



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PEDİATRİK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ MERKEZİNDE
İZLENEN ÇOCUKLUK ÇAĞI SANTRAL SİNİR
SİSTEMİ TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aslı GENÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**PEDİATRİK HEMATOLOJİ ONKOLOJİ MERKEZİNDE
İZLENEN ÇOCUKLUK ÇAĞI SANTRAL SİNİR
SİSTEMİ TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Aslı GENÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Derya ÖZYÖRÜK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez süresince benden tecrübe, hoşgörü ve yardımlarını esirgemeyen, desteğini eksik etmeyen değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Derya ÖZYÖRÜK'e,

Eğitimim süresince gece gündüz sürekli birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve gurur duyduğum, desteklerini hep hissettiğim, beraber sevinçlerimizi ve üzüntülerimizi paylaştığımız, bir aile olduğumuz çok değerli eş kıdemlerim Dr. Eda ULUMAN'a, Dr. Yasemin ÜNAL'a, Dr. Gökçen MERAL'e, Dr. Elif SARIKAYA'ya,

Üzerimde sonsuz emekleri olan, varlıklarıyla hayatımın her anında bana güven ve huzur veren, bir insanın sahip olabileceği en iyi aileye, bugünümü borçlu olduğum çok sevgili babam Erdal GENÇ'e, annem Belkıs GENÇ'e ve kardeşim Mehmet Ali GENÇ'e,

Sonsuz teşekkürler.

Dr. Aslı GENÇ

Mayıs 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 GİRİŞ	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3 ETİYOLOJİ	5
2.4 SINIFLANDIRMA	7
2.5 KLİNİK BULGULAR	11
2.6 TANI	15
2.6.1 Görüntüleme Yöntemleri	16
2.6.1.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
2.6.1.2 Pozitron Emisyon Tomografi Taramaları	18
2.6.2 Histoloji	19
2.7 SIK GÖRÜLEN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ	19
2.7.1 Gliomlar	19
2.7.1.1 Diffüz Astrositik ve Oligodendrogliyal Tümörler	21
2.7.1.1.1 IDH Mutant Astrositomlar	22
2.7.1.1.2 IDH Wild Tip Astrositomlar ve Glioblastom	23

2.7.1.1.3 1p/19q Kodelesyonlu Oligodendrogliom.....	24
2.7.1.1.4 Oligoastrositomlar-NOS	25
2.7.1.1.5 Diğer Astrositik Tümörler	25
2.7.1.1.6 Ependimal Tümörler	27
2.7.1.2 Yüksek Dereceli Glial Tümörler	28
2.7.2 Embriyonel Tümörler	29
2.7.2.1 Medulloblastom	29
2.7.2.2 Atipik Teratoid Rabdoid Tümör	33
2.7.3 Beyin Sapı Gliomları	34
2.7.4 Optik Gliom	35
2.7.5 Kraniyofarenjiyom	37
2.7.6 İntrakraniyal Germ Hücreli Tümörler	39
2.8 TEDAVİ	41
2.9 PROGNOZ	43
3. MATERYAL VE METOD	46
4. BULGULAR	49
4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DAĞILIMI	49
4.2 BEYİN TÜMÖRLERİNİN TANI VE ÖZELLİKLERİ	55
4.3 UYGULANAN TEDAVİLER VE NÜKS SAPTANANLAR	58
4.4 SON DURUM VE SAĞKALIMLAR	64
5. TARTIŞMA	78
6. SONUÇLAR	87
KAYNAKÇA	88
EKLER	98
ÖZGEÇMİŞ	101

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AFP	: Alfa Feto Protein
ALP	: Alkalen Fostafaz
Ark.	: Arkadaşları
AT / RT	: Atipik Teratoid / Rabdoid Tümör
ATRX	: Alfa-Talasemi / X'e Bağlı Mental Retardasyon Geni
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
Ex	: Eksitus
FISH	: Floresan İn Stu Hibridizasyon
FLAIR	: Sıvı Zayıflatılmış İnversiyon Geri Kazanımı
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
IARC	: Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı
ICCC	: Uluslararası Çocukluk Kanseri Sınıflaması
INI1	: Integrase Interactor 1
KİBAS	: Kafa İçi Basınç Artış Sendromu
KT	: Kemoterapi
LCA	: Büyük Hücre / Anaplastik Tip
LP	: Lomber Ponksiyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF1	: Nörofibromatozis Tip 1
NF2	: Nörofibromatozis Tip 2
NOS	: Başka Türü Tanımlanmamış
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PNET	: Primitif Nöroektodermal Tümör

RT	: Radyoterapi
SDHA	: Subependimal Dev Hücresel Astrositom
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TERT	: Telomeraz Ters Transkriptaz
TPHD	: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
TPOG	: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
β- hCG	: β - Human Koryonik Gonadotropin



TABLÖLAR

Tablo 1. Supratentoryal ve İnfratentoryal Tümör Sıklıkları.....	3
Tablo 2. SSS Tümörleri İle İlişkili Genetik Sendromlar.....	6
Tablo 3. DSÖ 2016 SSS Tümörleri Sınıflaması.....	8
Tablo 4. Astrositik Tümörlerin Sınıflandırması.....	10
Tablo 5. Medulloblastom Sınıflandırması.....	11
Tablo 6. Çocuklarda SSS Tümörleri İle İlişkin Belirti ve Bulgular.....	14
Tablo 7. Tümör Lokalizasyonuna Bağlı Çocukluk Çağı SSS Tümörlerinin Belirti ve Bulguları.....	15
Tablo 8. DSÖ Diğer Astrositik Tümörler Sınıflaması.....	25
Tablo 9. DSÖ Ependimal Tümör Sınıflaması.....	27
Tablo 10. Medulloblastom Genetik profil ve Prognoz Sınıflaması.....	31
Tablo 11. Modifiye Chang Evreleme Sistemi.....	32
Tablo 12. Medulloblastomda Standart ve Yüksek Risk Sınıflaması.....	33
Tablo 13. DSÖ İntrakraniyal Germ Hücreli Tümörlerin Sınıflandırması.....	41
Tablo 14. Olguların Yaş Dağılımları.....	49
Tablo 15. Olguların Yaş Grupları.....	50
Tablo 16. Sık Görülen Histolojik Alt Tiplerin Yaşa Göre Dağılımı.....	50
Tablo 17. Medulloblastomların Yaşa Göre Dağılımı.....	51
Tablo 18. Eşlik Eden Genetik Sendromlar.....	51
Tablo 19. Sık Görülen Semptom ve Bulgular.....	52
Tablo 20. Diğer Semptomların Dağılımı.....	53

Tablo 21. Semptomların Yaşa Göre Dağılımı.....	54
Tablo 22. İlk Semptomdan Tanıya Kadar Geçen Süre.....	55
Tablo 23. Tümörün Histolojik Alt Tipleri.....	55
Tablo 24. Tümörlerin Yerleşim Yerlerinin Dağılımı.....	56
Tablo 25. Tümörün Yerleşim Yerinin Yaşa Göre Dağılımı.....	56
Tablo 26. İlk Semptomdan Tanıya Kadar Geçen Süre İle Tümörün Yerleşim Yeri İlişkisi.....	56
Tablo 27. Histopatolojik Alt Tipe Göre İlk Semptomdan Tanıya Kadar Geçen Süre.....	57
Tablo 28. Olgularda Metastaz Varlığı.....	57
Tablo 29. Cerrahi Tiplerinin Dağılımı.....	58
Tablo 30. Olgularda Postoperatif Rezidü Varlığının Dağılımı.....	58
Tablo 31. Radyoterapi Alma Durumlarının Yaşa Göre Dağılımı.....	59
Tablo 32. Olgulardaki Nüks Varlığının Dağılımı.....	59
Tablo 33. Olguların Nüks Zamanlarının Dağılımı.....	60
Tablo 34. Histolojik Alt Tiplerin Nüks Oranları.....	60
Tablo 35. Olgularda Sık Görülen Sekeller.....	60
Tablo 36. Nörolojik Sekelin Histopatolojik Alt Tip ve Cerrahi Tipi İle İlişkisi....	61
Tablo 37. Endokrinolojik Sekelin Histopatolojik Alt Tip ve Cerrahi Tipi İle İlişkisi.....	62
Tablo 38. İşitme Kaybının Histopatolojik Alt Tip, Cerrahi Tipi, KT ve RT Dozları İlişkisi.....	63
Tablo 39. Boy Kısaldığının Histopatolojik Alt Tip, Cerrahi Tipi, RT Dozları İlişkisi.....	64
Tablo 40. Olguların İzlem ve Tedavi Süreleri.....	65

Tablo 41. Olguların Son Durumlarının Dağılımı.....	65
Tablo 42. Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Son Durum.....	66
Tablo 43. Histopatolojik Alt Tipe Göre 5 Yıllık Olaysız ve Tüm Sağkalım Oranları.....	67
Tablo 44. Histolojik Alt Tiplere Göre Son Durum.....	69
Tablo 45. Tümörün Yerleşim Yerine Göre Son Durum.....	69
Tablo 46. Olguların Genetik Sendrom Varlığı ve Tipine Göre Son Durum.....	71
Tablo 47. Cerrahi Tipi, Nüks ve Postoperatif Rezidü Varlığına Göre Son Durum.....	71
Tablo 48. RT ve Dozlarına Göre Son Durum.....	72
Tablo 49. Medulloblastomların Prognosa Göre Dağılımı.....	72
Tablo 50. Sağkalımı Etkileyen Faktörler.....	73
Tablo 51. Olguların Genel Klinik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizleri.....	74
Tablo 52. Genel Sağkalımı Etkileyen Prognostik Faktörler – Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Bulguları.....	77

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tümörlerin Histopatolojik Alt Tipleri.....	7
Şekil 2. Olguların Cinsiyet Dağılımları.....	49
Şekil 3. Yaşa Göre Baş Ağrısı Dağılımı.....	54
Şekil 4. Olguların Sağkalım ve Ex Oranları.....	65
Şekil 5. Histopatolojik Alt Tiplere Göre Tüm Sağkalım Oranları.....	67
Şekil 6. Histopatolojik Alt Tiplere Göre Olaysız Sağkalım Oranları.....	68
Şekil 7. Metastaz Varlığına Göre Son Durum.....	70
Şekil 8. Cinsiyete Göre Sağkalım Oranları.....	74
Şekil 9. Yaşa Göre Sağkalım Oranları.....	75
Şekil 10. Medulloblastom Alt Tipine Göre Sağkalım Oranları.....	75
Şekil 11. Metastaz Varlığına Göre Sağkalım Oranları.....	76

ÖZET

Pediatric Hematoloji Onkoloji Merkezinde İzlenen Çocukluk Çağı Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada pediatrik hematoloji onkoloji merkezimize başvuran çocukluk çağı Santral Sinir Sistemi (SSS) tümörlerinin demografik ve klinik özelliklerinin, ilk semptomdan tanıya kadar geçen sürenin, histopatolojik alt grupların, kullanılan tedavi yöntemlerinin incelenerek relaps, tüm sağ kalım, olaysız sağ kalım ve geç yan etkiler üzerine etkisi olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 2005-2019 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde SSS tümör tanısıyla izlenen, tanısını ve tedavisini bu klinikte tamamlamış 141 hasta dahil edildi. Hastaların retrospektif olarak dosyaları tarandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 141 santral sinir sistemi tümörlü hastaların ortalama yaşı $7,48 \pm 4,38$ olarak bulunmuş olup hastaların yaşları 1 ay ile 17,6 yıl arasında değişkenlik göstermekteydi. Ortanca yaş ise 7 yıl olarak bulundu. Çalışmamızdaki beyin tümörlü hastaların erkek oranı kızlara göre daha fazlaydı. Hastalar en sık baş ağrısı ve yürüme/denge sorunu ile başvurdu. İlk semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre $4,4 \pm 12,02$ aydı. Medulloblastom en sık görülen tanıydı ve ikinci en sık tanımızı pilositik astrositomlar oluşturmaktaydı. İnfratentoryal yerleşimli tümörler supratentoryal yerleşime göre daha fazlaydı. Hastaların %74,4'üne (n=105) cerrahi tedavi yapıldı ve en fazla oranda total/near total rezeksiyon (n=80) uygulandı. Toplam 27 hastada (%19,3) nüks saptandı ve bu hastaların tedavi bitiminden sonra ortalama $13,3 \pm 13,96$ ayda nüks görüldü. Takip edilen hastaların %34,8' i (n=48) ex oldu. Tüm hastaların 5 yıllık tüm sağkalım oranı %80 ve 10 yıllık sağkalım oranı %71 olarak hesaplandı. 5 yıllık sağkalımlar incelendiğinde olguların %28,3'ünde (n=39) kür sağlandığı, %26,8'inde (n=37) sekelli sağkalım görüldüğü, %10,1'inin (n=14) remisyonda takipte olduğu ve

%34,8'inin exitus olduğu gözlemlendi. Olguların %73,3'ünde (n=33) nörolojik, %22,2'sinde (n=10) endokrinolojik sekele, %17,8'inde (n=8) işitme kaybı ve %8,9'unda (n=4) ise boy kısalığı gözlemlendi.

Sonuçlar: Çocukluk çağı SSS tümörü çocukluk çağında sık görülen solid bir malignite olup bu yaş grubunda kansere bağılı ölümlerin başlıca sebebini oluşturmaktadır. Yüksek doz kraniyospinal radyoterapinin boy kısalığı riskini artıran önemli bir faktör olduğu görüldü. Çoklu değişken analizleriyle görülen bulgularda, sağkalım üzerine en önemli etkiyi metastaz varlığı oluşturmaktaydı ve metastaz varlığı sağkalımı önemli ölçüde azaltmaktaydı. Çocukluk çağı SSS tümörlü hastaların takip ve tedavileri 3.basamak merkezlerde, konularında uzmanlaşmış hekimlerce, multidisipliner bir yaklaşım ile yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Santral sinir sistemi tümörleri, Çocukluk çağı beyin tümörleri, Sağkalım

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Childhood Central Nervous System Tumors Followed in Pediatric Hematology Oncology Center

Objective: This study aims to examine the demographic and clinical characteristics, the time from the first symptom to diagnosis, histopathological subgroups and the treatment methods used of childhood central nervous system (CNS) tumors admitted to our pediatric hematology oncology center. With these findings, it is determined to evaluate the overall and event-free survival rates, relapse rates and late side effects of the treatments.

Materials and Methods: In this study, 141 patients who were followed up with the diagnosis of CNS tumor and completed their treatment in the Oncology Clinic of Ankara Pediatric Hematology Oncology Training and Research Hospital between years of 2005-2019 were included. The files of the patients were scanned retrospectively.

Results: The mean age of 141 central nervous system tumors included in the study was found to be 7.48 ± 4.38 , and the ages of the patients varied between 1 month and 17.6 years. The median age was found to be 7 years. In this study, the rate of boys with brain tumor was higher than girls. The patients most frequently presented with headache and walking/balance problems. The mean time from the first symptom to diagnosis was 4.4 ± 12.02 months. Medulloblastoma was the most common diagnosis and pilocytic astrocytomas constituted our second most common diagnosis. Infratentorial tumors were more common than supratentorial tumors. Surgical treatment was performed in 74.4% (n = 105) of the patients and total/near total resection (n = 80) was performed at the highest rate. Recurrence was detected in 27 patients (19.3%) and these patients had recurrence in an average of 13.3 ± 13.96 months after the end of treatment. The 34.8% (n = 48) of the patients were died. The 5-year overall survival rate of all patients was 80% and the 10-year survival rate was 71%. Considering the 5-year survivals, 28.3% of the cases (n = 39) were cured,

26.8% (n = 37) had survival with sequelae, 10.1% (n = 14) were in remission and 34.8% of them were observed to have died. Neurological sequelae in 73.3% (n = 33), endocrinological sequelae in 22.2% (n = 10), hearing loss in 17.8% (n = 8) and 8.9% (n = 4) short stature was observed.

Conclusions: Childhood CNS tumor is a common solid malignancy in childhood and is the main cause of cancer-related deaths in this age group. High-dose craniospinal radiotherapy was found to be an important factor increasing the risk of short stature. In the findings seen with multivariate analysis, the most important effect on survival was the presence of metastasis and the presence of metastasis significantly reduced survival. The follow-up and treatment of patients with childhood CNS tumors should be carried out in a multidisciplinary approach by physicians specialized in their fields in 3rd stage centers.

Keywords: Central nervous system tumors, Childhood brain tumors, Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, beyin ve spinal kordun hem malign hem de benign tümörlerini içeren tümörlerdir. Primer malign SSS tümörleri, gelişmiş ülkelerde çocukluk çağıının en sık görülen ikinci malignitesidir ve çocukluk çağıının en sık görülen solid organ tümörüdür. Çocukluk çağı tümörlerinin tedavisinde ilerleme kaydedilmesine rağmen SSS tümörleri halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). SSS tümörleri, tüm çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de, SSS tümörleri çocuklarda en sık görülen solid tümörlerdir ve 0-14 yaş arasındaki çocuklarda en önemli kanserden ölüm nedenini oluşturmaktadır (2). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) verilerine göre her yıl 2500-3000 yeni pediatrik kanser olgusu rapor edilmektedir (3). Ülkemizde SSS tümörleri, lösemi ve lenfomalardan sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. İnsidans, her yıl 30.000 çocukta yaklaşık 1' dir. Tüm hastaların yaklaşık üçte ikisi tanıdan 5 yıl sonra hayatta olsa da sağ kalanlarda hem hastalığın kendisine hem de tedavilere bağlı nörolojik, bilişsel, psikolojik ve endokrinolojik sekeller sık görülmektedir (4). İntrakraniyal tümörlerin klinik bulguları hastanın yaşına, tümörün yerleşim yerine ve tümörün büyüme hızına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Klinik semptom ve bulgular tümör infiltrasyonunu takiben fokal nörolojik bulgularla ortaya çıkabileceği gibi, beyin omurilik sıvısının (BOS) drenaj yollarının tıkanması ve bunun sonucunda gelişen artmış intrakraniyal basınca (KİBAS) bağlı bulgularla da ortaya çıkabilir. Baş ağrısı, kusma, 6. kraniyal sinir paralizisi, papilödem gibi bulgular görülebilir. SSS tümörlerinin tiplerine özgü bir semptom ve bulgu olmamakla beraber klinik semptomlar çok çeşitlidir. Süt çocuklarında büyük çocuklardan farklı olarak huzursuzluk, tiz sesli ağlama, büyüme ve gelişmenin duraklaması, fontanel bombeliği görülebilir. SSS tümörlerinin tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Temel olarak tedavi multimodal cerrahi bir yaklaşım, radyasyon tedavisi ve kemoterapiyi içerir. Hastalara uygulanabilecek en uygun tedavi hastanın yaşına, tümörün tipine, yerleşim yerine ve hastanın genel durumuna göre düzenlenir (5). Güncel yaklaşım, sağkalım oranını artıran ve yan etkileri en aza indiren kemoterapi protokollerinin geliştirilmesi ve uygulanmasıdır. SSS tümörlü çocuklarda, 1970' li

yıllarda 5 yıllık sağkalım %30'un altında iken günümüzde 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %73 ve %70'tir (4). Bu alışmada, Ankara ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji Klinięinde SSS tümör tanısıyla izlenen hastalarda demografik ve klinik özelliklerin, histopatolojik alt grupların, ilk semptomdan tanıya kadar geçen sürenin, kullanılan tedavi yöntemlerinin incelenerek relaps, tüm sağ kalım, olaysız sağ kalım ve geç yan etkiler üzerine etkisi olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 GİRİŞ

Primer malign SSS tümörü çocukluk çağında en sık görülen solid malignite olup bu yaş grubunda kansere bağlı mortalite ve morbiditenin başlıca sebebinin oluşturmaktadır (1). Çocukluk çağı beyin tümörleri histopatolojisi, klinik bulgu ve semptomları, biyolojik davranışı, sitogenetiği, fizyoloji ve beyin gelişiminin etkilenmesi açısından erişkinlerdeki tümörlere göre belirgin farklılıkları vardır. Çocuklarda SSS tümörlerinin yerleşim bölgelerine bakıldığında; ilk 3 yaşta supratentoryal tümörler baskın iken infratentoryal tümörler genellikle 4-11 yaşları arasında görülür. Supratentoryal ve infratentoryal tümörlerin insidansı 11 yaşından sonra yaklaşık olarak eşitlenir. Supratentoryal bölgede astrositomlar, oligodendrogliomlar, primitif nöroektodermal tümörler (PNET), koroid pleksus tümörleri, epandimomlar, germ hücreli tümörler ve hamartomlar gibi değişik histolojik gruplar altında tümörler yer alırken, infratentoryal bölgede çoğunlukla serebellar parankimden ve beyin sapından köken alan astrositomlar, epandimomlar (glial orjinli) ve PNET (nöronal orjinli) yer alır (Tablo 1) (6).

Tablo 1. Supratentoryal ve İnfratentoryal Tümör Sıklıkları (6)

Lokalizasyon/ Histoloji	Sıklık (%)
Supratentoryal	
Serebral Bölge	
Düşük dereceli gliom	16
Epandimom	3
Yüksek dereceli gliom	5
PNET	3
Diğer	2
Sella/ Kiazma	
Kraniyofarenjiyom	6
Optik sinir gliomu	5
Toplam	40
İnfratentoryal	
Serebellum	
Medulloblastom	20
Astrositom	18
Epandimom	6
Beyin Sapı	
Gliom	14
Diğer	2
Toplam	60

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, beyin ve spinal kordun hem malign hem de benign tümörlerini içeren tümörlerdir. Primer malign SSS tümörleri, çocukluk çağıının gelişmiş ülkelerde hematolojik malignitelerden sonra en sık görülen ikinci malignitesidir. ABD’de, ABD Merkez Beyin Tümörü Kayıt Defterinden elde edilen verilere dayanarak, primer malign ve malign olmayan SSS tümörlerinin tahmini insidansı, çocuklar ve ergenler için 100.000 kişi-yıl başına 5,6 vakadır (1). Tüm primer SSS tümörleri için tahmini 10 yıllık sağ kalım oranı 19 yaşın altındaki hastalarda yaklaşık %70’tir. ABD’de, SSS tümörleri 0-14 yaş arasındaki çocuklarda en önemli kanserden ölüm nedenidir (2). SSS tümörleri, tüm çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %20’ sini oluşturur. Almanya’ da, çocukluk çağı SSS tümörlerinin görülme sıklığı daha düşüktür, 1990’ dan 1999’ a kadar epidemiyolojik verilere dayanarak 15 yaşından küçük her 100.000 çocukta 2,6 vaka olarak bildirilmiştir (7). Ülkemizde ise SSS tümörleri, lösemi ve lenfomalardan sonra üçüncü sıklıkta görülmektedir. İnsidans yaklaşık olarak her yıl 30.000 çocukta 1 olarak bulunmuştur. Tüm hastaların yaklaşık üçte ikisi tanıdan 5 yıl sonra hala hayatta olsa da sağ kalanlarda hem hastalığın kendisine hem de verilen tedavilere bağlı nörolojik, bilişsel, psikolojik ve endokrinolojik sekeller sık görülmektedir. Çocukluk çağı SSS tümörlerinin görülme sıklığı yaşa, cinsiyete, ırka ve etnik kökene göre değişim gösterir (4).

- Yaş: Çocukluk çağı SSS tümörlerinin görülme sıklığı yaşa göre değişkenlik gösterir.
 - Yaş <1 yıl: 100.000’de 6,20
 - Yaş 1 ila 4 yıl: 100.000’de 5,86
 - Yaş 5 ila 9 yıl: 100.000’de 5,06
 - Yaş 10 ila 14 yıl: 100.000’de 5,14
 - 15 ila 19 yaş arası: 100.000’de 6,19
- Cinsiyet: Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla daha fazladır.
- İrk ve etnik köken: SSS tümörlerinin görülme sıklığı beyaz ve Asyalı / Pasifik Adalı çocuklarda en fazladır.

SSS tümörleri çocuklarda histolojik olarak erişkin SSS tümörlerinden farklılık gösterir. Çocuklarda primer SSS tümörleri baskındır ve yaklaşık olarak üçte biri posterior fossada yerleşim gösterir. Buna karşılık, erişkinlerde çoğu SSS tümörü serebral kortekste yerleşim gösteren metastatik lezyonlardır. Bu durum, çocukluk çağı ve erişkin malign SSS tümörleri arasında klinik olarak farklılık yaratmaktadır (4).

2.3 ETİYOLOJİ

Çocukluk çağı SSS tümörlerinin çoğunun etiyolojisi bilinmemekle birlikte, çocuklarda bir SSS tümörünün gelişimi için belirlenmiş iki kesin risk faktörü iyonize radyasyon ve genetik yatkınlıktır. Beyin tümörleri için varsayılan çeşitli risk faktörü incelenmiştir. Bunlardan bazıları şu şekildedir:

- ❖ Radyasyon: Beyin tümörü riski ile ilgili üç tip radyasyon üzerinde durulmuştur: iyonize radyasyon, elektromanyetik radyasyon ve radyofrekans radyasyon. Meningeal hücrelerin, iyonize radyasyonun etkilerine karşı duyarlı olduğu görülmüştür (8). Elektromanyetik ve radyofrekans radyasyonun risk faktörü oluşturabileceğine dair gösterilmiş kesin veriler yoktur.
- ❖ Kafa travması: Kafa travmasından sonra ortaya çıkan beyin tümörleri varlığı, 1922’ de Harvey Cushing’ in raporlarına dayanmaktadır (9). Kafa travmasını beyin tümörleri için potansiyel bir risk faktörü olarak gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Bu risk faktörleri menenjiyomlar için yüksek, gliomlar için düşük bulunmuştur. Çocukluk çağı SSS tümörleri, ilk doğan çocuklarda (yüksek doğum travması riski) ve belgelenmiş doğum travması öyküsü olan çocuklarda (forseps doğum, uzun süreli doğum, sezaryen) daha sık görülebilir fakat çocukluk çağı SSS tümörleri ile ilgili çalışmalar bu gruplar arasında artmış bir riski doğrulamamıştır (10).
- ❖ Alerjiler: Yapılan bazı çalışmalarda alerjik yatkınlık (örneğin astım, egzema) ve gliom riski arasında zıt bir ilişki olduğunu göstermektedir. Alerjisi olan hastalarda artan bağışıklık sürveyansı, bu gözlemlerin olası bir açıklaması

olarak kabul edilmiştir fakat kesin kanıtlar ve altta yatan mekanizmaları anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (11).

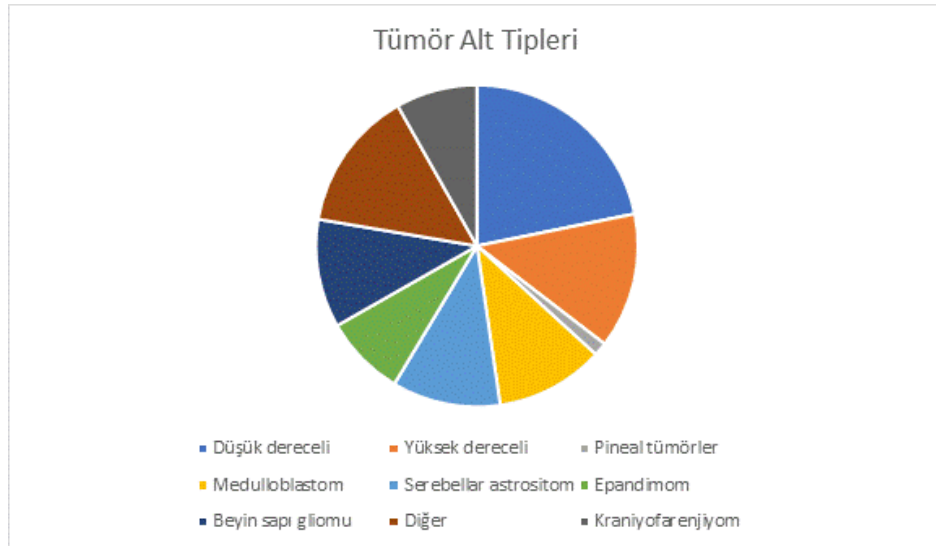
- ❖ Beslenme: Beyin tümörü riskindeki artışla ilişkili besinler, N-nitroso bileşiklerini ve besinlerle elde edilen yağ alımını içerir. Aspartat alımı olası bir risk olarak düşünülmüş fakat bu konuda henüz kesinleşmiş bir veri bulunamamıştır. Antioksidanlar, meyve ve sebze tüketimi beyin tümörü riskini azaltabileceği düşünülmektedir.
- ❖ Tütün tüketimi: Tütün dumanındaki nitrozaminlerin varlığı nedeniyle tütün maruziyeti beyin tümörleri için potansiyel bir risk faktörü olarak görülmektedir; fakat aktif veya pasif içiciliğin beyin tümörleri için önemli bir risk faktörü olduğuna dair kanıt çok azdır.
- ❖ Genetik faktörler: Beyin tümörlerinin yaklaşık %1-5' i, SSS tümörlerinin gelişme riskini artıran genetik sendromlardan kaynaklanmaktadır. Bu tümörlerin çoğunluğunu nörofibromatozis ve diğer bazı kalıtsal sendromlar oluşturur (Tablo 2).

