



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ: 2008-2020
YILLARI ARASINDAKİ HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.MEHMET KAZAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2023



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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ: 2008-2020
YILLARI ARASINDAKİ HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.MEHMET KAZAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR

SAMSUN - 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında büyük desteğini gördüğüm, gerek bilimsel anlamda gerekse diğer konularda çok şey öğrendiğim, eğitimimde emeği geçen, başta tez çalışmamda hiçbir desteğini benden esirgemeyen, sürekli destekte bulunan değerli ve çok sevdiğim beraber çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum hocam Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR olmak üzere tüm hocalarıma, her zaman yanımda olan hayat arkadaşım, canım eşim Fidan KAZAN'a, istatistiksel analizlerin yapılmasında emeği geçen değerli arkadaşım Ahmet TOY'a, çalışmaktan çok mutlu olduğum başta tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Burak DEMİRCİOĞLU, Alev Cansu CERTEL, Tural MAMMADALİYEV, Ömer Gökhan ÇELİK ve Ahmet Farid NAZARİ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tüm bilgi birikim ve tecrübelerini paylaşma konusunda cömert davranan kıdemlim Bahar ATAŞ'a değerli arkadaşlarım Uğur HATİPOĞLU'na, Orhan GÜRBÜZ'e, İbrahim Halil AKTAN'a ve Şahin HENTEŞ'e, tüm hastane çalışanlarına, personellerimize, yıllarca emeklerini esirgemeyen önce hekim sonra uzman hekim olmamda maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan başta abim Medeni KAZAN, ablam Büşra, bugünlere gelmemde çok desteği ve emeği olan anne babama ve çok sevdiğim ve kaybından büyük üzüntü duyduğum dayım Yahya BAYAT'a, abim bildiğim ve her türlü desteğini esirgemeyen Said BİREL'e sonsuz teşekkürler...

BEYAN

“Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörleri:2008-2020 yılları arasında hastanemizde takip edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarına ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Mehmet KAZAN

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda çocuk hematoloji-onkoloji merkezimize başvuran ve MSS tümörü tanısı almış hastaların değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal ve metod: Bu çalışmada 2008-2020 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniği'nde MSS tümörü tanısıyla takip ve tedavi edilen 152 hasta dahil edildi. Hastaların retrospektif olarak dosyaları tarandı, demografik verileri, başvuru şikayetleri, semptom-tanı süresi, tanı şekli, tümör yerleşim yeri, metastaz varlığı, tedavi yöntemleri, nüks oluşumu, sekel ve sağkalım durumları analiz edildi.

Bulgular: Değerlendirilen 152 hastanın %55'i erkek, %45'i kızdı. Ortalama tanı yaşı 7,6'ydı. En sık başvuru şikayetleri baş ağrısı %42,8, bulantı-kusma %38,2 ve %23 ile yürüme-denge bozukluğuydu. Ortalama tanı süresi 4,1 aydı. Yerleşim yeri en sık %56,5 ile infratentorial bölgeydi. Medulloblastom %26,3'le en sık görülen alt tanı tipi idi. Hastalara en sık eşlik eden sendrom NF-1 olup çoğunda optik gliom mevcuttu. Metastaz oranı %7,2'ydi, en sık metastaz medulla spinalise oluşmuştu, en sık metastaz yapan tümör anaplastik ependimomdu. Hastalarımızda cerrahi oranı %82,2 iken %80,8 ile en sık uygulanan cerrahi yöntem total/totale yakın rezeksiyondur. Kemoterapi %72,4, radyoterapi %57,2 oranında uygulanmıştı. En sık uygulanan tedavi şeklini %45,4 ile cerrahi kemoterapi radyoterapi kombinasyonu oluşturmaktaydı. Nüks oranı %23,7 iken nüks oranının en fazla olduğu tümörler %61 ile anaplastik ependimom ve %40 ile yüksek grade tümörler olup medulloblastomda bu oran %15'ti. Tüm vakaların %36,2'si ex olmuş, %36,2'de sekelli sağkalım, %27,6'da sekelsiz sağkalım mevcuttu. Hastalarımızda 3, 5 ve 10 yıllık sağkalımlar sırasıyla %57,1, %55,1, %44,3 iken medulloblastomda ise bu oranlar %75,6, %71,4, %44,3'tü.

