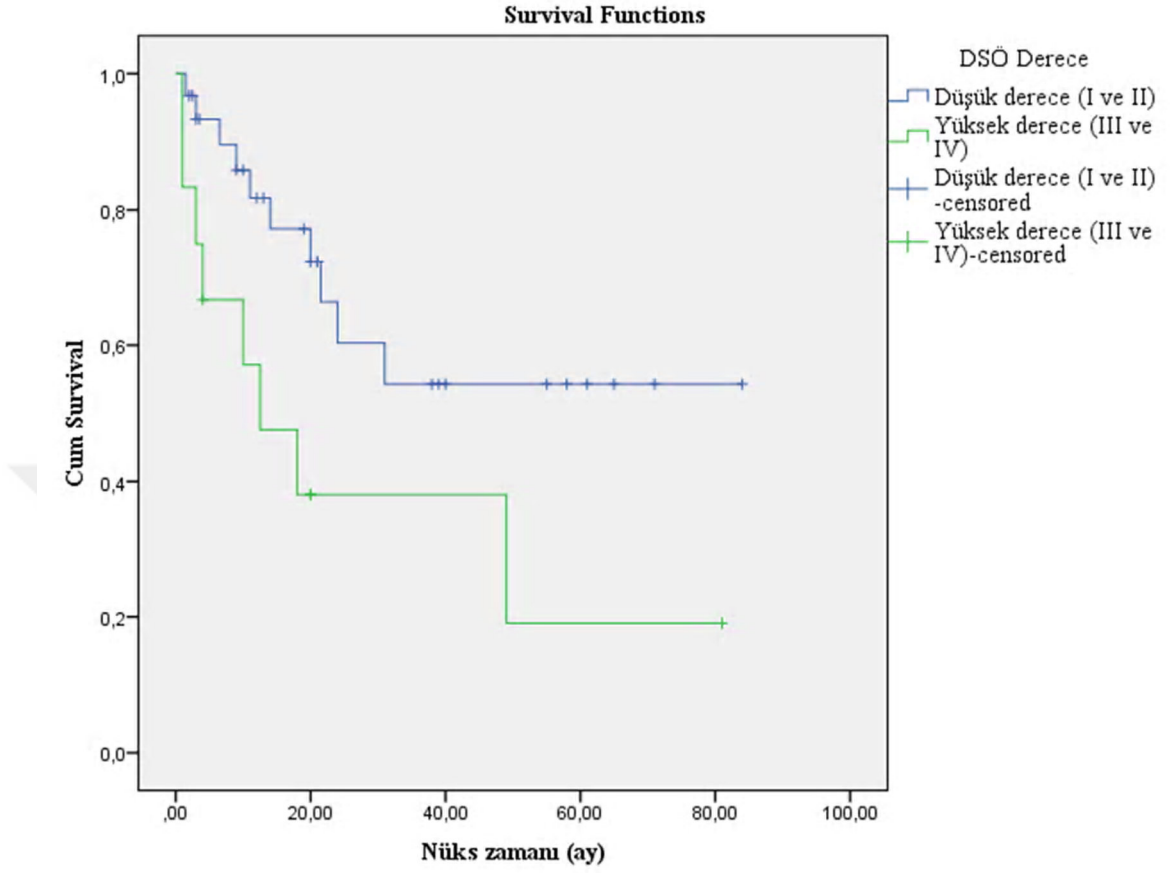
Radyoterapi görmemiş hastaların genel sağkalımı % 91,7 olup genel sağ kalım ortalama süresi $130,30 \pm 5,61$ (119,31-141,29) ay olarak saptandı. Radyoterapi gören hastaların genel sağ kalımı % 63 olup genel sağ kalım ortalama süresi $63,91 \pm 5,10$ (53,92-73,90) ay olup radyoterapi görmeyen hastalara göre daha düşük saptandı ($p=0,078$), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Uygulanan tedavinin sağkalım üzerindeki etkileri Log rank testi kullanılarak incelendi, sağkalım hızları Kaplan Meier analizi yapılarak hesaplandı ve p değeri 0,05 üstünde olması istatistiksel olarak anlamlı olmadığı şeklinde yorumlandı.



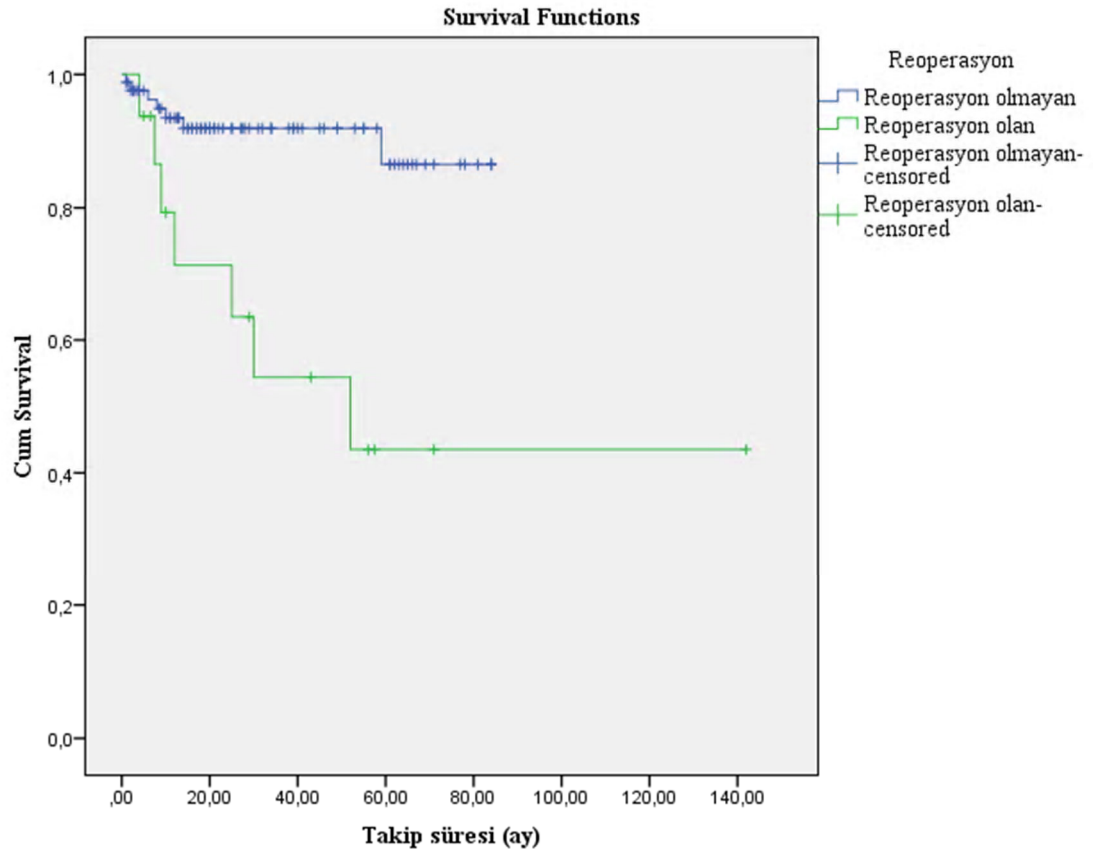
Şekil 20: Düşük-yüksek dereceli astrositomların genel sağ kalım analizi

Düşük dereceli (DSÖ derece I ve II) astrositomlar ile yüksek dereceli (DSÖ derece III ve IV) astrositomların 5 yıllık ve 7 yıllık genel sağ kalımlarına bakıldığında sırasıyla düşük dereceli astrositomlar için % 85,6; genel sağ kalım ortalaması $77,80 \pm 4,14$ (69,68-85,92) ay olarak bulundu. Yüksek dereceli astrositomlar için 5 yıllık ve 7 yıllık genel sağ kalım % 18,2 olup genel sağ kalım süresi $38,14 \pm 9,77$ (18,98- 57,29) ay olarak bulundu. Düşük dereceli-yüksek dereceli astrositomların genel sağ kalımla ilişkisi istatistik olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).



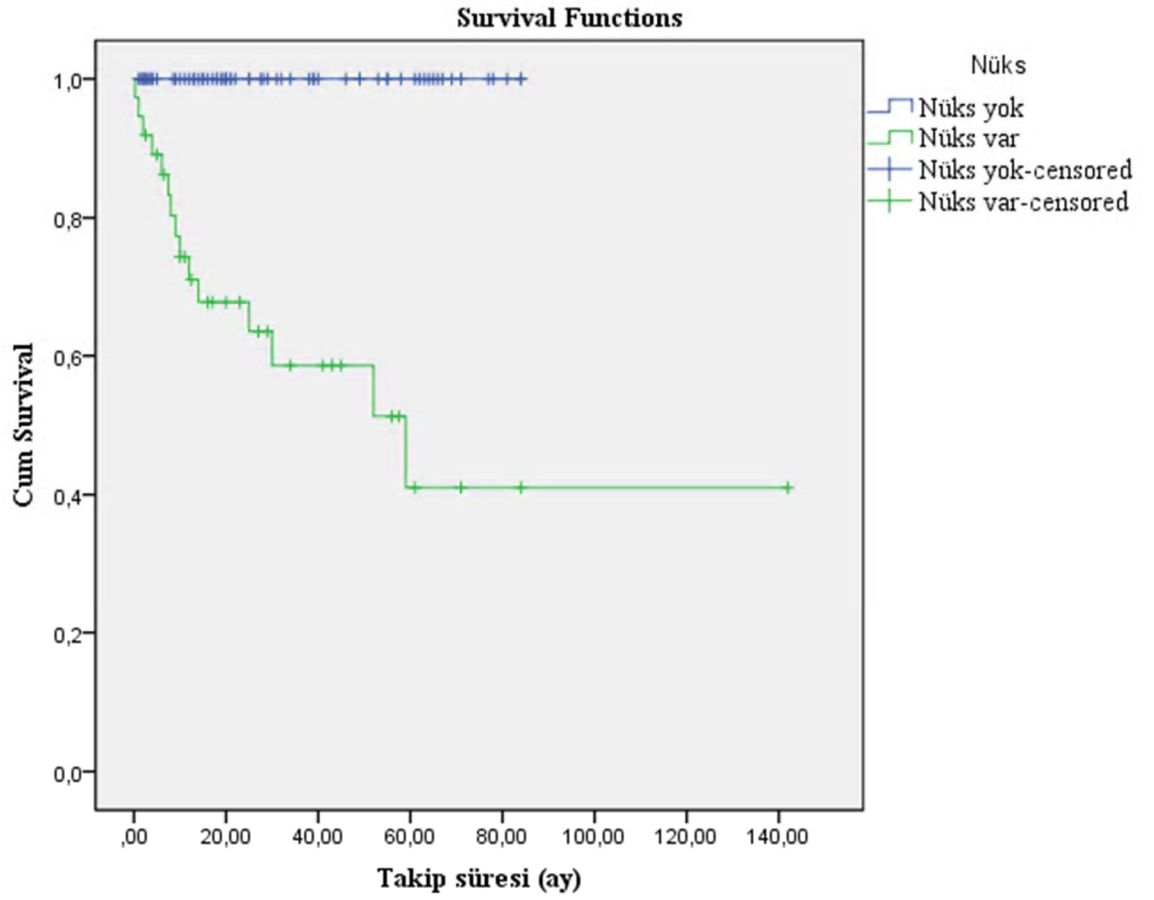
Şekil 21: Düşük-yüksek dereceli astrositomların hastalıksız sağ kalım analizi