Tablo 2. SSS Tümörleri İle İlişkili Genetik Sendromlar

Sendrom	İlişkili SSS Tümörleri
Bazal hücreli nevüs (Gorlin)	Medulloblastom
Cowden	Serebellumun displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos)
Li-Fraumeni	Astrositomlar, medulloblastom, koroid pleksus tümörleri
Nörofibromatozis 1	Pilositik astrositom, malign periferik sinir kılıfı tümörü
Nörofibromatozis 2	Schwannom, menenjiyom, ependimom
Rabdoid tümör yatkınlığı	Atipik teratoid rabdoid tümör
Rubenstein-Taybi	Medulloblastom, oligodendrogliom, menenjiyom
Tuberoskleroz	Subependimal dev hücreli astrositom
Turcot	Medulloblastom, glioblastom
Von Hippel-Lindau	Hemanjiyoblastom

2.4 SINIFLANDIRMA

Çocukluk çağı SSS tümörlerinin çoğunluğu yetişkinlerin aksine primer kökenlidir. Tümörün yeri genellikle tümörün alt tipi ile ilişkilidir. Örneğin kök hücrelerin anormal göçünden sonra orta hat periventriküler alanda germ hücreli tümörlerin gelişmesi olasıdır ve serebellar dış granül hücre tabakasında medulloblastom ortaya çıkabilir. Tümörün yerleşimi semptomların çeşitliliği ve bulguların semptom vermesi ile ilişkilidir. Örneğin, intrasellar veya parasellar lezyonlar hormonal ve görsel anormalliklere neden olabilir. SSS tümörlerinde tümörün yerleşimi tedavi ve prognozun belirlenmesinde kilit rol oynar. Örneğin, beynin veya serebellumun pilositik astrositomları genellikle tamamen rezeke edilebilir; ancak diensefalon veya beyin sapındaki lezyonların rezeksiyon olasılıkları çok düşüktür ve bu yüzden radyoterapi veya kemoterapi gerekir. BOS dolaşımı tümörün yayılması için önemli bir yol olduğundan ependimom veya ventrikülleri içeren embriyonel ve germ hücreli tümörleri olan hastalara ameliyat sonrası daha geniş ışınlama gerekebilir (12). Erişkinlerin en sık görülen primer beyin tümörü yüksek dereceli astrositom olsa da çocuklarda histolojik tanıların çeşitliliği daha fazladır. En yaygın görülen tümörler, pilositik astrositom, medulloblastom ve ependimom olarak gösterilmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. Tümörlerin Histopatolojik Alt Tipleri

Çocukluk çağı SSS tümörlerini sınıflandırmak için iki ana sınıflandırma

sistemi kullanılmaktadır:

1. DSÖ sınıflandırması: Tümör histolojisine ve moleküler parametrelere dayanmaktadır.
2. Uluslararası Çocukluk Kanseri Sınıflaması (ICCC): Primer tümör bölgesi ve morfolojisine dayanmaktadır.

DSÖ sınıflandırması: SSS tümörlerinin gruplandırılmasında evrensel olarak benimsenen DSÖ sınıflandırması ilk kez 1979’ da yayınlanmış ve daha sonra 2016’ ya kadar toplam dört kez revize edilmiştir (Tablo 3) (13). 2016 DSÖ sınıflaması sadece histopatolojik görünümüne değil, aynı zamanda köklü moleküler parametrelere de dayanmaktadır (Tablo 4 ve 5).

Tablo 3. DSÖ 2016 SSS Tümörleri Sınıflaması

Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4
Diffüz astrositom, IDH-mutant		X		
Anaplastik astrositom, IDH-mutant			X	
Glioblastom, IDH-wild tip				X
Glioblastom, IDH-mutant				X
Diffüz orta hat gliomu, H3K27M-mutant				X
Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu		X		
Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonlu			X	
Diğer astrositik tümörler				
Pilositik astrositom	X			
Subependimal dev hücreli astrositom	X			
Pleomorfik ksantroastrositom		X		
Anaplastik pleomorfik ksantroastrositom			X	
Ependimal tümörler				
Subependimom	X			
Miksopapiller ependimom	X			
Ependimom		X		
Ependimom, RELA füzyon- pozitif		X	X	
Anaplastik ependimom			X	
Diğer gliomlar				
Anjiyosentrik gliom	X			
3.ventrikülün koroid gliomu		X		
Koroid pleksus tümörleri				
Koroid pleksus papillomu	X			
Atipik koroid pleksus papillomu		X		

Koroid pleksus karsinomu			X	
Nöronal ve nöronal-gliyal tümörler				
Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	X			
Gangliositom	X			
Gangliogliom	X			
Anaplastik gangliogliom			X	
Serebellumun displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos)	X			
Desmoplastik infantil astrositom ve gangliogliom	X			
Papiller glionöronal tümör	X			
Rozet formasyonlu glionöronal tümör	X			
Santral nörositom		X		
Ekstraventricüler nörositom		X		
Serebellar nörositom		X		
Pineal bölge tümörleri				
Pineositom	X			
Orta derece diferansiasyon gösteren pineal parankimal tümör		X	X	
Pineoblastom				X
Pineal bölgenin papiller tümörü		X	X	
Embriyonal tümörler				
Medulloblastom (tüm alt tipler)				X
Çok katmanlı rozet içeren embriyonel tümör, C19MC-değişimli				X
Medulloepitelyoma				X
SSS embriyonel tümörü, NOS				X
Atipik teratoid rabdoid tümör				X
Rabdoid karakterli SSS embriyonel tümörü				X
Kraniyal ve paraspinal sinir tümörleri				
Schwannom				X
Nörofibrom				X
Perinörom				X
Malign periferik sinir kılıf tümörü (MPNST)		X	X	X
Menenjiyomlar				
Menenjiyom	X			
Atipik menenjiyom		X		
Anaplastik (malign) menenjiyom			X	
Mezenkimal, meningotelyal olmayan tümörler				
Soliter fibröz tümör/hemanjiyoperisitom	X	X	X	
Hemanjiyoblastom	X			
Sellar bölge tümörleri				
Kraniyofarenjiyom	X			
Granüler hücre tümörü	X			
Piturisitom	X			
İgşi hücre onkositomu	X			

Tablo 4. Astrositik Tümörlerin Sınıflandırması

Tümör Sınıflandırması	Tümörün Derecesi	Tanımlayıcı veya Karakteristik Genetik Özellikler
Astrositik Tümörler		
Diffüz Astrositom, IDH-mutant	II	<i>IDH1/2</i> mutasyonu, <i>TP53</i> mutasyonu, <i>ATRX</i> mutasyonu
Diffüz Astrositom, IDH-wild tip	II	<i>IDH1/2</i> mutasyonu yok
Anaplastik Astrositom, IDH-mutant	III	<i>IDH1/2</i> mutasyonu, <i>TP53</i> mutasyonu, <i>ATRX</i> mutasyonu
Anaplastik Astrositom, IDH-wild tip	III	<i>IDH1/2</i> mutasyonu yok
Glioblastom, IDH-mutant	IV	<i>IDH1/2</i> mutasyonu, <i>TP53</i> mutasyonu, <i>ATRX</i> mutasyonu
Glioblastom, IDH-wild tip	IV	<i>IDH1/2</i> mutasyonu yok, <i>TERT</i> promoter mutasyonu
Glioblastom, NOS	IV	Genetik test yapılmamış veya tamamlanmamış
Orta hat diffüz gliom, H3 K27M-mutant	IV	H3 K27M mutasyonu
Oligodendrogliyal Tümörler		
Oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonu	II	<i>IDH1/2</i> mutasyonu, 1p/19q-kodelesyonu, <i>ATRX</i> mutasyonu veya <i>TERT</i> promoter mutasyonları olmayan
Oligodendrogliom, NOS	II	Genetik test yapılmamış veya tamamlanmamış
Oligoastrositom, NOS	II	Genetik test yapılmamış veya tamamlanmamış
Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mutant ve 1p/19q-kodelesyonu	III	<i>IDH1/2</i> mutasyonu, 1p/19q-kodelesyonu, <i>ATRX</i> mutasyonu veya <i>TERT</i> promoter mutasyonları olmayan
Anaplastik oligodendrogliom, NOS	III	Genetik test yapılmamış veya tamamlanmamış
Anaplastik oligoastrositom, NOS	III	Genetik test yapılmamış veya tamamlanmamış

IDH: izositrat dehidrogenaz; NOS: başka türlü sınıflandırılmamış.

Tablo 5. Medulloblastom Sınıflandırması

Genetik olarak tanımlanan medulloblastom tipleri
Medulloblastom, WNT aktivasyonlu
Medulloblastom, SHH aktivasyonlu ve TP53-mutant
Medulloblastom, SHH aktivasyonlu ve TP53-wild tip
Medulloblastom, non-WNT/non-SHH
Medulloblastom, grup 3
Medulloblastom, grup 4
Histolojik olarak tanımlanan medulloblastom tipleri
Medulloblastom, klasik tip
Desmoplastik/nodüler medulloblastom
Yaygın nodülerite gösteren medulloblastom
Büyük hücreli/Anaplastik medulloblastom
Medulloblastom, NOS

WNT: winged; SHH: sonic hedgehog; NOS: başka türlü sınıflandırılmamış.

ICCC sınıflandırması: ICCC sınıflaması primer olarak tümör bölgesine dayanmaktadır ve Ulusal Kanser Enstitüsü Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programı tarafından ABD’deki çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojik incelemesinde kullanılmaktadır. Bu sınıflandırma şemasında, tümörler, beyin tümörlerini spinal ve kraniyal sinir tümörlerinden ayırarak orijin bölgesine göre sınıflandırılır. Tümörler daha sonra histolojik gruplara ayrılır: epandimom, astrositom, PNET ve diğer gliom çeşitleri gibi.

2.5 KLİNİK BULGULAR

İntrakraniyal tümörlerin klinik bulguları hastanın yaşına (Tablo 6), tümörün yerleşim yerine (Tablo 7) ve tümörün büyüme hızına bağlı olarak değişir. Klinik bulgu ve semptomlar tümör infiltrasyonu sonucu fokal nörolojik bulgularla ortaya çıkabileceği gibi, BOS’un drenaj yollarının tıkanmasına ve buna bağlı gelişen KİBAS’ a bağlı semptomlarla da ortaya çıkabilir. SSS tümörlerinin tiplerine özgü bir semptom ve bulgu olmadığı gibi klinik semptomlar son derece değişkendir. İnfantlarda beyin tümörü tanısı gecikebilir, çünkü kusma gibi semptomlar daha

yaygın olan gastrointestinal hastalıklar ile benzerdir ve baş ağrısını ifade edemedikleri için sinirlilik ve huzursuzluk benzeri semptomlar ortaya çıkabilir. İnfantlarda kraniyal sutureların henüz birleşmemiş olması KİBAS bulgularının ortaya çıkmasını engelleyebilir. Bu nedenle makrosefali bu yaş grubunda en sık görülen bulguyu oluşturmaktadır (14). Bulantı ve kusma en çok görülen semptomlardan olup her yaşta görülebilir. Büyük çocuk ve ergenlerde yine tutulum yeri ve tümör büyüme hızına bağlı olarak baş ağrısı, yürümede dengesizlik, papilödem ve nöbet en sık görülen semptomlar arasındadır. Supratentoryal yerleşimli tümörler daha çok fokal motor güçsüzlük, fokal duyuşal değişiklikler, dil bozuklukları, fokal nöbetler ile ilişkilidir. Optik yol tümörleri, görme keskinliğinde azalma, Marcus Gunn pupil (afferent pupiller defekt), nistagmus ve/veya görme alanı defektleri gibi görsel ve/veya afferent okülomotor bozukluklar olarak kendini gösterir. Spinal tümörler ve omuriliğin beyin tümörlerinin yayılması, genellikle belirli bir omurga seviyesinin, bağırsak ve mesane açıklarının ve sırt veya radiküler ağrının altında lokalize olan uzun sinir yolu motoru ve/veya duyuşal eksiklikler olarak ortaya çıkabilir. Beyin tümörlerinden veya lösemiden meningeal metastatik hastalığın belirti ve semptomları arasında baş veya sırt ağrısı ve kraniyal sinirlerin veya omurilik sinir köklerinin sıkışmasına yatkın semptomlar bulunur (15). SSS tümörlerinde sık görülen belirti ve bulgular şu şekilde sıralanabilir:

1.Baş ağrısı: SSS tümörlü çocukların yaklaşık üçte birinde görülür. Bu ağrıların genellikle KİBAS' tan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu baş ağrıları genelde kusma sonrası hafifleyen ve sabah erken saatlerde ortaya çıkan baş ağrıları olarak kendini gösterir. Bazı yavaş büyüyen tümörlerin sebep olduğu baş ağrıları ise tümörlerin direkt kafatasını çevreleyen dokulara, kafatasına ve meninkslere olan bası sonucu gelişir (16). Beyin parankiminin ağrı duyu reseptörü içermez ve bu nedenle çoğu parankim yerleşimli tümör baş ağrısına yol açmaz. Gün içindeki baş ağrıları valsalva manevraları (ıkmak, öksürmek, hapşırma gibi) veya düz yatmakla artış gösterir (17). Fakat baş ağrılarının hepsi bu şekilde kendini göstermeyebilir. Baş ağrısının karakteri fokal veya dağınık olabilir. Varsa eşlik eden diğer bulgu ve semptomlar mutlaka sorgulanmalıdır. Kapsamlı bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Lokalize nörolojik bulguları olan çocuklarda mutlaka ek görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır.

2.Bulanti ve kusma: SSS tümörlerinin her yaş grubunda görülebilen en yaygın bulgularından biridir. Özellikle posterior fossa tümörlerde sık görülmesi beklenen bir bulgudur (14). Kusmanın geceleri ve sabah erken saatlerde beslenmeden önce görülmesi KİBAS açısından önemli bir işarettir (17). Özellikle inatçı ve tekrarlayan bulantı kusma tarif eden çocuklarda altta yatan bir SSS tümörü olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır.

3. Ataksi ve yürümede bozukluk: Özellikle posterior fossa kitlesi olan çocuklarda yaygın görülen bir bulgudur. Diğer serebellar fonksiyonlarla ilgili bozukluklar da görülebileceğinden ayrıntılı bir fizik muayene oldukça değerlidir.

4. Kraniyal sinir felci: Küçük çocuklarda şaşılık, daha büyük çocuklarda çift görme, gözde her yöne bakış kısıtlılıkları ortaya çıkabilir. Yüz felci, yutma güçlüğü gibi beyin sapı patolojilerine işaret eden bulgular görülebilir.

5. Görme bozuklukları: Kraniyal sinir felçlerinden, beyin sapı lezyonlarından veya KİBAS' a bağlı olarak çok çeşitli görme bozuklukları ortaya çıkabilir. Optik kiazma tümörleri genelde görme keskinliğinde azalma, görme alanında kayıplar ile bulgu verir.

6. Nöbet geçirme: Nöbetler özellikle düşük dereceli supratentoryal lezyonu olan çocuklarda ortaya çıkan bir bulgudur. Nöbetler izole bir bulgu olabileceği gibi lokalize belirti ve bulgularla da birlikte olabilir.

7. Makrosefali: Küçük çocuklarda kraniyal sutureların açık olması nedeniyle infantil dönemde en sık görülen SSS tümör bulgusu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca fontanel bombeliği veya genişlemiş suturelar da görülebilir.

8. Papilödem: KİBAS' a bağlı optik diskte görülen şişme papilödem olarak adlandırılır ve SSS tümörü olan çocukların %10-15'inde görülür (14). Posterior fossa tümörlerinde daha sık ortaya çıkar.

9. Endokrinopatiler: Hipotalamohipofizer aksı içeren ya da bu aksı bası yapan tümörlerde çeşitli endokrin problemler görülebilir. Suprasellar bölge tümörleri ve 3. ventrikül tümörleri başlangıçta nöroendokrin defisitlerle bulgu verebilir. Çok su

içme, çok idrara çıkma, serum sodyum değerindeki değişiklikler, yeni tanı almış diabetes insipidus gibi endokrin problemler tek başlarına SSS tümörlerinin erken bulguları olabilir. Pitüiter pedinkülü invaze eden ya da bası yapan tümörler adrenal yetmezlik veya hipotiroidi semptom ve bulguları ile ortaya çıkabilir. Erken ya da gecikmiş puberte gibi bulgular da beyin tümörlerinin başvuru bulgusu olabilir (17). Şiddetli zayıflamaya rağmen normal doğrusal büyüme, artmış iştah ve hiperaktivite ile birlikte gelişememe ile karakterize bir durum olan diensefalik sendrom da hipotalamik tümörlerde nadir de olsa görülen bir bulgudur (18). Parinaud sendromu pineal bölge tümörlerinde görülebilir ve yukarı bakış kısıtlılığı, akomodasyona reaktif ancak ışığa reaktif olmayan dilate pupiller, konverjans ve retraksiyonla nistagmus ve göz kapağı retraksiyonu ile kendini gösterir (15).

Tablo 6. Çocuklarda SSS Tümörleri İle İlişkin Belirti ve Bulgular (14)

İnfantlar ve 4 yaşından küçük çocuklar	Tüm çocuklar (büyük çocuklar ve adölesanlar dahil)
Makrosefali (%41)	Baş ağrısı (%33)
Bulantı ve kusma (%30)	Bulantı ve kusma (%32)
İritabilite (%24)	Anormal yürüme veya koordinasyon (%27)
Letarji (%21)	Nöbet (%13)
Anormal yürüme veya koordinasyon (%19)	Papilödem (%13)
Kilo kaybı/büyüme geriliği (%14)	Artmış intrakraniyal basınca bağlı tanımlanmamış semptomlar (%10)
Fontanel bombeliği ve/veya genişlemiş süturlar (%13)	Şaşılık (%7)
Nöbet (%10)	Davranış değişiklikleri ve/veya okul başarısında azalma (%7)
Papilödem (%10)	Makrosefali (%7)
Baş ağrısı (%10)	Kraniyal sinir paralizileri (%7)
Tanımlanmamış fokal nörolojik belirtiler (%10)	Letarji veya yorgunluk (%6)
Artmış intrakraniyal basınca bağlı tanımlanmamış semptomlar (%9)	Anormal göz hareketleri (%6)
Fokal motor güçsüzlük (%7)	Hemipleji (%6)
Başın eğilmesi (%7)	Değişken seviyelerde bilinç kaybı (%5)
Değişken seviyelerde bilinç kaybı (%7)	Kilo kaybı (%5)
Şaşılık (%6)	Tanımlanmamış göz veya görme anormallikleri (%5)
Anormal göz hareketleri (%6)	
Gelişme geriliği veya gelişmede duraklama (%6)	
Hemipleji (%5)	

Tablo 7. Tümör Lokalizasyonuna Bağlı Çocukluk Çağı SSS Tümörlerinin Belirti ve Bulguları

Tümör yeri	Belirti ve bulgular
Meninks	Baş ağrısı, nöbet, hemiparezi, hiperrefleksi, klonus, duyu kaybı, konuşma bozukluğu, kişilik değişiklikleri, hafıza bozuklukları
Posterior fossa	Bulantı, kusma, baş ağrısı, yürüme ve denge bozuklukları, papilödem, anormal göz hareketleri
Beyin sapı	Kraniyal sinir defisitleri, yürüme ve denge bozuklukları, nistagmus, fokal motor güçsüzlüğü, baş ağrısı ve papilödem dahil olmak üzere KİBAS bulguları
Spinal kord	Radiküler ağrı ve/veya zayıflık, barsak ve mesane kontrolü kaybı, yürümede bozukluk
Optik yol	Görmede bozukluk, propitozis, nistagmus
Hipotalamus	Diabetes insipidus ve büyüme yetmezliği dahil endokrin hastalıklar

2.6 TANI

Beyin tümörü olan çocukların yönetimi, değerlendirilmesi ve takibi deneyimli merkezlerde iyi organize edilmiş multidisipliner bir yaklaşım ile yapılmalıdır (5). Beyin tümöründen şüphelenilen bir hastanın değerlendirilmesi acil bir durumdur. İlk değerlendirme ayrıntılı bir öykü, göz muayenesi de dahil ayrıntılı bir fizik muayene ve nörolojik değerlendirme ile beraber nörogörüntüleme tetkiklerini içermelidir (15). Bir beyin tümöründen şüphelenildiğinde, olası bir kitlenin varlığını doğrulayabilecek görüntüleme tetkikleri mümkün olan en kısa sürede yapılmalı ve tercih edilecek ilk yöntem kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olmalıdır. Ancak bu tetkikin bulunamadığı veya çekilemediği durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT) taraması yapılacak ilk görüntüleme olabilir. MR spektroskopisi, perfüzyon MRG, fonksiyonel MRG, difüzyon tensör görüntüleme ve traktografi gibi daha ileri görüntüleme tekniklerinin tanı konması ve tedavi planlamasına yardımcı olabileceği de belirtilmektedir (19). Orta hat tümörleri ve hipofiz, suprasellar, optik kiazma bölgesinde kitlesi olan hastalar nöroendokrin fonksiyon bozukluğu için ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Ayrıntılı bir göz muayenesi, optik kiazma

tümörü olan hastalarda hastalığın okülomotor fonksiyon, görme keskinliği ve görme alanları üzerindeki etkisini belirlemek için faydalıdır. β - human koryonik gonadotropin (β -hCG), α -fetoprotein (AFP) ve plasental alkalen fosfataz (ALP) değerlerinin hem serum hem de BOS ölçümleri germ hücreli tümörlerin teşhisine yardımcı olabilir. Medulloblastom, PNET, epandimom ve germ hücreli tümör gibi leptomeninkslere yayılma eğilimi olan tümörlerde BOS sitolojisini değerlendirmek amacıyla lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. BOS akım tıkanıklığına sekonder hidrosefali gelişen hastalarda, supratentoryal orta hat kaymasına neden olan tümörleri olan hastalarda ve infratentoryal tümörleri olan hastalarda LP kontraendikedir çünkü bu hastalarda LP, beyin herniasyonuna yol açarak ciddi nörolojik komplikasyonlara ve ölüme neden olabilir. Bu nedenle yeni teşhis edilen intrakraniyal tümörü ve KİBAS bulguları olan çocuklarda LP genellikle cerrahi yapılmasına veya şant yerleştirilmesine kadar ertelenir (15). Spesifik tümör tipinin teşhisi için histolojik inceleme gereklidir.

2.6.1 Görüntüleme Yöntemleri

Hastanın belirti ve bulgularının bir beyin tümörüne bağlı olduğu şüphesine dayanarak görüntüleme çalışmalarının ne zaman yapılacağına karar verilir. Tanıda olası gecikmeleri en aza indirmek için 2010 yılında İngiltere’ de geliştirilen kanıta dayalı bir kılavuz, beyin tümörü şüphesi olan çocuklarda nörogörüntüleme için aşağıdaki endikasyonları belirlemiştir (20).

- Aşağıdaki özelliklerin herhangi biriyle birlikte kalıcı baş ağrısı (> 4 hafta süren sürekli veya tekrarlayan baş ağrısı olarak tanımlanır):
 - Hastayı uykudan uyandırıyor
 - Hastanın uyanmasıyla birlikte başlıyorsa
 - 4 yaşından küçük bir çocukta görülüyorsa
 - Oryantasyon bozukluğu veya konfüzyon ile ilişkili ise
- Sabah uyanmayı takiben olan inatçı kusma
- Aşağıdakilerden herhangi birini içeren görsel bulgular:
 - Papilödem

- Optik atrofi
 - Yeni başlayan nistagmus
 - Kırma kusuru olmadan görme keskinliğinde azalma
 - Görme alanında daralma
 - Propitozis
 - Yeni başlayan paralitik (non-komitant) şaşılık
- Aşağıdakilerden herhangi birini içeren motor bulgular:
- Motor becerilerde gerileme
 - Fokal motor güçsüzlük
 - Anormal yürüyüş ve / veya anormal koordinasyon
 - 4 haftadan uzun sürede iyileşme göstermeyen Bell' s paralizisi
 - Belirlenebilir bir lokal neden olmadan gelişen yutma güçlüğü

Ek olarak, basit febril konvülsyon dışında gelişen yeni başlayan nöbet veya ani bilinç durumu değişikliği ile başvuran çocuklarda da nörogörüntüleme tetkikleri önerilmektedir.

Primer beyin tümörlerinde nörogörüntüleme için MRG altın standart tetkiktir ve BT' ye üstündür. Hipofiz, suprasellar bölge, optik yol ve infratentoryumdaki tümörler MR ile BT' den daha iyi tanımlanır. Bununla birlikte BT genellikle daha yaygın olarak bulunabildiği, daha kısa bir çalışma süresine sahip olduğu ve genellikle sedasyon gerektirmediği için yapılan ilk görüntüleme yöntemidir (21). KİBAS varlığından şüphelenilen bir çocukta acil durum var ise tercih edilecek ilk görüntüleme yöntemi BT olsa da normal olarak yorumlanmış bir BT' nin, intrakraniyal kitle olasılığını tamamen ekarte ettirmeyeceği de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. MRG, primer spinal tümörü olduğundan şüphelenilen bir çocukta ilk tercih edilen yöntemdir. Spinal MRG, leptomeningeal yayılıma neden olan beyin tümörlerini evrelemede de yaygın olarak tercih edilir.

2.6.1.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, beyin tümörleri için en iyi nörogörüntüleme yöntemidir. BT ile karşılaştırıldığında, parankimal lezyonların daha ayrıntılı görüntülerini sağlar ve posterior fossa, subaraknoid boşluklar ve leptomeningeal lezyonların saptanmasında daha duyarlıdır. Spinal tümörden şüphelenilen bir çocukta, yumuşak doku yapılarının üstün görüntülemesini sağladığı için tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemidir (22). Spinal bir tümörden şüpheleniliyorsa, kalıcı bir nörolojik hasar oluşturabilen spinal bası gelişmeden önce lezyonun saptanması için hızlı görüntüleme yapılması gereklidir (22). MRG ayrıca leptomeningeal yayılım yapan medulloblastom, atipik teratoid rabdoid tümör (AT/RT), ependimom, germinom ve yüksek dereceli astrositomları evrelemek için kullanılır. Çekime bağlı artefaktı veya travmatize bir BOS incelemesinden kaynaklanan karışıklığı önlemek için spinal MRG, LP' den veya uygun evreleme için cerrahi müdahaleden önce çekilmelidir. Ameliyat öncesi görüntüleme mümkün değilse, cerrahi prosedürle ilgili değişiklikleri en aza indirmek için spinal MRG ameliyattan en az 14 gün sonra çekilmelidir (23). Geleneksel MRG' ye ek olarak MR spektroskopisi, beyin tümör dokusunda bulunan spesifik metabolik sinyallerin (örneğin N-asetilaspartat, kolin ve laktat) varlığını tespit ederek lokal infiltratif beyin tümörlerini diğer intrakraniyal lezyonlardan ayırt edebilir.

2.6.1.2 Pozitron Emisyon Tomografi Taramaları

Pozitron emisyon tomografi (PET) taramaları, beyin tümörleri için rutin olarak kullanılmamakla birlikte, MRG ile elde edilen bulguların ayrıntılandırılması için kullanılabilir. PET taramaları, yüksek metabolik hızı olan malign lezyonları, daha düşük metabolik hızlı iyi huylu lezyonlardan ve çevre dokudan ayırt etmek için florodeoksiglukoz gibi bir glukozla birleştirilmiş bir pozitron yayan radyonüklid izotopunu kullanır (24). PET taraması, maksimum glikoz kullanımı ile belirlenen en agresif davranışlı tümör alanlarının ve biyopsi yerinin belirlenmesinde faydalıdır. Tekrarlayan tümörü radyoterapiye bağlı değişikliklerden ayırmak için de kullanılabilir.

2.6.2 HİSTOLOJİ

Nörogörüntüleme sonrası kitlesi olduğu kanıtlanmış çocuklar daha ileri değerlendirme için çocuk beyin cerrahisi kliniğine yönlendirilmelidir. Bir sonraki adım, histolojik tanıyı koymak için doku elde etmek ve mümkün olduğunca fazla tümör yükünü azaltmaktır. Medulloblastom ve ependimom gibi bazı tümör tiplerinin uzun süreli prognozu, cerrahi rezeksiyonun başarısına bağlıdır. Radyasyon ve/veya kemoterapiyi içerebilecek cerrahi sonrası tedavi ise histolojik tanıya bağlıdır. Tümörün mikroskopik görüntüsü tümörün derecesini belirlemesine rağmen bu her zaman prognozu etkilemez. Tümörler 1' den 4' e kadar derece alırlar; 1 en düşük ve 4 en yüksek dereceyi belirler. Derece I ve II genellikle düşük dereceli; III ve IV ise yüksek dereceli tümörleri tanımlar. Tümörlerin alt tiplerinin belirlenmesi DSÖ sınıflamasına göre yapılır (Tablo 2).

2.7 SIK GÖRÜLEN SSS TÜMÖRLERİ

2.7.1 Gliomlar

Gliomlar, beyin parankiminde ortaya çıkan primer tümörlerdir. "Gliom" terimi, normal glial hücrelere (yani astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücreler) benzer histolojik özelliklere sahip tümörleri ifade eder. Tarihsel olarak, DSÖ derece I ve II' ye karşılık gelen, daha yavaş büyüyen lezyonlar yaygın olarak düşük dereceli gliomlar, daha hızlı ilerleyen tümörler ise yüksek dereceli gliomlar olarak adlandırılır. Derece I ve derece II gliomlar arasında mevcut sınıflandırma, yaygın gliomlar (örneğin, derece II yaygın astrositom ve oligodendrogliom) ve daha sınırlı astrositik tümörler (örneğin, derece I pilositik astrositom) arasında bir ayrım yapar. 2016 DSÖ sınıflandırmasında gliomlar sadece histopatolojik görünüme değil aynı zamanda çeşitli moleküler parametrelere göre de sınıflandırılmıştır (12). Moleküler özelliklerin dahil edilmesi, büyüme paterni, tümörün davranışı ve paylaşılan IDH genetik durumu baz alındığında, yaygın gliomlar olarak gruplanan astrositik ve oligodendrogliom tümörlerin sınıflandırılması değişmiştir.

IDH1 / IDH2 mutasyonları: *İzositrat dehidrogenaz tip 1 (IDH1)* ve daha az yaygın olarak *tip 2 (IDH2)* mutasyonları, DSÖ derece II ve III' ün yaygın astrositik ve oligodendroglial tümörlerinin belirleyici bir özelliğidir ve IDH-wild tip tümörleri ile karşılaştırıldığında sağkalım anlamlı derecede iyileşmiş bulunmuştur (25).

1p / 19q kodelesyonu: Oligodendroglial tümörlerin tanımlayıcı bir özelliği, 1. ve 19. kromozomlar arasındaki dengesiz translokasyon nedeniyle 1p ve 19q' nun tüm kolunun silinmesidir ve diffüz gliomlu hastalar arasında tedaviye olumlu yanıt ve sağkalımın güçlü bir göstergesidir (26). Oligodendroglial farklılaşmaya sahip tüm tümörlerde 1p/19q kodelesyon varlığı için tetkik yapılmalıdır (27). 1p/19q kodelesyon varlığı floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanarak değerlendirmekte olup kombine 1p ve 19q tam kol kaybı *IDH* mutasyonu ile ilişkilendirilmiştir (28). Buna rağmen *IDH* mutasyon yokluğunda gösterilen 1p/19q kodelesyonu varlığı, IDH-wild tip yüksek dereceli astrositomlar ve daha agresif seyirle ilişkili olan parsiyel veya inkomplet delesyonları düşündürmelidir (12).