Sonuç: Çalışmamızda en sık görülen tümör tipi medulloblastom, en sık yerleşim yeri infratentorial bölgeydi. Sağkalım üzerine metastaz, tümör grade, nüks durumunun etkili olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Merkezi sinir sistemi tümörleri, Çocukluk çağı beyin tümörleri.

SUMMARY

Purpose: Aiming to evaluate patients with CNS tumors who were admitted at pediatric hematology oncology center.

Material and method: In this study, we analyzed 152 patients who was treated in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine- Pediatric Hematology-Oncology clinic between 2008-2020. Demographic data, presentatiton, symptom-diagnosis time, diagnostic modality, site of tumor, presence of metastasis, treatment modalities, relapse rates, sequelae and survival status were investigated.

Findings: Totally 152 patients evaluated. The mean age at diagnosis was 7.6 years. The most common presenting complaints were headache 42.8%. The mean duration of diagnosis 4.1 months. The most common site of localization was the infratentorial region. Medulloblastoma was the most common subdiagnosis type. The most common accompanying syndrome was NF-1 and most of the patients had optic glioma. Metastasis rate was 7.2%, the most common metastasis was to the medulla spinalis. Surgery rate was 82.2% and most common surgical method was total/near-total resection with 80.8%. Chemotherapy administered in 72.4%. The most common treatment modality was surgical-chemotherapy-radiotherapy combination, the tumors with the highest recurrence rate were anaplastic ependymoma with 61% and high grade tumors with 40%, and this rate was 15% in medulloblastoma. Of all cases, 36.2% of patients died, 36.2% had sequential survival and 27.6% had sequelae-free survival. The 3, 5, and 10 year survival rates in our patients were 57.1%, 55.1%, and 44.3%, respectively, while these rates were 75.6%, 71.4%, and 44.3% in medulloblastoma.

Result: In our study, the most common tumor type was medulloblastoma and the most common location was ifratentorial region. Metastasis, tumor grade and recurrence status were found to be effective on survival.

Key words: Central nervous system tumors, Childhood brain tumors,

KISALTMALAR

BH	:Büyüme Hormonu
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
C	: Cerrahi
cGy	: Santigray
CMMRD	:Yapısal Uyumsuz Onarım Defekti
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
EZHİP	: EZH İnhibitör Proteini
FDA	:Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FGFR	: Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü
FISH	: Floresan İn Situ Hibridizasyon
GCV	: Gansiklovir
GCV-P	: GCV-Monofosfat
HSV-1	:Herpes Simplex Virüs Tip 1
HSV-Tk	:HSV-Timidin Kinaz
ICCC	: Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflandırması
IDH	: İzositrat Dehidrojenaz
IFN	: İnterferon
KT	: Kemoterapi
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MİBİ	:Teknesyum 99m-Sestamibi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	:Manyetik Rezonans Spektoskopi
MSS	: Merkezi Sinir sistemi
NF-1	: Nörofibromatozis Tip 1
NK	: Doğal Öldürücü
NOS	: Başka Türlü Tanımlanamayan
OD	: Otozomal Dominant
PDGFRA	: Trombosit Türevli Büyüme Faktörü Reseptörü Alfa

PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PitNET	: Hipofiz Nöroendokrin Tümörü
RT	: Radyasyon Tedavisi
RTK	: Reseptör Tirozinkinaz
SHH	: Sonik Kirpi
TERT	: Telomeraz Ters Transkriptaz
Tc	:Teknesyum
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YND	: Yeni Nesil Dizileme