Düşük dereceli (DSÖ derece I ve II) astrositomlar ile yüksek dereceli (DSÖ derece III ve IV) astrositomların 5 ve 7 yıllık hastalıksız sağ kalımlarına bakıldığında düşük dereceli astrositomlar için % 54,3; ortalama hastalıksız sağ kalım $53,01 \pm 7,53$ (38,26-67,76) ay olarak bulundu. Yüksek dereceli astrositomlar için 5 yıllık ve 7 yıllık hastalıksız sağ kalım % 19 olup ortalama sağ kalım süresi $29,37 \pm 9,53$ (10,69- 48,05) ay olarak bulundu. Düşük dereceli-yüksek dereceli astrositomların hastalıksız sağ kalımla ilişkisi istatistik olarak anlamlı bulundu ($p=0,027$)



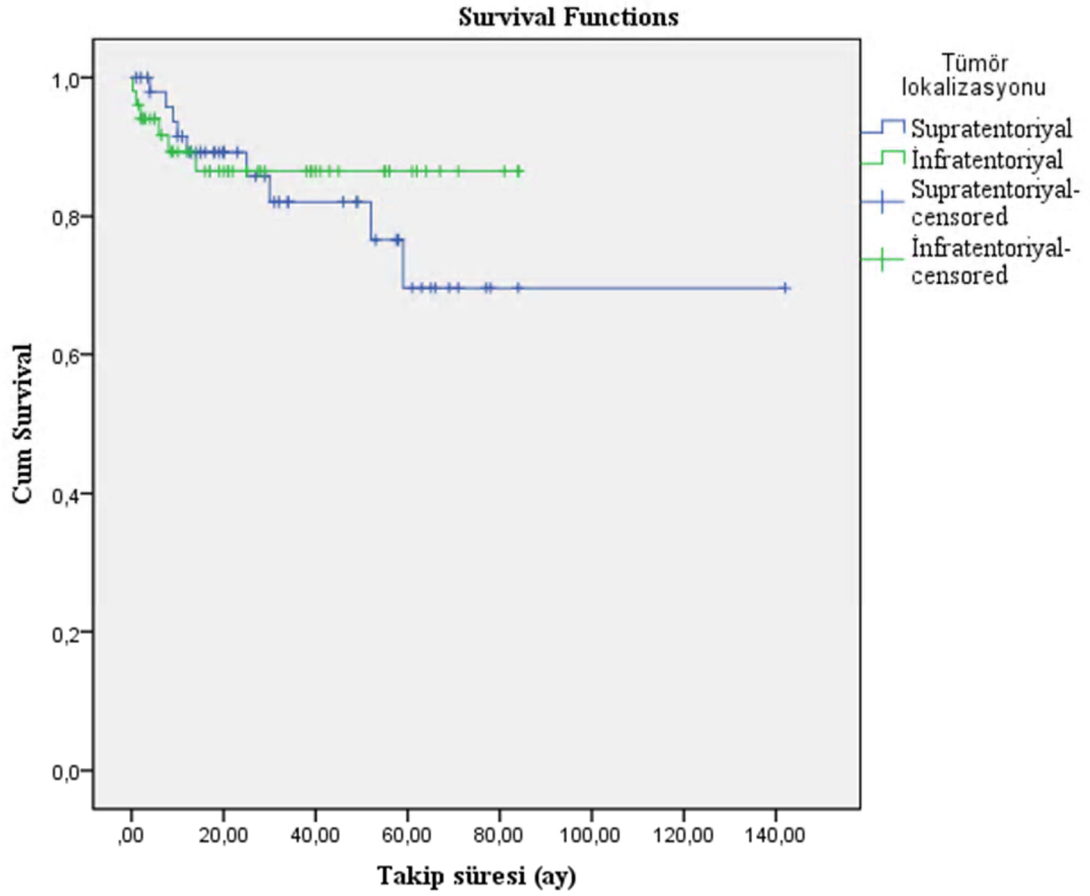
Şekil 22: Reopere olan ve olmayanların sağ kalım analizi

Nüks nedeniyle reoperasyon yapılan hastaların genel sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi (Log rank $p=0,000$).



Şekil 23: Nüks olan ve olmayanların genel sağ kalım analizi

Nüks olan hastaların genel sağ kalımı % 41 olup genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).



Şekil 24: Tümör lokalizasyonuna göre (supratentoriyal-infratentoriyal) genel sağ kalım analizi ($p=0,642$)

Beyin tümürlü hastalar ile sağlıklı kontroller için ROC eğrisi uygulandığında, nötrofil, lenfosit, Mean Platelet Volume (MPV), Red cell Distribution Width (RDW), Platecrit (PCT) ve Nötrofil/Lenfosit sayımı oranı eğrilerinin hasta grubunda beyin tümörü öngörme açısından önemli olduğu gözlemlendi. Nötrofil için, eğri altındaki alan= 0,66, $p < 0,001$, % 95 Güven aralığı (GA) 0,60-0,72; N/L için, eğrinin altındaki alan= 0,75, $p < 0,001$, % 95 GA 0,69-0,80. Lenfosit için, eğri altında kalan= 0,70, $p < 0,001$, % 95 GA 0,64-0,76; MPV için, eğri altındaki alan= 0,74, $p < 0,001$, % 95 GA 0,68-0,80. RDW için, eğri altındaki alan= 0,70, $p < 0,001$, % 95 GA 0,63-0,75; PCT için, eğri altındaki alan= 0,72, $p < 0,001$, % 95 GA 0,65-0,79 olarak bulundu.

Beyin tümörü için nötrofil sayımı eşik değeri 3580 olarak alındığında duyarlılık % 70 iken, özgüllük% 58, pozitif kestirim değeri % 61 ve negatif prediktif değer % 67 idi. Lenfosit sayımı eşik değeri 2000 olarak alındığında duyarlılık % 38 iken, özgüllük% 98,

pozitif kestirim değeri % 94 ve negatif prediktif değeri % 63 bulundu. N/L oranı 1,82 olarak alındığında duyarlılık % 55 iken, özgüllük % 85, pozitif kestirim değeri % 77 ve negatif prediktif değeri % 66 idi. MPV değeri 8,3 olarak alındığında duyarlılık % 47 iken, özgüllük % 97, pozitif kestirim değeri % 93 ve negatif prediktif değeri % 66 idi. RDW değeri 13,2 olarak alındığında duyarlılık % 66 iken, özgüllük % 65, pozitif kestirim değeri % 63 ve negatif prediktif değeri % 68 idi. PCT değeri 0,28 olarak alındığında duyarlılık % 66 iken, özgüllük % 76, pozitif kestirim değeri % 53 ve negatif prediktif değeri % 85 idi. Tablo 35’de gösterilmektedir.

Tablo 35: Beyin tümörlü hastalardan sayımı parametrelerinin MSS tümörü olasılığını tahmin edilme gücü

Değişken	ROC analizi		İstatistiksel Tanı Ölçütleri			
	EAA (%95 GA)	p	Sensitivite (% 95 GA)	Spesifite (%95 GA)	PKD (% 95 GA)	NKD (%95 GA)
WBC (>11350)	0,55 (0,49-0,62)	0,166	0,21 (0,15-0,30)	0,97 (0,92-0,99)	0,86 (0,70-0,95)	0,56 (0,50-0,63)
HGB (<=11,7)	0,50 (0,44-0,57)	0,913	0,16 (0,11-0,24)	0,94 (0,88-0,97)	0,70 (0,52-0,84)	0,54 (0,47-0,61)
PLT (<=310000)	0,53 (0,47-0,60)	0,410	0,46 (0,37-0,55)	0,67 (0,58-0,74)	0,57 (0,47-0,66)	0,57 (0,48-0,64)
Nötrofil sayımı (>3580)	0,66 (0,60-0,72)	< 0,001	0,70 (0,61-0,78)	0,58 (0,49-0,66)	0,61 (0,53-0,69)	0,67 (0,58-0,75)
Lenfosit sayımı (<=2000)	0,70 (0,64-0,76)	< 0,001	0,38 (0,30-0,48)	0,98 (0,93-0,99)	0,94 (0,83-0,98)	0,63 (0,55-0,69)
N/L (>1,82)	0,75 (0,69-0,80)	< 0,001	0,55 (0,46-0,63)	0,85 (0,77-0,90)	0,77 (0,67-0,85)	0,66 (0,59-0,73)
MPV (<=8,3)	0,74 (0,68-0,80)	< 0,001	0,47 (0,38-0,56)	0,97 (0,92-0,99)	0,93 (0,83-0,97)	0,66 (0,59-0,73)
RDW (>13,2)	0,70 (0,63-0,75)	< 0,001	0,66 (0,57-0,74)	0,65 (0,56-0,73)	0,63 (0,54-0,71)	0,68 (0,59-0,76)
PCT (<=0,28)	0,72 (0,65-0,79)	< 0,001	0,66 (0,52-0,78)	0,76 (0,68-0,83)	0,53 (0,41-0,65)	0,85 (0,77-0,90)

ROC receiver operating characteristics, EAA Eğri altında kalan alan, GA Güven aralığı, N/L Nötrofil/lenfosit oranı, MPV mean platelet volume, WBC white blood cell, RDW Red cell distribution width, PCT platekrit, PKD Pozitif kestirim değeri, NKD Negatif kestirim değeri, HGB Hemoglobin.