ATRX mutasyonu: Kromatin regülatör genindeki alfa-talasemi/X' e bağlı mental retardasyon sendromundaki (*ATRX*) mutasyonlar diffüz astrositik gliomlarda bulunur. *IDH 1/ 2* ve *TP53* mutasyonları ile yakından ilişkili olan *ATRX* mutasyonları 1p/19q kodelesyonuna özel olup *ATRX* ekspresyonu için yapılan immünohistokimyasal boyama, bir *ATRX* mutasyonunun varlığına işaret eden diffüz astrositik tümörlerin doğrulanmasında önemli bir kullanıma sahiptir.

TP53 mutasyonu: *TP53* genindeki kayıp mutasyonlar IDH-mutant astrositomların büyük çoğunluğunda bulunur. *P53* mutasyonu için immüno-pozitiflik TP53 mutasyonu için tamamen duyarlı veya spesifik değildir ve *ATRX* ekspresyonunun kaybı astrositik farklılaşmanın daha güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

H3 K27M mutasyonu: *H3F3A'* da (histon H3.3 varyantını kodlayan iki genden biri) veya *HIST1H3B/C'* deki (histon H3.1 varyantını kodlayan) *H3 K27M* mutasyonları, çocuklarda yaygın yerleşim gösteren pons ve diğer orta hat diffüz gliomların çoğunda görülür. *H3F3A* mutasyonları, sekanslama yoluyla tespit edilebilen *HIST1H3B/C* mutasyonlarından yaklaşık üç kat daha fazla görülür. Bu

mutasyonlar bazı çocukluk çağı glioblastomlarında da bulunur ve daha kötü bir prognoza sahiptir.

BRAF değişiklikleri: *BRAF* değişiklikleri gliomların belirli alt tiplerini niteler:

- KIAA1549- BRAF füzyonu: Sporadik pilositik astrositomların %60-80' inde *BRAF* ve *KIAA1549* genlerinin füzyonu ile sonuçlanan 7q34 kromozomunun duplikasyonu görülür (29). Birçok merkez, 7q34 üzerindeki çoğalmayı göstermek için FISH yöntemi kullanır (12).
- BRAF V600E mutasyonu: *BRAF* genindeki *V600E* nokta mutasyonları, pleomorfik ksantoastrositomların yaklaşık üçte ikisi, gangliogliomların %20' si ve pilositik astrositomların %10' u dahil olmak üzere çeşitli gliom alt tiplerinde bulunur (30). Nadiren diffüz gliomlarda *BRAF V600E* mutasyonları da olabilir (31). İmmünohistokimyasal yöntemler ile *BRAF V600E* mutasyonunu saptamak için spesifik bir antikor mevcuttur ve sekanslama yoluyla da tespit edilebilir (32).

2.7.1.1 Diffüz Astrositik ve Oligodendroglial Tümörler

Uzun veya düzensiz, hiperkromatik çekirdeklere ve eozinofilik, glial fibriler asidik protein (GFAP) pozitif sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşan astrositik tümörler, genellikle perinükleer halolar, kalsifikasyon gösteren ve ince dallanan damarlar ile yuvarlak çekirdeklere sahip oligodendrogliomlardan farklılık gösterir. Bu tümörler histolojik olarak en anaplastik görünen bölgelerine göre derecelendirilir (12). Tümörlerde histolojik derece arttıkça, malignitenin ek özellikleri de dikkate alınır. Genel olarak, nükleer atipi ve artmış mitotik aktivite derece III anaplastik tümörler ile karakterizyken, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz, derece IV tümörleri tanımlar. Bununla birlikte, spesifik nöropatolojik derecelendirme kriterleri astrositomlar ve oligodendroglial tümörler arasında değişiklik göstermektedir (12). Ayrıca *IDH* gen durumu dikkate alındığında geleneksel histolojik derecelendirme kriterlerinin prognoz belirlemedeki önemi azalmaktadır (33). DSÖ 2016 sınıflama sistemine göre diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler *IDH*-mutant astrositomlar, *IDH*-wild tip astrositomlar ve

glioblastomlar, IDH-mutant 1p/q19 kodelesyonlu oligodendrogliom, oligoastrocitomlar-nos ve diğcr astrocitik tñmñrler olarak sınıflandırılmaktadır.

2.7.1.1.1 IDH-Mutant Astrocitomlar

IDH-mutant astrocitomlar arasında DSÖ sınıflandırma sistemi histopatolojik özelliklerine göre üç alt grup mevcuttur (12). Her grupta IDH-mutant astrocitomlar, IDH-wild tiplere göre anlamlı olarak daha iyi prognoza sahiptir (34).

•**Diffüz astrocitom, IDH-mutant, DSÖ derece II:** En sık serebral hemisferlerde ortaya çıkan bu tip, sellüleritesi ve atipisi artmış, ancak mitoz, endotel proliferasyonu veya nekrozu olmayan yaygın infiltratif astrocitik gliomları oluşturur. Derece II yaygın astrocitomlar en sık genç erişkinlerde görülür ve otuzlu yaşların ortalarında pik yapar (25). Gemistositik astrocitom, mevcut DSÖ sınıflandırmasında tanınan IDH-mutant diffüz astrocitomun tek histopatolojik varyantıdır (35). Gemistositik astrocitomlar, oldukça büyük, yoğun paketlenmiş ve globoid görünen hücreler olan çok sayıda gemistositten oluşur. Her ne kadar bu tñmñrlerin diğcr derece II diffüz astrocitomlara göre daha kötü sağkalım ile ilişkili olduğu ileri sür÷lmüş olsa da bu varyantın prognostik önemi içerdđđđ IDH tipine göre değışiklik gösterir (36).

•**Anaplastik astrocitom, IDH-mutant, DSÖ derece III:** Anaplastik astrocitomlar mitozun yanı sıra daha yüksek sellülerite, daha belirgin nükleer atipi ve hiperkromazi gösterir. Endotel proliferasyonu veya nekroz görülmez. Bazı anaplastik astrocitomların birçok gemistositik hücresi varken bazıları daha fibrilerdir. Hem IDH-mutant hem de IDH-wild tip anaplastik astrocitomları içeren çalışmalardaki sağkalım üç ila beş yıl arasında değışmektedir. Sağkalım IDH-mutant tñmñrlerin genetik olarak tanımlanmış alt tipi için daha iyidir ve ortanca sağkalım 10 yıla yakındır (25).

•**Glioblastom, IDH-mutant, DSÖ derece IV:** Tüm glioblastomların yaklaşık %10' unu oluşturur. Histolojik olarak IDH-wild tip glioblastoma benzer. Ancak daha az nekroz alanı içermesi ve oligodendroglial morfolojisi olan hücrelerin daha fazla

olması yönüyle de farklılık gösterir (12). IDH-wild tip glioblastomlar ile karşılaştırıldığında, IDH-mutant glioblastomlar genç erişkinlerde (ortalama yaş 45 yıl) görülür ve daha ılımlı bir sağkalıma sahiptir, ortanca sağkalımı IDH-wild tip tümörlerinden yaklaşık iki kat daha fazladır (37).

2.7.1.1.2 IDH-Wild Tip Astrositomlar ve Glioblastom

Daha önce "diffüz intrinsik pontin gliom" veya "beyin sapı gliomu" olarak adlandırılan IDH-wild tip diffüz astrositom, yeni II H3 K27M-mutant diffüz orta hat gliomunu ve karakteristik mutasyonu olan diğer orta hat tümörlerini içerir. Bu IDH-wild tip tümörlerin derecelendirilmesinde standart histopatolojik yaklaşımlar yerine moleküler genetik değişiklikler daha önemli bir yer tutar. Örneğin, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) amplifikasyonlu, kromozom 7 kazanımı/kromozom 10 kaybı veya telomeraz ters transkriptaz (TERT) promotor mutasyonlu bir IDH-wild tip derece II ve III diffüz astrositik tümör, glioblastoma daha benzer bir klinik seyir izler (38).

●**Diffüz astrositom, IDH-wild tip, DSÖ derece II:** IDH-wild tip diffüz astrositomlar nadirdir ve 2016 sınıflandırmasında geçici bir terim olarak kabul edilir, çünkü *IDH* mutasyonu olmayan ve histopatolojik görünümü diffüz astrositoma benzeyen bu tümörler yetişkinlerde başka tümörler altında sınıflandırılır (12).

●**Anaplastik astrositom, IDH-wildtip, DSÖ derece III:** Tüm anaplastik astrositomların yaklaşık %20' sini oluşturan bu tümörler, histopatolojik görünüm olarak IDH-mutant tip ile benzerlik gösterir. Çoğu IDH-wild tip anaplastik astrositom, IDH-wild tip glioblastom ile benzer moleküler özellikleri paylaşır (örneğin, EGFR amplifikasyonu, kromozom 7 kazanımı/kromozom 10 kaybı). Eğer orta hatta yerleşim gösterirse H3 K27M-mutant gliomlar IDH-mutant gliomların aksine daha agresif bir seyir izleyebilir.

●**Glioblastom, IDH-wild tip, DSÖ derece IV:** Erişkinlerde en sık görülen primer malign beyin tümörü olan bu tümörler mitotik aktiviteye ve mikrovasküler proliferasyon veya nekroza veya her ikisine birden sahip, yoğun hücreli, pleomorfik

görünümdeyir. Histolojik varyantlar arasında dev hücreli glioblastom, gliosarkom ve epitelioid glioblastom yer alır. Tüm glioblastom varyantlarının prognozu kötüdür ve sağkalım genellikle iki yıldan azdır. Epitelioid glioblastom, çoğunlukla epitelioid histolojik görünüm, BRAF V600E mutasyonu, genç yaş ve özellikle kötü prognoz ile karakterize bir varyanttır (12).

•**Diffüz orta hat gliomu, H3 K27M-mutant:** Bu tümörler genellikle pons, talamus veya omurilikte bulunan astrositik morfolojiye sahip infiltratif tümörlerdir. Çoğu vaka yüksek dereceli özelliklere sahiptir ve DSÖ derece IV ile histolojik olarak uyumludur. Bu tümörler genç hastalarda tipiktir ancak yetişkinlerde de bildirilmiştir (27).

2.7.1.1.3 IDH Mutant, 1p/19q Kodelesyonlu Oligodendrogliom

Histolojik ve moleküler olarak hem *IDH1/2* mutasyonlarını hem de kromozomal 1p ve 19q bölgesinin kodelesyonunu barındıran oligodendrogliomlar, iyi diferansiye ve yavaş büyüyen tümörlerden, hızlı büyüme gösteren malign tümörlere kadar değişkenlik gösterir (12).

•**Oligodendrogliom, IDH-mutant, 1p/19q kodelesyonlu, DSÖ derece II:** Oligodendroglial tümörler ışık mikroskopunda perinükleer halolar ("kızarmış yumurta" görünümü) ve dallanan (tavuk teli) kılcal damarları olan yuvarlak çekirdeklere sahip hücreler olarak görülür. En sık frontal ve temporal loblarda görülen, tipik olarak beyaz cevher ve serebral korteksi tutan yaygın infiltrasyon gösteren tümörlerdir.

•**Anaplastik oligodendrogliom, IDH-mutant, 1p/19q kodelesyonlu DSÖ derece III:** Anaplastik oligodendrogliomlar, artan sellülerite, pleomorfizm, yüksek mitotik oran ve mikrovasküler proliferasyon ile karakterizedir.

NOS sınıflaması: Yukarıda bahsedilen tümör tiplerinin büyük bir kısmı için başka türlü tanımlanmamış (NOS) bir sınıflama mümkündür (Tablo 4). Bu sınıflama 2016 DSÖ sınıflandırma sistemi itibariyle yeni olup, genetik test yapılmadığı veya sonuçlandırılmadığı için belirli bir histopatolojik veya moleküler tanının mümkün

olmadığını göstermektedir. NOS tanımının kullanımı önerilmemekle beraber, tümörün daha ileri tanı çalışmaları gerektirebileceği konusunda uyarıcı bir tanım görevi görür.

2.7.1.1.4 Oligoastrositomlar- Nos

Oligoastrositom tanısı artık tam olarak karakterize edilmiş tümörler için mevcut değildir, çünkü karışık histolojiye sahip olan ve astrositomun moleküler belirtecine sahip olan tümörler artık astrositom olarak tanımlanmakta ve bununla birlikte oligodendrogliomun moleküler belirteci olan karışık tümörler de artık oligodendrogliomlar olarak tanımlanmaktadır. (12). Genetik testin uygun olmadığı veya sonuçsuz olduğu durumlarda histolojik olarak tanımlandırılmamış tümörler için oligoastrositom- NOS ve anaplastik oligoastrositom- NOS teşhisi konulmaktadır.

2.7.1.1.5 Diğer Astrositik Tümörler

Diffüz gliomların aksine, bazı astrositik gliomlar daha sınırlı ve yavaş büyüme eğilimi gösterir. Bunlar pilositik astrositom, pilomiksoid astrositom, pleomorfik ksantoastrositom ve subependimal dev hücreli astrositomu (SDHA) içerir (Tablo 8).

Tablo 8. DSÖ Diğer Astrositik Tümörler Sınıflaması (12).

Tümör sınıflaması	Tümör derecesi
Pilositik astrositom	I
Subependimal dev hücreli astrositom	I
Pleomorfik ksantoastrositom	II
Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	III

- **Pilositik astrositom:** Pilositik astrositomlar yavaş büyüyen iyi sınırlanmış tümörlerdir. En sık serebellar hemisferlerde ve üçüncü ventrikül çevresinde görülen pilositik astrositomlar çoğunlukla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. (39). Bu tümörler mikroskobik olarak fibriler astrositomlardan gevşek ve mikrokistik

görünüm bölgeleri ile dönüşümlü olarak, yoğun bir fibriler arka plan oluşturan uzun ve paralel hücreler içermesi nedeniyle farklıdır. Bu tümörleri diğer astrositik gliomlardan ayırt etmede yararlı bir belirteç olan Rosenthal liflerine sıklıkla rastlanır. Pilositik astrositomlar, diğer gliomlardan ayırt edilmesinde yardımcı olabilecek ve hedefe yönelik bir tedavi için yararlı olan bir moleküler profiliyle ilişkilidir. Pilositik astrositomlar genellikle bir *BRAF*-*KIAA* füzyon geni ile ilişkili olan 7q34 kromozomunun ardışık duplikasyonunu içerir (29). Bu füzyon geninin vakaların %60 ila 80' inde mevcut olduğu sporadik pilositik astrositumlu geniş hasta serilerinde görülmüştür (40). Özellikle supratentoryal yerleşimliler *BRAF* V600E mutasyonuna sahip olabilir. Nörofibromatoz tip 1 (NF1) ile birlikte görülen pilositik astrositomların bu füzyon genine sahip olmadıkları görülmüştür. Pilositik astrositomlar, yaygın görüldüğü 3.ventrikülden ziyade serebellumda yerleşmesi durumunda diğer astrositomlardan daha iyi bir prognoza sahiptir (41). Pilositik astrositomun prognozu daha kötü olan derece 2 fibriler astrositomdan ayırt edilmesi oldukça önemlidir. Pilositik astrositomun tedavisi tümörün cerrahi olarak çıkarılmasına bağlıdır. Supratentoryal tümörleri olan hastaların 10 yıllık sağkalım oranı, toplam total rezeksiyondan sonra %100 ve subtotal rezeksiyon veya biyopsi sonrası %74 olarak bulunmuştur (42). Pilositik astrositomlar nadiren hiperselülerlite, mitoz ve nekroz ile karakterize malign dejenerasyon gösterir.

-Pleomorfik ksantoastrositom: Pleomorfik ksantoastrositomlar histolojik olarak belirgin pleomorfik hücreler, eozinofilik granüler cisimler, belirgin retikulin birikimi ve yüzeysel bir meningoserebral konum ile karakterizedir. Bu tümörlerde *BRAF* V600E mutasyonları yaygındır ve *CDKN2A/B* delesyonları da mevcut olabilir. Sağkalım oranları genellikle iyidir, ancak subtotal rezeksiyondan sonra bu tümörler tekrarlayabilir ve bazı pleomorfik ksantoastrositomlar yüksek dereceli malign glioma ilerleyebilir (DSÖ derece III) (43).

-Subependimal dev hücreli astrositom: SDHA'lar, genellikle lateral ventriküllerin duvarlarında görülen büyük ganglionik astrositlerden oluşan iyi huylu, yavaş büyüyen tümörlerdir. Tuberosklerozlu hastalarda görülen en yaygın beyin tümörüdür ve sadece bu hasta grubunda ortaya çıkabilir. Karışık bir glionöronal

immünohistokimyasal fenotipe sahiptir. Bu tümörlerde, rapamisin (mTOR) inhibitörleri sirolimus ve everolimus kullanılabilir.

2.7.1.1.6 Epandimal Tümörler

Epandimomlar, ventriküler sistemi çevreleyen epandimal hücrelere, küçük tübüllerin ve epandimal hücrelerin çevrelediği daha büyük boşlukların yanı sıra tümör hücrelerinin perivasküler düzenleri dahil benzeyen birtakım histolojik özelliklere sahiptir. Epandimomlar ventriküller ve spinal korda yayılma eğilimine sahiptir. Epandimomlar genellikle derece II tümörler olarak kabul edilir, ancak yüksek sellülerite ve mitozların varlığı durumunda “anaplastik epandimom” adını alır (Tablo 9). Anaplastik epandimomların tipik epandimomlardan belirgin olarak daha kötü prognoza sahip olup olmadığı tartışmalıdır. Genel olarak, yerleşim yeri epandimom için oldukça önemli bir prognostik faktördür. Çocuklarda supratentoryal epandimomların bir kısmı kötü prognoz nedeni olarak kabul edilen karakteristik bir *RELA* füzyon kromozomu içerir (12).

Tablo 9. DSÖ Epandimal Tümör Sınıflaması (12).

Tümör sınıflaması	Tümör derecesi
Subepandimom	I
Miksopapiller epandimom	I
Epandimom	II*
Epandimom, <i>RELA</i> füzyon pozitif	II veya III
Anaplastik epandimom	III*

*: Klasik epandimom ve anaplastik epandimomun histolojik olarak DSÖ II ve III sınıflara karşılık geldiği düşünülmektedir. Bununla birlikte, tümörün derecesi ile biyolojik davranış veya sağkalım arasında kesin bir ilişki yoktur ve histolojik olarak derecelendirilen epandimom tanısı ileride moleküler alt tiplere yaklaşımlarıyla desteklenebilir.

2.7.1.2 Yüksek Dereceli Glial Tümörler

Yüksek dereceli gliomlar malign ve hızlı büyüyen tümörlerdir. Anaplastik gliomlar (anaplastik astrositom, anaplastik oligodendrogliom) ve glioblastom yüksek dereceli glial tümörlerdendir. Yüksek dereceli gliomu olan hastalar tümörün yerleşim yerine göre farklılık gösterebilen subakut nörolojik belirti ve bulgularla başvurur. Tanıda MRG ve patoloji önemli rol oynar. Yüksek dereceli gliomu olan hastalar arasında en sık görülen semptomlar %50-60 ile baş ağrısı, %20-50 ile nöbet, %10-40 ile amnezidir. Motor güçsüzlük, görme belirtileri, afazi, bilişsel ve kişilik değişiklikleri gibi fokal nörolojik defisitler de bulunur (44). Fokal nörolojik defisitler, düşük dereceli glioma kıyasla glioblastomda daha sık görülürken; nöbetler glioblastomlarda düşük dereceli gliomlara göre daha az görülebilir. Yüksek dereceli gliomlu hastaların çoğunda ailede tanımlanmış bir risk faktörü yoktur. Nadir durumlarda, glioblastom ve diğer yüksek dereceli gliomlar, Li-Fraumeni sendromu, Lynch sendromu gibi bir tümör yatkınlık sendromuna eşlik edebilir. Genetik faktörlerin yanı sıra, glioblastom ve diğer yüksek dereceli gliomlar için tek kesinleşmiş risk faktörü, çocukluk çağı SSS tümörleri veya lösemilerde tedavide uygulanan iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmaktır. Yapılan çalışmalarda, radyasyon tedavisi sonrasında glial bir tümörün gelişime süresinin 5 yıldan birkaç on yıla kadar değişebildiği gösterilmiştir (45). MRG’de, yüksek dereceli gliomlar T1 ağırlıklı görüntülerde tipik olarak hiperintens olur ve kontrast verilmesini takiben heterojen olarak artar. Histolojik dereceden bağımsız olarak, yüksek dereceli gliomlar genellikle artmış T2 ve sıvı zayıflatılmış inversiyon geri kazanımı (FLAIR) sinyal yoğunluğunu gösterebildiği gibi bazı anaplastik gliomlar kontrast artışı göstermez (46). Yüksek dereceli gliomların histopatolojik ve moleküler sınıflaması ise diğer gliomlar ile aynı şekilde DSÖ 2016 sınıflandırmasında olduğu gibidir. En sık görülen yüksek dereceli gliomlar Tablo 4’te özetlenmiştir (Tablo 4).

2.7.2 Embriyonel Tümörler

2.7.2.1 Medulloblastom

Medulloblastom, çocukluk çağının en sık görülen malign beyin tümörüdür ve bir dizi alt grup tümörü içerir (47). Medulloblastom sıklıkla infantlarda ve çocuklarda, ortalama 8 yaş civarında 0,74/100.000 kişi/yıl insidansında gözükmeyle beraber, %10- 20'si ise adölesanlar ve erişkinlerde görülür (48). Medulloblastomun kaynağının serebellum ve beyin sapının oluşumunda rol alan ilkel nöroektodermal öncü hücreler olduğu düşünülmektedir (47). Yakın zamana kadar, medulloblastomların infratentoryal PNET' lerin bir alt grubu olduğu düşünülmekteydi. Fakat yapılan gen ekspresyon profillemesi çalışmaları, medulloblastom ve ilkel nöroektodermal tümörlerin histopatolojik açıdan benzer olmasına karşı moleküler açıdan farklı olduğunu ortaya koymuştur (49). Medulloblastom histolojik olarak, koyu lekeli, yuvarlak veya oval çekirdekli hücreli bir tümördür. Histopatolojik görünüm spektrumu, geniş nodülerlik gösteren tümörlerden büyük hücre/ anaplastik (LCA) özelliklere sahip tümörlere kadar uzanır. Anaplazi derecesi arttıkça prognoz daha kötü olduğu belirtilmiştir (50). Medulloblastomlu çocuk hastaların yaklaşık %5'inde eşlik eden bir genetik sendrom olduğu bildirilmiş olup (51), en yaygın görülenleri Gorlin sendromu, Turcot sendromu ve Li Fraumeni sendromudur (52). Bu sendromlar otozomal dominant kalıtım gösterir. Gorlin sendromu, *PTCH1* ve *SUFU* genlerinin uğradığı mutasyona sonucunda görülür ve bu genlerin mutasyonunda SHH yolağında artmış aktivasyon görülür (53). Turcot sendromu ise WNT sinyal yolağının aşırı aktivasyonu ile ortaya çıkan süpresör bir gen olan *APC*' nin mutasyonu sonucunda görülür (47). Li Fraumeni sendromu ise *TP53* genindeki mutasyonlar sonucu oluşur ve bu sendromda SHH medulloblastomlarına yakınlık olduğu gözlemlenmiştir (54). Moleküler düzeyde medulloblastomlar heterojendir ve farklı tümör hücresi histolojisi, genetik, klinik davranış ve hasta sonuçları olan WNT, SHH, Grup 3 ve Grup 4 olarak dört ayrı alt gruba ayrılabilir (Tablo 5). WNT sinyal yolağının embriyonik gelişim, hücre akıbetinin tanımlanması, hücre çoğalması, hücre göçü gibi olaylarda temel rolü vardır. Diğer bir karakteristik genetik bulgu, 6. kromozomun heterozigot delesyonudur (%80) (55). Bu alt grubun tamamı klasik histolojiye sahip olup, tüm medulloblastomların %10'unu oluşturur. En iyi prognoza sahip alt grup olarak,

uygun tedaviler altında 5 yıllık sağkalım oranı %90'dır. Çoğunlukla büyük çocuk ve adölesan yaş grubunda görülür. BOS ile yayılım %5-10'dur (56). Erken serebellar gelişim evresinde, purkinje hücreleri SHH glikoproteinlerini salgılamasıyla çoğalmayı ve neticesinde granül hücrelerinin internal hücre tabakasına göçü uyarır. SHH aktivitesinde artışa yol açan en yaygın gen mutasyonları *PTCH1*, *SMO* ve *SUFU* dur (57). Erişkin ve çocuk SHH medulloblastom alt grupları arasında genetik farklılıklar bulunabilir. *PTCH1* gen mutasyonları eşit olarak görülmekle beraber, *SMO* gen mutasyonları erişkinlerde, *SUFU* gen mutasyonları neredeyse sadece infantlarda görülür (47). Çocuk SHH medulloblastomu daha çok vermiste, erişkin SHH medulloblastomu ise serebellar hemisferde yerleşim gösterir. Yerleşim yerine olan bu yatkınlığın, tümör oluşumunu başlatan farklı mutasyonlardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (58). Medulloblastomların yaklaşık %30'unu SHH alt grubu oluşturur. Olguların 2/3'ü 3 yaşından küçük veya 16 yaşından büyüktür. Metastatik yayılım olguların %15-20'sinde görülür. 5 yıllık sağkalım oranları %75'tir ve ortalama bir prognoza sahiptir. Bu alt grup tüm histolojik alt tiplerde görülebilmekle beraber desmoplastik ve nodüler histolojik alt tiplerin neredeyse tamamı bu alt gruptadır (52). Grup 3'te majör sinyal yolağı değişimleri bulunamamıştır. Moleküler tanı genellikle transkripsiyonel profil kümelerine dayandırılarak yapılır. Bu gruptaki medulloblastomların genomları oldukça dengesizdir ve çok sayıda kromozomal ve genetik değişiklik içerir. Bu tümörlerin yaklaşık %30'u *GFI1* ve *GFI1B* onkogenlerinin aşırı aktivasyonuna yol açan enhancer bölge değişimlerini içeren genomik değişiklikler gösterir. Bu grup tümörlerin %25'inde izokromozom 17q'ya rastlanmaktadır (56). Medulloblastomların yaklaşık %25'i bu gruptandır. Grup 3, tüm alt tipler içinde sağkalım oranı %50 ile en düşük tiptir. Genellikle infant ve çocuklarda bu alt gruba rastlanılır. Histolojik olarak bu grubun çoğu klasik medulloblastom patolojisine sahiptir ve olguların %45'inde metastaz görülür (56). Grup 4 tümörlerde en sık karşılaşılan (%80) genetik değişiklik izokromozom 17q olarak bulunmuş olup en sık karşılaşılan mutasyonlar ise *KDM6A* genindedir. Bu gen X kromozomunda yerleştiği için bu grup medulloblastomlar erkeklerde daha fazla görülür (52). Tüm medulloblastomların yaklaşık %35'ini oluşturan grup 4 tümörler ortalama bir sağkalım oranına sahiptir. İnfantlarda nadir görülür, çocukluk çağı medulloblastomların %50' sini, erişkin yaş medulloblastomların ise %25'ini

oluşturur. Histolojik olarak bu grup tümörlerin çoğu klasik veya LCA medulloblastom patolojisine sahiptir ve olguların %30-40'ında leptomeningeal yayılım görülür (52).

Tablo 10. Medulloblastom Genetik Profil ve Prognoz Sınıflaması (59)

Genetik Profil	Histoloji	Prognoz
Medulloblastom, WNT aktive	Klasik tip	Düşük riskli tümör; WNT aktive tümörlerin neredeyse hepsinde klasik morfoloji bulunur
	Büyük hücreli/anaplastik tip (çok nadir)	Tanımlanamayan öneme sahip alt tip
Medulloblastom, SHH aktive, TP53 mutant	Klasik tip	Sık görülmeyen nadir tümör
	Büyük hücreli/anaplastik tip	Yüksek riskli tümör; çocuklarda genellikle 7-17 yaş arasında görülür
	Desmoplastik/nodüler tip (çok nadir)	Tanımlanamayan öneme sahip alt tip
Medulloblastom, SHH aktive, TP53 wildtip	Klasik tip	Standart riskli tümör
	Büyük hücreli/anaplastik tip	Tanımlanamayan öneme sahip alt tip
	Desmoplastik/nodüler tip (çok nadir)	İnfanlarda düşük riskli tümör, infanlarda ve yetişkinlerde görülür
	Yaygın nodüler tip	İnfanil dönemde düşük riskli tümör
Medulloblastom, non-WNT/ non-SHH, grup 3	Klasik tip	Standart riskli tümör
	Büyük hücreli/anaplastik tip	Yüksek riskli tümör
Medulloblastom, non-WNT/ non-SHH, grup 4	Klasik tip	Standart riskli tümör; neredeyse tüm grup 4 tümörlerin hepsinde klasik morfoloji bulunur
	Büyük hücreli/anaplastik tip	Tanımlanamayan öneme sahip alt tip

Medulloblastomda prognoz hastalığın derecesi ve hastanın tanı anındaki yaşı ile oldukça yakın ilişkilidir. Yapılan çalışmalar prognozun belirlenmesinde hem moleküler belirteçlerin hem de histopatolojinin önemini vurgulamaktadır. Prognozu tahmin etmek için primer tümör büyüklüğü ve tümörün yayılımını baz alan modifiye Chang kriterleri kullanılmaktadır (60) (Tablo 11). Bunun için ameliyat öncesi ve

sonrası beyin ve tüm spinal MRG ile radyolojik tanı ve LP ile alınacak BOS numunesinden sitolojik inceleme yapılması önemlidir. Metastazı olan hastalarda (M1 ve üstü) veya büyük rezidü tümörü olanlarla tanı anında 3 yaşın altında olanlar yüksek risk grubunda, tümörü tam veya tama yakın çıkarılabilmiş ($<1,5 \text{ m}^2$) ve metastaz olmayan hastalar standart riskli grupta değerlendirilerek tedavisi başlanır.