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
BEYAN.....	II
ÖZET.....	III
SUMMARY	IV
KISALTMALAR	V
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Epidemiyoloji	2
2.2 Sınıflandırma	3
2.2.1.Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması	4
2.2.2. Tümör Tipine Göre Sınıflandırma	9
2.3. Etyoloji	11
2.4.Klinik ve Fizik Muayene Bulguları.....	13
2.4.1. Baş ağrısı:	15
2.4.2. Bulantı-Kusma:.....	16
2.4.3. Mental durum bozukluğu:.....	16
2.4.4. Dengesizlik-yürüyüş bozuklukları	16
2.4.5. Nöbet:.....	17
2.4.6. Kranial sinir paralizileri:.....	17
2.4.7. Makrosefali:	17
2.4.8. Görme bozukluğu:	17
2.4.9. Tortikollis.....	17
2.4.10. Papil Ödem	18
2.4.11. Endokrinopatiler	18
2.5. Tanı.....	18
2.5.1. Radyolojik tanı; Modalite seçimi ve Görüntüleme Yöntemleri.....	19
2.5.2. Histopatolojik tanı:	22
2.6. Tedavi.....	28

2.6.1. Cerrahi	29
2.6.2. Radyoterapi	29
2.6.3. Kemoterapi.....	31
2.6.4. Onkolitik İmmünoyoterapi;	32
2.7. Prognoz.....	33
2.8 Sık Görülen MSS Tümörleri	34
2.8.1 Gliomlar	34
2.8.2. Embriyonel Tümörler	38
2.8.3.Ependimal Tümörler	42
2.8.4. Kraniofarenjomlar	44
3.GEREÇ VE YÖNTEM	47
4. BULGULAR	49
4.1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi	49
4.1.1. Cinsiyet	49
4.1.2. Hastaların yaşadığı şehirler	49
4.1.3. Tanı yaşı ve yaş grupları	50
4.1.4. Eşlik eden hastalıklar ve sekonder malignite	52
4.1.5. Başvuru şikayetleri	52
4.1.6. Semptom-tanı süresi	54
4.2. MSS Tümörlerinin Tanı ve Özellikleri	54
4.2.1. Tümör tanısı	54
4.2.2. Tümör yerleşim yeri	56
4.2.3. Metastaz varlığı, yeri, metastaz süresi	57
4.3. Uygulanan Tedaviler ve Nüks Oranları	58
4.3.1. Cerrahi tedavi	58
4.3.2. Kemoterapi	59
4.3.3. Radyoterapi	59
4.3.4. Nüks gelişimi	59
4.3.5. Yan etki ve sekeller	60
4.4. Sağkalım Analizleri	62
4.4.1. Genel sağkalım:	65
4.4.2. 3 yıllık sağkalım:	67

4.4.3. 5 yıllık sağkalım:.....	69
4.4.4. 10 yıllık sağkalım.....	71
5. TARTIŞMA	75
7.KAYNAKLAR	85
8. EKLER.....	98
Ekler: 1. Etik Kurul Raporu	98
Ekler: 2. Çalışmanın Benzerlik Raporu.....	99



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen maligniteler	2
Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü 2021 MSS Tümör sınıflaması	4
Tablo 3. Çocukluk çağı MSS Tümörleri ile ilişkili Sendromlar	12
Tablo 4. Yaşa göre çocukluk çağı MSS tümörleri semptom ve bulguları	13
Tablo 5. Tümör konumuna göre çocukluk çağı MSS tümörlerinin belirti ve semptomları.....	14
Tablo 6. Beyin tümörü şüphesinde semptomlara göre görüntüleme.....	19
Tablo 7. Gliomlarda görülen genetik mutasyon alfabetik sıralı tablosu	23
Tablo 8. Embriyonal MSS tümörlerinde görülen alfabetik sırayla genetik anormallikler	25
Tablo 9. Diğer MSS tümörlerde görülen genetik anormallikler, alfabetik sıraya	27
Tablo 10. Yetişkin tipi ve pediatrik tip yaygın gliomaların DSÖ sınıflandırması	35
Tablo 11. Moleküler alt gruplar arasında medulloblastoma genetik yatkınlık spektrumu.....	39
Tablo 12. Medulloblastom evrelemesi için değiştirilmiş Chang sistemi	41
Tablo 13. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) medulloblastom sınıflandırması	42
Tablo 14. Hastaların yaşadıkları illere göre dağılımları	49
Tablo 15. Hastaların yaş ortalama değerleri.....	50
Tablo 16. Hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları	50
Tablo 17. Tanıların yaş gruplarına göre dağılımı.....	51
Tablo 18. Medulloblastomların risk gruplarına göre dağılımı	52
Tablo 19. Eşlik eden genetik/ailesel sendromlar	52
Tablo 20. Vaka başvuru şikayetleri	53
Tablo 21. Başvuru şikayetlerinin yaş gruplarına göre dağılımı	53
Tablo 22. Hastaların ortalama semptom başlangıç- tanı süreleri	54
Tablo 23. Histopatolojik alt tiplere göre tanı dağılım oranları	55
Tablo 24. Genel histopatolojik tiplere ve cinsiyete göre tümör dağılımları.....	56
Tablo 25. Yaşa göre olguların yerleşim yerlerinin dağılımı.....	56
Tablo 26. Semptom-tanı süresinin tümör yerleşim yerleri ile ilişkisi	57
Tablo 27. Metastaz varlığının cinsiyete göre dağılımı	58
Tablo 28. Tedavi şekillerinin oranları	58