Tek değişkenli ve çoklu ikili regresyon analizleri, RDW ve N/L oranı ile pozitif bir ilişki ve MSS tümör tanısı riski taşıdığını gösterdi. Tablo 36’da verilmektedir.

Tablo 36: Beyin tümörü olan ve sağlıklı kontrollerin WBC, Platelet, Nötrofil/Lenfosit oranı, RDW, MPV, PDW, Hemoglobin, Nötrofil, Lenfosit ayırt edici değerlerini belirlemek için Univariate ve Çoklu lojistik regresyon analizi

Değişken	Univariate Sonucu		Çoklu Lojistik Regresyon Analizi	
	Tek değişkenli LRA	<i>p</i>	Çok değişkenli LRA	<i>p</i>
	OR (95 % GA)		OR (95 % GA)	
WBC	1,01 (0,99-1,02)	0,247	-	-
Platelet	1,00(1,00-1,00)	0,831	-	-
Nötrofil/ Lenfosit (N/L)	2,54(1,65-3,91)	0,00	2,25(1,46-3,48)	< 0,001
RDW	1,78(1,35-2,33)	0,00	1,61(1,20-2,16)	0,001
MPV	0,50(0,39-0,64)	0,00	-	-
HGB	0,93(0,78-1,12)	0,98	-	-
Nötrofil	1,03(1,01-1,05)	0,001	-	-
Lenfosit	0,96(0,93-0,98)	0,002	-	-

OR Odds oranı, GA Güven aralığı, N/L Nötrofil/lenfosit oranı, MPV mean platelet volume, WBC white blood cell, RDW Red cell distribution width, LRA Lojistik regresyon analizi, HGB Hemoglobin, MPV mean platelet volume.

Ayrıca, çoklu lojistik regresyon analizine göre, aşağıdaki denklem elde edildi:

$$P (\text{MSS tümör tanısı koymak için}=1) = \frac{1}{1 + \exp (-8,032+0,813\text{N/L}+0,476 \text{ RDW})}$$

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada 2012-2019 yılları arasında merkezimize başvuran ve beyin tümörü tanısı ile takip edilen 3-18 yaş pediatrik hastaların dağılımı ve uygulanan tedavilerin sonuçları incelendi.

Çalışmaya 3-18 yaş arasında toplam 119 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastalar tanı yaşlarına göre 3-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş ve 15-19 yaş olarak 4 ana gruba ayırarak incelendi (Tablo 8). Hastalarımız en sık 5-9 yaş (% 37) arasında başvurmuştu. Hastaların tanı yaş ortalaması 112,50 ay (9,3 yıl) idi. Bu çalışmada beyin tümörlerinin en fazla görülme yaş aralığı 60-120 ay olması açısından Karkouri ve ark. (135); El-Gaidi ve ark. (136) ve Makino ve ark.'larının (137) yaptığı çalışmalar ile benzer özellik göstermektedir. Bauchet ve ark. 1017 olguluk seride ortalama tanı yaşı 9 yaş olarak bulunmuş ve ayrıca en çok tanı yaşı 5-9 yaş arası hasta başvurmuş olup çalışmamızla benzerlik göstermektedir (138).

3 yaş altı beyin tümörleri daha önce merkezimizde yayın yapıldığı için bu çalışmada 3 yaş altı çocuklar dahil edilmedi (139).

Çalışmamıza alınan 119 hastanın % 50,4'ü kız ve % 49,6'sı erkek idi (erkek/kız oranı 0,98) idi. Kız hastalar kısmen daha fazla görülmesine rağmen her iki cinsiyet arasında belirgin bir fark yoktu. Literatüre göre erkek cinsiyet kız cinsiyete göre daha fazla oranda görülmektedir. Literatüre bakıldığında ise Makino ve ark. (137), Lannering ve ark. (112) ve Araujo ve ark. (140) nın yaptığı çalışmalarda da cinsiyet dağılımı ve erkek/kız oranı çalışmamızla benzer özellik göstermemektedir. Bunun nedeni ise olgu sayısının az olması ile geçmişe yönelik taramada taradığımız yıllar arasında kız sayısının fazla olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çalışmamızda sık görülen tümörlerin cinsiyet oranlarına baktığımızda ise erkek/kız oranı astrositik tümörlerde 1,08, ependimal tümörlerde 0,66, medulloblastomda 1,71, nöronal ve miks nöronal-gliyal tümörlerde 0,57, kraniofarengiomda ise 0,4 şeklinde idi. Astrositik tümör ile

medulloblastom tanılı hastalarımızda erkek cinsiyeti daha fazla saptandı. Diğer tümörlerde kız cinsiyeti daha fazla saptandı, ancak bu konuda karar verebilmek için daha fazla sayıda olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

İstanbul Üniversitesi'nde yapılan çalışmaya (141) göre sık görülen tümörlerin cinsiyet oranlarına bakıldığında erkek/kız oranı astrositik tümörlerde 0,5, ependimal tümörlerde 1,16, medulloblastomda 1,5, optik gliomda 1 ve pons gliomunda 1,16 şeklinde olup astrositik tümör tanılı hastalarda kız cinsiyeti daha fazla saptandığı bildirildi.

Hastaların % 50,5'u (n=52) astrositik tümörler, % 18,4'nü (n=19) embriyonal tümörler (hepsi medulloblastom), % 10,7' si (n =11) nöronal ve nöronal-miks glial tümörler, % 9,7'sini (n=10) ependimal tümörler, % 6,8'ini (n=7) sellar bölge tümörleri (hepsi kraniyofarengiom), %1,9'unu (n=2) koroid tümörler, %1'ini pineal tümörler ve % 1'ini (n=1) kavernöz anjiom oluşturmaktadır. Kaliforniya'da yapılan Brown ve ark.(142)'nin yapmış olduğu 2096 MSS tümörü olan hastalar yaş gruplarına göre 5 yaş altı, 5-9 yaş, 10-14 yaş ve 15-19 yaş olarak gruplayarak değerlendirdiğinde tüm yaş gruplarında astrositomları fazla oranda bulmuşlar. Astrositomları % 31,9 (n= 670), medulloblastomu % 8,7 (n=183) , % 10,5 (n=221) ependimomlar & koroid pleksus tümörleri olarak bulmuşlar. Kaatsch ve arkadaşlarının (143) yapmış olduğu çalışmada 3268 MSS tanısı olan hastaların astrositomlar (% 41,7), medulloblastomlar (% 18,1), ependimomlar (% 10,4), supratentorial primatif nöroektodermal tümörler (PNET ; % 6,7) ve kraniyofarengiomlar (%4,4) olarak çalışmamıza benzer şekilde bulmuşlar. Ayrıca Rickert ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada astrositomlar (% 47,3), ardından medulloblastomlar (% 16,3), ependimomlar (% 10,1), anaplastik astrositomlar ve glioblastomlar (her biri % 7,2) ve kraniyofarenjiyomlar (% 5,6) olarak bulunup çalışmamıza benzer özellikteydi. Ayrıca Bauchet ve ark. (138) 1017 olguluk serisinde en sık görülen tümörleri astrositomlar (% 32,4) ve embriyonal tümörler (% 19,1), bunlara ependimomlar (% 8,5), nöronal ve karışık nöronal-glial tümörler (% 8,4) ve kraniyofarenjiyomlar (% 5,3) olarak bulmuşlar.

Bazı genetik sendromlar ile MSS tümörü olasılığı sık olmakla birlikte çalışmaya alınan 119 hastanın %15,1'inde (n=18) genetik hastalık eşlik etmekte idi. Bunlardan en sık Tuberoskleroz % 6,7 (n=8) hasta, ikinci en sık genetik hastalık Nörofibromatozis tip-1 tüm hastaların % 5'inde (n=6) vardı. MMR % 3,4 (n=4) hastada vardı. Bu çalışmada

Tuberoskleroza eşlik eden beyin tümörü SEGA idi ve bu hastaların 4'ünün histopatolojik tanısı SEGA ile uyumlu iken geri kalan 4'ü opere olmadı ve radyolojik olarak SEGA düşünüldü. NF-1' e en sık eşlik eden radyolojik tanı 3' ünde pons gliomu ve 2'sinde optik gliomdu. NF-1 tanılı son hasta ise histopatolojik tanısı pilositik astrositom ile uyumlu idi. MMR tanılı hastalarda astrositik tümör (glioblastom, anaplastik astrositom ve pilositik astrositom) tanılarını almıştı. İntrakranial tümörler, NF1 hastalarının % 20'sinde ortaya çıkar (144). NF-1'li hastalarda gliomalar en sık görülen intrakraniyal tümörlerdir ve nörofibromlardan sonra en sık görülen ikinci tiptedir. Gliomaların çoğu pilositik astrositomlardır ve bu tümörler genellikle optik yoldan ve beyin sapından kaynaklanır (145). Bu oran literatüre göre fazla bir oran olup (146) bu durum İç Anadolu bölgesinde önemli merkezlerden biri olmamıza bağlı fazla hastanın başvurusundan kaynaklandığını düşünüyoruz.