Tablo 11. Modifiye Chang Evreleme Sistemi (60)

Tümörün kapsamı	
T1	Tümör çapı $<3 \text{ cm}$ ve orta hatta sınırlı veya daha nadir olarak serebellar hemisferlerde sınırlı
T2	Tümör çapı $\geq 3 \text{ cm}$ komşu bir yapıya yayılımı var veya 4. ventrikülü doldurmakta
T3a	Tümör komşu iki yapıyı da kapsamakta veya 4. ventrikülü tamamen doldurmakta ve aquadukt, foramen Magendie veya Luschka' ya uzanmakta, hidrocefali mevcut
T3b	4.ventrikül tabanından köken alan veya invaze eden tümör beyin sapına invazyonu var ve 4.ventrikülü doldurmakta
T4	Tümör aquaduktan 3.ventrikül veya mezensefalona ya da üst servikal spinal bölgeye yayılmakta
İnvaze edilen yapıların sayısı veya hidrocefali varlığı dikkate alınmaz.	
T3b, radyografik kanıt olmadan tümör sapmasının beyin sapına intraoperatif olarak gösterilmesiyle tanımlanabilir.	
Metastaz derecesi	
M0	Gros subaraknoid veya hematojen yayılım kanıtı yok.
M1	BOS' ta mikroskopik tümör hücreleri var.
M2	Serebral, serebellar subaraknoid aralıkta veya 3. veya lateral ventriküllerde gros nodüler yayılım mevcut
M3	Spinal subaraknoid aralıkta gros nodüler yayılım mevcut
M4	SSS dışına metastaz mevcut

Tablo 12. Medulloblastomda Standart ve Yüksek Risk Sınıflaması.

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

Bu tümörlerin güncel tedavi şekli, güvenli maksimum tümör rezeksiyonu sonrası kemoterapi ve 3 yaşından büyük çocuklarda ilave kraniyospinal bölgeye radyoterapi uygulanmasıdır (47). Medulloblastomlu çocuklarda tümörün uygulanan bu tedavilere verdiği cevap ve yaşam süresi, aynı patolojik alt tip ve yayılım seviyesi gösteren tümörlerde dahi belirgin farklılık göstermektedir. Bu da medulloblastomun heterojen yapılı bir tümör olduğunu ve altta yatan histopatolojik, genetik ve moleküler özelliklerin önemini ortaya koymaktadır (47).

2.7.2.2 Atipik Teratoid Rabdoid Tümör

AT/RT, SSS’de nadir görülen ve oldukça malign seyirli bir embriyonal tümördür. 2000 yılında DSÖ beyin tümörü sınıflandırmasına sokulmuştur (61). Histopatolojik olarak AT/RT veziküler çekirdeklere, büyük nükleollere ve sitoplazmik iplikli katlantılara sahip rabdoid tümör hücreleri ile karakterizedir (35). Histolojik olarak AT/RT’ ler, bir rabdoid bileşen içeren embriyonal tümörlerin yanı sıra ilkel nöroektodermal, mezenkimal ve epitelyal özellikler barındırır (62). Karmaşık bir morfolojiye sahip olduğu için AT/RT’ yi diğer malign SSS tümörlerinden ayırmak zordur. Özellikle SMARCB1/INI1’ in (Integrase interactor 1) biyolojik belirteç olarak tanımlanmasından sonra, tanı alan AT/RT hastalarının sayısı, tümörün patolojik ve immünohistolojik özelliklerinin de daha iyi anlaşılması nedeniyle artmaktadır (61). Çocukluk çağıının diğer SSS tümörleri ile karşılaştırıldığında, AT/RT’ ler büyüme hızlarının yüksek oluşu, semptomdan tanıya kadar geçen sürenin kısa olması ve genellikle acil müdahale gerektiren intrakraniyal hipertansiyona veya kompresyona yol açabilen büyük boyutları ile ön plana çıkar. AT/RT’ lerin yaklaşık üçte ikisi serebellumda, tipik olarak serebellopontin bileşke çevresindeki yapıların invazyonu ile ortaya çıkar. Yaklaşık dörtte biri

supratentoryaldır ve %8'i multifokaldır (63). Görüntüleme yöntemleri ile sıklıkla kistler veya kanamalar görülebileceği gibi, kordon boyunca meninksler boyunca ve kauda ekinaya doğru nodüler, kümeli bir kontrastlanma olarak heterojen kontrastlanma ve leptomeningeal hastalık mevcuttur (64). Görüntüleme yöntemleri ile AT/RT' ler PNET veya medulloblastomdan kesin sınırlar ile ayırt edilemez. Prognoz medulloblastom ile ilişkili olandan kötüdür, medyan sağkalım yaklaşık olarak 12- 24 aydır ve 5 yıllık sağkalım %30-40'tır (65,66). Tedavide maksimum güvenli cerrahi rezeksiyonun ardından adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonu tercih edilir.

2.7.3 Beyin Sapı Gliomları

Beyin sapı gliomları tedavi gerektirmeyen iyi huylu tümörlerden, çok hızlı büyüyen ve oldukça agresif bir tedavi gerektiren malign tümörlere kadar değişkenlik gösteren tümörlerdir (67). Sağkalım ve tedavi hem klinik semptomlara hem de semptomların süresine, tümörün beyin sapı içindeki konumuna ve mutasyon profiline göre değişiklik gösterir. Çocukluk çağı beyin sapı gliomlarının yaklaşık %80'i pons içinde ortaya çıkarken, kalan %20'si medulla, orta beyin veya servikomedüller bileşkede görülür. Pontin tümörlerinin büyük bir kısmı yüksek dereceli, lokal olarak infiltratif olan ve kötü prognoza sahip diffüz intrinsik beyin sapı gliomlarıdır (68). Histolojik olarak, bu tümörler genellikle anaplastik astrositom (DSÖ derece III) veya glioblastomdur (DSÖ derece IV). Servikomedüller bileşke ve tektumu içeren nonpontin tümörlerin çoğu düşük dereceli astrositolar olmakla birlikte çoğunlukla derece I pilositik astrositomlardır. Genellikle lokal olarak invaziv büyüme veya ödeme neden olmayan iyi sınırlı tümörlerdir (69). Beyin sapında ortaya çıkan gliomlar (orta beyin, pons ve medulla oblongata) çocuklarda tüm merkezi sinir sistemi tümörlerinin %10-20'sini oluşturur. Beyin sapı gliomları çocuklarda yetişkinlerden daha yaygındır (70). Patolojik olarak yaygın intrinsik pontin gliomlar genellikle yüksek dereceli astrositomlardır ve hızlı bir büyüme paternine sahiptir. Histopatolojik alt tip, diffüz intrinsik pontin gliomlarda prognoz ile ilişkili değildir. Düşük dereceli diffüz pontin lezyonlar bile agresif davranış sergileyebilir ve bununla beraber yüksek dereceli tümörlere kıyasla benzer şekilde kötü prognozludur. Ponsun

glial tümörleri tanı anında nadiren uzak bölgelere metastaz yapmış bulunur. Uzak metastaz yerine, özellikle talamus ve serebellumda ilerleme eğilimindedir. Primer tümörün hızlı yayılma seyrinin bir sonucu olarak ortalama bir yıldan az bir yaşam beklentisi mevcuttur (71). Yetişkin ve çocukluk çağı diffüz gliomların histopatolojik olarak benzer olmalarına rağmen altta yatan farklı moleküler genetik yapılar içerdiği gösterilmiştir. Patolojik bir tanımlama olan H3 K27M-mutant diffüz orta hat gliomu, DSÖ'nün beyin tümörleri sınıflandırmasının 2016 yılında revize edilmiş versiyonunda yeni bir terim olarak karşımıza çıkmaktadır (12). DSÖ sınıflandırmasına göre, H3 K27M-mutant orta hat gliomları, histolojik olarak düşük dereceli bir gliomun özelliklerine sahip olmalarına rağmen lokal infiltrasyon ve kötü prognozla ilişkili DSÖ derece IV yüksek dereceli gliomlardır (72). En yaygın ponsta yerleşmelerine rağmen, H3 K27M-mutant gliomlar talamus, omurilik ve diğer orta hat bölgelerinde de görülmekle beraber hem çocuklarda hem yetişkinlerde görülebilir (73) (74). Diffüz intrinsik pontin gliomlar, tıpkı diğer SSS tümörleri gibi, lezyonun konumuna bağlı olarak çeşitli semptomlarla ortaya çıkabilir. Kranial sinir paralizileri ve ataksi en sık görülen bulgulardır. En sık etkilenen kranial sinirler 6. ve 7. sinirlerdir. Hidrosefali, hastaların %10'undan daha azında görülür. Tanı anında olguların %6'sında tümör içi hemoraji görülebilir (75). Bu semptomların hiçbiri diffüz intrinsik pontin gliomlara ait patognomonik bulgu değildir.

2.7.4 Optik Gliom

Optik yol, retina, optik sinir, optik kiazma, optik radyasyolar ve oksipital korteksi içermekte olup görsel bilgiyi retinadaki fotoreseptörlerden beyin görsel korteksine iletir. Optik yolda görülen tümörlerden en yaygın olanı, tüm primer optik sinir ve optik yol tümörlerinin %66'sını oluşturan optik gliomlardır (76). Optik gliomlar tüm çocukluk çağı SSS tümörlerinin % 3–5'ini oluşturur (77). Optik gliomlar çoğunlukla yaşamın ilk on yılında ortaya çıkar ve özellikle NF1 ile birlikteliği sıktır. Otozomal kalıtılan genetik bir hastalık olan NF1, nörofibromini kodlayan kromozom 17q üzerindeki bir tümör baskılayıcı genin inaktive edici mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (78). NF1 tanılı olgularda yapılan tarama çalışmalarında, tüm NF1 hastalarına seri nörogörüntüleme çalışmaları yapılırsa, optik

gliomların bu hastaların %6,6-20'sinde tespit edileceğini gösterilmiştir. Optik gliomlu hastalarda yapılan çalışmalarda ise NF1 prevalansının %20-40 arasında olduğu belirtilmiştir (77). NF1 tanılı olgularda, semptomatik optik gliomların çoğu 6 yaşından önce tanı almakta olup (79) daha ileri yaşlı NF1 hastalarında semptom veren optik yol gliomları da bildirilmiştir (80). Optik gliomlar, farklı büyüme oranlarına sahip olsa da genellikle düşük dereceli astrositomlar olarak değerlendirilir (81). Histolojik olarak değerlendirildiğinde pilositik astrositomlarla hemen hemen benzerdir (12). Özellikle optik gliomlu NF1 hastaları asemptomatik olabileceği gibi, klinik semptomlar mevcut olduğunda, lezyonun konumuna göre değişkenlik gösterir. Tümörün yerinden bağımsız olarak en yaygın görülen semptom görme kaybıdır. Optik gliomlu hastaların bir kısmı, özellikle NF1 hastaları arasında asemptomatiktir. Klinik semptomlar lezyonun konumuna göre değişir. Tümör yerleşim yeri fark etmeksizin görme kaybı optik gliomlu hastalarda gözlenen en yaygın semptomdur (82). Tümörün boyutu ile görme semptomları arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Lezyonun yerinden bağımsız olarak, merkezi skotom, periferik kasılma ve bitemporal hemianopi gibi çeşitli alan kusurları gözlenebilir. Fundoskopide en sık görülen bulgu optik atrofidir (82). Ön optik yolda bulunan tümörler tek taraflı görme kaybı, şaşılık ve / veya propitozis ile prezente olur. Propitozis, NF1 hastalarında NF1 olmayanlara göre daha yaygındır (83). Kiazmatik tümörlü hastalar görme alanı kaybı, nistagmus ve görme keskinliği kaybı ile başvurur. Hipotalamik bölgeye uzanan lezyonları olan hastalarda hidrosefali, diensefalik sendrom, puberte prekoks veya başka endokrin problemler görülebileceği gibi, daha büyük lezyonlar motor defisitlere ve nadiren de olsa büyük serebral damarların sıkışmasına bağlı serebrovasküler olaylara neden olabilir. Açıklanamayan görme kaybı, monoküler veya asimetric nistagmus, diensefalik sendrom veya optik atrofi ile başvuran çocuklarda optik gliom tanısı göz önünde bulundurulmalıdır. Optik sinirin tüm seyrinin görüntülenmesine izin veren MRG en iyi tanı yöntemidir. Optik gliomlu hastalarda görmenin korunması en kritik faktörlerden biri olduğu için oftalmolojik değerlendirme oldukça önemlidir. Görme bozukluğunu tespit etmek için görme keskinliği, görme alanı testi ve fundoskopi gibi farklı görsel parametreler değerlendirilmelidir (76). NF1 tanılı olgularda yüksek optik gliom insidansı nedeniyle, belli aralıklarla görsel değerlendirme taraması

yapılmalıdır. Bu hastalarda optik gliomun erken teşhisi için en iyi yöntem olarak 8 yaşına kadar yıllık görsel değerlendirme ve 18 yaşına kadar iki yılda bir değerlendirme önerilmektedir (84). Optik gliomun tipik görüntüleme bulguları arasında optik sinir ve kiazmanın tübüler kalınlaşması, bitişik optik sinir genişlemesi olan suprasellar tümör ve optik yol tutulumlu suprasellar tümör bulunur (85). Tümörün optik sinirin intrakraniyal ve intraorbital yerleşiminde bulunduğu vakalarda 15 yıldan daha uzun medyan sağkalım bildirilmiştir (81). Optik sinir gliomlarının yaklaşık %5'i optik kiazmaya uzanır. Kiazmal ve postkiazmal gliomalı hastalar için sonuç genellikle daha kötüdür. Uzun süreli sağkalımda bile, hastaların önemli bir kısmında uzun vadede görme bozukluğu mevcuttur (86). Optik gliomlu hastalarda tedavideki temel amaç, tümör ilerlemesi ile ilişkili görsel bulguları ve nörolojik hasarı önlemektir. Bu tümörlerin düzensiz davranışa sahip olması nedeniyle tedavi kararı çoğunlukla tümör ilerlemesi ile ilişkili nörolojik veya görme bozukluğu riski gibi subjektif kriterlere dayanır. Tanı anındaki (veya tedavinin başlangıcındaki) yaş, optik yol boyunca tümör yerleşimi ve NF1 durumu gibi birçok faktör, optik gliomun davranışını öngörmek için kullanılmaktadır (76).

2.7.5 Kraniyofarenjiyom

Kraniyofarenjiyomlar, Rathke kesesinin nazofarenksten diensefalona bir çizgi boyunca uzanan nadiren solid olan veya solid komponent içeren kistik tümörlerdir (87). Kraniyofarenjiyomlar çocuklarda toplam SSS tümörlerinin %5 ile 10'unu oluşturur (88). Çocuklarda 5-14 yaşları arasında görülme sıklığı pik yapar. Adamantinomatöz kraniyofarenjiyomlar çocuklarda daha sık görülürken, papiller kraniyofarenjiyomlar yetişkinlerde siktir (12). Kraniyofarenjiyomlar genellikle hipofiz sapı boyunca optik kiazmaya komşu suprasellar bölgede ortaya çıkar (89). Histolojik olarak iyi huylu olsa da kraniyofarenjiyomlar sıklıkla yaşam süresini kısaltan düşük dereceli maligniteler olarak düşünülmelidir. Çoğu hem solid hem de kistik bileşenler içerir. Kraniyofarenjiyomlar epitelyal tümörlerdir. DSÖ'nün SSS tümörleri sınıflandırmasında, farklı moleküler genetiğe sahip oldukları için, adamantinomatöz ve papiller olmak üzere iki kategoride sınıflandırılırlar (12). Adamantinomatöz kraniyofarenjiyomlar, WNT sinyal yolunun aktivasyonu ile

karakterize olup hemen hemen tümü β -katenini kodlayan *CTNNB1* geninde aktive edici mutasyonlar içerir. Papiller kraniyofarenjiyomlar ise genellikle *BRAF* - onkogeninde mutasyonlar barındırır (90). Tümör tipinin prognostik önemi aydınlatılamamıştır; yapılan çalışmalarda bu iki histolojik alt tipin rezektabilite, radyasyona duyarlılık ve genel sağkalım açısından benzer sonuçları olduğu bulunmuştur (91). Kraniyofarenjiyomlar yavaş büyür ve semptomlar sıklıkla tanı konulmadan önce yaklaşık bir yıl veya daha uzun süredir mevcuttur (92). Semptomlar, tümörün yerleşim yerine ve komşu yapılarla ilişkisine göre değişir:

-Görsel semptomlar: Görsel semptomlar sık görülür ve çoğu hastada göz muayenesinde patolojik bulgular mevcuttur. Bu bulgular, optik kiazma veya sinirlerin sıkışmasından kaynaklanabileceği gibi tümörün büyüme hızına ve modeline göre de muayene bulguları değişiklik gösterebilir.

-Endokrin anormallikler: Tümörün yerleşim yerine göre hastalarda birtakım endokrinolojik bozukluklar oluşabilir. Sık gözlenen komplikasyonlar diabetes insipidus ve ön hipofiz hormon eksiklikleridir (88). Hipotiroidizm veya büyüme hormonu eksikliğinden kaynaklanan büyüme geriliği, çocuklarda en yaygın görülen klinik tablodur.

-Baş ağrısı: Tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde orta veya şiddetli baş ağrıları mevcuttur (93). Bunlar tümörün kendisi tarafından, ağrıya duyarlı yapıların traksiyonundan, üçüncü ventrikülün tümör kompresyonundan kaynaklanan obstrüktif hidrosefaliden veya dışarı boşalan kist içeriklerinin neden olduğu meningeal iritasyondan kaynaklanabilir.

-Diğer semptomlar: Kraniyofarenjiyomlar herhangi bir hormon eksikliğinden bağımsız olarak, depresyon gibi diğer genel semptomlara da yol açabilir. Basınçla ilişkili baş ağrılarına mide bulantısı, kusma veya uyuşukluk eşlik edebilir.

Kraniyofarenjiyomlar tanı anında küçük, katı, iyi sınırlı kitlelerden sella tursikayı işgal eden kitlelerden komşu serebral yapıları sıkıştıran büyük multiloküler kistlere kadar değişkenlik gösterebilir. Kraniyofarenjiyom tanısı genellikle MRG

veya BT ile konur. Suprasellar bölgede kalsifikasyon, kraniyofarenjiyomlu hastaların %60-80'inde görülür ve yaklaşık %75'inde bir veya daha fazla kist mevcuttur. Kistik kalsifiye bir parasellar lezyonun kraniyofarenjiyom olması çok muhtemeldir. BT veya düz kafatası radyografileri, adamantinomatöz kraniyofarenjiyomları kalsifiye olmayan suprasellar lezyonlardan ayırmaya yardımcı olabilir. Papiller kraniyofarenjiyomlarda sıklıkla kalsifikasyon yoktur (94). Kraniyofarenjiyomlu hastaların çoğunda tanı anında kısmi hipopituitarizm olduğundan, özellikle adrenal ve tiroid fonksiyonlarının ameliyat öncesi değerlendirilmesi gerekir. Görme alanı testini de içeren ayrıntılı bir nöroftalmolojik muayene, optik yolların etkilenme ciddiyetini belirlemeye yardımcı olur. Hemen hemen tüm vakalarda cerrahi endikasyonu vardır. Cerrahinin amacı, teşhisi koymak, kitleye bağlı semptomları hafifletmek ve tümörü güvenli bir şekilde çıkarmaktır. Radyoterapi kısmi bir cerrahi rezeksiyondan sonra rezidü kitlesi olan hastaları tedavi etmek veya başlangıçta total rezeksiyon sonrası nükseden hastalığı tedavi etmek için kullanılabilir.

2.7.6 İntrakraniyal Germ Hücreli Tümörler

Kuzey Amerika ve Avrupa'da intrakraniyal germ hücreli tümörler çocukluk çağı SSS tümörlerinin % 0,5-3'ünü oluştururken Japonya ve diğer Asya ülkelerinde bu oran %11'e kadar çıkmaktadır (95). İntrakraniyal germ hücreli tümörler en sık yaşamın ikinci on yılında görülmekle birlikte tanı anında ortalama yaş 10 ila 14'tür (96). Primer SSS germ hücreli tümörleri, ekstrakraniyal yerleşimlilere benzer histolojik, genetik ve terapötik özellikler taşır. DSÖ tarafından yapılan sınıflamada intrakraniyal germ hücreli tümörlerler germinomlara ve nongerminomatöz germ hücreli tümörlere ayrılmıştır (Tablo 13) (35). Germinomlar olguların %50-70'ini oluşturmaktadır. Nongerminomatöz germ hücreli tümörler arasında koryokarsinomlar, endodermal sinüs tümörleri (yolk kesesi tümörleri), embriyonal karsinomlar ve miks tip tümörler yer alır. Miks tümörler, birden fazla histoloji türüne sahip alanları olan yaygın bir türdür (95). Bu sınıflandırma tümörün histolojisine, tümör markerlarının varlığına/yokluğuna ve tümör hücreleri tarafından salgılanan ilgili protein markerlarına göre düzenlenmiştir. Bu salgılanan markerlar serum düzeylerinden ölçülebilse de alınan BOS örneğinden yapılan ölçümler tanı için daha

duyarlı ve güvenilir bir yöntemdir (95). En yaygın kullanılan belirteçler AFP ve β -HCG'dir. İntrakraniyal germ hücreli tümörler çok büyük oranda beyin orta hattında ortaya çıkar. En sık görüldüğü iki bölge epifiz bezi ve suprasellar bölgeler olmakla birlikte, epifiz tümörleri suprasellar germ hücreli tümörlerden iki kat daha sık görülür. Bu tümörün neden olduğu semptom ve bulgular lezyonun yerleşim yerine göre farklılık göstermekle beraber en sık görülen bulgular arasında endokrin anormallikleri, KİBAS bulguları ve görsel değişiklikler bulunur (95). Pineal bölgede yerleşen tümörler genellikle obstrüktif hidroşefaliden kaynaklanan KİBAS belirti ve bulguları gösterir. Hastaların %25-50'sinde oftalmolojik anormallikler ve uyku hali, %25'inde ataksi, nöbet ve davranış değişiklikleri görülür. Parinaud sendromu, bu hastaların %50'ye varan kısmında başvuru anında görülür. İzole pineal bölge tümörü olan hastalarda endokrin bozukluklar daha nadir görülür (97, 98). Suprasellar yerleşimli germ hücreli tümöre sahip hastalar sıklıkla diabetes insipidus, puberte tarda/puberte prekoks, hipopituitarizm, izole büyüme hormonu eksikliği gibi hipotalamohipofizer aks disfonksiyon nedeni bulgular ile başvurur. Hastalar ayrıca bilateral temporal hemianopsi gibi göz bulguları ile de gelebilir (98). SSS germ hücreli tümörlerin tanısı, klinik semptom ve bulgulara, tümör belirteçlerine, nörogörüntüleme özelliklerine ve sitolojik BOS ve histolojik değerlendirmelere dayanır. BT ve MRG, suprasellar ve pineal bölge kitlelerini tespit etmede oldukça yararlıdır. Ancak ayırt edici radyografik özellikler bulunmaması nedeniyle bu tümörlerin kesin histolojisini belirlemede yararı sınırlıdır (95). Saf germinomlar ve teratomlarda tümör markerlarının pozitifleşmesi beklenmezken, nongerminomatöz germ hücreli tümörler genellikle tümör belirteçleri artmış bulunur. SSS germ hücreli tümörlerin tanısı, karakteristik tümör belirteçleri yükselmesi olan vakalar dışında çoğunlukla ilgili lezyondan alınan bir biyopsi ile konur. Germinomalar radyoterapiye oldukça duyarlıdır. Çoğunlukla tek başına radyoterapi ile tam bir yanıt elde edilebileceği gibi, tek başına ışınlama ile 5 yıllık sağkalım oranları >%90 bildirilmiştir (95). Nongerminomatöz germ hücreli tümörler radyoterapiye saf germinomlar ile karşılaştırıldığında daha az duyarlıdır ve tek başına standart ışınlama sonrası prognozu zayıftır, 5 yıllık sağkalım oranları %30-50'dir ve tanıdan sonraki 18 ay içinde nüks görülme riski yüksektir (95).

Tablo 13. DSÖ İntrakraniyal Germ Hücreli Tümörlerin Sınıflandırması

İntrakraniyal germ hücreli tümör sınıflandırması
Germinom
Nongerminomatöz germ hücreli tümörler
Embriyonel karsinom Yolk kesesi tümörü Koryokarsinom Teratom Olgunlaşmamış Olgun
Malign dönüşümlü teratom
Miks germ hücreli tümörler

2.8 TEDAVİ

SSS tümörlerinde tedavinin temelini cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin multimodal yaklaşımı oluşturur. Histolojik bir tanı için doku elde etmek ve tümörün mümkün olduğunca fazla oranda çıkarılması için tercih edilen en önemli yaklaşım açık cerrahi prosedürdür. Total veya totale yakın rezeksiyon elde etmenin hastaların sağ kalımı üzerinde oldukça önemli bir etkisi olduğu için hastaların pediatrik beyin cerrahisine yönlendirilmesi oldukça kritiktir. Çoğu durumda, totale yakın rezeksiyon elde edilebilir. Bununla birlikte, tam rezeksiyon genellikle kalıcı nörolojik defisitler oluşturma riski nedeniyle normal dokunun çevreleyen net sınırları olan tümörün veya rezeksiyon sınırlarının ötesine infiltre olmuş dağınık tümör hücrelerinin çıkarılamaması durumunda radyoterapi ve kemoterapi gibi ek tedaviler gereklidir (99).

Yaygın infiltratif beyin sapı ve kiazmatik gliomalar gibi derin yerleşimli tümörler, açık cerrahi yaklaşımda oldukça yüksek nörolojik sekel riski ile ilişkilidir. Bu durumlarda, histolojik tanı için dokular MRG veya BT tarafından yönlendirilen birtakım biyopsi teknikleri kullanılarak elde edilebilir (99,100).

Total veya totale yakın tümör rezeksiyonundaki en büyük risk, uzun vadeli nörolojik bozuklukla sonuçlanabilen beyin dokusuna zarar vermektir. Tümörün fonksiyonel olarak kritik bir bölgede olduğu ve/ veya tümörün çevresinden zayıf bir şekilde ayrıldığı durumlarda, bitişik normal dokuya verilen hasarı en aza indirmek için kullanılabilecek bazı yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler arasında; normal doku hasarını en aza indirmek ve maksimum tümör rezeksiyonu sağlayabilmek için cerrahi yaklaşıma rehberlik edecek preoperatif stereotaktik görüntüleme (21), intraoperatif karar vermeye yardımcı olacak intraoperatif MRG tetkiki (21,100), normal doku hasarını en aza indirmek için fonksiyonel olarak kritik bölgeleri içeren olgularda görsel, işitsel ve somatosensoriyel yolların intraoperatif nörofizyolojik takibi (21,101). Postoperatif görüntüleme, tümör rezeksiyonunun kapsamını belirlemek için ilk 24 ila 72 saat içinde gerçekleştirilir. Tercih edilmesi gereken yöntem MRG'dir. SSS tümörlü bir çocuk için optimal cerrahi yaklaşım ve tekniğe karar verilirken preoperatif ve perioperatif bazı komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu komplikasyonlar arasında artmış kafa içi basınç, tıkaçıcı hidrosefali, nöbet ve endokrinopatiler yer alır.

Radyasyon tedavisi (RT), çocuklarda SSS tümörlerinin tedavisinde oldukça önemli bir rol oynamaktadır. Radyasyon tedavisinin kullanımı, tümörün histopatolojisine, etkili bir kemoterapötik alternatif olup olmadığına ve çocuğun yaşına bağlıdır. Şiddetli nörokognitif sekel riski nedeniyle genellikle 3 yaşın altındaki çocuklarda radyasyon tedavisi tercih edilmez. Radyoterapi, etkili bir tedavi aracı olmasına rağmen, özellikle sinir sistemleri hala gelişmekte olan bebeklerde ve küçük çocuklarda hem akut hem de uzun dönem komplikasyonlarla ilişkilidir. Akut reaksiyonlar tedavi sırasında ortaya çıkabilir. Bunlar arasında baş ağrısı, mide bulantısı, uyuşukluk, fokal nörolojik defisitler ve ateş bulunur. Erken gecikmiş reaksiyonlar, radyoterapiden birkaç hafta ila üç ay sonra ortaya çıkar ve tümör yanıtı, peritümör ödemi ve demiyelinizasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir. Bulgular, geçici fokal nörolojik defisitleri, somnolans sendromunu ve asemptomatik MRG kontrast artışını içerir. Geç reaksiyonlar radyasyon tedavisinden 90 gün sonra ortaya çıkar ve genellikle geri dönüşsüzdür. Bu reaksiyonlar en yüksek radyasyon dozunu alan tümör bölgesinde veya yakınında radyasyona bağlı beyin nekrozu, yaygın beyaz cevher hasarı, sekonder maligniteler ve damar hasarından kaynaklanmaktadır. Genel

bulgular, bozulmuş nörobilişsel işlev, sosyal ve davranışsal kusurları kapsar. Kraniyal radyoterapi ile tedavi edilen SSS tümörlü 101 çocuk üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, %5’inde radyasyon nekrozu geliştiği gösterilmiştir (102). Radyasyon terapisi ile ilişkili uzun dönem komplikasyonları en aza indirmek için nispeten düşük riskli hastalığa sahip olgularda radyasyon dozunun azaltılması ve üç boyutlu konformal radyasyon tedavisi gibi çeşitli stratejiler benimsenmiştir.

Kemoterapi tedavisi (KT), SSS tümörlü çocuk hastalarda tümörün histopatolojik tipine ve yaşa bağlı olarak düzenlenir. SSS tümörleri için kemoterapi kullanımı, kan beyin bariyerinin varlığı, sistemik olarak uygulanan çoğu kemoterapötik maddenin penetrasyonunu sınırladığı için zorluk oluşturur. Bu yüzden bu kemoterapötik ajanları kullanmak için farklı uygulamalar geliştirilmiştir. Kemoterapötik ajanın daha yüksek doz veya kombinasyonu ile sistemik tedavi, intratekal yoldan uygulaması, kemoterapinin doğrudan tümör yatağına uygulanmasıyla tümör içi kemoterapi ve hipertonic arabinoz veya mannitol infüzyonları ile kan-beyin bariyerini bozan sistemik uygulama bu yöntemlerdendir.

Yüksek dereceli gliomlar gibi bazı agresif seyirli beyin tümörlerinin 5 yıllık sağ kalım oranları %20’nin altında olup oldukça kötü prognoza sahiptir. Bu gibi durumlarda, palyatif bakım ekibinin tedaviye dahil edilmesi, aileyi desteklemeye ve hasta için tedavi hedeflerinin belirlenmesine yardımcı olur. Bu hastalarda aileye rehberlik etmesi ve hastaları rahatlatması açısından palyatif bakımın önemi büyüktür.