Tablo 29. Uygulanan cerrahi işlemlerin oranları.....	59
Tablo 30. Histopatolojik tiplere göre nüks oranları.....	60
Tablo 31. Histopatolojik tanılarda sekel dağılımları	61
Tablo 32. Tanılara göre işitme kaybı ve boy kısalığı dağılımları	62
Tablo 33. Hastaların sekelli sekelsiz sağkalım ve ölüm oranları	63
Tablo 34. Cinsiyete, yaş gruplarına ve tümör yerleşim yerine göre sağkalım dağılımları	63
Tablo 35. Nüks, rezidü, cerrahi, grade ve metastazın sağkalım üzerine dağılımları.	64
Tablo 36. RT durumuna göre sağ kalım oranları	65
Tablo 37. Hastaların yıllara göre toplam ve olaysız sağkalım oranları ile ortalama izlem süreleri.....	73
Tablo 38. Histopatolojik tiplere göre izlem sonuçları	74

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 0-14 yaş aralığında bulunan erkek ve kızlarda tanılanan tümörlerin bu kategorideki dağılım oranları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2017) (Diğer/tanımlanmamış malign neoplazmlar Hariç)	3
Şekil 2. MSS tümörlerine moleküler bilgiler ışığında yaklaşım algoritması	9
Şekil 3. Tümör tipine göre dağılım	10
Şekil 4. Yaş grubu ve seçilen tümör tiplerine göre pediatrik beyin ve MSS tümörlerinin yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları	10
Şekil 5. MSS tümörlerinin nöroanatomik lokalizasyona göre dağılımı.....	11
Şekil 6. Hastaların cinsiyete göre oranları	49
Şekil 7. Hastaların yaşadıkları illere göre dağılımları	50
Şekil 8. Hastaların yaş gruplarına göre dağılım grafiği	51
Şekil 9. Başvuru şikayetlerinin yaş gruplarına göre dağılım grafiği	54
Şekil 10. Tümör yerleşim yerinin yaş gruylarına göre dağılım grafiği.....	57
Şekil 11. Hastaların sağkalım oranları	62
Şekil 12. MSS tümörü ile takip edilen vakaların genel sağkalım grafiği	65
Şekil 13. Hastaların olaysız sağkalım grafiği	66
Şekil 14. Histopatolojik tiplere göre genel sağkalım grafikleri	67
Şekil 15. Hastaların 3 yıllık genel sağkalım grafiği.....	67
Şekil 16. Hastaların 3 yıllık olaysız sağkalım grafiği	68
Şekil 17. Medulloblastom’lu hastaların 3 yıllık genel sağkalım grafiği.....	68
Şekil 18. Medulloblastom’lu hastaların 3 yıllık olaysız sağkalım grafiği	69
Şekil 19. Hastaların 5 yıllık genel sağkalım grafiği.....	69
Şekil 20. Hastaların 5 yıllık olaysız sağkalım grafiği	70
Şekil 21. Medulloblastom’lu hastaların 5 yıllık genel sağkalım grafiği.....	70
Şekil 22. Medulloblastom’lu hastaların 5 yıllık olaysız sağkalım grafiği	71
Şekil 23. Hastaların 10 yıllık genel sağkalım grafiği.....	71
Şekil 24. Hastaların 10 yıllık olaysız sağkalım grafiği	72
Şekil 25. Medulloblastom’lu hastaların 10 yıllık genel sağkalım grafiği.....	72
Şekil 26. Medulloblastom’lu hastaların 10 yıllık olaysız sağkalım grafiği	73