Patognomonik bir semptomu olmayan çocukluk çağı beyin tümörlerinin geliş şikayetlerine baktığımızda ilk sırada % 56,3 (n=67) baş ağrısı ve sonra % 36,1 (n=43) bulantı kusma idi. Diğer sık gördüğümüz başvuru şikayetleri ise % 28,6 (n=34) nöbet, % 24,4 yürüme bozukluğu, % 13,4 ataksi , % 11,8 şaşılık , % 10,1 şuur değişikliği , %10,1 güç kaybı, % 9,2 hemiparezi, % 6,7 baş dönmesi, bayılma % 5,9 (her biri) ve % 5 çift görme idi. Yiğit ve ark. (147)'ninyaptığı çalışmada % 45 baş ağrısı, %35,4 bulantı-kusma, % 28,6'sında yürüme denge sorunu ve %11,6'sında nöbet şikayetleri başvuru sırasındaki şikayetlerdi. Baş ağrısı, bulantı-kusma şikayetleri Pinho ve ark. (146)' nın çalışması ile uyumlu bulunmuştur. Baş ağrısı, bulantı-kusma, ataksi ve yürüme bozukluğu şikayetleri infratentoriyal yerleşimli tümörlerde supratentoriyal yerleşimli tümörlere göre daha yüksek sayıda saptandı (baş ağrısı için $p=0,037$, bulantı-kusma için $p=0,014$ ataksi ve yürüme bozukluğu için her biri $p<0,050$) . Baş ağrısı, bulantı-kusma, ataksi ve yürüme bozukluğu şikayetleri istatistiksel açıdan anlamlı idi.

Nöbetin tümörün infratentoriyal veya supratentoriyal yerleşimi ile ilişkisi istatistiksel anlamlı idi ($p<0,001$). Supratentoriyal yerleşimli tümörlerde geliş şikayeti olan nöbet infratentoriyale göre daha fazla saptandı. Reulecke ve ark. (148)'nın çalışmasında 245 beyin tümör tanılı hastanın en sık başvuru şikayetlerine bakıldığında % 59,6'sında baş ağrısı, % 58,8'inde bulantı ve kusma, %26,1'inde ataksi, % 9,8'inde baş dönmesi, %8,6'sında nöbet, % 23 gözlerde kayma, % 4,1'inde hemipleji şeklinde saptanmıştır.

Sabah erken kusma ve ataksi/yürüyüş anormallikleri infratentoryal tümörlerde daha sık bulmaları ile bulantı-kusma, ataksi ve yürüme bozukluğu şikayeti açısından bu çalışma ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca Reulecke ve ark. (148) nöbet şikayetini supratentoryal yerleşimli tümörlerde infratentoryal yerleşimli tümörlere göre daha yüksek bulması ile çalışmamıza benzerlik göstermektedir.

Çalışmaya aldığımız 119 hastadan % 86,6 (n=103) 'sının histopatolojik tanısı varken toplam 16 (% 13,4) hastanın histopatolojik tanısı yoktu ve histopatolojik tanı konulamayan bu hastaların radyolojik olarak ön tanıları 5 hastada pons gliomu, 4 hastada SEGA, 1 hastada kraniofaringiom, 1 hastada tektal gliom, 2 hastada düşük glial tümör, 1 hastada pilositik astrositom ve 2 hastada optik gliom (bunlardan birinde yeni oluşan bazal ganglionda astrositik tümör) şeklinde idi. Hastalarımızın 100'ünde ameliyat ve 3'ünde biyopsi sonrası histopatolojik tanı belirlenmişti. Histopatolojik tanısı olan 103 hastadan en sık görülen tanı grubu astrositik tümörlerdi [pilositik astrositom (n=22), glioblastom (n=9), pilomiksoid astrositom (n=5), diffüz astrositom (n=5), subependimal dev hücreli astrositom (n=5), anaplastik astrositom (n=3) ve pleomorfik ksantoastrositom (n=3)]. Pinho ve ark.'ın (146) 741 hastasının 615'inde (% 83) histolojik tanı, 120'sinde (% 17) klinik/radyolojik tanı vardı. Bauchet ve ark. yaptığı çalışmada (138) astrositomlar (% 32,4, 2/3' den fazlası pilositik astrositom) ve embriyonal tümörler (% 19,1, 3/4' den fazlası medulloblastom), ependimomlar (% 8,5), nöronal ve miks nöronal-glial tümörler (% 8,4) ve kraniofaringjomları (% 5,3) oranda bulmuşlar.

Toplam 103 hastadan % 51,3'ü infratentoryal yerleşimli iken % 48,7'si supratentoryal yerleşimli idi. 3-9 yaş arası infratentoryal yerleşim daha fazla görüldü ve 10-14 yaş arası supratentoryal fazla görülmüş olup 15 yaşından sonra supratentoryal ile infratentoryal yerleşim yerleri birbirlerine yakın görüldü. Yiğit H ve ark. (147) % 46,6'sının supratentoryal bölge ve % 51,8'inin infratentoryal bölge yerleşimli olarak bulmuşlar. Serimiz infratentoryal bölge yerleşimli tümörlerin baskınlığı açısından Kadri ve ark. (149) % 53 ve Nayil ve ark.'nın (150) % 55,25 çalışmaları ile benzer özellik göstermektedir. Rosemberg ve ark. (151)'nin 1195 olguluk serinin tamamında % 58,7'si supratentoryal, % 31,4'ü infratentoryal olarak bulmuşlar. Bizim çalışmada astrositik tümörlerin % 53,8'i (n= 28), nöronal ve mix nöronal-glial tümörlerin % 90,9 (n=10)'u

ve kraniofarengiomların tamamı supratentoriyal yerleşimli iken embriyonal tümörlerin tamamı, ependimal tümörlerin % 80' i (n= 8) infratentoriyal yerleşimlidir.

Çalışmaya alınan 119 hastanın % 62,1' i (n=64) düşük dereceli, % 37,9' u (n=39) ise hasta yüksek dereceli tümör olarak bulundu. 16 hasta (% 13,4) için ise sınıflama yapılamadı. Almanya'da yapılan bir çalışmada toplam 239 hastanın 106'sı (% 43,3) tümör düşük dereceli ve 131'i (% 53,5) yüksek dereceli idi. 8 vakada (% 3,3) sınıflandırma yapılamadığı bildirildi (148).

Çalışmaya alınan 119 hastadan % 10,9'unda metastaz saptandı. En sık metastaz yeri hastaların 10 'un da tanı anında medulla spinaliste seeding metastaz şeklinde tutulum idi. Metastaz yapan en sık tanı medulloblastom idi. Medulloblastom tanılı hastaların 1/3'ünde tanı anında yapılan görüntülemelerde kafa içi veya medulla spinaliste leptomeningeal tutulum beklenmektedir (152).

Patolojik tümör tanısında hastanın yaşı, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, şekli, tümörün MRG ve BT görüntüleri, cerrahi spesmen ya da biyopsinin ışık mikroskopik özellikleri (yapısal ve sitolojik) birlikte değerlendirilir. Ayrıca tanı hastanın yaşı ile kitlenin klinik, radyolojik ve patolojik incelemesinin birlikte yapılması büyük önem taşır (153). Radyolojik olarak MR veya BT bulguları kesin tanıda patolojiye büyük destek sağlamaktadır. Beyin tümörü kuşkusu taşıyan olgularda gerekli ve yeterli görüntüleme bilgilerini sağlayacak radyolojik modalite hiç kuşkusuz MRG'dir (154). Bu çalışmada alınan hastaların beyin tümörlerinin MRG' de T1A'da en sık hipointens % 88,9 (n=88) olup hiperintens % 7,1 (n=7) ve izointens % 4 (n=4) olarak bulundu. T2A görüntüleme de ise en sık hiperintens % 93,9 (n=93), izointens % 4 (n=4) ve hiperintens % 2 (n=2) saptandı. Hidrosefali infratentoriyal yerleşimli tümörlerde % 39,1, supratentoriyal yerleşimli tümörlerde % 13,9 oranında olup infratentoriyal yerleşimli tümörlerde daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Kistik komponent supratentoriyal yerleşimli tümörlerde 43 (% 41,3), supratentoriyal yerleşimli tümörlerde 39 (% 37,5) idi. Kanama ve kalsifikasyon supratentoriyal yerleşimli tümörlerde infratentoriyal yerleşimli tümörlere göre daha fazla saptandı. Okatan ve ark. (155)'nın çalışmadaki intrakranial tümörler MRG'da genellikle T1 ağırlıklı hipointens, T2 ağırlıklı hiperintens olarak bulunmuştur. Beyin tümörlerinin MRG ile tanınması, primer olarak tümörün oluşturduğu sinyal değişikliğine ve kitle

etkisine bağlıdır. Birçok tümör, uzun T1 ve T2 relaksasyon zamanına sahiptir ve bu nedenle T1 ağırlıklı imajlarda hipointens iken, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens olarak görülürler (154). Yağ içeren tümörler genellikle T1 ağırlıklı MRG’de hiperintens, ekstra aksiyel tümörler ise T1 ağırlıklı MRG’de izointens görülürler. Ayrıca tümörün kontrastlanmasının yoğunluğu tümörün progresyonu ile ilgilidir (156).