2.9 PROGNOZ

Primer SSS tanısı alan hastalarda sağ kalım, hastanın yaşına ve tümörün histopatolojik alt tipine bağlı olarak ciddi ölçüde değişir. ABD Merkezi Beyin Tümörü Kayıt Defterinden alınan verilere göre (2011-2015) pilositik astrositom, tanıdan sonra 5 yıllık sağkalım oranı %97 ile en yüksek hayatta kalma oranına sahip tümör tipidir. AT/RT ve yüksek dereceli gliomlar ise en düşük sağkalım oranına sahip alt tipleri oluşturmaktadır (103,104). Glioblastom için 5 yıllık sağ kalım %18’dir (103,104). Sağ kalım oranları tümörlerin tanı tekniklerindeki ve histolojik

sınıflandırmasındaki ilerlemeler, beyin cerrahi ve radyasyon onkolojisi tekniklerindeki gelişme ve yeni kemoterapötik ajanların veya kombinasyonların kullanımı sayesinde iyileşmiştir. SSS tümörlü çocukların bakımındaki bu ilerlemelere rağmen, tümör ilişkili mortalite ve morbidite devam etmektedir. Geç mortalite, 5 yıldan fazla hayatta kalan hastaların %15- 25'inde görülür. Geç mortalite en yaygın olarak tümör nüksü veya progresyonuna bağlıdır (105,106). Diğer ölüm nedenleri arasında sekonder malign tümör gelişimi ve sekonder yan etkiler yer alır (105).

Çocukluk çağı SSS tümörlü hastalarda, tedavi sonrası hayatta kalanlar genellikle tümörün kendisinden, tedavisinden (cerrahi, radyasyon ve/veya kemoterapi) veya takiben gelişen sekonder maligniteden kaynaklanan hasar nedeniyle nörolojik, bilişsel, psikolojik ve endokrin komplikasyonlara sahiptir. Tanı ve tedavi sırasında 3 yaşından küçük, hidrosefali olan ve/veya kraniyal radyasyon ile tedavi edilen hastalarda bu komplikasyonların riski artış göstermektedir (107,108). Çocukluk Çağı Kanserden Kurtulanlar Çalışmasında, 5 yıllık çocukluk çağı SSS tümörlerinden kurtulan 2821 kişinin %82'sinde en az bir kronik hastalık olduğu gösterilmiştir (106).

Çocukluk çağı SSS tümörleri için tedavi gören hastalar, primer kanser tedavisinin ötesinde sekonder neoplazmalar geliştirme riski altındadır (106). Çocukluk çağı SSS tümörlerinden kurtulanların uzun süreli takip çalışmalarına dayanarak, tanıdan 20 yıl sonra sekonder neoplazmaların kümülatif insidansı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur (106,109). En yaygın görülen sekonder neoplazmalar arasında bazal hücre karsinomu, menenjiom, malign SSS tümörleri (örneğin; gliom ve astrositom), yumuşak doku sarkomları ve tiroid kanserleri yer alır. Sekonder bir SSS neoplazması geliştirme riski, alınan kraniyal radyasyon dozu ile ilişkilidir (106).

Nörobilişsel bozukluk, SSS tümörlü çocuklarda görülen yaygın bir komplikasyondur. Çocuk Onkoloji Grubu'ndan düşük dereceli beyin tümörü olan ve sadece cerrahi eksizyonla tedavi edilen 93 hastadan oluşan bir raporda, hastaların zeka katsayısı (IQ), akademik performans, görsel ve motor beceriler ve adaptif davranış skorlamalarında ortalamanın altında kaldıkları gösterilmiştir (110).

RT ile tedavi edilen çocukluk çağı SSS tümörlü hastalar, uzun dönemde inme dahil serebrovasküler komplikasyonlar açısından artmış risk altındadır.

Hipotalamohipofizer aks, kraniyal ışınlama sonrası hasar görebilir ve tiroid hastalığı, büyüme gecikmesi, obezite, anormal puberte ve infertilite gibi endokrin anormallikler gelişebilir (111). Çocukluk Çağı Kanserden Kurtulanlar Çalışması grubundan bir raporda, çocukluk çağı beyin tümörü sonrası kür olan yetişkinlerin, sağlıklı kardeşlerine kıyasla, büyüme hormonu eksikliği de dahil olmak üzere endokrinopatiler açısından yüksek risk altında oldukları gösterilmiştir (107).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya 2005-2019 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniği'nde SSS tümör tanısıyla izlenen, tanısını bu klinikte almış ve tedavisini bu klinikte tamamlamış 141 hasta dahil edilmiştir. Hastaların retrospektif olarak dosyaları taranmış olup, hastaların ad-soyad, yaş, klinik bulguları, tümörün yerleşim yeri, ilk semptomdan tanıya kadar geçen sürenin miktarı, almış oldukları tedaviler ve dozları, tümörün histopatolojik alt tipi, geç yan etkiler, nüks, 5 yıllık tüm sağkalım ve olaysız sağkalım oranları elde edildi. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama Merkezi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 08.04.2019 tarihli, 2019/089 sayılı karar ile kabul edilmiştir. Hastaların öncelikle temel bilgileri (yaş, cinsiyet, başvuru yaşı ve başvuru semptomları) kaydedildi. Tüm hastaları klinik olarak sınıflandırabilmek için şu veriler hasta dosyalarından kaydedildi:

-Tanı yaşı ve yaş grupları: Hastanın radyolojik veya histopatolojik olarak beyin tümörü tanısı aldığı yaşıdır. Tanı yaşı yıl şeklinde kaydedildi. Hastalar tanı alma yaşlarına göre 3 yaş altı, 3 yaş üstü olarak ve 0-24 ay, 24-120 ay, >120 ay şeklinde 2 ana gruba ayrıldı.

-Eşlik eden hastalıklar: Hastaların daha önce veya tanı anında eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Özellikle de beyin tümörü eşlik etme riski artmış genetik sendromlar (NF1 gibi) kaydedildi.

-Başvuru şikâyeti: Hastaların beyin tümörü tanısı almadan önce doktora başvuru şikayetleri dosyalardan kaydedildi. Hastaların baş ağrısı, yürüme/denge sorunu, bulantı kusma, hemipleji/hemiparezi, nöbet, görme bozukluğu, halsizlik/iştahsızlık, uykuya meyil, boyun ve eklem ağrısı, senkop/bilinç kaybı, 6. ve 7. kraniyal sinir paralizileri, baş dönmesi, konuşmada bozukluk gibi şikayetler ve bulgular ile başvurduğu görüldü.

-Tümör yerleşim yeri: Hastaların beyin tümörleri MRG raporlarına göre anatomik olarak supratentoryal, infratentoryal ve spinal yerleşimli tümörler olacak şekilde 3 gruba ayrılarak kaydedildi.

-Metastaz varlığı: Hastaların beyin tümörlerine bağlı görülen metastazları var ve yok şeklinde kaydedildi.

-Tümör tanısı: Hastaların beyin tümör tanıları radyolojik veya cerrahi sonrası patoloji raporlarına göre 2007 DSÖ sınıflamasına göre kaydedildi. Tanılar 2007 DSÖ SSS tümörleri sınıflamasına göre gruplara ayrıldı: Piloitik astrositom, medulloblastom, AT/RT, diffüz intrinsik pontin gliom, spinal kord tümörü, yüksek dereceli glial tümör, ependimom, kraniyofarenjiyom, optik gliom ve benign tümörler.

-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 ve uygulanan tedaviler kaydedildi. Uygulanan tedavilerde ise cerrahinin tipi, kemoterapi alıp almadığı, radyoterapi almış ise aldığı dozlar kaydedildi.

-Tedavi yan etkileri: Hastalara uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı meydana gelen yan etkiler not edildi.

-Son durum: Hastaların son durumları exitus (ex) olan, kür olan, sekelli sağ kalımı olan ve remisyonda takipte olan şeklinde girildi. Ex olan hastaların da ölüm tarihleri kaydedildi. Kür olan hastalar 5 yılı doldurup takip ve tedavisi tamamlanmış hastalar, remisyonda takipte olan hastalar ise tedavileri sonrası takipleri halen devam eden hastalardan oluşmaktaydı.

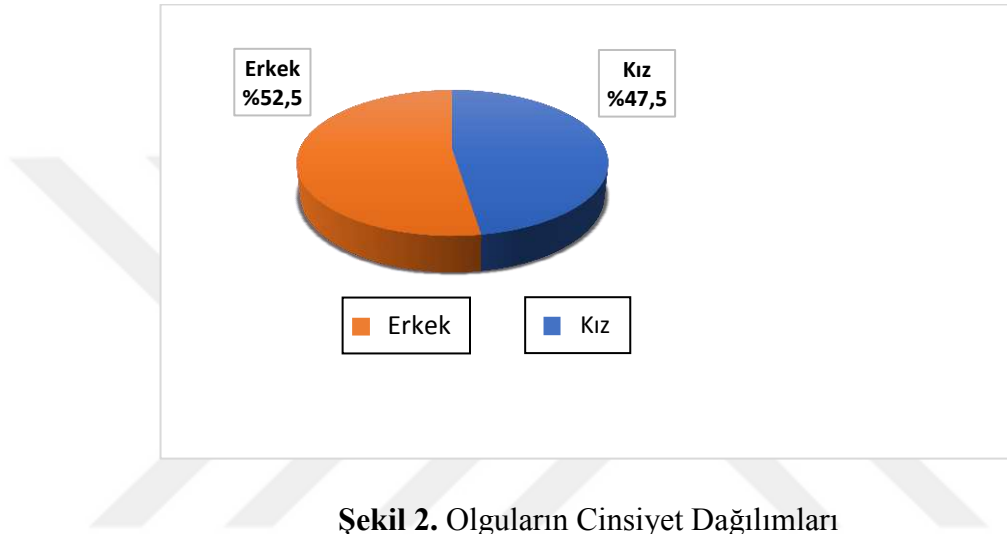
-Son başvuru tarihi: Hastaların polikliniğimize son başvurma tarihleri kaydedildi ve ona göre takip ve sağkalım süreleri hesaplandı.

Elde edilen bu veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle sunuldu. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare ve Fisher Ki kare anlamlılık testleri kullanıldı, Yates ve post hoc Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Parametrik test varsayımları sağlanmadığından dolayı iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grup ortalama karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile analiz edildi ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için log-rank testi yapıldı, daha sonra sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek için Cox regresyon çözümlemesi yapıldı. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

1. Cinsiyet: Çalışmaya dahil edilen 141 hastanın %52,5'i (n=74) erkek, %47,5'i (n=67) kızdı (Şekil 2).



Şekil 2. Olguların Cinsiyet Dağılımları

2. Tanı yaşı ve yaş grupları: Çalışmaya alınan toplam 141 hastanın tanı yaş dağılımı 1 ay-17 yaş arasında idi. Hastaların tanı yaş ortalaması $7,48 \pm 4,3$ yıl ve ortanca değeri 7 yıl idi (Tablo 14.). Hastalar tanı yaşlarına göre 0-3 yaş ve >3 yaş ile 0-2 yaş, 2-10 yaş, >10 yaş şeklinde 2 ana gruba ayrılarak incelendi. Hastaların %56,7'si (n=80) 2-10 yaş arasında başvurmuştu. Tablo 15'te olguların yaşları ikili ve üçlü gruplara ayrılarak sunulmuştur. 3 yaş ve altında olan 21 (%14,9), 3 yaşın üzerinde olan 120 olgu (%85,1) bulunurken; 24 ayın altında olan 15 (%10,6), 24-120 ay arasında olan 80 (%56,7), 120 aydan büyük olan 46 olgu (%32,6) bulunmaktaydı.

Tablo 14. Olguların Yaş Dağılımları

	Ortalama	SD	Ortanca	Min-Max
Yaş (yıl)	7,48	4,38	7,00	0,1-17,6

Tablo 15. Olguların Yaş Grupları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
İkili yaş grubu		
≤3 yaş	21	14,9
>3 yaş	120	85,1
Üçlü yaş grubu		
<24 ay	15	10,6
24-120 ay	80	56,7
>120 ay	46	32,6
Toplam	141	100,0

Pilositik astrositom, yüksek dereceli glial tümörler ve optik gliom en çok 120 ayın üzerindeki olgularda; medulloblastom, diffüz intrinsik pontin gliom, AT/RT, epandimom, kraniyofarenjiyom, benign tümörler ve spinal kord tümörleri ise en çok 24-120 ay arasındaki olgularda görülmekteydi; ancak histopatolojik alt tipler ve yaş grupları arasındaki fark anlamlı düzeyde değildi ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Sık Görülen Histolojik Alt Tiplerin Yaşa Göre Dağılımı

Sık görülen tanılar	Yaş (ay) n(%)			Toplam
	0-24 ay	24-120 ay	>120 ay	
Pilositik astrositom	1 (3,8)	16 (61,5)	9 (34,6)	26
Medulloblastom	4 (14,3)	16 (57,1)	8 (28,6)	28
Diffüz intrinsik pontin gliom	1 (6,7)	11 (73,3)	3 (20,0)	15
Yüksek dereceli glial tümör	1 (12,5)	3 (37,5)	4 (50,0)	8
AT/RT	1 (16,7)	4 (66,7)	1 (16,7)	6
Epandimom	2 (28,6)	4 (57,1)	1 (14,3)	7
Optik gliom	0 (0,0)	2 (40,0)	3 (60,0)	5
Kraniyofarenjiyom	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	5
Benign tümörler	3 (15,8)	10 (52,6)	6 (31,6)	19
Spinal kord tümörleri	1 (7,1)	8 (57,1)	5 (35,7)	14
Diğer	1 (12,5)	3 (37,5)	4 (50,0)	8

Standart risk medulloblastomların tamamı ($n=10$) 3 yaşından büyük iken yüksek riskli medulloblastomların %22,2'si ($n=4$) 3 yaş ve altında %77,8'i ($n=14$) 3 yaşından büyüktü, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 17).

Tablo 17. Medulloblastomların Yaşa Göre Dağılımı

Medulloblastom	Yaş (yıl) n (%)		Toplam
	≤3 yaş	>3 yaş	
Standart risk	0 (0,0)	10 (100,0)	10
Yüksek risk	4 (22,2)	14 (77,8)	18
Toplam	4 (14,3)	24 (85,7)	28

3-Eşlik eden hastalıklar: Toplam 141 hastanın %9,2'sine (n=13) genetik bir hastalık eşlik etmekte idi (Tablo 18). En sık NF1 tüm hastaların %5'inde (n=7) vardı ve bu hastaların hepsinde NF1 tanısı önceden konulmuştu ve takipleri sırasında SSS tümörü tanısı almışlardı. Hastalarımıza eşlik eden ikinci en sık hastalık ise %1,4 (n=2) NF2 idi. İki hastamız ALL tanılı idi ve takipleri sırasında SSS tümörü tanısı aldı. Olgularımızdan birini, relaps SSS tanısı ile izlerken diğer kardeşlerinde de SSS tümör hikayesi olması ve hastamızda eşlik eden kolon kanseri saptanması üzerine *MSH6* mutasyonu tespit edildi ve yapılan gen analizinde CMMRD (Yapısal Yanlış Eşleşme Tamir Bozukluğu) sendromu saptandı. Bu hastamız takiplerinde ex oldu. Ehler Danlos Sendromu olan hastamızda koroid pleksus papillomu tespit edilmiş olup tanı için biyopsi alındı ve herhangi bir tedavi uygulanmadı. Klinefelter sendrom tanılı hastamız ise germ hücreli SSS tümörü tanısı aldı.

Tablo 18. Eşlik Eden Genetik Sendromlar

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Eşlik eden genetik sendrom varlığı		
Yok	128	90,8
Var	13	9,2
Eşlik eden genetik sendrom (n:13)		
Ataksi telenjiktazi	1	0,7
Ehler Danlos Sendromu	1	0,7
Klinefelter Sendromu	1	0,7
Nörofibramatozis tip 1	7	5,0
CMMRD Sendromu	1	0,7
Nörofibramatozis tip 2	2	1,4

4-Başvuru şikâyeti: Olgularda en çok görülen semptomlar baş ağrısı, yürüme/ denge sorunu, bulantı kusma, hemipleji/hemiparezi, nöbet, görme bozukluğu, halsizlik/iştahsızlık, uykuya meyil, boyun ve eklem ağrısı, fasiyal paralizi, senkop/bilinç kaybı, abducens paralizisi, baş dönmesi, konuşmada bozukluk şeklindeydi (Tablo 19). Tablo 19’da belirtilen semptomların yanı sıra anizokori, baş çevresinde artış, nistagmus, ateş solunum sıkıntısı gibi daha az görülen semptomlar da bulunmaktaydı (Tablo 20). Beyin tümörü 4 hastamızda insidental olarak saptanmıştı. Bu hastalardan bir tanesi araç dışı trafik kazası sonucu çekilen kraniyal BT’ si ile tanı aldı.

Tablo 19. Sık Görülen Semptom ve Bulgular

Sık görülen semptom ve bulgular		
	n	%
Baş ağrısı	55	39,3
Yürüme/denge sorunu	34	24,3
Bulantı kusma	33	23,6
Diğer	29	20,7
Hemipleji/hemiparezi	19	13,6
Nöbet	15	10,7
Görme bozukluğu	13	9,3
Halsizlik, iştahsızlık	6	4,3
Uykuya meyil	5	3,6
Boyun/eklem ağrısı	5	3,6
Fasiyal paralizi	5	3,6
Senkop/bilinç kaybı	5	3,5
Abducens paralizisi	5	3,5
Baş dönmesi	5	3,5
Konuşmada bozukluk	3	2,1

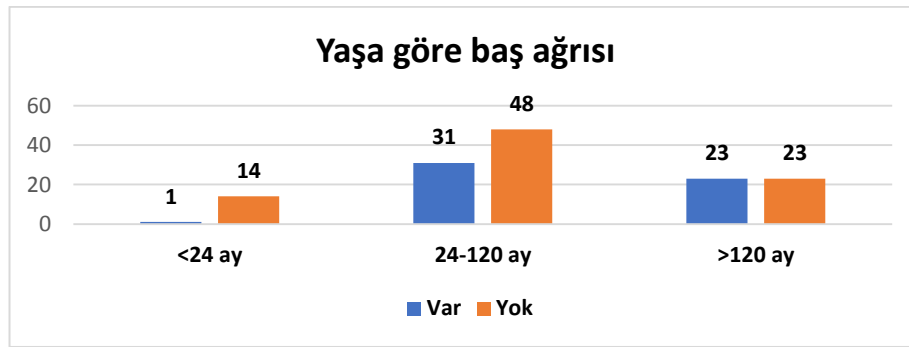
Tablo 20. Diğer Semptomların Dağılımı

Diğer semptom ve bulgular	Sayı (n)	Yüzde (%)
İnsidental	4	2,8
Anizokori	2	1,4
Baş çevresinde artış	2	1,4
Nistagmus	2	1,4
Ateş, solunum sıkıntısı	1	0,7
Motor gelişimde gerilik	1	0,7
Boy kısalığı	1	0,7
Boyun ağrısı	1	0,7
Boyun hareketlerinde kısıtlılık	1	0,7
Çok su içme, çok idrara çıkma	1	0,7
Episklerit	1	0,7
Gelişme geriliği	1	0,7
Hipotonisite	1	0,7
İdrar inkontinansı	1	0,7
İdrar ve gaita inkontinansı	1	0,7
Karakter değişikliği	1	0,7
Kilo kaybı	1	0,7
Kulak ağrısı	1	0,7
Morarma	1	0,7

Tablo 21’de semptomların yaşa göre dağılımı görülmektedir. Baş dönmesi semptomu olanların tamamı (n=5) 10 yaş ve üzerindeydi. Baş ağrısı semptomu olanların %56,4’ü (n=31) 24-120 ay arasında, %41,8’i (n=23) 120 ayın üzerinde iken yalnızca 1 olgu (%1,8) 0-24 ay arasındaydı (Şekil 3). Benzer şekilde yürüme denge sorunu olanların çok büyük çoğunluğu (n=28, %82,4) 24-120 ay arasındaki olgulardan oluşmaktaydı. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulundu ($p<0,05$). Diğer semptomlar ile yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Tablo 21. Semptomların Yaşa Göre Dağılımı

Sık görülen semptom ve bulgular	Yaş (ay) n (%)			Genel
	0-24 ay	24-120 ay	>120 ay	
Konuşmada bozukluk	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)
Baş dönmesi	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (100,0)	5 (100,0)
Senkop/bilinç kaybı	0 (0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)
Görme bozukluğu	1 (7,7)	9 (69,2)	3 (23,1)	13 (100,0)
Uykuya meyil	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)	5 (100,0)
Hemipleji/hemiparezi	2 (10,5)	9 (47,4)	8 (42,1)	19 (100,0)
Fasiyal paralizi	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)	5 (100,0)
Abducens paralizisi	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)	5 (100,0)
Nöbet	3 (20,0)	9 (60,0)	3 (20,0)	15 (100,0)
Baş ağrısı	1 (1,8) ^a	31 (56,4)	23 (41,8)	55 (100,0)
Bulantı kusma	4 (12,1)	22 (66,7)	7 (21,2)	33 (100,0)
Yürüme/denge sorunu	0 (0,0) ^a	28 (82,4)	6 (17,6) ^a	34 (100,0)
Halsizlik, iştahsızlık	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	6 (100,0)
Boyun/eklem ağrısı	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100,0)



Şekil 3. Yaşa Göre Baş Ağrısı Dağılımı

Hastaların ilk şikayetlerinden tanı alana kadar geçen süreler ay olarak kaydedildi. İlk semptomdan tanıya kadar geçen süre ortalama $4,43 \pm 12,02$ ay olarak hesaplanmış olup, en erken tanı alma süresi 0,01, en geç tanı alma süresi ise 120 aydı (Tablo 22).

Tablo 22. İlk Semptomdan Tanıya Kadar Geçen Süre (ay)

	Ortalama	SD	Ortanca	Min-Max
Süre (ay)	4,43	12,02	1,40	0,01-120,00

4.2 BEYİN TÜMÖRLERİNİN TANI VE ÖZELLİKLERİ

1-Tümör tanısı: Hastaların histopatolojik tanıları (ameliyat sonrası veya biyopsi ile) SSS tümörlerinin 2007 DSÖ sınıflamasına göre yapıldı. Toplam 141 hastadan 138 tanesinin histopatolojik tanısı vardı. En çok görülen histopatolojik alt tipi medulloblastom (n=28) oluşturmaktaydı. Tümörün histolojik alt tipleri sıklık sırasına göre; medulloblastom, pilositik astrositom, benign tümörler, diffüz intrinsik pontin gliom, spinal kord tümörleri, yüksek dereceli glial tümörler, epandimom (3 olguda anaplastik epandimom), AT/RT, optik gliom ve kraniyofarenjiyom şeklindeydi (Tablo 23).

Tablo 23. Tümörün Histolojik Alt Tipleri

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Pilositik astrositom	26	18,4
Medulloblastom	28	19,9
Diffüz intrinsik pontin gliom	15	10,6
Yüksek dereceli glial tümör	8	5,7
AT/RT	6	4,3
Epandimom	7	5,0
Optik gliom	5	3,5
Kraniyofarenjiyom	5	3,5
Benign tümörler	19	13,5
Spinal kord tümörleri	14	9,9
Diğer	8	5,7
Toplam	141	100,0

2.Tümör yerleşim yeri: Supratentoryal yerleşimli 54 (%38,3), infratentoryal yerleşimli 73 (%51,8), spinal kord yerleşimli 15 (%10,6) tümör bulunmaktaydı (Tablo 24) Supratentoryal, infratentoryal ve spinal kord yerleşimli tümörlerin, olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 25'te gösterilmiştir. Yaş grupları ile tümör yerleşim yerleri arasında istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 24. Tümörlerin Yerleşim Yerlerinin Dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Supratentoryal yerleşim	54	38,3
İnfratentoryal yerleşim	73	51,8
Spinal kord tümörleri	15	10,6

Tablo 25. Tümörün Yerleşim Yerinin Yaşa Göre Dağılımı

Tümörün yerleşim yeri	Yaş (ay) n(%)*			Toplam
	0-24 ay	24-120 ay	>120 ay	
Supratentoryal yerleşim	6 (11,1)	28 (51,9)	20 (37,0)	54 (100,0)
İnfratentoryal yerleşim	8 (11,0)	44 (60,3)	21 (28,8)	73 (100,0)
Spinal kord tümörleri	2 (13,3)	8 (53,3)	5 (33,3)	15 (100,0)

İlk semptomdan tanıya kadar geçen süre supratentoryal tümörlerde 1, infratentoryal tümörlerde 1,4, spinal kord tümörlerinde ise 1,75 aydı. İlk semptomdan tanıya kadar geçen süre tümörün yerleşim yerine göre değişmemekteydi ($p>0,05$) (Tablo 26).

Tablo 26. İlk Semptomdan Tanıya Kadar Geçen Süre İle Tümörün Yerleşim Yeri İlişkisi

	Süre (ay)	
	Ortanca	Min-Max
Supratentoryal yerleşim	1,00	0,03-120,0
İnfratentoryal yerleşim	1,40	0,01-36,0
Spinal kord tümörü	1,75	0,3-12,0

İlk semptomdan tanıya kadar geçen süre diffüz intrinsik pontin gliomlarda 0,6 ay, pilositik astrositomlarda, yüksek dereceli glial tümörlerde ve AT/RT' lerde 1 ay, medulloblastomlarda ve kraniyofarenjiyomlarda 1,5 ay, epandimomlarda ve optik gliomlarda 2 ay, spinal kord tümörlerinde 3 ay ve benign tümörlerde 5 ay olarak hesaplandı. Histopatolojik alt tipin ilk semptomdan tanıya geçen sürede istatistiksek olarak anlamlı etkisi görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 27).

Tablo 27. Histopatolojik Alt Tipe Göre İlk Semptomdan Tanıya Kadar Geçen Süre

	Süre (ay)	
Medulloblastom	1,50	0,10-6,00
Diffüz İntrinsik Pontin Gliom	0,60	0,10-18,00
Yüksek dereceli glial tümörler	1,00	0,10-36,00
AT/ RT	1,00	0,50-18,00
Epandimom	2,00	0,10-2,00
Optik gliom	2,00	1,00-3,00
Kraniyofarenjiyom	1,50	0,20-2,00
Benign tümörler	5,00	0,03-120,0
Spinal kord tümörleri	3,00	0,30-36,00
Diğer	1,75	0,20-12,00

3-Metastaz varlığı: Hastalara tanı anında yapılan beyin ve medulla spinalis görüntüleme ve LP verilerine göre hastaların metastaz varlığı kaydedildi (Tablo 28). Çalışmaya alınan 141 hastanın %14,2'sinde (n=20) metastaz görüldü. Medulloblastom tanılı olguların 12'sinde (%42,8), yüksek dereceli glial tümör tanılı olguların 3'ünde (%37,5), pilositik astrositom tanılı 2 olguda (%7,6) metastaz görüldü. Medulloblastom tanılı bir hastada akciğer metastazı saptandı.

Tablo 28. Olgularda Metastaz Varlığı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Metastaz varlığı (n:141)		
Yok	121	85,8
Var	20	14,2

4.3 UYGULANAN TEDAVİLER VE NÜKS SAPTANANLAR

1-Cerrahi tedavi: Tablo 29’da olgulara uygulanan cerrahi tipleri gösterilmiştir. En çok uygulanan cerrahi tipi total/neartotal, daha sonra subtotal cerrahiydi. 21 olgu inoperable kabul edildi (%14,9).

Tablo 29. Cerrahi Tiplerinin Dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Total/Near total	80	56,7
Subtotal	25	17,7
İnoperable	21	14,9
Diğer	15	10,6
Toplam	141	100,0

Altmış beş (%57) olguda postoperatif rezidü varken 49 (%43) olguda yoktu (Tablo 30).

Tablo 30. Olgularda Postoperatif Rezidü Varlığının Dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	49	43,0
Var	65	57,0
Toplam	141	100,0

2-Kemoterapi tedavisi (KT): Toplam 141 hastanın %63’ü (n=89) kemoterapi almıştı. Medulloblastom (n=28), ependimom (n=7) ve yüksek dereceli glial tümör (n=8) tanılı tüm hastalar, 26 pilositik astrositom tanılı olguların nüks nedeniyle %33’ü, (n=8) optik gliom tanılı 5 hastanın %60’ı (n=3) yine nüks nedeniyle, diffüz intrinsik pontin gliom tanılı 15 hastanın %80’i (n=12) KT aldı.

3-Radyoterapi tedavisi (RT): Toplam 141 hastanın %49,6’sı (n=70) radyoterapi aldı. İki hasta radyoterapi almamış olup tedavi reddinde bulundu. Medulloblastom tanılı toplam 28 hastanın 24’ü radyoterapi aldı (%85,7).

Medulloblastom tanılı hastalarda standart risk sınıflamasındaki hastalara kraniyospinal 2400 cGy, posterior fossaya 1200 cGy RT, yüksek riskli medulloblastom tanılı hastalara kraniyospinal 3600 cGy ve posterior fossaya 1800 cGy RT ve nüks olan hastalara ise toplam 6000 cGy olacak şekilde ek RT uygulandı. Pilositik astrositom tanılı 26 hastanın 7'si (%27) nüks nedeniyle, yüksek dereceli glial tümör tanılı 8 hastanın 5'i (%62,5), diffüz intrinsik pontin gliom tanılı 15 hastanın 13'ü (%87), ependimom tanılı 7 hastadan 5'i (%71), kraniyofarenjiyom tanılı 5 hastanın 3'ü (%60) nüks nedeniyle, optik gliom tanılı 5 hastanın 1'i (%20) nüks nedeniyle ve benign tümör tanılı 19 hastanın sadece 1'i (%5) nüks nedeniyle radyoterapi aldı. Spinal tümör tanılı 14 hastanın 11'i (%78,6) RT aldı. Olguların RT alma durumları ile yaş grupları arasındaki ilişki Tablo 31'de gösterilmiştir. RT alma durumu tüm yaş gruplarında benzer bulundu ($p>0,05$). Üç yaşın altında tanı alan iki hastanın ikisi de 3 yaşını doldurduktan sonra RT aldı.

Tablo 31. Radyoterapi Alma Durumlarının Yaşa Göre Dağılımı

RT	Yaş (ay) n (%)*			Toplam
	0-24 ay	24-120 ay	>120 ay	
RT yok	13 (18,8)	33 (47,8)	23 (33,3)	69 (100,0)
RT var	2 (%2,8)	45 (64,2)	23 (32,8)	70 (100,0)
Toplam	15 (10,7)	78 (56,1)	46 (33)	139 (100,0)

4-Nüks saptanan olgular: Toplam 141 olgunun %81'inde nüks görülmezken %19,9'unda nüks görüldü (Tablo 32).