1.GİRİŞ

Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri, beyin ve spinal kordun hem malign hem de benign tümörlerini içerir. Primer malign santral sinir sistemi tümörleri, hematolojik malignitelerden sonra en yaygın çocukluk çağı maligniteleridir ve en yaygın pediatrik solid organ tümörleridirler. Akut lenfoblastik lösemisinin ölüm oranını geride bırakarak, çocukluk çağı kanserinden ölümlerin en önde gelen nedenidirler. Cerrahi müdahale, radyasyon tedavisi ve kemoterapideki ilerlemeler MSS tümürlü çocuklarda hayatta kalma oranlarını iyileştirmiş olsa da bu bozukluklarla ilişkili mortalite ve morbidite, özellikle kötü huylu beyin tümörlerinde devam etmektedir [1, 2].

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015'ten 2019'a kadar, ≤ 19 yaşındaki çocuklar ve ergenler için primer benign ve malign MSS tümörlerinin ortalama yıllık insidansı, 100.000 nüfus başına 6,3 vakaydı [3]. Vakaların yaklaşık yüzde 58'i malign idi ve yüzde 42'si malign değildi. Japonya'da yaklaşık insidans 100.000 çocukta 3,61 olarak saptanmıştır [4]. İtalya (100.000 çocukta 3.46) [5], Almanya (100.000 çocukta 2.6) [6], Avustralya (100.000 çocukta 3) [7] ve Tayvan (100.000 çocukta 1.7) [8] dahil olmak üzere dünyanın diğer bölgelerinde biraz daha düşük insidans oranları bildirilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde MSS tümörleri, çocuklarda en sık görülen solid tümörlerdir ve 0 ila 14 yaş arası çocuklarda kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Malign MSS tümörleri, tüm çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık yüzde 15 ila 20'sini oluşturmaktadır [1, 2, 9].

Bu çalışmada Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Çocuk Onkoloji kliniğimize başvurup santral sinir sistemi tümörü tanısı alan hastaların demografik özellikleri, epidemiyolojisi, klinik ve laboratuvar bulguları, prognozu etkileyen faktörler, uygulanan tedaviye yanıtın ve surveyin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

Merkezi sinir sistemi (MSS) tümörleri, beyin ve omuriliğin hem iyi huylu hem de kötü huylu tümörlerini içerir. Primer malign MSS tümörleri, hematolojik malignitelerden sonra en sık görülen çocukluk çağı maligniteleridir ve en yaygın pediatrik solid organ tümörüdür (Tablo 1). Çocukluk çağı tümörlerinin tedavisinde ilerleme kaydedilmesine rağmen, önemli mortalite ve morbidite hala malign beyin tümörleriyle ilişkilidir [1, 2].

Tablo 1. Bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen maligniteler [10].