Tümör radyolojik olarak görüntüleme yapıldıktan sonra derin yerleşimli ve kritik yerleşimde değil ise mümkün olduğunca total çıkarılması çoğu tümör için tedavinin ana yapıtaşlarından birini oluşturmaktadır. Bizim çalışmada 119 hastanın % 84’üne (n=100) cerrahi tedavi yapıldı. Kalan 19 hastadan 16’sına tümörün yerleşim yeri ve tümörün tipi nedeniyle cerrahi müdahale yapılmadı ve 3’üne tanı amaçlı biyopsi yapıldı. Bauchet ve arkadaşlarının (138) 1017 olguluk serisinde toplam 918 (% 90) hastaya cerrahi işlem (rezeksiyon +biyopsi) yapıldığı rapor edildi. Uygulanan cerrahi tedavi tam rezeksiyon ve kısmi rezeksiyon şeklinde 2 gruba ayırdık. Hastaların % 51,3’üne (n=60) total rezeksiyon ve % 32,5’ine (n=38) ise subtotal rezeksiyon yapıldı. Literatürde cerrahi rezeksiyon miktarının tümörün tamamına yaklaştıkça genel sağ kalım üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir. 85 malign pontin olmayan gliomu olan hasta ile yapılan çalışmada total tümör rezeksiyonunun, subtotal rezeksiyona göre anlamlı olarak daha iyi bir genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım sağladığı bildirildi (157). Bu çalışmada total rezeksiyon yapılan hastaların 5 ve 7 yıllık genel sağ kalım oranı % 70,9; subtotal rezeksiyon yapılan hastaların 5 ve 7 yıllık sağ kalımı % 80,6 olup literatürle uyumsuzdur. Bunun sebebi total rezeksiyon edilen tümörlerin DSÖ yüksek derece III ve IV ağırlıklı olması ile bu tümörlerin nüks oranının fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Kemoterapi tedavisi birçok çocukluk çağı malignitesinin tedavisinde etkilidir ve beyin tümörlerinde de kullanılmaktadır. Kemoterapinin rolü, radyasyon tedavisinin zamanlamasını geciktirmek, tümörleri stabilize etmek, radyasyon dozlarını azaltmak veya hatta radyasyon tedavisinden tamamen kaçınmaktır. Kemoterapinin medulloblastom, germ hücreli tümör, astrositom ve diğerleri dahil olmak üzere birçok pediatrik beyin tümörü için sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (70). Toplam 119 hastanın % 27,4’ü (n=32) kemoterapi almıştı. Merkezimizde kullanılan tedavi protokolleri; CCNU (Lomustin)-Cisplatin-Vinkristin, Temozolamid ve Diğer (Bevacizumab)

rejimleri şeklindeydi. CCNU (Lomustin)-Cisplatin –Vinkristin rejimini alan toplam 25 hasta (% 78,1), Temozolomid alan toplam 6 hasta (% 18,8) ve Bevacizumab alan toplam 1 hasta (% 3,1) vardı. Medulloblastom tanılı 19 hastanın % 63,2 ‘si (n= 12), astrositik tümör tanılı 52 hastanın % 25’i (n=13), ependimal tümör tanılı 10 hastanın % 60’ı (n= 6) ve pineal tümör tanılı toplam 1 hastada kemoterapi tedavisi aldı. Kemoterapi alan tüm hastalarımız ayrıca KT öncesi RT tedavisi de aldı. Nüks nedeniyle 1 hasta İrinotekan–Beverizumab- Deksetazon, Temozolamid, 1 hasta ICE protokolü, 1 hasta CCNU+Vinkristin+Prokarbazin, 1 hasta Beverizumab+ Karboplatin, 3 hasta ise Temozolamid (RT ile beraber) aldı.

Radyoterapi tedavisi olası nörolojik sekel komplikasyonunedeniyle 3 yaş altına verilmemekle birlikte MSS tedavisinin ana bileşenlerinden birini oluşturmaktadır. Bazen küratif bir tedavi iken bazen palyatif olarak da uygulanmaktadır (59). Çalışmamızda 119 hastanın % 49,6’sı (n=58) radyoterapi aldı. Medulloblastom tanılı toplam 19 hastadan 15’i (% 78,9), astrositik tümör tanılı toplam 52 hastadan 27’si (% 51,9), ependimal tümör tanılı toplam 10 hastadan 9’ u (% 90), pineal tümör tanılı toplam 1 hasta ve sellar bölge tümörü tanılı toplam 7 hastadan 3’ü (% 42,9) radyoterapi aldı. 2 hastanın radyoterapi alıp almadığı dosya ve sistem üzerindeki bilgilerinin eksik olması nedeniyle değerlendirilemedi. 3 yaş üstü hastaları taradığımız için RT verme açısından yaş sınırlamamız yoktu.

Çalışmaya alınan 119 hastanın takipsizler ve cerrahi yapılmayanlar çıkarıldığı zaman kalan toplam 91 hastanın ise 38’inde (% 41,7) nüks saptandı. Nüks saptanan tümörler arasında en sık % 21,9 (n=20) oranla astrositom tanılı hastalarda nüks saptandı. Nüks saptanan hastalar arasında 8 hasta tanı alır almaz birkaç ay içerisinde nüks oldu.

MSS tümörü olan çocuklarda tedavideki ilerlemeler ve sağ kalımında artmış olması uzun dönemde oluşabilecek komplikasyonları gündeme getirmiştir. Çalışmaya alınan 119 hastanın % 45,4’ünde epilepsi ilk sırada iken bunu takip eden % 42 hastada hem tedavi hem de primer tümörün kendisinin neden olduğu hidrosefali kliniği 2. sırada bulundu. Diğer en sık görülen yan etkiler ise hemiparezi, kranial sinir tutulumu(en sık III. sinir ve diğerleri VI. ve VII. sinir) , ataksik yürüyüş bozukluğu, şaşılık, mental durum bozukluğu, işitme kaybı, konuşma bozukluğu ve hipotiroidi idi. Nöroendokrin

bozukluklardan en sık diyabetes insipitus, panhipopitüitarizm görüldü. Boy kısalığı 3 hastada geliş şikayeti idi ve endokrinin takibinde idi.

Sağ kalımın artması nedeniyle diğer bir görülebilecek komplikasyon ikincil malignite gelişimidir. Çalışmaya alınan 119 hastanın 4'ünde beyin tümörüne ikincil malignite gelişti. Bu hastalardan birisi 6,5 yaşında kız hasta idi, ilk tanı anaplastik astrositom olup 2,5 yıl sonrasında takiplerinde kranial görüntülemeye önceki tümörün yerinden köken alan kitle patoloji sonucu glioblastom olarak geldi. Bu ikincil tümör için 2. Kez RT tedavisini almıştı. Ancak glioblastom tanısından 8 ay sonra hasta öldü. İkinci hasta ise 16 yaşında glioblastom tanılı kız hasta idi ve tanıdan birkaç ay sonra karın ağrısı nedeniyle tetkik edildi ve kolon adenokarsinom tanısı aldı. Bu hastadan gönderilen MMR genetiği mutasyonu tespit edildi. MMR tanısı aldı. Diğerisi ise beyin tümörü (pilositik astrositom) tanısı aldıktan sonra NF-1 tanısı aldı. Sonradan NF-1 tanısı alan hastaya beyin tümörü için cerrahi yapıldı ve RT verildi. KT almadı. 6 yıl sonra sağ yüzde şişlik ile başvurduğunda nazofarenkside içine alan intrakraniale uzanım gösteren malign anjiofibrom tanısı aldı. Diğer MMR tanılı 1 hasta ise önce sol serebellar kitle nedeniyle opere edilip histopatolojisi pilositik astrositom tanısı aldı. Takiplerinde boyunda şişlik nedeniyle başvurduğunda tiroid papiller kanser tanısı kondu.

Çalışmaya alınan 119 hastadan son durumu bilinen 102 hastadan 87'si hayatta idi ve 15'i öldü. 17 hasta takipsiz idi ve son durumu bilinmemekte idi. Takipsiz hastalar sağ kalım hesaplarırken dahil edilmedi. Tüm hastaların 5 yıllık ve 7 yıllık sağkalımları % 76,4 ve % 76,4 şeklinde hesaplandı (2012-2019 arası toplam 7 yıl olduğu için). Tüm ölen hastalar 5 yıl içinde kaybedildi. Uludağ ve ark. (158)'nın çalışmasında 494 tanılı SSS tümörlü hastanın 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalımları sırasıyla % 61 ve % 55 olarak saptanmıştır.

Astrositik tümörlerin 5 yıllık ve 7 yıllık genel sağ kalımları % 62,1 (her ikisi) olarak bulundu. Medulloblastom tanılı hastalarda ise 5 yıllık genel sağ kalım % 79,4, 7 yıllık genel sağ kalım % 79,4 olarak hesaplandı. Ependimal tümörlerde 5 yıllık ve 7 yıllık sağ kalım % 70 (her ikisi de) olarak hesaplandı.

Düşük dereceli (derece I ve II) astrositomlar ile yüksek dereceli (derece III ve IV) astrositomların 5 yıllık ve 7 yıllık genel sağ kalımlarına bakıldığında sırasıyla düşük

dereceli astrositomlar için % 85,6; yüksek dereceli astrositomlar için 5 yıllık ve 7 yıllık genel sağ kalım % 18,2 olarak bulundu. Düşük dereceli-yüksek dereceli astrositomların genel sağ kalımla ilişkisi istatistik olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$)

Düşük dereceli (derece I ve II) astrositomlar ile yüksek dereceli(derece III ve IV) astrositomların 5 ve 7 yıllık hastalıksız sağ kalımlarına bakıldığında düşük dereceli astrositomlar için % 54,3 olarak bulundu. Yüksek dereceli astrositomlar için 5 yıllık ve 7 yıllık hastalıksız sağ kalım % 19 olarak bulundu. Düşük dereceli-yüksek dereceli astrositomların hastalıksız sağ kalımla ilişkisi istatistik olarak anlamlı bulundu ($p=0,027$). Çalışmamızdaki astrositik tümörlü hastaların 5 yıllık sağkalımları düşük olmasının nedeni, özellikle prognozu daha iyi olan düşük dereceli astrositik tümörlerin sadece cerrahi tedavi yapılarak takip edildikleri için merkezimize az sayıda başvurmuştu.

Hastalarımıza uygulanan tedaviler incelendiğinde cerrahi yapıp KT ve RT alan hastaların 5 yıllık sağ kalımları % 52,7; cerrahi yapıp sadece RT alan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı % 93,8 idi. Cerrahi+RT alan hastalar (düşük dereceli astrositik tümörler ağırlıklı, az sayıda medulloblastom, kraniofarengiom ve ependimom tanılı hastalar içeriyor). Sadece cerrahi yapılanların 5 yıllık genel sağ kalımı % 89 olarak hesaplandı. Sadece cerrahi yapılan ve düşük dereceli tümörler ağırlıklı grubun 5 yıllık sağkalımı da yüksek saptandı.