Tablo 32. Olgulardaki Nüks Varlığının Dağılımı

NÜKS	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	113	80,1
Var	28	19,9
Toplam	141	100,0

Nüks saptanan olguların tedavi bitiminden nüks olana kadar süreler ay olarak kaydedildi. Ortalama nüks görülme süresi $13,32 \pm 13,96$ aydı. En erken nüks 1., en geç nüks ise 60.ayda görüldü (Tablo 33). Kızların %14,9’unda, erkeklerin ise %23,3’ünde nüks gelişti. Histopatolojik alt tiplere göre nüks oranları ise Tablo 34’ te gösterilmiştir.

Tablo 33. Olguların Nüks Zamanlarının Dağılımı (ay)

	Ortalama	SD	Ortanca	Min-Max
Nüks zamanı (ay)	13,32	13,96	11,00	1-60

Tablo 34. Histolojik Alt Tiplerin Nüks Oranları

	Nüks n (%)*		
	Yok	Var	Toplam
Pilositik astrositom	23 (88,5)	3 (11,5)	26 (100,0)
Medulloblastom	22 (78,6)	6 (21,4)	28 (100,0)
Diffüz intrinsik pontin gliom	13 (86,7)	2 (13,3)	15 (100,0)
Yüksek dereceli glial tümör	7 (87,5)	1 (12,5)	8 (100,0)
AT/RT	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100,0)
Epandimom	5 (71,4)	2 (28,6)	7 (100,0)
Optik gliom	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100,0)
Kraniyofarenjiyom	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (100,0)
Benign tümörler	16 (84,2)	3 (15,8)	19 (100,0)
Spinal kord tümörleri	10 (71,4)	4 (28,6)	14 (100,0)
Diğer	7 (87,5)	0 (0,0)	8 (100,0)

5-Tedavi yan etkileri: Toplam 141 olgunun %73,3’ünde (n=33) nörolojik sekel, %22,2’sinde (n=10) endokrinolojik sekel, %17,8’inde (n=8) işitme kaybı ve %8,9’unda (n=4) ise boy kısalığı gözlemlendi (Tablo 35).

Tablo 35. Olgularda Sık Görülen Sekeller

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Nörolojik sekel	33	73,3
Endokrinolojik sekel	10	22,2
İşitme kaybı	8	17,8
Boy kısalığı	4	8,9

Nörolojik sekeller arasında nöromotor retardasyon, görme kaybı, idrar inkontinansı, ensefalopati, yürüme kaybı, hemipleji, hemiparezi, bilinç kaybı gibi durumlar bulunmaktaydı. Endokrinolojik sekeller arasında diabetes insipidus, uygunsuz ADH sendromu, osteoporotik değişiklikler, panhipopitüitarizm, hipotiroidi gibi durumlar görüldü. Bunlara ek olarak bir hastada sekonder immün yetmezlik, bir hastada katarakt ve bir hastada böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk gelişti.

Yüksek dereceli glial tümör, AT/RT, optik gliom ve spinal kord tümörü olan hastaların tamamında, diğer alt tiplerin de büyük bir kısmında nörolojik sekel görüldü. Diffüz intrinsik pontin gliomlu olguların tamamı ex olduğu için sekel değerlendirmesine alınmadı. Nörolojik sekel ile histopatolojik alt tip ve cerrahi tipi arasındaki ilişkiler ayrıntılı olarak Tablo 36'da sunuldu ancak yapılan analizler sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Ek olarak, RT ve KT alımının ve alınan dozların da nörolojik sekel gelişmesi bakımından anlamlı olmadığı görüldü. Yapılan cerrahi tipi ile nörolojik sekel gelişmesi açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 36. Nörolojik Sekelin Histopatolojik Alt Tip ve Cerrahi İle İlişkisi

HİSTOPATOLOJİK ALT TİP	Nörolojik sekel		Toplam
	Var	Yok	
Pilositik astrositom	6 (75,0)	2 (25,0)	8 (100,0)
Medulloblastom	9 (64,3)	5 (35,7)	14 (100,0)
Diffüz intrinsik pontin gliom	-	-	-
Yüksek dereceli glial tümör	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
AT/RT	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Epandimom	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)
Optik gliom	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
Kraniyofarenjiyom	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (100,0)
Benign tümörler	4 (80,0)	1 (20,0)	5 (100,0)
Spinal kord tümörleri	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)
Diğer	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (100,0)
CERRAHİ TİPİ			
Total/Near total	27 (75,0)	9 (25,0)	36 (100,0)
Subtotal	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (100,0)
İnoperable	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)

Endokrinolojik sekel ile cerrahi tipi ve alınan tedaviler arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken endokrinolojik sekel ile histopatolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kraniyofarenjiyom alt tipi, bu tümöre sahip olan olguların tamamında endokrinolojik sekel görülmesi özelliği ile diğer olgulardan farklılık göstermekteydi.

Tablo 37. Endokrinolojik Sekelin Histopatolojik Alt Tip ve Cerrahi Tipi İle İlişkisi

HİSTOPATOLOJİK ALT TİP	Endokrinolojik sekel		Toplam
	Var	Yok	
Pilositik astrositom	2 (25,0)	6 (75,0)	8 (100,0)
Medulloblastom	1 (7,1)	13 (92,9)	14 (100,0)
Diffüz intrinstik pontin gliom	-	-	-
Yüksek dereceli glial tümör	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
AT/ RT	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
Epandimom	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)
Optik gliom	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
Kraniyofarenjiyom	4 (100,0)	0 (0,0)	4 (100,0)
Benign tümörler	1 (20,0)	4 (80,0)	5 (100,0)
Spinal kord tümörleri	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Diğer	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
CERRAHİ TİPİ			
Total/Near total	9 (25,0)	27 (75,0)	36 (100,0)
Subtotal	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100,0)

Tablo 38’de işitme kaybı ile histopatolojik alt tip ve cerrahi tipi ilişkisi gösterilmiştir. Tüm alt tiplerde işitme kaybı olmayan hastaların oranı daha fazlaydı ve histopatolojik tipler işitme kaybı görülmesi bakımından istatistiksel olarak benzer bulundu ($p>0,05$). Cerrahi tipi, KT ve RT dozları ile işitme kaybı görülmesi arasında da yine istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 38. İşitme Kaybının Histopatolojik Alt Tip, Cerrahi Tipi, KT ve RT Dozları İlişkisi

HİSTOPATOLOJİK ALT TİP	İşitme kaybı		Toplam
	Var	Yok	
Pilositik astrositom	0 (0,0)	8 (100,0)	8 (100,0)
Medulloblastom	6 (42,9)	8 (57,1)	14 (100,0)
Diffüz intrinsik pontin gliom	-	-	-
Yüksek dereceli glial tümör	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
AT/ RT	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
Epandimom	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Optik gliom	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
Kraniyofarenjiyom	0 (0,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
Benign tümörler	1 (20,0)	4 (80,0)	5 (100,0)
Spinal kord tümörleri	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Diğer	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)
CERRAHİ TİPİ			
Total/Near total	6 (16,7)	30 (83,3)	36 (100,0)
Subtotal	2 (33,3)	4 (66,7)	6 (100,0)

Tablo 39’da boy kısalığı ile histopatolojik alt tip, cerrahi tipi ve RT dozu ilişkisi gösterilmiştir. RT dozu 6000 cGy olan olguların %40’ında ($n=4$) boy kısalığı gözlenmişken diğer RT dozlarını alan olgularda boy kısalığına rastlanmadı. RT dozunun yüksek olması ile boy kısalığı gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Diğer değişkenler ile boy kısalığı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Üç hastanın RT dozları belirlenemedi.

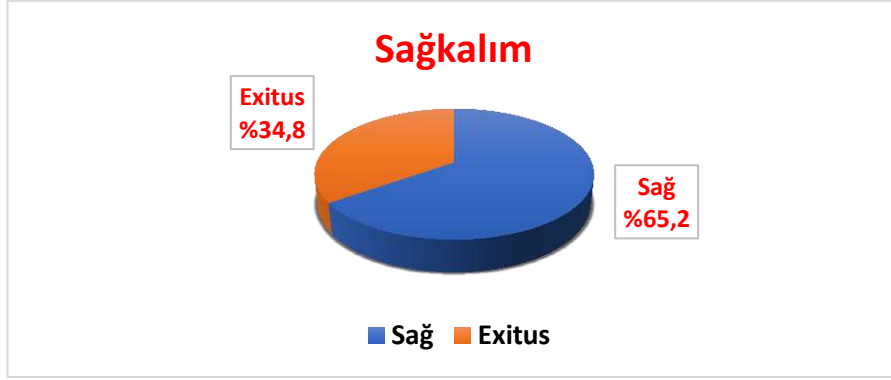
Tablo 39. Boy Kısalığının Histopatolojik Alt Tip, Cerrahi Tipi, RT Dozları İlişkisi

HİSTOPATOLOJİK ALT TİP	Boy kısalığı		Toplam
	Var	Yok	
Pilositik astrositom	0 (0,0)	8 (100,0)	8 (100,0)
Medulloblastom	4 (28,6)	10 (71,4)	14 (100,0)
Diffüz intrinsik pontin gliom	-	-	-
Yüksek dereceli glial tümör	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
AT/RT	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
Epandimom	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Optik gliom	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
Kraniyofarenjiyom	0 (0,0)	4 (100,0)	4 (100,0)
Benign tümörler	0 (0,0)	5 (100,0)	4 (100,0)
Spinal kord tümörleri	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
Diğer	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)
CERRAHİ TİPİ			
Total/Neartotal	3 (8,3)	33 (91,7)	36 (100,0)
Subtotal	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100,0)
İnoperable	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
RT DOZLARI			
RT YOK	0 (0,0)	16 (100,0)	16 (100,0)
5400 cGy (yüksek riskli)	0 (0,0)	14 (100,0)	14 (100,0)
6000 cGy (nüks)	4 (40,0)	6 (60,0)	10 (100,0)
3600 cGy (standart riskli)	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (100,0)
Doz bilinmiyor	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (100,0)

Toplam 4 hastada SSS tümörüne ikincil malignite geliştiği görüldü. Bu hastalardan 2'si ALL, biri hepatoblastom, biri ise PNET tanısı aldı.

4.4. SON DURUM VE SAĞKALIMLAR

Hastaların son durumları ex olan, kür olan, sekelli sağ kalımı olan ve remisyonda takipte olan şeklinde 4 gruba ayrıldı. Hastaların sağkalımları ex olanlar ve sağ olanlar şeklinde 2 grupta incelendi. Toplam 90 (%65,2) olgu sağ iken 48 (%34,8) olgu ex oldu (Şekil 4).



Şekil 4. Olguların Sağkalım ve Ex Oranları

Hastaların toplam izlem ve tedavi süreleri ay olarak hesaplandı. Hastaların ortalama izlem süresi $35,18 \pm 35,06$, ortalama tedavi süresi ise $11,60 \pm 8,31$ ay olarak bulundu (Tablo 40).

Tablo 40. Olguların İzlem ve Tedavi Süreleri (ay)

	Ortalama	SD	Ortanca	Min-Max
İzlem süresi (ay)	35,18	35,06	22,0	0,0-132,0
Tedavi süresi (ay)	11,60	8,31	12,0	0,2-48,0

Hastaların 5 yıllık sağkalımları incelendiğinde olguların %34,8'inin (n=48) ex olduğu, %28,3'ünde (n=39) kür sağlandığı, %26,8'inde (n=37) sekkelli sağkalım görüldüğü, %10,1'inin (n=14) ise remisyonda takipte olduğu gözlemlendi (Tablo 41). Tedavisini tamamlamış 3 hastanın ise son durum bilgilerine ulaşılamadı.

Tablo 41. Olguların Son Durumlarının Dağılımı

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Exitus	48	34,8
Kür	39	28,3
Sekelli sağkalım	37	26,8
Remisyonda takipte	14	10,1
Toplam	138	100,0

Cinsiyete göre olguların son durumu incelediğinde kızların %25,4'ünün (n=17), erkeklerin %43,7'sinin (n=31) ex olduğu; kızların %34,3'ünde (n=23), erkeklerin %22,5'inde (n=16) tam kür sağlandığı; kızların %28,4'ünde (n=19), erkeklerin %25,4'ünde (n=18) sekelli sağkalım gözlendiği; kızların %11,9'unun (n=8), erkeklerin ise %8,5'inin (n=6) remisyonda takipte olduğu tespit edildi ve cinsiyet ile son durum arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlendi ($p>0,05$). Yaş gruplarına göre son durum incelendiğinde ise 24 aydan küçük ve 24-120 ay arasında olan olgularda en sık görülen durum exitus iken 120 ayın üzerindeki olgularda en sık görülen durum sekelli sağkalımdı fakat bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0,05$) (Tablo 42).

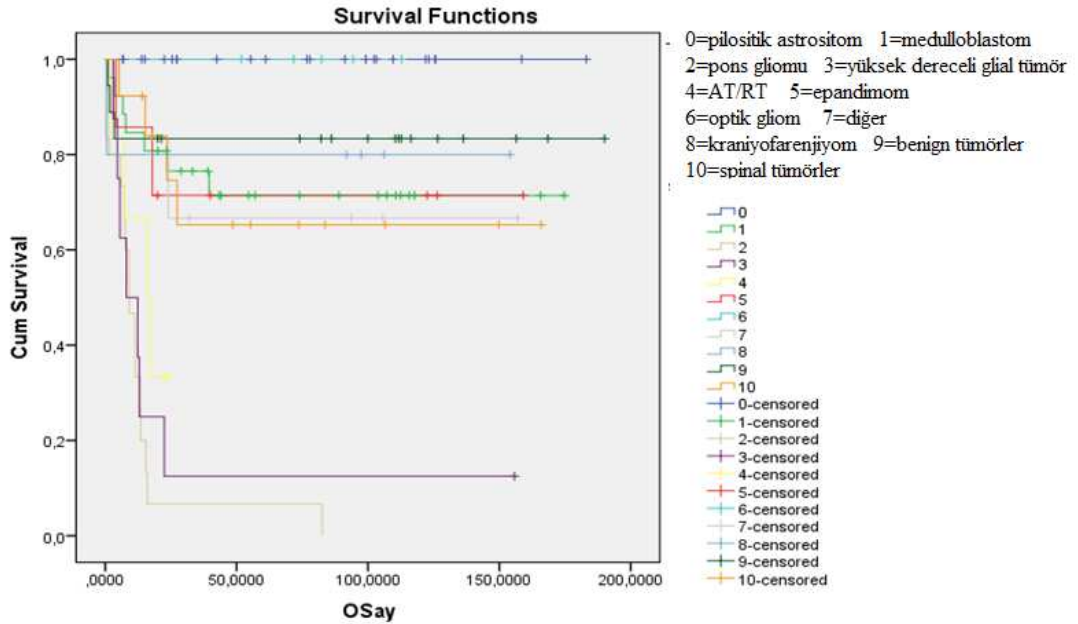
Tablo 42. Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Son Durum

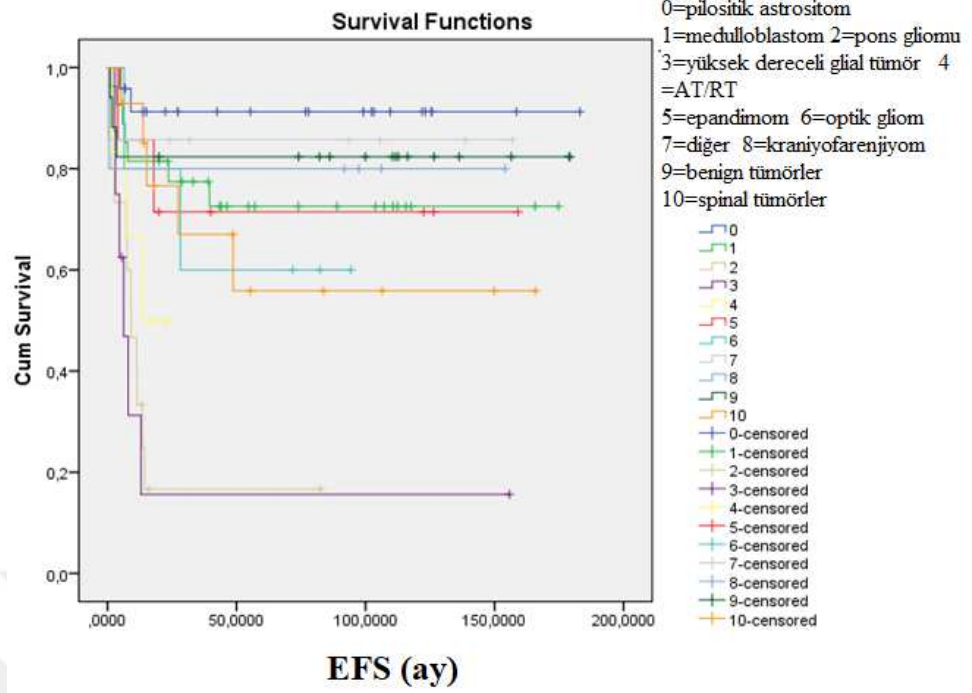
	Son Durum n(%)*				Toplam
	Exitus	Kür	Sekelli sağkalım	Remisyonda takipte	
Kız	17 (25,4)	23 (34,3)	19 (28,4)	8 (11,9)	67 (100,0)
Erkek	31 (43,7)	16 (22,5)	18 (25,4)	6 (8,5)	71 (100,0)
<24 ay	5 (35,7)	4 (28,6)	3 (21,4)	2 (14,3)	14 (100,0)
24-120 ay	31 (39,2)	25 (31,6)	18 (22,8)	5 (6,3)	79 (100,0)
>120 ay	12 (26,7)	10 (22,2)	16 (35,6)	7 (15,6)	45 (100,0)

Histopatolojik alt tiplerin ayrı ayrı hesaplanan olaysız ve tüm sağkalım değerleri Tablo 43'te, tüm sağkalım oranları Şekil 5'te ve olaysız sağkalım oranları Şekil 6'da verilmiştir. Buna göre pilositik astrositomlar ve optik gliomlar %100 sağkalım oranına sahipken diffüz intrinsik pontin gliomların sağkalım oranı %0'dı. Histopatolojik alt tiplere göre olaysız sağkalım ve tüm sağkalım oranları arasında anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$). Standart ve yüksek risk medulloblastomlarda ise tüm sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların 5 yıllık olaysız sağkalım oranı %66,2 ve 5 yıllık tüm sağkalım oranı %80 olarak bulundu.

Tablo 43. Histopatolojik Alt Tipe Göre 5 Yıllık Olaysız ve Tüm Sağkalım Oranları

Histopatolojik Alt Tip	5 Yıllık Olaysız Sağkalım Oranları (%)	5 Yıllık Tüm Sağkalım Oranları (%)
Pilositik astrositom	91	100
Medulloblastom	72	71
Standart risk		55
Yüksek risk		27 (p>0,05)
Diffüz intrinsik pontin gliom	20	0
Yüksek dereceli glial tümörler	25	10
AT/ RT	50	30
Ependimom	70	71
Optik gliom	60	100
Kraniyofarenjiyom	80	80
Benign tümörler	80	83,3
Spinal tümörler	64	65,3
Diğer	85	66
Total	66,2	80

**Şekil 5.** Histopatolojik Alt Tiplere Göre Tüm Sağkalım Oranları



Şekil 6. Histopatolojik Alt Tiplere Göre Olaysız Sağkalım Oranları

Histopatolojik alt tiplere göre son durum analizi yapıldığında pilositik astrositomu olan hastaların hiçbirinde ex görülmemesi, diffüz intrinsik pontin gliomu olanların tamamında (n=15), yüksek dereceli glial tümöre sahip olanların %87,5'inde (n=7) ve AT/ RT olanların %66,7'sinde (n=4) ex görülmesi bakımından diğer tümörlerden farklılık gösterdikleri tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 44). Diffüz intrinsik pontin gliom tanılı hastaların en kısa sağkalım süresi 0,4 ay, en uzun sağkalım süresi 82,6 ay olarak bulunmuş olup median değeri 11 aydı. Sağkalım süresi 82,6 ay olan hasta düşük dereceli pontin gliom tanısı ile izlenmekteydi.

Tablo 44. Histopatolojik Alt Tiplere Göre Son Durum

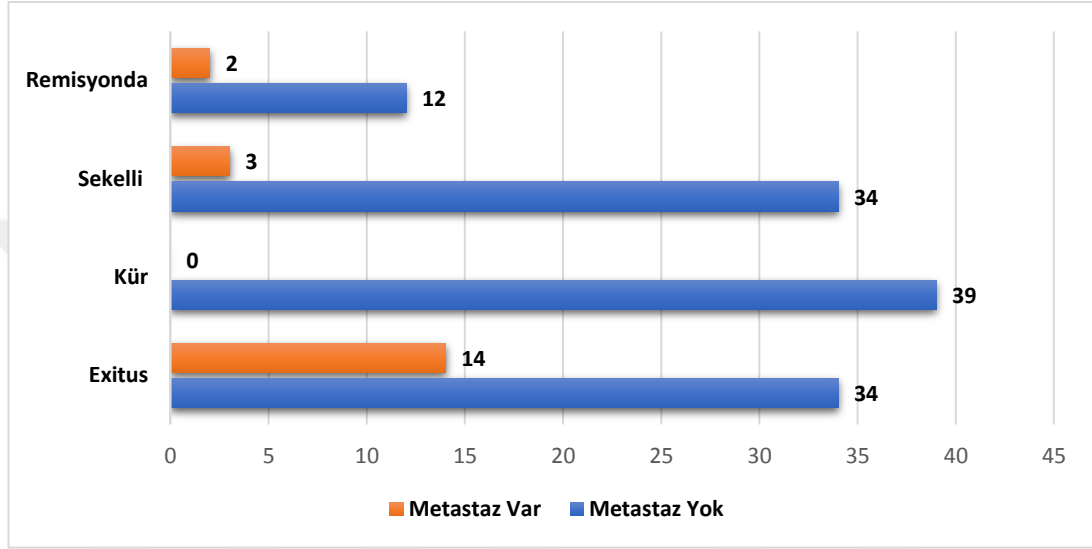
	Son Durum n(%)				Toplam
	Exitus	Kür	Sekelli sağkalım	Remisyonunda takipte	
Pilositik astrositom	0 (0,0)	15(57,7)	8 (30,8)	3 (11,5)	26(100,0)
Medulloblastom	8 (29,6)	5 (18,5)	13 (48,1)	1 (3,7)	27(100,0)
Diffüz intrinsik pontin gliom	15(100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15(100,0)
Yüksek dereceli glial tümör	7 (87,5)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)	8 (100,0)
AT/RT	4 (66,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	6 (100,0)
Ependimom	2 (28,6)	2 (28,6)	2 (28,6)	1 (14,3)	7 (100,0)
Optik gliom	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	5 (100,0)
Kraniyofarenjiyom	1 (20,0)	0 (0,0)	4 (80,0)	0 (0,0)	5 (100,0)
Benign tümörler	4 (21,1)	8 (42,1)	4 (21,1)	3 (15,8)	19(100,0)
Spinal kord tümörleri	4 (30,8)	7 (53,8)	1 (7,7)	1 (7,7)	13(100,0)
Diğer	3 (42,9)	1 (14,3)	2 (28,6)	1 (14,3)	7 (100,0)

Supratentoryal ve infratentoryal yerleşimli tümörlerin %26,4'ünde (n=14 ve n=19), spinal kord yerleşimli tümörlerin %42,9'unda (n=6) kür sağlandı; supratentoryal yerleşimli tümörlerin %24,5'inde (n=13), infratentoryal yerleşimli tümörlerin %41,7'sinde (n=30) ve spinal kord yerleşimli tümörlerin ise %42,9'unda (n=6) ex görüldü. Tümörlerin yerleşim yerleri ile olguların son durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 45).

Tablo 45. Tümörün Yerleşim Yeri Göre Son Durum

	Son Durum n(%)				Toplam
	Exitus	Kür	Sekelli sağkalım	Remisyonunda takipte	
Supratentoryal yerleşimli tümörler	13 (24,5)	14 (26,4)	17 (32,1)	9 (17,0)	53 (100,0)
İnfratentoryal yerleşimli tümörler	30 (41,7)	19 (26,4)	19 (26,4)	4 (5,6)	72 (100,0)
Spinal kord yerleşimli tümörler	6 (42,9)	6 (42,9)	1 (7,1)	1 (7,1)	14 (100,0)

Metastaz görülmeyen olguların %32,8'inde (n=39) kür sağlanmış, %28,6'sı (n=34) ise ex oldu. Metastaz görülen olguların ise %73,7'si (n=14) ex oldu ve metastazı olan hiçbir olguda kür sağlanamadı. Metastazı olan olgularda exitus istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Şekil 7). Metastaz yeri ile son durum arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$).



Şekil 7. Metastaz Varlığına Göre Son Durum

Eşlik eden bir genetik sendromu olmayan olguların %38,4'ü (n=48) ex oldu, %7,2'si (n=9) remisyonunda takipteydi. Eşlik eden genetik sendromu olan 13 olgunun ise hiçbirinde exitus gözlenmedi, %38,5'i de (n=5) remisyonunda takipteydi. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Eşlik eden genetik sendromun tipi ile son durum arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 46).

Tablo 46. Olguların Genetik Sendrom Varlığı ve Tipine Göre Son Durum

	Son Durum n(%)				Toplam
	Exitus	Kür	Sekelli sağkalım	Remisyonunda takipte	
Yok	48 (38,4)	34 (27,2)	34 (27,2)	9 (7,2)	125 (100,0)
Var	0 (0,0)	5 (38,5)	3 (23,1)	5 (38,5)	13 (100,0)
Ataksi telenjektazi	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Ehler Danlos Sendromu	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
Klinefelter Sendromu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Nörofibratozis tip 1	0 (0,0)	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,9)	7 (100,0)
CMMRD Sendromu	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)
Nörofibratozis tip 2	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)

Cerrahi tipine göre olguların son durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermekteydi. Total/Near total cerrahi yapılanların %37,2'sinde (n=29) sekelli sağkalım, subtotal cerrahi yapılan 13 hastada (%54,2) ve inoperable olan 17 hastada (%81) exitus gözlemlendi. Opere olmayanların %66,6'sı (n=6) ise remisyonunda takipteydi (p<0,05). Postoperatif rezidü ve nüks varlığı ile olguların son durumları arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi (Tablo 47).

Tablo 47. Cerrahi Tipi, Nüks ve Postoperatif Rezidü Varlığına Göre Son Durum

CERRAHİ TİPİ	Son Durum n (%)*				Toplam
	Exitus	Kür	Sekelli sağkalım	Remisyonunda takipte	
Total/Near total	15 (19,2)	25 (32,1)	29 (37,2)	9 (11,5)	78 (100,0)
Subtotal	13 (54,2)	6 (25,0)	5 (20,8)	0 (0,0)	24 (100,0)
İnoperable	17 (81,0)	2 (9,5)	2 (9,5)	0 (0,0)	21 (100,0)
NÜKS					
Nüks yok	12 (26,1)	12 (26,1)	17 (37,0)	5 (10,9)	46 (100,0)
Nüks var	17 (26,2)	23 (35,4)	18 (27,7)	7 (10,8)	65 (100,0)
POSTOPERATİF REZİDÜ					
Rezidü yok	32 (29,1)	33 (30,0)	32 (29,1)	13 (11,8)	110 (100,0)
Rezidü var	14 (53,8)	6 (23,1)	5 (19,2)	1 (3,8)	26 (100,0)

RT almayan olguların %44,8'inde sek el görölmeden tam kür sağlanırken, 5400 cGy dozunda RT alan olguların %20,5'inde (n=8) sekelsiz kür sağlandı. 6000 cGy dozunda RT alan olgularda ise sadece 1 hastada sekelsiz kür sağlandı (%5). Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 48).

Tablo 48. RT ve Dozlarına Göre Son Durum

	Son Durum n(%)				Toplam
	Exitus	Kür	Sekelli sağkalım	Remisyonunda takipte	
RT YOK	13 (19,4)	30 (44,8)	14 (20,9)	10 (14,9)	67 (100,0)
5400 cGy	19 (48,7)	8 (20,5)	11 (28,2)	1 (2,5)	39 (100,0)
6000 cGy	8 (40,0)	1 (5,0)	9 (45,0)	2 (10,0)	20 (100,0)
3600 cGy	1 (50,0)	0 80,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
Doz bilinmiyor	5 (62,5)	0 (0,0)	3 (37,5)	0 (0,0)	8 (100,0)
Toplam	46 (33,8)	39 (28,7)	37 (27,2)	14 (10,3)	136 (100,0)

Tablo 49'da medulloblastomların prognoza göre dağılımı gösterilmiştir. Medulloblastomların 5 yıllık ortalama sağ kalım oranı %71 olarak bulundu. Toplam 10 olgu standart risk, 17 olgu ise yüksek risk kategorisinde değerlendirildi. Standart riskli olanların %20'si (n=2) ve yüksek riskli olanların %35,3'ü (n=6) ex oldu. Standart riskli olan 1 olguda (%10), yüksek riskli olan 4 olguda (%23,5) kür sağlandı ($p>0,05$) (Tablo 50). Standart riskli olguların 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %55, yüksek riskli olguların 5 yıllık ortalama sağkalım oranı %27 bulundu (Tablo 43). Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 49. Medulloblastomların Prognoza Göre Dağılımı

Prognoz	Medulloblastomlar n(%)		
	Standart risk	High risk	Toplam
Sağ	8 (80,0)	11 (64,7)	19 (70,4)
Exitus	2 (20,0)	6 (35,3)	8 (29,6)
Kür	1 (10,0)	4 (23,5)	5 (18,5)
Sekelli sağkalım	6 (60,0)	7 (41,2)	13 (48,1)
Remisyonunda takipte	1 (10,0)	0 (0,0)	1 (3,7)
5 yıllık tüm sağkalım oranları	55	27	71
Toplam	10 (100,0)	17 (100,0)	27 (100,0)

Tablo 50’de sağkalımı etkileyen faktörleri incelemek için 2 farklı modelle lojistik regresyon analizi yapıldı. Yaş, cinsiyet ve metastaz varlığının etkisi incelendi. Yapılan analiz sonucunda metastaz varlığının ex olma durumunu 6,482 kat arttırdığı tespit edildi (OR:6,482, p:0,001).