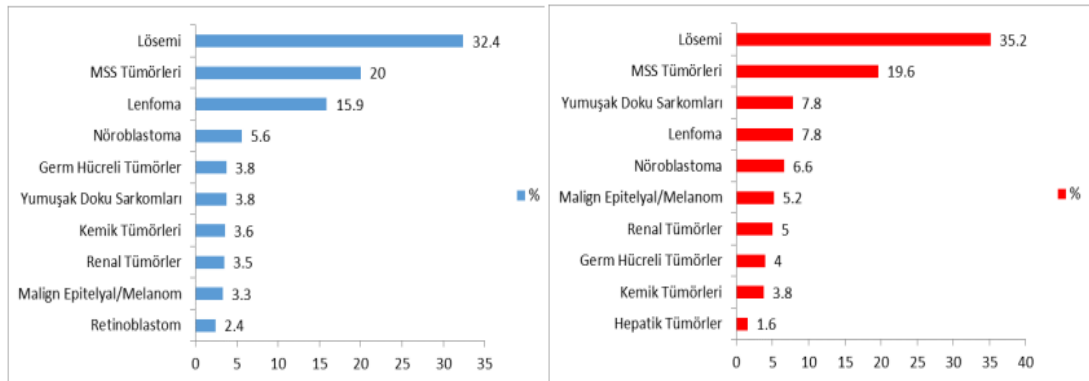
Kanser türü	Yaş <1 yıl	1-4 yaş	5- 9 yaş	10-14 yaş	15-19 yaş	Tüm pediatrik yaşlar
	Tüm kanserlerin yüzdesi					
Lösemiler	16	45	36	22	12	27
MSS Tümörleri	11	17	24	18	9	15
Lenfoma	2	4	14	21	25	16
GermHücreli Tümörler	9	1.5	2.4	7	16	8
YumuşakDokuSarkomları	7	4.5	7	8	6	6
Tiroid Kanseri	0.1	0.1	1.3	6	13	6
Kemik Tümörleri	0.3	0.7	5	8	5	5
Nöroblastom	26	8	2.5	0.9	0.3	4
Wilms Tümörü	7	10	5	0.9	0.8	4
Melanom ve Cilt Kanserleri	0.3	0.4	1.6	3.2	7	3
Retinoblastom	15	5	0.4	0.1	0	2
Karaciğer Tümörleri	5	2.5	0.4	0.3	0.3	1
Diğer Tümörler	1	1	0,5	4.5	5.5	3

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

Çocukluk çağı MSS tümörlerinin insidansı yaş, cinsiyet, ırk ve etnik kökene göre değişmektedir [2].

- **Yaş:** Çocukluk çağı MSS tümörlerinin insidansı yaşa göre değerlendirilmesi[3];
 - 0 ila 4 yaş 100.000/6,03
 - 5 ila 9 yaş arası 100.000/5,47
 - 10 ila 14 yaş arası 100.000/5,88
 - 15 ila 19 yaş arası 100.000/7,40
- **Cinsiyet:**Oran erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir [1, 3, 11].
- **İrk ve etnik köken:** 100.000 nüfus başına MSS tümörlerinin insidansı, Beyaz Amerikalı ve Asyalı/Pasifik Adalı çocuklarda en yüksektir [3];
 - Beyaz Amerikalılarda 100.000/6,39
 - Siyah Amerikalılarda 100.000/4,89
 - Asyalı/Pasifik Adalılarda 100.000/3,47
 - Amerikan Kızılderilileri / Alaska Yerlilerinde 100.000/3,47

Türkiye Sağlık Bakanlığı 2017 verilerine göre ülkemizde MSS tümörleri 0-14 yaş aralığında %19,8 ile lösemilerden sonra en sık görülen ikinci tümörlerdir (Şekil 1)[12].



Şekil 1. 0-14 yaş aralığında bulunan erkek ve kızlarda tanılanan tümörlerin bu kategorideki dağılım oranları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı 2017) (Diğer/tanımlanmamış malign neoplazmlar Hariç)

2.2 Sınıflandırma

Çocukluk çağı MSS tümörlerini kategorize etmek için iki ana sınıflandırma sistemi kullanılır:

- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması, tümör histolojisine ve moleküler parametrelere dayanmaktadır.
- Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflandırması (ICCC), birincil tümör bölgesi ve morfolojisine dayanmaktadır.