Kemoterapi almayan hastaların genel sağkalımıkemoterapialan hastaların genel sağ kalımına göre daha yüksek saptandı ($p=0,176$), bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Cerrahi tedavi uygulanan hastaların genel sağkalımı cerrahi tedavi uygulanmayan hastaların genel sağ kalımına göre daha yüksek saptandı ($p=0,770$)ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Radyoterapi görmüş hastaların genel sağkalımıradyoterapi almayan hastaların genel sağ kalımına göre daha düşük saptandı ($p=0,078$), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) .

Beyin tümörlü hastalar ile sağlıklı kontroller için ROC eğrisi uygulandığında, nötrofil, lenfosit, MPV, RDW, PCT ve N/L oranı eğrilerinin hasta grubunda beyin tümörü öngörme açısından önemli olduğu bulundu. Beyin tümörü için N/L sayımı oranı eşik değeri 1,82 olarak alındığında duyarlılık % 55 iken, özgüllük % 85, pozitif kestirim değeri % 77 ve negatif prediktif değer % 66 idi. MPV eşik değeri 8,3 olarak alındığında duyarlılık % 47 iken, özgüllük % 97, pozitif kestirim değeri % 93 ve negatif prediktif değer % 66 idi. RDW eşik değeri 13,2 olarak alındığında duyarlılık % 66 iken, özgüllük % 65, pozitif kestirim değeri % 63 ve negatif prediktif değer % 68 idi. Diğer parametreler Tablo 35’ de gösterilmektedir. Ayrıca bu çalışmada RDW ve N/L oranı ile pozitif bir ilişki ve MSS tümör tanısı riski taşıdığı görüldü ve RDW ile N/L sayımı oranı arasında tanı için denklem elde edildi. Tümtürk ve ark’nın (139) yaptığı çalışmada 3 yaş altı beyin tümörü olan grupta MPV, WBC ve Nötrofil/Lenfosit sayımı oranını sağlıklı kontrollere göre daha yüksek buldular. MPV, Nötrofil/Lenfosit sayımı oranı ve WBC verilerinin kombinasyonunun, yaşamın ilk 3 yılında, özellikle spesifik olmayan semptomların belirlenmesinde, MSS tümörünün tanısı ile ilişkisini gösterdiler.

N/L oranının yüksekliğinin, kanserde, koroner arter hastalığında ve iskemik serebrovasküler hastalıklarda prognostik bir faktör olarak da kullanılabileceği görülmüştür (159-162). Yılmaz ve ark’nın yaptığı çalışmada WBC ve N/L oranı, akut iskemik inme çocuklarda erken tanı için yardımcı olabileceğini bildirdi (162).

Sonuç olarak beyin tümörlerinde cerrahi rezeksiyonun büyüklüğü ile birlikte uygulanan KT, RT de hastaların sağ kalım sürelerini artırmaktadır. Ancak beyin tümörlü hastaların tedaviden sonra uzun yaşamalarının getirdiği uzun dönem morbiditeler de bu hastalar için ek sorunlar meydana getirmektedir. Bu hastaların takip ve tedavilerinin branşında uzmanlaşmış hekimlerce ve ileri sağlık kuruluşlarında multidisipliner yaklaşım ile yapılmalıdır. Ayrıca KT, RT’nin yan etkileri göz önüne alındığında hedefe yönelik tedavilerin de uygulanması ve geliştirilmesi gerekmektedir.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki beyin tümörlü hastaların erkek oranı kızlara göre daha az idi. Hastalarımız en sık 5-9 yaş arasında başvurmuştu. Hastalara en sık Tuberoskleroz eşlik etmekte idi ve bu hastaların çoğu SEGA tanılı idi. 2. En sık NF-1 idi. Bu hastalar en sık pons gliomu ve optik gliomu tanılı idi. Hastalar bize en sık baş ağrısı ve bulantı kusma şikayeti ile başvurdu.
2. Astrositik tümörler en sık görülen tanı idi ve ikinci en sık tanımız medulloblastom idi. İnfratentoriyal yerleşimli tümörler supra-tentoriyal yerleşime göre daha fazla idi. En sık metastaz yapan tümör medulloblastomdu ve en sık medulla spinalise yayılım yapmıştır.
3. Toplam 4 hastada beyin tümörüne ikincil malignite görüldü.
4. Çalışmadaki hastaların % 83,8'ine cerrahi tedavi yapıldı ve en fazla tam rezeksiyon şeklinde tümör çıkarıldı. Toplam 38 hastada nüks saptandı ve bu hastaların tedavi bitiminden sonra ortalama 51,8 ayda nüks saptandı.
5. Düşük dereceli beyin tümörlerinde iyi cerrahi tedavi ile yaşam süresi artmaktadır.
6. Takip edilen hastaların % 14,7'si öldü. Tüm hastaların 5 yıllık ve 7 yıllık sağkalımları % 76,4 ve % 76,4 şeklinde hesaplandı.
7. Astrositik tümör tanılı hastaların 5 ve 7 yıllık genel sağ kalımları % 62,7 (her ikisi), embriyonel tümörlerin 5 ve 7 yıllık genel sağ kalım % 79,4 (her ikisi) ve ependimal tümörler için 5 ve 7 yıllık sağ kalım % 70 idi.
8. Cerrahi, KT ve RT hepsini birlikte alan hastaların 5 yıllık sağ kalımı % 52,7, cerrahi ve RT alan hastalar için % 93,8 ve sadece cerrahi yapılanlar için % 89 olarak hesaplandı.

9.Beyin tümörlü hastalar ile toplam 120 sağlıklı kontrol için ROC analizi uygulandığında, nötrofil, lenfosit, MPV, RDW, PCT ve Nötrofil/Lenfosit sayımı oranı eğrilerinin hasta grubunda beyin tümörü öngörme açısından önemli olduğu gözlemlendi.

10.Spesifik olmayan semptomları olan çocuklarda RDW ile Nötrofil/Lenfosit sayımı oranı formülasyonunun MSS tümörünün tanısı için öngörmede önemli olduğu bulundu.



7.KAYNAKLAR

1. Kebudi R. Pediatric Oncology in Turkey. J Pediatr Hematol Oncol 2012; 34 Suppl 1:S12-4.
2. Hanson DR, Atlas MP. Central Nervous System Malignancies. In: Lanzkowsky P, Lipton MJ, Fish JD (eds), Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 6th ed. Academic Press 2016; p 453-472.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015, Neuro Oncol 2018; 20 suppl 4: 1-86.
4. Peris-Bonet R, Martinez-Garcia C, Lacour B, et al. Childhood central nervous system tumors—incidence and survival in Europe (1978–1997): report from Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42: 2064–2080.
5. Ricket C, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. Childs Nerv Syst 2001;17: 503-11.
6. Blaney SM, Haas-Kogan D, Young Poussaint T, et al. Gliomas, ependymomas, and other nonembryonal tumors of the central nervous system. In: Pizzo P, Poplack DG (eds). Principles and practice of pediatric oncology, vol. 26A. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011: 717–771.
7. Yurdakök M. Beyin ve Spinal Tümörleri. In: Yurdakök Pediatri, Güneş Tıp Kitabevleri, 2017: p 4216.
8. Scheinmann K, Bouffet E. Pediatric Neuro-oncology. Springer Science, New York, 2015: 30-31.

9. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, 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:iv1.
10. Scheinemann K, Bouffet E. *Pediatric Neuro-oncology*. New York, Springer, 2015;1-2.
11. Roth J, Costantini S, Rosenfeld US. Management of brain tumors in the pediatric patients. In: Kaye HA, Laws RE (ed), *Brain Tumors*, Elsevier Edinburg, 2012; 329-346.
12. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013;15 Suppl 2: ii 1-56.
13. Aydın B. Beyin ve Spinal Kord Tümörleri. In: Yurdakök M (ed), *Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitapevleri*, Ankara, 2017: 4214-4224.
14. Polat C. Medulloblastom. In: Özkan A. *Pediyatrik Onkoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009: 714
15. Charpentier A-M, Freeman C, Roberge D, and Rousseau P. Radiotherapy. In: Scheinemann K. (ed), *Pediatric Neuro-oncology*. Springer, New York, 2015: 195-205.
16. Kaye HA, Laws ER. Historical perspective. In: Kaye HA, Laws ER.(ed). *Brain tumors* (2nd ed). Churchill Livingstone, 2001: 3-8.
17. Tuğcu B ve arkadaşları. Malign Astrositer tümörlü hastalarda yaşam süresini etkileyen faktörler ve Ki-67 (MIB I) Proliferasyon indeksinin prognoz üzerine etkisi. Uzmanlık tezi 2004.
18. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, et al. A simplified classification of the gliomas *Proc Staff Meet Mayo Clinic* 1949; 24: 71-75.
19. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988;62: 2152-2165.
20. Ceylan I. Başlarken, Türklerde cerrahinin gelişimi. *Türk Cerrahi Derneği Yayınları*. Ankara 2012;5.
21. Smith MA, Freidlin B, Ries LA, Simon R. Trends in reported incidence of primary malignant brain tumors in children in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1269-77.

22. Fisher JL, Schwartzbaum J, Wrensch M, et al. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin* 2007; 25: 867-70.
23. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002; 4: 278-299.
24. Bajin İY, Kutluk MT. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Kanser Gündemi Dergisi* 2016; 4 Suppl 1-2: 21-25.
25. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2013 Sub (2000-2011) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2012 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2014 (updated 5/7/2014), based on the November 2013 submission.
26. Özkan A. Pediatrik Onkoloji. Pediatrik beyin tümörlerinde radyoloji. *Nobel Tıp Kitapevleri* 2009; 671-674.
27. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 2716-2736.
28. Blaney SM, Haas-Kogan D, Poussaint TY, SantiM, Gilbertson R, Parsons DW, Pollack I. Gliomas, Ependymomas, and Other Nonembryonal Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) *Principles and practice of pediatric oncology* (7th ed) Lippincott Williams & Wilkins 2015, pp. 718.
29. Kerbel R. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008; 2039-49.
30. Hacıyakupoğlu E, Oktay K, Olguner SK, Saraç ME, Yılmaz DM, Hacıyakupoğlu S. Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. Archives Medical Review Journal* 2014; 23: 367-386.
31. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000; 37: 828-830.
32. Masmoudi A, Chermi ZM, Marrekchi S, et al. Cowden sendromu. *J Dermatol Case Rep* 2011; 5: 8-13.