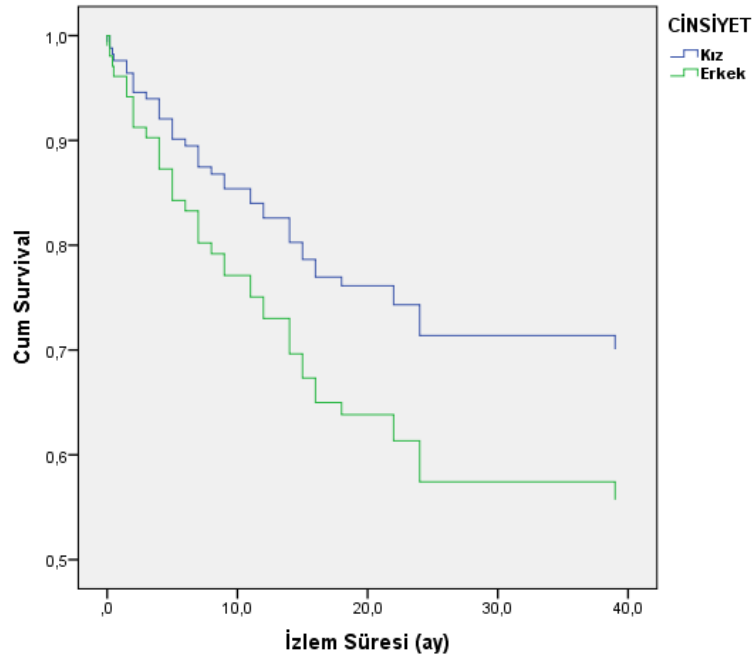
Tablo 50. Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Değişkenler	p value	OR	95% CI
Yaş	0,118	0,932	0,853-1,018
Cinsiyet (Erkek)	0,078	0,502	0,233-1,081
Metastaz varlığı	0,001	6,482	2,114-19,877

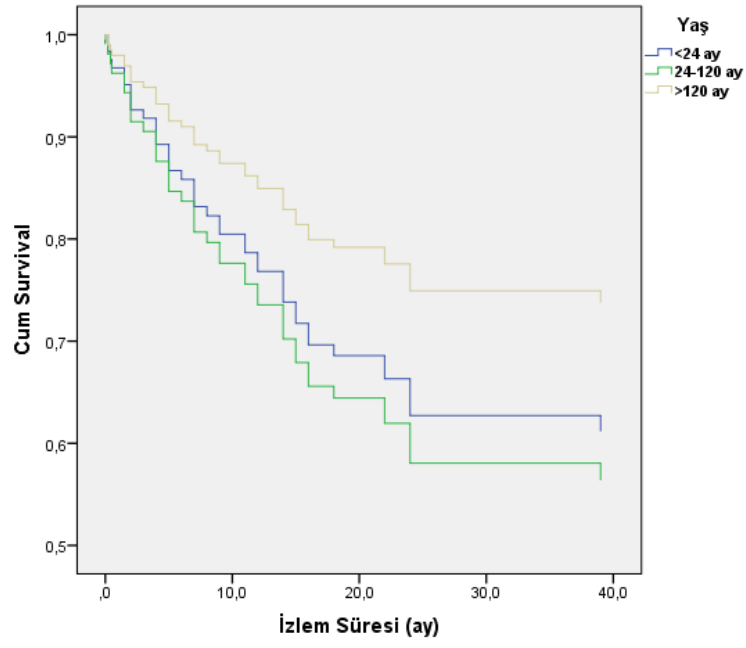
Kaplan Meier yaşam analizi testi ile incelenen olguların genel klinik özelliklerine göre ortalama sağkalım analizleri Tablo 51’de sunulmuştur. Yapılan analizler sonucunda tüm olgularda ortalama genel sağkalım süresi $86,66 \pm 5,71$ (75,47-97,86) ay olarak hesaplandı. İlk semptomdan tanıya kadar geçen sürenin sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmedi ($R=0,003$, $p>0,05$). Ortalama sağkalım süresi kızlarda (94,13 ay) erkeklere (75,70 ay) göre daha uzun bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (Şekil 8). Yaş grupları, medulloblastom alt tipi ve tümörün yerleşim yerine göre ortalama sağkalım süresi değişmemekteydi (Şekil 9-10). Metastaz varlığı ise sağkalım süresini önemli oranda değiştirmekteydi. Ortalama sağkalım süresi metastazı olmayanlarda 94,04 ay iken metastazı olanlarda 31,40 aya düşmekteydi ($p<0,05$) (Şekil 11).

Tablo 51. Olguların Genel Klinik Özelliklerine Göre Sağkalım Analizleri

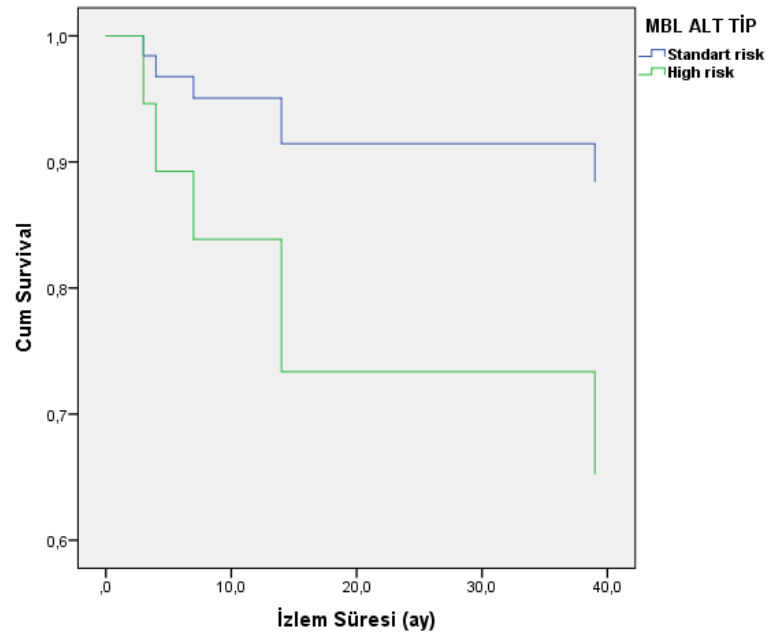
	Ortalama sağkalım (ay)	STD ERR	p değeri
Genel sağkalım	86,66	5,71	-
Cinsiyet			
Kız	94,13	7,10	0,118
Erkek	75,70	8,24	
Yaş Grupları			
<24 ay	82,93	15,40	0,240
24-120 ay	77,88	7,79	
>120 ay	91,95	8,13	
Medulloblastom Alt Tipi			
Standart risk	97,55	9,84	0,224
Yüksek risk	90,78	15,22	
Metastaz			
Yok	94,04	5,83	<0,001
Var	31,40	9,88	



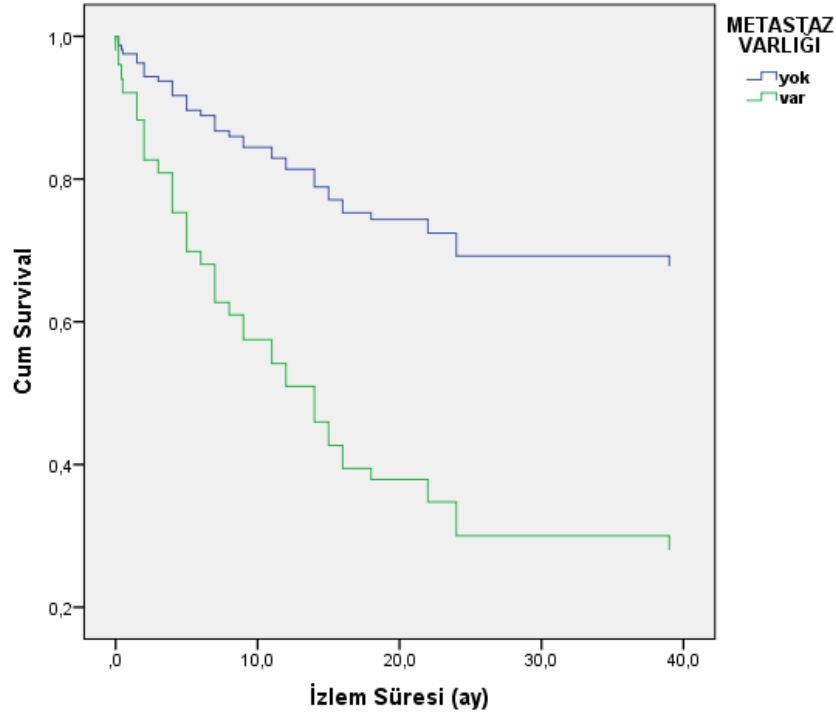
Şekil 8. Cinsiyete Göre Sağkalım Oranları



Şekil 9. Yaşa Göre Sağkalım Oranları



Şekil 10. Medullablastom Alt Tipine Göre Sağkalım Oranları



Şekil 11. Metastaz Varlığına Göre Sağkalım Oranları

Tablo 52’de genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analizlerde ex olma durumu erkeklerde 1,64 kat, yüksek risk medulloblastomu olanlarda 3,46 kat daha fazla bulundu ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Metastaz varlığının sağkalım üzerine etkisi ise anlamlı bulundu. Metastazı olan olgularda exitus 3,27 kat daha fazla görülmekteydi. Cinsiyet, yaş grupları, medulloblastom alt tipleri ve metastaz varlığıyla birlikte yapılan çok değişkenli analiz sonucunda ise yine metastazı olan olgularda exitusun 19,13 kat daha fazla görüldüğü tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 52. Genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörler – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet				
Kız	1	-	1	-
Erkek	1,64 (0,871-3,108)	0,125	2,03 (0,244-16,970)	0,511
Yaş Grupları				
<24 ay	1	-	1	-
24-120 ay	1,165 (0,408-3,328)	0,775	0,23 (0,14-3,979)	0,317
>120 ay	0,619 (0,190-2,011)	0,425	0,12 (0,004-4,380)	0,128
Medulloblastom alt tip				
Standart risk	1	-	1	-
Yüksek risk	3,46 (0,403-29,859)	0,258	0,52 (0,21-13,003)	0,696
Metastaz varlığı				
Yok	1	-	1	-
Var	3,27 (1,637-6,549)	<u>0,001</u>	19,13 (1,436-254,773)	<u>0,025</u>

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 2005-2019 yılları arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve beyin tümörü tanısı ile takip edilen 141 çocuk hastanın dağılımı ve hastalara uygulanan tedavilerin sonuçları incelendi. Bu kriterler tanı ve tedavisini merkezimizde alan ve tamamlayan 0-18 yaş arası çocuk hasta grubunu kapsamaktaydı. Dış merkezde tanı almış, tedaviyi yarım bırakmış, başka merkezde tedavisine devam etmiş hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Türkiye'de çocukluk çağı malignitelerinde 7 yıllık sağ kalım %65,8 olarak bildirilmiştir (3). Malign SSS tümörleri çocuklarda çoğunlukla ölümcül seyretmekte ve lösemilerden sonra ikinci en sık mortal seyreden çocukluk çağı kanserler gurubunu oluşturmaktadır (112).

Çalışmaya katılan toplam 141 olgunun %47,5 kız, %52,5 erkekti. Çocukluk çağı SSS tümörleri literatüre bakıldığında da erkeklerde daha sık görülmektedir. Olgularımızın ortalama yaşı 7,48 yıl olarak bulundu. Azizi ve ark.larının Avusturya'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 8,49 yıl olarak bulunmuş olup hastaların %50'sini erkekler oluşturmaktaydı. Hastaların %13,2'sinde eşlik eden genetik predispozan sendrom bulunmuş olup en sık NF1 olduğu görüldü (113). Pinho ve ark.larının Brezilya' da yaptığı bir tek merkez çalışmasında hastaların %56'sı erkek olarak bulunmuş olup hastaların %4'ünde eşlik eden genetik predispozan sendrom olduğu ve en sık NF1, ikinci sıklıkta tuberoskleroz olduğu görüldü (114). Stocco ve ark.larının İtalya'da yaptığı bir tek merkez çalışmasında ortalama yaşın 7.8 yıl olduğu ve erkeklerin çoğunlukta olduğu görüldü (115). Santos ve ark.larının Portekiz'de yaptığı bir tek merkez çalışmasında SSS tümörlerinin erkeklerde daha fazla görüldüğü, ortalama yaşın 9,2 olduğu bildirildi. (116). Rosemberg ve ark.larının Brezilya'da yaptıkları bir çalışmada %54 ile erkek oranının daha fazla olduğu görüldü (117). Bauchet ve ark.larının Fransa' da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada da yine aynı şekilde %52,4 ile erkekler daha yüksek orandaydı (118). Çalışmamızdaki olguların %9,2'sinde eşlik eden bir genetik

sendrom bulunmaktaydı. En çok görülen sendrom ise NF1'di. Yapılan diğer çalışmalarda da en sık eşlik eden genetik sendrom NF1 ve ikinci eşlik eden genetik sendrom tuberoskleroz olarak bulundu. Bizim çalışmamızda tuberoskleroz tanılı SSS tümörü olan hastalar merkezimizde tanı almış olsalar da tedavi ve takiplerini yarım bıraktıkları için çalışmaya dahil edilmediler. Çalışmamızda 3 yaş ve altında olan hastaların oranı %14,9, 3 yaşın üzerinde olan olguların oranı %85,1 olarak bulunurken; 2 yaşın altında %10,6, 2-10 yaş arasında %56,7, 10 yaştan büyük %32,6 oranında hasta bulunmaktaydı. Bulgularımız literatür bilgisi ile uyumluluk göstermektedir. Küpeli ve ark.larının çalışmasında 0-2 yaş arası hastaların oranı %8,3, 2-5 yaş arası hastaların oranı %18,3, 5-10 yaş arası hastaların oranı %45,1, 10 yaş ve üzeri olan hastaların oranı %28,3 olarak bulunduğu görüldü (119). Asirvatham ve ark.larının serisinde olgular en sık 11-15 yaşları arasındaydı ve hastaların %85'i, 5 yaş ve üzeriydi. (119). Azizi ve ark.larının (113), Pinho ve ark.larının (114), Rivas-Vivela ve ark.larının (120), Stocco ve ark.larının (115), Santos ve ark.larının (116) ve Rosemberg ve ark.larının (117) yaptıkları farklı ülkelerden farklı çalışmalarda en sık görülen histopatolojik alt tip pilositik astrositomlar, ikinci sıklıkta ise medulloblastomlar yer almaktaydı. Bu durum, çalışmamızla farklılık göstermektedir. Çalışmamızda en sık görülen SSS tümör alt tipi medulloblastom, ikinci sırada ise pilositik astrositom olarak bulundu. Küpeli ve ark.larının yaptığı çalışmada, çalışmamızla benzer olarak en sık medulloblastom görüldü (119). Merkezimizin çocukluk çağı beyin tümörleri cerrahisi için referans merkez olması ve cerrahi sonrasında malign patoloji sonucu olan hastaların birimimize başvurmaları nedeni ile patolojik alt grup dağılımının farklı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda supratentoryal yerleşimli %38,3, infratentoryal yerleşimli %51,8, spinal kord yerleşimli %10,6 tümör bulunmaktadır. Stocco ve ark.larının yaptığı çalışmada tümörlerin %43'ü infratentoryal, %51'i supratentoryal ve %5'i spinal kord yerleşimliydi (115). Santos ve ark.larının yaptığı çalışmada infratentoryal tümörler %39, supratentoryal yerleşimli tümörler %60, spinal kord yerleşimli tümörler ise %4,7 oranında bulunmaktaydı. (116). Asirvatham ve ark.larının serilerinde de infratentoryal yerleşimli tümörlerin oranı %40,6, supratentoryal bölge yerleşimlilerin oranı %53,3 ve spinal kord yerleşimli tümörlerin oranının %6,1 olduğu görüldü (121). Rosemberg ve ark.larının çalışmasında da yine benzer şekilde supratentoryal

tümörler %58,7 oranında çoğunluk göstermekte, infratentoryal tümörler %31,4 ve spinal tümörler %9,9 oranındaydı (117). Bu çalışmalarda, olgularımızdan ve literatürden farklı olarak supratentoryal bölge yerleşimli tümörler ağırlıktadır. Ayrıca çalışmamızda spinal kord yerleşimli tümörlerin oranı diğer çalışmalara bakıldığında daha yüksek bulunmuştur. Küpeli ve ark.larının çalışmasında ise tümörlerin %63,3'ü infratentoryal, %20'si supratentoryal, %3,4'ü spinal yerleşimliydi (119). Elli ve ark.larının Samsun' da yaptıkları bir tek merkez çalışmasında tümörlerin %62,2'si infratentoryal yerleşimliydi (122). Çocukluk çağı SSS tümörlerinin yaklaşık %60'ının infratentoryal bölgeden ve özellikle de posterior fossadan kaynaklandığı bilinmektedir (6). Çalışmamızda en sık yerleşim yeri infratentoryal bölgeydi ve bu durum literatür ile uyumluluk göstermektedir. Tümör yerleşim yerleri dağılımı açısından pek çok çalışma farklılık göstermekte olup bizim çalışmamızda spinal kord tümörlerinin diğerlerine oranla fazla bulunmasının nedeninin yine bu konuda referans merkezi olmamızdan kaynaklandığını düşünüyoruz. Pinho ve ark.larının çalışmasında 1 yaş altı çocuklarda tümörler %62 ile supratentoryal bölge; 1 yaş üzeri çocuklarda %48,9 ile infratentoryal bölge yerleşimi baskınlık göstermekteydi (114). Santos ve ark.larının serisinde 0-3 ve 13-18 yaş gruplarında en sık supratentoryal yerleşim, 4-12 yaş aralığında da iki bölge yerleşimlerinin benzer oranda bulunduğu görüldü (119). Çalışmamızdaki olgularda ise, supratentoryal yerleşim gösteren hastaların %11,1'i 2 yaşın altında, %51,9'u 2-10 yaş arasında, %37'si ise 10 yaş ve üzerindeydi. İnfratentoryal bölge yerleşim gösteren hastaların %14'ü 2 yaşın altında, %60,3'ü 2-10 yaş arasında ve %28,8'i 10 yaş ve üzerindeydi. Spinal kord tümörlü hastalarda ise %13,3'ü 2 yaşın altında, %53,3'ü 2-10 yaş arasında ve %33,3'ü 10 yaş ve üzerindeydi. Bu bulgular, yapılan diğer çalışmalar ile benzer bulundu.

Çalışmamızda pilositik astrositomların %61,5 oranında, medulloblastomların %57,1 oranında, diffüz infiltratif pons gliomları %73,3 oranında, AT/ RT' ler %66,7 oranında, epandimomlar %57,1 oranında ve spinal kord tümörleri %57,1 oranında en sık 2-10 yaş arasında olduğu görüldü. Yüksek dereceli glial tümörlerde ise 10 yaşın üzerindeki olgular %50 oranında çoğunluğu oluşturmaktaydı. Epandimomların %28,6'sı 2 yaş altında görülmekte iken, medulloblastomların %14,3'ü ve yüksek dereceli glial tümörlerin %12,5'i 2 yaşın altındaydı. Rivas-Vilela ve ark.larının çalışmasında astrositomların ilk 1 yaşta hiç görülmediği, 1-4 yaş, 5-9 yaş, 10-14 yaş

ve 15-19 yaştaki dağılımlarının benzer olduğu, epandimomların ilk 1 yaşta ve 1-4 yaşta en sık görüldüğü, embriyonel tümörlerin ise en sık 1-4 yaşta görüldüğü bulundu (119).

Çalışmamızda ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre ortalama 4,4 ay olarak hesaplandı. En erken tanı alma süresi 0,01 ay, en geç tanı alma süresi ise 120 aydı. En erken tanı alan hastamızın ilk şikâyeti nöbet ve bilinç kaybıydı ve öncesinde bilinen herhangi bir şikâyeti yoktu. Azizi ve ark.larının çalışmasında ilk semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre 2 aydı. En sık görülen semptomlar intrakraniyal basınç artışına bağlı görülen semptomlar olan baş ağrısı, bulantı kusma ve baş çevresinde artışı. Batılı ülkelerde yapılan çalışmalarda, ilk semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre 2-3 ay olarak bulunmuş olup bu süre diğer çocukluk çağı kanserlerinin tanı alma süresinden fazlaydı. Bu çalışmada uzun süren semptomlar sonucu tanı almanın prognozu kötü etkilemediği, aksine kısa süren semptom süresi sonucu tanı almanın hızlı büyüyen malign bir tümöre işaret ettiği belirtildi (113). Pinho ve ark.larının çalışmasında düşük dereceli glial tümörlerin ilk semptomdan tanısına geçen sürenin daha uzun olduğu, hızlı büyüyen malign tümörlerin daha kısa bir intervalde tanı aldığı gösterildi (114). Stocco ve ark.larının çalışmasında en sık görülen semptomlar baş ağrısı, kusma, görme bozuklukları, nöbet ve davranış değişiklikleriydi. Baş ağrısı tarifleyen hastaların %74'ünün 6 yaş ve üzerinde olduğu, 2 yaşın altındaki 11 hastadan sadece 1 tanesinin baş ağrısı tarif ettiği görüldü. İlk semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre 1 ay olmakla beraber bu durumun prognoza etkisi gösterilemedi. İlk semptomdan tanıya kadar geçen süre infratentoryal tümörlerde ve küçük yaştaki çocuklarda daha uzundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tümör derecesinin sağkalımla ilgili olabileceği fakat tanıdaki gecikmenin sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirtildi (115). Santos ve ark.larının çalışmasında hastaların ilk semptomdan tanıya kadar geçen süreleri ortalama 6,3 aydı (116). Elli ve ark.larının Samsun' da yaptıkları bir tek merkez çalışmasında en sık görülen semptom kusma ve ikinci en sık görülen semptom baş ağrısıydı (122). Küpeli ve ark.larının çalışmasında hastaların %73,3 ile en sık başvuru şikayeti baş ağrısı olup, bunu %68,3 ile bulantı kusma izlemekteydi (119). Wilne ve ark.larının yapmış olduğu bir meta analizde SSS tümörlü çocukların başvuru semptomları incelenmiş olup en sık görülen belirti %33 oranında baş

ağrısıydı. Bunu %32 oranında bulantı kusma ve %27 oranında yürüme/ denge problemleri izlemekteydi (14). Bizim çalışmamızda da en sık görülen semptom baş ağrısıydı ve bunu yürüme/ denge problemleri ile bulantı kusma izlemiştir. Ayrıca, hastaların ilk semptomdan tanıya kadar geçen sürelerinin sağkalım üzerinde prediktif bir etkisi olmadığı görüldü ($R=0,003$, $p>0,05$). Bu bulgular literatürdeki diğer bulgular ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre supratentoryal tümörlerde 1 ay, infratentoryal tümörlerde 1,4 ay, spinal kord tümörlerinde ise 1,75 ay olarak bulundu. Bu süre supratentoryal yerleşimli tümörlerde daha kısa olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda baş dönmesi semptomu olan hastaların tamamı 120 ay ve üzerindeydi. Baş ağrısı semptomlu yalnızca 1 olguda (%1,8) 0-24 ay arasındaydı. Benzer şekilde yürüme denge sorunu olanların büyük kısmı (%82,4) 24-120 ay arasındaki olgulardan oluşmaktaydı ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi ($p<0,05$). Bu durum çocukluk çağı SSS tümörlerinde semptomların çeşitliliğin yaşa göre değiştiğinin bir göstergesidir. İki yaş altı hastalar baş ağrısı ve baş dönmesi tarifleyemedikleri için daha çok huzursuzluk şikayetiyle bulgu verirler. Semptom tarif edebilen ve yürüyebilen 2 yaş ve üzeri hastalarda baş ağrısı ve yürüme/denge sorunu, baş dönmesi tarifleyebilen 10 yaş ve üzeri hastalarda bu semptomun görülmesinin literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda en çok uygulanan cerrahi tipi total/near total, daha sonra subtotal cerrahiydi ve cerrahi tipine göre olguların son durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermekteydi. Total/near total cerrahi olanların %37,2' sinde sekelli sağkalım görüldü, subtotal cerrahi yapılan ve inoperable olan olguların çoğunluğu ex oldu. İnoperable olan olguların çoğunu diffüz intrinstik pontin gliomlar oluşturduğu için exitus oranının bu nedenle yüksek olduğu düşünüldü. Elli ver ark.larının çalışmasında total/near total cerrahi yapılan hastaların oranı %71,6 bulunmuş olup cerrahi tipi ile exitus arasında anlamlı fark bildirilmedi (122). Küpeli ve ark.larının çalışmasında bu oran %88,3 bildirildi (119). Bauchet ve ark.larının serisinde total ve subtotal cerrahi yapılan hastaların oranı %83,3, sadece biyopsi yapıp rezeke edilemeyen tümörlü hastaların oranının ise %16,7 olduğu görüldü (119).

Çalışmamızda %57 olguda postoperatif rezidü varken %43 olguda yoktu. Postoperatif rezidü varlığı ile olguların son durumları arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Olguların %19,3'ünde nüks görüldü. Ortalama nüks görülme süresi 13,32 ay olarak bulunmuş olup en erken nüks tedavi başlangıcı sonrası 1.ayda, en geç nüks ise tedavi başlangıcı sonrası 60. ayda görüldü. Nüks varlığı ile olguların son durumları arasında da anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Medulloblastom tanılı hastaların %21,4'ünde, yüksek dereceli glial tümörlü hastaların %12,5'inde ve epandimom tanılı hastaların %28,6'sında nüks görüldü. Nüks görülen epandimom tanılı hastaların tamamı (n=2) anaplastik tipteydi.

Çalışmamızda 5 yıllık sağkalım oranı %80 olarak bulundu. En yüksek sağkalım oranları pilositik astrositom ve optik glioma aitti. Literatüre bakıldığında; Rivas-Vilela ve ark.larının yaptığı çok merkezli bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları diğer Avrupa ülkeleriyle karşılaştırılmış olup 5 yıllık sağ kalım oranı (1990-2013) %68 bulunurken Finlandiya' da bu oran %79,5 (2000-2007), Bulgaristan'da aynı yıllar arasında %42,8 bulunduğu görüldü. Amerika' da %74,8, İngiltere'de %71,9 (2000-2008) ve Almanya'da %77 (2005-2014) olarak bulundu (120). Karalexi ve ark.larının yaptığı güney ve doğu Avrupa' daki 14 merkezi içeren bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranları %35-69 olarak bulunmuş olup en yüksek sağ kalım oranı düşük dereceli glial tümörlere aitti (123). Pinho ve ark.larının çalışmasında 5 yıllık sağkalım oranı %78,6 (114), Stocco ve ark.larının çalışmasında %85,9 (115), Küpeli ve ark.larının çalışmadında %86,5 olarak bulunduğu görüldü (119). Sağkalım oranımızın diğer çalışmalara göre yüksek olmasının nedeni, benign ve malign tümörlerin çalışmamıza dahil edilmesi nedeniyle olduğu düşünüldü. Elli ve ark.larının çalışmasına vakaların 5 yıllık sağkalım oranı %41,1 olarak bulunmuş olup bu oran medulloblastomlarda %40,4 idi (122). Çalışmamızda medulloblastomların 5 yıllık sağkalım oranı %71 olarak bulunmuş olup, standart riskli medulloblastomlarda %55, yüksek risklilerde ise sağkalım %27 olarak bulundu.

Histolojik alt tiplere göre son durum analizi yapıldığında pilositik astrositomu olanların hiçbirinde ex olmaması, diffüz intrinsik pontin gliomu olanların tamamında, yüksek dereceli glial tümörü olanların %87,5'inde ve AT/RT' lerin %66,7'sinde ex görülmesi bakımından diğer tümörlerden yüksek bulundu ve bu fark

istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Aynı şekilde, histopatolojik alt tiplere göre bakılan 5 yıllık olaysız ve tam sağkalım oranlarının da birbirlerinden farklılık göstermesi bakımından istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Piloitik astrositom ve optik gliom tanılı hastaların 5 yıllık ortalama sağkalım oranları %100 bulunurken, bu oran yüksek dereceli glial tümörlerde, AT/RT' lerde ve diffüz intrinsik pontin gliomlarda en düşüktü. Diffüz intrinsik pontin gliomlarda median yaşam süresi 11 ay olarak bulundu. Tüm bu bulgular literatür ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızın aksine, Elli ve ark.larının çalışmasında histopatolojik alt tip ile 5 yıllık sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (122). Stocco ve ark.larının İtalya'da yaptığı bir tek merkez çalışmasında tümör derecesinin 5 yıllık sağkalımla ilgili olduğu istatistiksel olarak gösterildi (115) ve bu bulgular çalışmamız ile uyumluydu.