2.2.1.Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması

MSS tümörlerinin gruplandırılmasında evrensel olarak benimsenen DSÖ MSS tümörleri sınıflandırması ilk olarak 1979'da yayınlandı ve ardından en son 2021'de olmak üzere beş kez revize edildi (Tablo 2)[13]. 2021 DSÖ sınıflandırması, MSS tümör sınıflandırmasında moleküler teşhisin rolünü ilerleten büyük değişiklikler getirmektedir ve entegre teşhislerin önemini vurgulamaktadır (Şekil 2)[14].

Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü 2021 MSS Tümör sınıflaması

Gliomlar, Glionöronal Tümörler Ve Nöronal Tümörler
Yetişkin Tipi Yaygın Gliomlar
Astrositom, IDH Mutantı
Oligodendroglioma, IDH Mutantı Ve 1p/19q Kodlu
Glioblastoma, IDH-Yabani Tip
Pediyatrik Tip Diffüz Düşük Dereceli Gliomalar
Diffüz Astrositom,MYB - Veya MYBL1 - Değişmiş
Anjiyosentrik Glioma
Gençlerin Polimorf Düşük Dereceli Nöroepitelyal Tümörü
Diffüz Düşük Dereceli Glioma, MAPK Yolu Değiştirilmiş
Pediyatrik Tip Diffüz Yüksek Dereceli Gliomlar
Diffüz Orta Hat Gliomu, H3 K27-Değiştirilmiş
Diffüz Hemisferik Glioma, H3 G34-Mutant
Diffüz Pediyatrik Tip Yüksek Dereceli Glioma, H3-Vahşi Tip VeIDH-Yabani Tip
Bebek Tipi Hemisferik Glioma
Sınırlandırılmış Astrositik Gliomlar
Pilositik Astrositom
Piloid Özelliklere Sahip Yüksek Dereceli Astrositom
Pleomorfik Ksantoastrositom
Subependimal Dev Hücreli Astrositom
Kordoid Glioma

Astroblastom, MN1 - Değiştirilmiş
Glionöronal Ve Nöronal Tümörler
Ganglioglioma
Desmoplastik İnfantil Ganglioglioma/Desmoplastik İnfantil Astrositom
Disembriyoplastik Nöroepitelyal Tümör
Oligodendroglioma Benzeri Özelliklere Ve Nükleer Kümelere Sahip Yaygın Glionöronal Tümör
Papiller Glionöronal Tümör
Rozet Oluşturan Glionöronal Tümör
Miksoid Glionöronal Tümör
Diffüz Leptomeningeal Glionöronal Tümör
Gangliositoma
Multinodüler Ve Vakuolasyon Yapan Nöronal Tümör
Displastik Serebellar Gangliositoma (Lhermitte-DuclosHastalığı)
Merkezi Nörositom
Ekstraventriküler Nörositom
Serebellar Liponeurositoma
Ependimal Tümörler
Supratentoryal Ependimom
Supratentoryal Ependimom,ZFTA Füzyon Pozitif
Supratentoryal Ependimom,YAP1 Füzyon Pozitif
Arka Fossa Ependimom
Posterior Fossa Ependimom, Grup PFA
Posterior Fossa Ependimom, Grup PFB
Spinal Ependimom
Spinal Ependimom,MYCN - Amplifiye
Miksopapiller Ependimom
Subependimom
Koroid Pleksus Tümörleri
Koroid Pleksus Papillomu
Atipik Koroid Pleksus Papillomu
Koroid Pleksus Karsinomu
Embriyonal Tümörler
Medulloblastom