33. Scheper MA, Nikitakis NG, Sarlani E, Sauk JJ, Meiller TF. Cowden syndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 625-631.
34. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997; 275: 1943-1947.
35. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997; 15: 356-362.
36. Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA, et al. Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1383-1387.
37. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, Waal LP, Lange GG, Gille JJ, Eriksson AW. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986; 29: 222-233.
38. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996; 13: 114-116.
39. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 507-515.
40. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum mutat* 2003; 22: 183-198.
41. Loning L, Zimmermann M, Reiter A, et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000; 95: 2770-2775.
42. Thierry-Chef I, Simon SL, Land CE, Miller DL. Radiation dose to the brain and subsequent risk of developing brain tumors in pediatric patients undergoing interventional neuroradiology procedures. *Radiat Res* 2008; 170: 553-565.
43. Kleinerman RA. Radiation-sensitive genetically susceptible pediatric subpopulations. *Pediatr Radiol* 2009; 39 Suppl 1: 27-31.

44. Bunin G. What causes childhood brain tumors? Limited knowledge, many clues. *Pediatr Neurosurg* 2000; 32: 321–326.
45. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HF, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium ‘care for CMMRD’ (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014; 51: 355–365.
46. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 919–32.
47. Lynch HT, Lynch JF, Attard TA. Diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes: Lynch syndrome as a model. *CMAJ* 2009; 181: 273–80.
48. Vasen HF, Ghorbanoghli Z, Bourdeaut F, et al. Guidelines for surveillance of individuals with constitutional mismatch repair-deficiency proposed by the European Consortium “Care for CMMR-D” (C4CMMR-D). *J Med Genet* 2014; 51: 283-93.
49. Scott RH, Mansour S, Pritchard-Jones K, Kumar D, MacSweeney F, Rahman N. Medulloblastoma, acute myelocytic leukemia and colonic carcinomas in a child with biallelic MSH6 mutations. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 130–134.
50. Scott RH, Homfray T, Huxter NL, et al. Familial T-cell non-Hodgkin lymphoma caused by biallelic MSH2 mutations. *J Med Genet* 2007; 44: e83.
51. Allan JM, Travis LB. Mechanisms of therapy-related carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 943–955.
52. Fedier A, Fink D. Mutations in DNA mismatch repair genes: implications for DNA damage signaling and drug sensitivity (review). *Int J Oncol* 2004; 24: 1039–47.
53. Junqueira LC, Carneiro J. Sinir dokusu ve sinir sistemi. *Temel Histoloji*, 10.basım, Nobel Tıp kitabevleri, İstanbul, 2006; 161-176.
54. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109.
55. Burger PC, Scheithauern BW, Vogel FS. *Surgical Pathology of The Nervous System and It’s Coverings* (4th ed). Elsevier: Philadelphia, 2002.
56. Goldblum JR, Prayson RA. *Neuropathology*. Elsevier: Philadelphia, 2005.

57. Kleihues P, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of The Nervous System. IARC: Lyon. 2007.
58. Özkan A. Pediatrik Onkoloji. Pediatrik beyin tümörleri patolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri 2009; 635
59. Blaney SM, Haas-Kogan D, Poussaint TY, Santi M, Gilbertson R, Parsons DW, Pollack I. Gliomas, Ependymomas, and Other Nonembryonal Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) Principles and practice of pediatric oncology (7th ed) Lippincott Williams & Wilkins 2015, pp. 723-735.
60. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8: 685–95.
61. Wilne SH, Dineen RA, Dommett RM, Chu TP, Walker DA. Identifying brain tumours in children and young adults. BMJ 2013; 347:f 5844.
62. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. Arch Dis Child 2010; 95: 534-9.
63. Luyken C, Blumcke I, Fimmers R, et al. The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. Epilepsia 2003; 44: 822–30.
64. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. Lancet Neurol 2007; 6: 421–30.
65. Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, et al. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. J Pediatr 2012; 161: 855-863.
66. Zitouni S, Koc G, Doganay S, et al. Apparent diffusion coefficient in differentiation of pediatric posterior fossa tumors. Jpn J Radiol 2017; 35: 448–453.
67. Wang G, Mercier L, Collins DL, Cooperstock JR. A comparative study of monoscopic and stereoscopic display for a probe-positioning task. Stud Health Technol Inform 2009; 142: 417–419.

68. Mulhern RK, White HA, Glass JO, et al. Attentional functioning and white matter integrity among survivors of malignant brain tumors of childhood. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 180–189.
69. Kelsey CR, Marks LB. Somnolence syndrome after focal radiation therapy to the pineal region: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2006; 78: 153–156.
70. Lee J, Johnston LD. Chemotherapy. In: Scheinemann K (ed), *Pediatric Neuro-oncology*. Springer, New York, 2015: p207-214.
71. Doolittle ND, Miner ME, Hall WA, et al. Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Cancer* 2000; 88: 637–647.
72. Ridola V, Grill J, Doz F, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue followed by posterior fossa irradiation for local medulloblastoma recurrence or progression after conventional chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 156–63.
73. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 813–820.
74. Chintagumpala M, Hassall T, Palmer S, et al. A pilot study of risk-adapted radiotherapy and chemotherapy in patients with supratentorial PNET. *Neuro Oncol* 2009; 11: 33–40.
75. Sung KW, Yoo KH, Cho EJ, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with newly diagnosed high-risk or relapsed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 408–415.
76. Finlay JL, Dhall G, Boyett JM, et al. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children and adolescents with recurrent malignant astrocytoma: outcome compared with conventional chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 806–811.

77. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005; 352: 978–986.
78. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003; 5: 79–88.
79. McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2009; 110: 583–588.
80. Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, et al. Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: a Children’s Oncology Group phase I/II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2648–2653.
81. Varan A. Risk-adapted chemotherapy in childhood medulloblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 771–780.
82. Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer* 2010; 116: 705–712.
83. Chintagumpala MM, Friedman HS, Stewart CF, et al. A phase II window trial of procarbazine and topotecan in children with high-grade glioma: a report from the children’s oncology group. *J Neurooncol* 2006; 77: 193–198.
84. Garside R, Rogers G, Stein K, Grant R, Hart MG. Temozolomide for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD007415.
85. Gururangan S, Fisher MJ, Allen JC, et al. Temozolomide in children with progressive low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2007; 9: 161–168.
86. Lashford LS, Theisse P, Jouvett A, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children’s Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4684–4691.
87. Gottardo NG, Gajjar A. Chemotherapy for malignant brain tumours of childhood. *J Child Neurol* 2008; 23: 1149–1159.
88. Sandri A, Massimino M, Mastroiaca L, et al. Treatment with oral etoposide for childhood recurrent ependymomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 486–490.

89. Korones DN, Fisher PG, Kretschmar C, et al. Treatment of children with diffuse intrinsic brain stem glioma with radiotherapy, vincristine and oral VP-16: a Children's Oncology Group phase II study. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 227–330.
90. Bouffet E, Jakacki R, Goldman S, et al. Phase II study of weekly vinblastine in recurrent or refractory pediatric lowgrade glioma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1358–1363.
91. Packer RJ, Jakacki R, Horn M, et al. Objective response of multiply recurrent low-grade gliomas to bevacizumab and irinotecan. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 791–795.
92. Dastoli PA, Nicacio JM, Silva NS, et al. Cystic craniopharyngioma: intratumoural chemotherapy with alpha interferon. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69: 50–5.
93. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012; 14: v1-49.
94. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee K. The International Agency For Research on Cancer, WHO classification of tumours of the Central Nervous System (IARC WHO Classification of Tumours) (4th ed), 2007.
95. Gajjar A, Packer RJ, Foreman NK, Cohen K, Haas-Kogan D, Merchant TE. COG Brain Tumor Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1022-1026.
96. Chamdine O, Broniscer A, Wu S, Gajjar A, Qaddoumi I. Metastatic low-grade gliomas in children: 20 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 62-70.
97. Oh KS, Hung J, Robertson PL, et al. Outcomes of multidisciplinary management in pediatric low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: e481-8.
98. Gnekow AK, Falkenstein F, von Hornstein S, et al. Long-term follow-up of the multicenter, multidisciplinary treatment study HIT-LGG-1996 for low-grade glioma in children and adolescents of the German speaking Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Neuro Oncol* 2012; 14: 1265-1284.

99. Mirow C, Pietsch T, Berkefeld S, et al. Children <1 year show an inferior outcome when treated according to the traditional LGG treatment strategy: a report from the German multicenter trial HIT-LGG-1996 for children with low grade glioma (LGG). *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 457-463.
100. Koksall Y, Toy H, Unal E, et al. Pilocytic astrocytoma developing at the site of a previously treated medulloblastoma in a child. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 289–292.
101. Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized Study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2641-2647.
102. Müller K, Gnekow A, Falkenstein F, et al. Radiotherapy in pediatric pilocytic astrocytomas. A subgroup analysis within the prospective multicenter study HIT-LGG 1996 by the German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Strahlenther Oncol* 2013; 189: 647-655.
103. Dodgshun AJ, Maixner WJ, Heath JA, Sullivan MJ, Hansford JR. Single agent carboplatin for pediatric low-grade glioma: A retrospective analysis shows equivalent efficacy to multiagent chemotherapy. *Int J Cancer* 2016; 138: 481-488.
104. Gururangan S, Fangusaro J, Poussaint TY, et al. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas-a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* 2014; 16: 310-317.
105. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. *Neuro Oncol* 2011; 13: 317-323.
106. Vern-Gross TZ, Schreiber JE, Broniscer A, Wu S, Xiong X, Merchant TE. Prospective evaluation of local control and late effects of conformal radiation therapy in children, adolescents and young adults with high –grade glioma. *Neuro Oncol* 2014; 16: 1652-1660.
107. Puget S, Beccaria K, Blauwblomme T, et al. Biopsy in a series of 130 pediatric diffuse intrinsic Pontine gliomas. *Childs Nerv Syst* 2015; 31: 1773-1780.
108. Ailon T, Dunham C, Carret AS, et al. The role of resection alone in select children with intracranial ependymoma: the Canadian Pediatric Brain Tumour Consortium experience. *Childs Nerv Syst* 2015; 31: 57-65.