Çalışmamızda olguların %73,3'ünde nörolojik sekel, %22,2'sinde endokrinolojik sekel, %17,8'inde işitme kaybı ve %8,9'unda ise boy kısalığı gözlemlendi. Santos ve ark.larının çalışmasında hastaların %63'üne total/near total cerrahi yapılmış olup tedavi sonunda %12 hastada hafif nörolojik sekel, %10 hastada ağır nörolojik sekel görüldüğü, endokrinopatiler içerisinde de en sık diabetes insipidus geliştiği belirtildi (116). Packer ve ark.larının beyin tümör tedavisi alan çocukların uzun dönem nörolojik sekellerini incelediklerini bir çalışmada hastaların %98' ine cerrahi girişim uygulandığı, %30'una KT verildiği ve %72'si kraniyal RT aldığı görüldü. Hastaların %3'ünde katarakt, %17'sinde çift görme, %1,2'sinde görme kaybı vardı. Hastaların %49'unda koordinasyon problemleri, %26'sında motor hareketlerde problemler gözlemlendi ve %25'inde nöbet geliştiği belirtildi. Bu uzun dönem sorunların 5000 cGy ve üzeri RT alımlarında artmış olduğu bulundu (124). Çalışmamızda, yüksek dereceli glial tümörler, AT/ RT, optik gliom ve spinal kord tümörü olan hastaların tamamında, diğer alt tiplerin de büyük kısmında nörolojik sekel görüldü. Nörolojik sekel ile yapılan cerrahi tipi arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Yapılan diğer çalışmalarda nörolojik sekel oranlarının çalışmamıza göre daha az bildirildiği gözlemlendi. Bu durum spinal kord tümörlerinin çalışmamızda diğerlerine oranda fazla sayıda olması, medulloblastomlu hasta sayısının ilk sırada olması ve nökslü hastalara ek doz RT verilmesinden kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızda RT dozu yüksek olan ve olmayan hastalar arasında boy kısalığı açısından anlamlı bir fark bulundu ($p<0,05$). RT dozu 6000 cGy olan olguların %40'ında boy kısalığı gözlenmişken, daha düşük radyoterapi dozlarını alan olgularda boy kısalığına rastlanmadı. Livesey ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada beyin tümör tedavisi alan çocukların uzun dönem endokrinolojik sekelleri incelenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı klinik ve biyokimyasal büyüme hormonu eksikliği mevcuttu (125). Çalışmamızda ayrıca, endokrinolojik sekel ile histopatolojik alt tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Kraniofarenjiomlu olguların tamamında endokrinolojik sekel vardı. Bu da kraniofarenjiyomun yerleşim yerinden kaynaklanmakta olup bulgumuz literatüre uygundu. Packer ve ark.larının beyin tümör tedavisi alan çocukların uzun dönem nörolojik sekellerini inceledikleri bir çalışmada hastaların %12'sinde işitme kaybı geliştiği görüldü. Medulloblastomlu hastalarda işitme kaybı oranı daha fazlaydı. 5000 cGy ve üzeri RT alımlarında artmış işitme kaybı mevcuttu (124). Çalışmamızda ise KT alımı ve RT dozları ile işitme kaybı görülmesi arasında anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamızda ayrıca, yüksek doz (5400 cGy) RT alan olguların çoğunluğunda exitus görüldüğü, 6000 cGy dozunda RT alan olguların ise %45'inde sekelli sağkalım ve %40'ında exitus gözlemlendiği görüldü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

Çalışmamızda %14,2 olguda metastaz görüldü ve tanı anında yapılan spinal görüntülemeler ve/veya LP incelemelerinde %30 hastada medulla spinaliste metastaz mevcuttu. Medulloblastom tanılı hastaların 1/3'ünde tanı anında yapılan görüntülemelerde kafa içi veya medulla spinaliste leptomeningeal tutulum beklenmektedir (126). Çalışmamızda en sık metastaz yapan tümör alt grupları medulloblastom ve yüksek dereceli glial tümörlerdi. Bu iki tümörün yüksek dereceli ve hızlı büyüyen tümörler olması nedeniyle bulgumuz literatür ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda metastazı olan olguların %73,7'si ex olmuş ve metastazı olan hiçbir olguda tam kür sağlanamadı. Metastazı olan olgularda exitus oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu durum sağkalım ve sekelli sağkalım açısından metastaz varlığının ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Ayrıca yapmış olduğumuz lojistik regresyon analizlerinde metastaz varlığının ex olma durumunu 6,4 kat arttırdığı tespit edildi. Kaplan Meier yaşam

analizi testi yaptığımızda ise ortalama sağkalım süresinin metastazı olanlarda metastazı olmayanlara göre belirgin düştüğü belirlendi.

Hematoloji onkoloji merkezimizde yapmış olduğumuz çalışmamızdaki verileri değerlendirdiğimizde, hastalarımızın özellikleri, erkek hastaların çoğunlukta olması, ilk semptomdan tanı anına kadar geçen süreleri, başvuru semptomlarının yaygınlığı ve hastaların yaşam oranları literatür verileri ile uyumlu bulundu. Tüm dünyada olduğu gibi, merkezimizde de 3 yaşın altındaki çocuklarda, diffüz intrinsik pontin gliomlarda ve AT/RT’de prognozunun kötü olduğu gözlemlendi. Beyin sapsı yerleşimli tümörlere lokalizasyonları nedeni ile biyopsi alınamamış olup tanı radyolojik olarak kondu. Cerrahinin yapılamadığı beyin sapsı gliomlarında güncel tedaviler ile başarı sağlanamamakta ve hastaların büyük çoğunluğu kaybedilmektedir. Çalışmamızda da intrinsik pontin gliomu olan hastaların tamamı kaybedildi.

Sonuç olarak, SSS tümörleri çocukluk çağında yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Bu hastaların takip ve tedavileri 3. basamak merkezlerde, konularında uzmanlaşmış hekimlerce, multidisipliner yaklaşım ile yapılmalıdır. Beyin sapsı gliomları gibi prognozu oldukça kötü olan SSS tümörlerinde hedefe yönelik tedaviler son yıllarda gündeme gelmekte ve yapılan araştırmalar ve teknolojinin de ilerlemesiyle beraber bu tedavilerin prognoza önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda beyin tümörlü erkek hastaların oranı kızlara göre daha fazlaydı. Hastalarımız en sık 2-10 yaş arasında başvurdu. Hastalara en sık NF1 eşlik ediyordu ve bu hastaların hepsi optik gliom tanılıydı. Hastalar bize en sık baş ağrısı ve yürüme/denge sorunu ile başvurdu. İlk semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre 4,4 aydı.
2. Meduloblastom en sık görülen tanıydı ve ikinci en sık tanıyı pilositik astrositomlar oluşturmaktaydı. İnfratentoryal yerleşimli tümörler supratentoryal yerleşime göre daha fazlaydı. En sık metastaz yapan tümör medulloblastomdu.
3. Toplam 4 hastada beyin tümörüne ikincil malignite görüldü.
4. Hastaların %74,4'üne cerrahi tedavi yapıldı ve en fazla oranda total/near total rezeksiyon uygulandı. Toplam 27 hastada nüks saptandı ve bu hastalarda tedavi bitiminden sonra ortalama 13,3 ayda nüks görüldü.
5. Düşük dereceli beyin tümörlerinde tümörün rezeke edilebilirliğine göre yaşam süresi artmaktaydı.
6. Takip edilen hastaların %34,8'i ex oldu. Tüm hastaların 5 yıllık sağ kalımı %65,2 olarak hesaplandı. 5 yıllık sağkalımlar incelendiğinde olguların %28,3'ünde kür sağlandığı, %26,8'inde sekelli sağkalım görüldüğü, %10,1'inin ise remisyonda takipte olduğu gözlemlendi.
7. Diffüz intrinsik pontin gliom tanılı olguların tamamı ex oldu ve bu hastaların median sağkalım süreleri 11 aydı. Tümörlerin histopatolojik alt tiplerinin sağkalım üzerine etkili olduğu görüldü.
8. Olguların %73,3'ünde nörolojik, %22,2'sinde endokrinolojik sekel, %17,8'inde işitme kaybı ve %8,9'unda ise boy kısalığı gözlemlendi.
9. Yüksek doz RT' nin, boy kısalığı riskini arttıran önemli bir faktör olduğu görüldü.
10. Hastalarımızın 5 yıllık sağkalım oranı %80, 10 yıllık sağkalım oranı %71 olarak bulundu.
11. Çoklu değişken analizleriyle görülen bulgulara, sağkalım üzerine en önemli etkinin metastaz olduğu ve metastazın sağkalımı önemli ölçüde azalttığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol.* 2015 Jan;16(suppl_10):x1–36.
2. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). *Cancer.* 2008 Jan 15;112(2):416–32.
3. Kebudi R. Pediatric Oncology in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Mar;34:S12–4.
4. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol.* 2015 Oct;17(suppl 4):iv1–62.
5. Huang T, Mueller S, Rutkowski MJ, Han SJ, Bloch O, Barani IJ, et al. Multidisciplinary Care of Patients with Brain Tumors. *Surg Oncol Clin N Am.* 2013 Apr;22(2):161–78.
6. Derek R. Hanson MPA. Lanzkowsky's Manual Of Pediatric Hematology And Oncology. 6th ed. Fish J, Lipton J LP, editor. Cambridge: Elsevier; 2016. 453–472 p.
7. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer.* 2001 Dec 15;92(12):3155–64.
8. Ostrom QT, Fahmideh MA, Cote DJ, Muskens IS, Schraw JM, Scheurer ME, et al. Risk factors for childhood and adult primary brain tumors. *Neuro Oncol.* 2019 Nov 4;21(11):1357–75.
9. Cushing H. The meningiomas (Dural Endotheliomas): Their Source, And Favoured Seats of Origin. *Brain.* 1922;45(2):282–316.
10. Choi NW, Schuman LM, Gullen WH. Epidemiology of Primary Central Nervous System Neoplasms. *Am J Epidemiol.* 1970 May;91(5):467–85.
11. Amirian ES, Zhou R, Wensch MR, Olson SH, Scheurer ME, Il'yasova D, et al. Approaching a Scientific Consensus on the Association between Allergies and Glioma Risk: A Report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Feb 4;25(2):282–90.
12. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun 9;131(6):803–20.
13. Allen JC, Siffert J, Hukin J. Clinical Manifestations of Childhood Ependymoma: A Multitude of Syndromes. *Pediatr Neurosurg.* 1998;28(1):49–55.

14. 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 Aug;8(8):685–95.
15. Joann L. Ater JFKJ. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Zaky W, Ater J KS, editor. Philadelphia: Elseiver; 2016. 2453–2460 p.
16. Wilne SH. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child.* 2006 Jun 1;91(6):502–6.
17. Fleming AJ, Chi SN. Brain Tumors in Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2012 Apr;42(4):80–103.
18. Fleischman A. Diencephalic Syndrome: A Cause of Failure to Thrive and a Model of Partial Growth Hormone Resistance. *Pediatrics.* 2005 Jun 1;115(6):e742–8.
19. Plaza MJ, Borja MJ, Altman N, Saigal G. Conventional and Advanced MRI Features of Pediatric Intracranial Tumors: Posterior Fossa and Suprasellar Tumors. *Am J Roentgenol.* 2013 May;200(5):1115–24.
20. 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 Jul 1;95(7):534–9.
21. Matthews PM, Wylezinska M, Cadoux-Hudson T. Novel Approaches to Imaging Brain Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2001 Aug;15(4):609–30.
22. Wilne S, Walker D. Spine and spinal cord tumours in children: a diagnostic and therapeutic challenge to healthcare systems. *Arch Dis Child - Educ Pract.* 2010 Apr 1;95(2):47–54.
23. Wilson RE, Oleszek JL, Clayton GH. Pediatric Spinal Cord Tumors and Masses. *J Spinal Cord Med.* 2007 Jan 2;30(sup1):S15–20.
24. Faerber EN, Roman N V. Central nervous system tumors of childhood. *Radiol Clin North Am.* 1997 Nov;35(6):1301–28.
25. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol.* 2015 Jun 12;129(6):867–73.
26. Jenkins RB, Blair H, Ballman K V., Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) Mediates the Combined Deletions of 1p and 19q and Predicts a Better Prognosis of Patients with Oligodendroglioma. *Cancer Res.* 2006 Oct 15;66(20):9852–61.
27. Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol.* 2018 Apr 1;135(4):639–42.

28. KOMORI T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017;57(7):301–11.
29. Jones DTW, Kocalkowski S, Liu L, Pearson DM, Bäcklund LM, Ichimura K, et al. Tandem Duplication Producing a Novel Oncogenic BRAF Fusion Gene Defines the Majority of Pilocytic Astrocytomas. *Cancer Res*. 2008 Nov 1;68(21):8673–7.
30. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, Herold-Mende C, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol*. 2011 Mar 29;121(3):397–405.
31. Chi AS, Batchelor TT, Yang D, Dias-Santagata D, Borger DR, Ellisen LW, et al. BRAF V600E Mutation Identifies a Subset of Low-Grade Diffusely Infiltrating Gliomas in Adults. *J Clin Oncol*. 2013 May 10;31(14):e233–6.
32. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, et al. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol*. 2017 Sep 1;35(25):2934–41.
33. von Deimling A, Ono T, Shirahata M, Louis D. Grading of Diffuse Astrocytic Gliomas: A Review of Studies Before and After the Advent of IDH Testing. *Semin Neurol*. 2018 Feb 16;38(01):019–23.
34. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, Schramm J, Schnell O, Seidel C, et al. Molecular Markers in Low-Grade Gliomas: Predictive or Prognostic? *Clin Cancer Res*. 2011 Jul 1;17(13):4588–99.
35. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007 Jul 12;114(2):97–109.
36. Krouwer HGJ, Davis RL, Silver P, Prados M. Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal. *J Neurosurg*. 1991 Mar;74(3):399–406.
37. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *N Engl J Med*. 2009 Feb 19;360(8):765–73.
38. Bale TA, Jordan JT, Rapalino O, Ramamurthy N, Jessop N, DeWitt JC, et al. Financially effective test algorithm to identify an aggressive, EGFR-amplified variant of IDH-wildtype, lower-grade diffuse glioma. *Neuro Oncol*. 2019 May 6;21(5):596–605.
39. Schneider JH, Raffel C, McComb JG. Benign Cerebellar Astrocytomas of Childhood. *Neurosurgery*. 1992 Jan 1;30(1):58–63.

40. Horbinski C, Hamilton RL, Nikiforov Y, Pollack IF. Association of molecular alterations, including BRAF, with biology and outcome in pilocytic astrocytomas. *Acta Neuropathol*. 2010 May 1;119(5):641–9.
41. Hayostek CJ, Shaw EG, Scheithauer B, O’Fallon JR, Weiland TL, Schomberg PJ, et al. Astrocytomas of the cerebellum: A comparative clinicopathologic study of pilocytic and diffuse astrocytomas. *Cancer*. 1993 Aug 1;72(3):856–69.
42. Forsyth PA, Shaw EG, Scheithauer BW, O’Fallon JR, Layton DD, Katzmann JA. Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic, and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer*. 1993 Aug 15;72(4):1335–42.
43. Migliorini D, Aguiar D, Vargas M-I, Lobrinus A, Dietrich P-Y. BRAF/MEK double blockade in refractory anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma. *Neurology*. 2017 Mar 28;88(13):1291–3.
44. Chang SM. Patterns of Care for Adults With Newly Diagnosed Malignant Glioma. *JAMA*. 2005 Feb 2;293(5):557.
45. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol*. 2012 Nov 1;14(11):1316–24.
46. Scott JN, Brasher PMA, Sevcik RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):947–9.
47. Coluccia D, Figuereido C, Isik S, Smith C, Rutka JT. Medulloblastoma: Tumor Biology and Relevance to Treatment and Prognosis Paradigm. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 May 28;16(5):43.
48. 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 Nov 1;14(suppl 5):v1–49.
49. Gilbertson RJ, Ellison DW. The Origins of Medulloblastoma Subtypes. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2008 Feb;3(1):341–65.
50. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas. *Cancer*. 2002 Jan 15;94(2):552–60.
51. Evans G, Burnell L, Campbell R, Gattamaneni HR, Birch J. Congenital anomalies and genetic syndromes in 173 cases of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(6):433–4.
52. Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma—translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 Dec 28;11(12):714–22.

53. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, Bhaskar SS, O'Sullivan J, Anderson B, et al. Germline Mutations in SUFU Cause Gorlin Syndrome–Associated Childhood Medulloblastoma and Redefine the Risk Associated With PTCH1 Mutations. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 20;32(36):4155–61.
54. Rausch T, Jones DTW, Zapatka M, Stütz AM, Zichner T, Weischenfeldt J, et al. Genome Sequencing of Pediatric Medulloblastoma Links Catastrophic DNA Rearrangements with TP53 Mutations. *Cell*. 2012 Jan;148(1–2):59–71.
55. Shih DJH, Northcott PA, Remke M, Korshunov A, Ramaswamy V, Kool M, et al. Cytogenetic Prognostication Within Medulloblastoma Subgroups. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 20;32(9):886–96.
56. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol*. 2012 Apr 23;123(4):473–84.
57. Skowron P, Ramaswamy V, Taylor MD. Genetic and molecular alterations across medulloblastoma subgroups. *J Mol Med*. 2015 Oct 9;93(10):1075–84.
58. Ohli J, Neumann JE, Grammel D, Schüller U. Localization of SHH medulloblastoma in mice depends on the age at its initiation. *Acta Neuropathol*. 2015 Aug 20;130(2):307–9.
59. Ataseven E, Olgun N. Under the lights of new developments: Molecular classification of medulloblastoma. *J Tepecik Educ Res Hosp*. 2019;29(2):107-113
60. Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An Operative Staging System and a Megavoltage Radiotherapeutic Technic for Cerebellar Medulloblastomas. *Radiology*. 1969 Dec;93(6):1351–9.
61. Yang M, Chen X, Wang N, Zhu K, Hu Y-Z, Zhao Y, et al. Primary atypical teratoid/rhabdoid tumor of central nervous system in children: a clinicopathological analysis and review of literature in China. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(5):2411–20.
62. Nesvick CL, Nageswara Rao AA, Raghunathan A, Biegel JA, Daniels DJ. Case-based review: atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Neuro-Oncology Pract*. 2019 May 7;6(3):163–78.
63. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg*. 1996 Jul;85(1):56–65.
64. Arslanoglu A, Aygun N, Tekhtani D, Aronson L, Cohen K, Burger PC, et al. Imaging findings of CNS atypical teratoid/rhabdoid tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Mar;25(3):476–80.
65. 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 Sep 1;118(17):4212–9.

66. Reddy AT, Strother DR, Judkins AR, Burger PC, Pollack IF, Krailo MD, et al. Efficacy of High-Dose Chemotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiation for Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Trial ACNS0333. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 10;38(11):1175–85.
67. Monje M, Mitra SS, Freret ME, Raveh TB, Kim J, Masek M, et al. Hedgehog-responsive candidate cell of origin for diffuse intrinsic pontine glioma. *Proc Natl Acad Sci*. 2011 Mar 15;108(11):4453–8.
68. Pollack IF, Hoffman HJ, Humphreys RP, Becker L. The long-term outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brain-stem gliomas. *J Neurosurg*. 1993 Jun;78(6):859–63.
69. Albright L. Diffuse Brainstem Tumors: When is a Biopsy Necessary? *Pediatr Neurosurg*. 1996;24(5):252–5.
70. Guillamo J-S. Brainstem gliomas in adults: prognostic factors and classification. *Brain*. 2001 Dec 1;124(12):2528–39.
71. Singh S, Bhutani R, Jalali R. Leptomeninges as a site of relapse in locally controlled, diffuse pontine glioma with review of literature. *Child's Nerv Syst*. 2006 Dec 1;23(1):117–21.
72. Karremann M, Gielen GH, Hoffmann M, Wiese M, Colditz N, Warmuth-Metz M, et al. Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro Oncol*. 2018 Jan 10;20(1):123–31.
73. Meyronet D, Esteban-Mader M, Bonnet C, Joly M-O, Uro-Coste E, Amiel-Benouaich A, et al. Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults. *Neuro Oncol*. 2017 Aug;19(8):1127–34.
74. Picca A, Berzero G, Bielle F, Touat M, Savatovsky J, Polivka M, et al. FGFR1 actionable mutations, molecular specificities, and outcome of adult midline gliomas. *Neurology*. 2018 Jun 5;90(23):e2086–94.
75. Panditharatna E, Kilburn LB, Aboian MS, Kambhampati M, Gordish-Dressman H, Magge SN, et al. Clinically Relevant and Minimally Invasive Tumor Surveillance of Pediatric Diffuse Midline Gliomas Using Patient-Derived Liquid Biopsy. *Clin Cancer Res*. 2018 Dec 1;24(23):5850–9.
76. Fried I, Tabori U, Tihan T, Reginald A, Bouffet E. Optic pathway gliomas: a review. *CNS Oncol*. 2013 Mar;2(2):143–59.
77. Jahraus CD, Tarbell NJ. Optic pathway gliomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2006 May 1;46(5):586–96.
78. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics*. 2009 Jan 1;123(1):124–33.

79. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: A longitudinal study. *J Pediatr*. 1994 Jul;125(1):63–6.
80. Listernick R, Ferner RE, Piersall L, Sharif S, Gutmann DH, Charrow J. Late-onset optic pathway tumors in children with neurofibromatosis 1. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1944–6.
81. Alvord EC, Lofton S. Gliomas of the optic nerve or chiasm. *J Neurosurg*. 1988 Jan;68(1):85–98.
82. Suharwardy J, Elston J. The clinical presentation of children with tumours affecting the anterior visual pathways. *Eye*. 1997 Nov;11(6):838–44.
83. Grill J, Laithier V, Rodriguez D, Raquin M-A, Pierre-Kahn A, Kalifa C. When do children with optic pathway tumours need treatment? An oncological perspective in 106 patients treated in a single centre. *Eur J Pediatr*. 2000 Aug 9;159(9):692–6.
84. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007 Mar;61(3):189–98.
85. Fletcher WA, Imes RK, Hoyt WF. Chiasmal gliomas: appearance and long-term changes demonstrated by computerized tomography. *J Neurosurg*. 1986 Aug;65(2):154–9.
86. Wan MJ, Ullrich NJ, Manley PE, Kieran MW, Goumnerova LC, Heidary G. Long-term visual outcomes of optic pathway gliomas in pediatric patients without neurofibromatosis type 1. *J Neurooncol*. 2016 Aug 16;129(1):173–8.
87. Petito CK, DeGirolami U, Earle KM. Craniopharyngiomas: a clinical and pathological review. *Cancer*. 1976 Apr;37(4):1944–52.
88. Garrè ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2007 Aug;19(4):471–9.
89. Laws ER. Transsphenoidal microsurgery in the management of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 1980 May;52(5):661–6.
90. Brastianos PK, Taylor-Weiner A, Manley PE, Jones RT, Dias-Santagata D, Thorner AR, et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas. *Nat Genet*. 2014 Feb 12;46(2):161–5.
91. Crotty TB, Scheithauer BW, Young WF, Davis DH, Shaw EG, Miller GM, et al. Papillary craniopharyngioma: a clinicopathological study of 48 cases. *J Neurosurg*. 1995 Aug;83(2):206–14.
92. Duff JM, Meyer FB, Ilstrup DM, Laws ER, Schleck CD, Scheithauer BW. Long-term Outcomes for Surgically Resected Craniopharyngiomas. *Neurosurgery*. 2000 Feb 1;46(2):291–305.

93. Khan RB, Merchant TE, Boop FA, Sanford RA, Ledet D, Onar-Thomas A, et al. Headaches in Children With Craniopharyngioma. *J Child Neurol*. 2013 Dec 8;28(12):1622–5.
94. Juratli TA, Jones PS, Wang N, Subramanian M, Aylwin SJB, Odia Y, et al. Targeted treatment of papillary craniopharyngiomas harboring BRAF V600E mutations. *Cancer*. 2019 Sep 17;125(17):2910–4.
95. Echevarría ME, Fangusaro J, Goldman S. Pediatric Central Nervous System Germ Cell Tumors: A Review. *Oncologist*. 2008 Jun;13(6):690–9.
96. Gittleman H, Cioffi G, Vecchione-Koval T, Ostrom QT, Kruchko C, Osorio DS, et al. Descriptive epidemiology of germ cell tumors of the central nervous system diagnosed in the United States from 2006 to 2015. *J Neurooncol*. 2019 Jun 25;143(2):251–60.
97. Pomarede R, Czernichow P, Finidori J, Pfister A, Roger M, Kalifa C, et al. Endocrine aspects and tumoral markers in intracranial germinoma: An attempt to delineate the diagnostic procedure in 14 patients. *J Pediatr*. 1982 Sep;101(3):374–8.
98. Packer RJ, Cohen BH, Cooney K, Coney K. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist*. 2000;5(4):312–20.
99. Blaney SM, Hass-Kogan D, Poussaint TY et al. Gliomas, ependymomas, and other nonembryonal tumors of the central nervous system. In: Pizzo P PD, editor. Lippincott Williams & Wilkins. 6th ed. Philadelphia; 2011. p. 717.
100. Hall WA, Truwit CL. 1.5 T: spectroscopy-supported brain biopsy. *Neurosurg Clin N Am*. 2005 Jan;16(1):165–72.
101. Yamaguchi F, Takahashi H, Teramoto A. Intra-operative detection of motor pathways using a simple electrode provides safe brain tumor surgery. *J Clin Neurosci*. 2007 Nov;14(11):1106–10.
102. Plimpton SR, Stence N, Hemenway M, Hankinson TC, Foreman N, Liu AK. Cerebral Radiation Necrosis in Pediatric Patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015 Jan 2;32(1):78–83.
103. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol*. 2018 Oct 1;20(suppl_4):iv1–86.
104. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol*. 2014 Oct 1;16(suppl 4):iv1–63.
105. Morris EB, Gajjar A, Okuma JO, Yasui Y, Wallace D, Kun LE, et al. Survival and Late Mortality in Long-Term Survivors of Pediatric CNS Tumors. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1532–8.

106. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Huang S, Ness KK, Leisenring W, et al. Long-Term Outcomes Among Adult Survivors of Childhood Central Nervous System Malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2009 Jul;101(13):946–58.
107. Gerber NU, Zehnder D, Zuzak TJ, Poretti A, Boltshauser E, Grotzer MA. Outcome in children with brain tumours diagnosed in the first year of life: long-term complications and quality of life. *Arch Dis Child.* 2008 Jul 1;93(7):582–9.
108. Fouladi M, Gilger E, Kocak M, Wallace D, Buchanan G, Reeves C, et al. Intellectual and Functional Outcome of Children 3 Years Old or Younger Who Have CNS Malignancies. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):7152–60.
109. Tsui K, Gajjar A, Li C, Srivastava D, Broniscer A, Wetmore C, et al. Subsequent neoplasms in survivors of childhood central nervous system tumors: risk after modern multimodal therapy. *Neuro Oncol.* 2015 Mar;17(3):448–56.
110. Ris MD, Beebe DW, Armstrong FD, Fontanesi J, Holmes E, Sanford RA, et al. Cognitive and Adaptive Outcome in Extracerebellar Low-Grade Brain Tumors in Children: A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 10;26(29):4765–70.
111. Vern-Gross TZ, Bradley JA, Rotondo RL, Indelicato DJ. Fertility in childhood cancer survivors following cranial irradiation for primary central nervous system and skull base tumors. *Radiother Oncol.* 2015 Nov;117(2):195–205.
112. Baldwin RT, Preston-Martin S. Epidemiology of brain tumors in childhood—a review. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Sep;199(2):118–31.
113. Azizi AA, Heßler K, Leiss U, Grylli C, Chocholous M, Peyrl A, et al. From Symptom to Diagnosis—The Prediagnostic Symptomatic Interval of Pediatric Central Nervous System Tumors in Austria. *Pediatr Neurol.* 2017 Nov;76:27–36.
114. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, Cappellano AM, Masruha MR, Cavaleiro S, et al. Pediatric Central Nervous System Tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011 Dec;33(8):605–9.
115. Stocco C, Pilotto C, Passone E, Nocerino A, Tosolini R, Pusiol A, et al. Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience. *Child’s Nerv Syst.* 2017 Dec 14;33(12):2109–16.
116. Santos MM, Faria CC, Miguéns J. Pediatric central nervous system tumors: review of a single Portuguese institution. *Child’s Nerv Syst.* 2016 Jul 23;32(7):1227–36.
117. 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. *Child’s Nerv Syst.* 2005 Nov 26;21(11):940–4.

118. Bauchet L, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Fabbro-Peray P, Palenzuela G, Figarella-Branger D, et al. Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors. *J Neurooncol.* 2009 Mar 20;92(1):87–98.
119. Yağcı-küpeli B, Ökten Aİ, Gezercan Y, Uluç Ş, Menteş S. Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörleri: 60 olgunun retrospektif analizi. *Cukurova Med J.* 2018 Dec 31;43(4):931–5.
120. Rivas-Vilela S, Rubió-Casadevall J, Fàbrega-Ribas A, Joly-Torta C, Vilardell L, Marcos-Gragera R. Incidence and survival of central nervous system tumors in childhood and adolescence in Girona (Spain) 1990–2013: national and international comparisons. *Clin Transl Oncol.* 2019 Sep 2;21(9):1177–85.
121. Asirvatham JR, Deepti AN, Chyne R, Prasad MSN, Chacko AG, Rajshekhar V, et al. Pediatric tumors of the central nervous system: a retrospective study of 1,043 cases from a tertiary care center in South India. *Child's Nerv Syst.* 2011 Aug 23;27(8):1257–63.
122. Elli M, Dağdemir A, Özkal A, Dağçınar A, Acar S, Pınarlı F GB. Çocukluk Çağı Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Derg.* 2008;25(4):125–130.
123. Karalexi MA, Papathoma P, Thomopoulos TP, Ryzhov A, Zborovskaya A, Dimitrova N, et al. Childhood central nervous system tumour mortality and survival in Southern and Eastern Europe (1983–2014): Gaps persist across 14 cancer registries. *Eur J Cancer.* 2015 Nov;51(17):2665–77.
124. Packer RJ, Gurney JG, Punyko JA, Donaldson SS, Inskip PD, Stovall M, et al. Long-Term Neurologic and Neurosensory Sequelae in Adult Survivors of a Childhood Brain Tumor: Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 1;21(17):3255–61.
125. Livesey E, Hindmarsh P, Brook C, Whitton A, Bloom H, Tobias J, et al. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. *Br J Cancer [Internet].* 1990 Apr;61(4):622–5.
126. Scheinmann K BE. *Pediatric Neuro-oncology.* New York: Springer; 2015. 129–130 p.

EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onam Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik Hematoloji Onkoloji Merkezinde İzlenen Çocukluk Çağı Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-089

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dışkapı/Altındağ - ANKARA
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Derya ÖZYÖRÜK				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Onkoloji Uzmanı				
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM				
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
DESTEKLEYİCİ					
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1		☐		
	FAZ 2		☐		
	FAZ 3		☐		
	FAZ 4		☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
	İlaç dışı klinik araştırma		☒		
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik Hematoloji Onkoloji Merkezinde İzlenen Çocukluk Çağı Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-089

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dışkapı/Altındağ - ANKARA
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Derya ÖZYÖRÜK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Onkoloji Uzmanı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
	Diğer ise belirtiniz				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pediyatrik Hematoloji Onkoloji Merkezinde İzlenen Çocukluk Çağı Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2019-089

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Uzm. Dr. Mine YENİCE	Halk Sağlığı Uzmanı	Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Av. Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hasta. Hem. Onk. EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı soyadı: Aslı GENÇ

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Bekar

E-posta adresi:

Telefon:

Yabancı dil bilgisi: İngilizce

II-Eğitimi

- 1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi 2019-halen
- 2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM 2017-2019
- 3) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi 2010-2016
- 4) Ankara Atatürk Anadolu Lisesi 2006-2010
- 5) TED Ankara Koleji Vakfı Özel İlköğretim Okulu 2000-2006

III-Mesleki Deneyim

- 1) Konya İlgın Dr. Vefa Tanır Devlet Hastanesi (2016-2017) (Pratisyen Hekim)
- 2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM (2017-2019) (Uzmanlık Eğitimi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)
- 3) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi (2019-halen) (Uzmanlık Eğitimi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)

VI- Katıldığı Program ve Etkinlikler

- 1) NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Eğitimi, Mayıs 2019, Ankara
- 2) ÇİYAD (Çocuk İleri Yaşam Desteği) Eğitimi, Şubat 2021, Ankara