109. Garvin Jr JH, Selch MT, Holmes E, et al. Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 1183-1189.
110. Gajjar AJ, Robinson G. Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11: 714-722.
111. Wong TT, Liu YL, Ho DM, et al. Factors affecting survival of medulloblastoma in children: the changing concept of management. *Childs Nerv Syst* 2015; 31: 1687-1698.
112. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3187-3193.
113. Kortmann RD, Köhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 269-279.
114. Michiels EM, Schouten -Van Meeteren AY, Doz F, Janssens GO, van Dalen EC. Chemotherapy for children with medulloblastoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 1: CD006678.
115. Camara -Costa H, Resch A, Kieffer V, et al. Neuropsychological Outcome of Children Treated for Standard Risk Medulloblastoma in the PNET4 European Randomized Controlled Trial of Hyperfractionated Versus Standard Radiation Therapy and Maintenance Chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 978-985.
116. Lau CS, Mahendraraj K, Chamberlain RS. Atypical teratoid rhabdoid tumors: A population-based clinical outcomes study involving 174 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2010). *Cancer Manag Res* 2015; 7: 301-309.

117. Buscariollo DL, Park HS, Roberts KB, Yu JB. Survival outcomes in atypical teratoid rhabdoid tumor for patients undergoing radiotherapy in a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2012; 118: 4212-4219.
118. Sultan I, Qaddoumi I, Rodriguez-Galindo C, Nassan AA, Ghandour K, Al-Hussaini M. Age, stage, and radiotherapy but not primary tumor site, affects the outcome of patients with malignant rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 35-40.
119. Janzen L, Mabbott D, Guger SL. Neuropsychological Outcomes in Pediatric Brain Tumor Survivors. In: Scheinemann K. (ed), *Pediatric Neuro-oncology*. Springer, New York, 2015: p 267.
120. de Boer AG, Verbeek JH, van Dijk FJ. Adult survivors of childhood cancer and unemployment: A metaanalysis. *Cancer* 2006; 107: 1–11.
121. Perreault S, Carret A.S. Long-Term Sequelae. In: Scheinemann K. (ed), *Pediatric Neuro-oncology*. Springer, New York, 2015: p 253-265.
122. Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist* 2004; 10: 293–310.
123. Gurney JG, Ness KK, Stovall M, et al. Final height and body mass index among adult survivors of childhood brain cancer: childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4731–4739.
124. Turner CD, Rey-Casserly C, Liptak CC, Chordas C. Late effects of therapy for pediatric brain tumor survivors. *J Child Neurol* 2009; 24: 1455–1463.
125. Bowers DC, Liu Y, Leisenring W, et al. Late-occurring stroke among long-term survivors of childhood leukemia and brain tumors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5277–5282.
126. Campen CJ, Kranick SM, Kasner SE, et al. Cranial irradiation increases risk of stroke in pediatric brain tumor survivors. *Stroke* 2012; 43: 3035–3040.
127. Ullrich NJ, Robertson R, Kinnamon DD, et al. Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumors in children. *Neurology* 2007; 68: 932–938.
128. Partap S, Walker M, Longstreth WT Jr, Spence AM. Prolonged but reversible migraine-like episodes long after cranial irradiation. *Neurology* 2006; 66: 1105–1107.

129. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, et al. Second malignant neoplasms in five year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 618–629.
130. Inskip PD, Curtis RE. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973–2002. *Int J Cancer* 2007; 121: 2233–2240.
131. Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ. Pediatric brain tumors and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2012; 19: 3–8.
132. Sogawa Y, Kan L, Levy AS, Maytal J, Shinnar S. The use of antiepileptic drugs in pediatric brain tumor patients. *Pediatr Neurol* 2009; 41: 192–194.
133. Khan RB, Hunt DL, Boop FA, et al. Seizures in children with primary brain tumors: incidence and long-term outcome. *Epilepsy Res* 2005; 64: 85–91.
134. Packer RJ, Gurner JG, Punyko JA, 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: 3255–3261.
135. Karkouri M, Zafad S, Khattab M, et al. Epidemiologic profile of pediatric brain tumors in Morocco. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 1021–1027.
136. El-Gaidi MA. Descriptive epidemiology of pediatric intracranial neoplasms in Egypt. *Pediatric neurosurgery* 2011; 47: 385–395.
137. Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu J. Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. *Childs Nerv Syst* 2010; 26: 1029–1034.
138. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daude H, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol* 2009; 92: 87–98.
139. Tümtürk A, Özdemir MA, Per H, et al. Pediatric central nervous system tumors in the first 3 years of life: pre-operative mean platelet volume, neutrophil/lymphocyte count ratio, and white blood cell count correlate with the presence of a central nervous system tumor. *Childs Nerv Syst* 2017; 33: 233–238.
140. Araujo OL, Trindade KM, Trompieri NM, Fontenele JB, Felix FH. Analysis of survival and prognostic factors of pediatric patients with brain tumor. *Jornal de pediatria* 2011; 87: 425–432.

141. Hasan C. Çocukluk Çağı Beyin Tümörlerinin Dağılım ve Tedavilerinin Sonuçlarının Yıllar İçerisinde Etkilerinin Karşılaştırılması (1995-2015). Uzmanlık tezi 2016.
142. Brown M, Schrot R, Bauer K, Dodge J. Incidence of first primary central nervous system tumors in California, 2001–2005: children, adolescents and teens. J Neurooncol 2009; 94: 263–273.
143. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. Cancer 2001; 92: 3155-3164.
144. Rosser PRT. Intracranial neoplasms in children with neurofibromatosis1. J Child Neurol 2002; 17: 630–637.
145. Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and associated malignancies. CurrNeurol Neurosci Rep 2009; 9: 247–253.
146. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, et al. Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. Journal of pediatric hematology/oncology 2011; 33: 605-609.
147. Yiğit H. Pediatrik onkoloji bilim dalında merkezi sinir sistemi tümörü tanısı ile izlenen olguların sağ kalımını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi (1992-2012). Uzmanlık tezi 2013.
148. Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ, Niederstadt Thomas-Ulrich, Kurlemann G. Brain Tumors in Children: Initial Symptoms and Their Influence on the Time Span Between Symptom Onset and Diagnosis. Journal of Child Neurology 2008; 178-183.
149. Kadri H, Mawla AA, Murad L. Incidence of childhood brain tumors in Syria (1993-2002). Pediatr Neurosurg 2005; 41: 173-177.
150. Nayil K, Makhdoomi R, Ramzan A, et al. Childhood tumors of the brain: demographic pattern over a ten-year period in the Kashmir Valley. Pediatr Neurosurg 2011; 47: 31-37.
151. Rosemberg S, Fujiwara D. Epidemiology of pediatric tumors of the nervous system according to the WHO 2000 classification: a report of 1,195 cases from a single institution. Childs Nerv Syst 2005; 21: 940–944.

152. Scheinemann K, Bouffet E. Pediatric Neuro-oncology. New York, Springer, 2015; 129-130.
153. Özdemir U, Dikilitaş A, Sütpideler Köksal N ve ark. Bir Vaka Dolayısıyla Posterior Fossa Tümörlerinde Kombine Klinik, Radyolojik ve Patolojik incelemenin Öneminin Yeniden Gözden Geçirilmesi, Düşünen Adam 2004; 17: 55-58.
154. Yünter N, Kitiş Ö. Nöroradyoloji, Manyetik Rezonans Uygulamaları 2008; 129-148.
155. Okatan KB ve arkadaşları. Beyin tümörlerinde radyolojik ve patolojik bulguların karşılaştırılması. Uzmanlık tezi 2012.
156. Romero-Vidal FJ, Ortega-Aznar A. Radiologic-pathologic correlations from Head to Toe, Hemisferik brain tumors 35-69. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005.
157. Kramm CM, Wagner S, van Gool S, et al. Improved Survival after Gross Total Resection of Malignant Gliomas in Pediatric Patients from the HIT-GBM Studies. Anti Cancer Research 2006; 26: 3773-3780.
158. Uludağ D. Çocukluk çağı kanserlerinin demografik, klinik ve sağkalım özellikleri (1990-2012). Uzmanlık tezi 2013.
159. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. J Clin Lab Anal 2014; 28: 27-31.
160. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg Oncol 2005; 91: 181-184.
161. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, GurmHS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2008; 102: 653-657.
162. Yilmaz E, Kacar AB, Bozpolat A, et al. The relationship between hematological parameters and prognosis of children with acute ischemic stroke. Child's Nervous System 2018; 34: 655-661.

TC.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

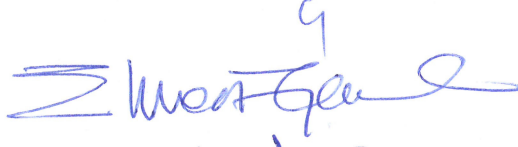
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Nazlı Sultan ÖZSOY'a ait "Erciyes Üniversitesinde Takip ve Tedavi Edilen Üç- On sekiz Yaş Arasındaki Beyin Tümörü Olan Hastaların Değerlendirilmesi " adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 30.07.2019

JÜRİ ÜYELERİ

Doç. Dr. Ekrem ÜNAL



Doç. Dr. Yasemin ALTUNER TORUN



Doç. Dr. Mehmet CANPOLAT