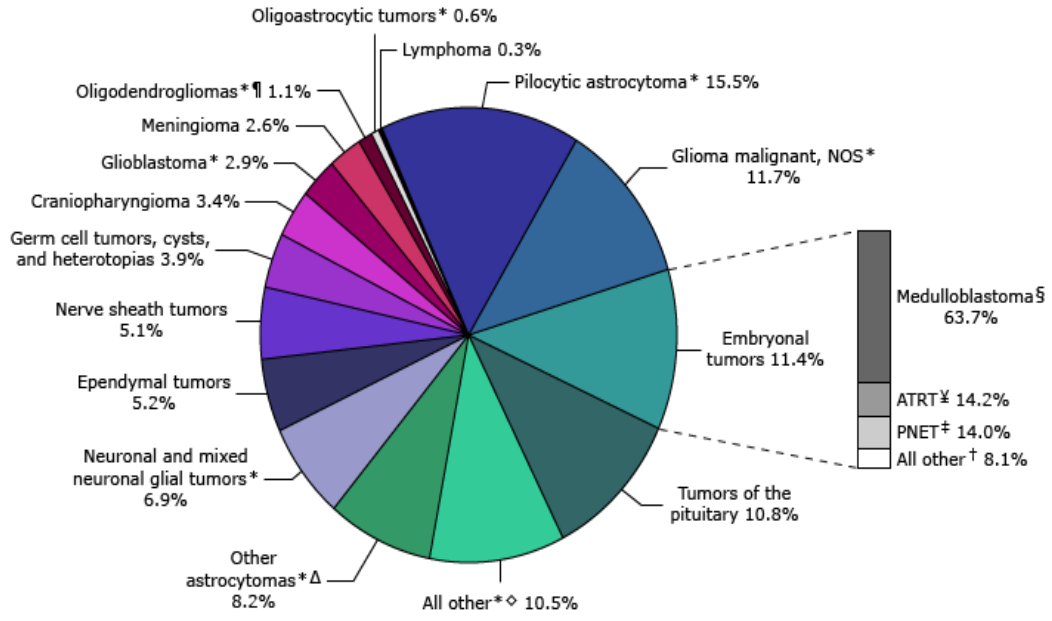
Medulloblastomlar, Moleküler Olarak Tanımlanmış
-Medulloblastom, WNT İle Aktive Olan
-Medulloblastoma, SHH İle Aktive Olan VeTP53 - Vahşi Tip
-Medulloblastoma, SHH İle Aktive Olan VeTP53 - Mutant
-Medulloblastom, WNT Olmayan/SHH Olmayan
Medulloblastomlar, Histolojik Olarak Tanımlanmış
Diğer MSS Embriyonal Tümörleri
Atipik Teratoid/Rabdoid Tümör
Kribriform Nöroepitelyal Tümör
Çok Katmanlı Rozetlere Sahip Embriyonal Tümör
MSS Nöroblastomu,FOXR2 İle Aktive
BCOR Dahili Tandem Duplikasyonu İle MSS Tümörü
MSS Embriyonal Tümörü
Pineal Tümörler
Pinositoma
Ara Farklılaşmanın Pineal Parankimal Tümörü
Pineoblastom
Pineal Bölgenin Papiller Tümörü
Pineal Bölgenin Desmoplastik Miksoid Tümörü,SMARCB1 -Mutant
Kranial Ve Paraspinal Sinir Tümörleri
Schwannom
Nörofibrom
Perinörioma
Hibrit Sinir Kılıfı Tümörü
Malign Melanotik Sinir Kılıfı Tümörü
Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü
Paraganglioma
Meningiomlar
Meningiom
Mezenkimal, Meningotelyal Olmayan Tümörler
Yumuşak Doku Tümörleri
Fibroblastik Ve Miyofibroblastik Tümörler
-Soliter Fibröz Tümör
Vasküler Tümörler

-Hemanjiomlar Ve Vasküler Malformasyonlar
-Hemanjiyoblastom
İskelet Kası Tümörleri
-Rabdomyosarkom
Belirsiz Farklılaşma
-Kafa İçi Mezenkimal Tümör, FET-CREB Füzyon Pozitif
-CIC - Yeniden Düzenlenmiş Sarkom
-Primer İntrakraniyal Sarkom,DICER1 -Mutant
-Ewing Sarkomu
Kondro-Osseöz Tümörler
Kondrojenik Tümörler
-Mezenkimal Kondrosarkom
-Kondrosarkom
Notokord Tümörleri
-Kordoma (Zayıf Farklılaşmış Kordoma Dahil)
Melanositik Tümörler
Diffüz Meningeal Melanositik Neoplazmalar
-Meningeal Melanositoz Ve Meningeal Melanomatosis
Sınırlı Meningeal Melanositik Neoplazmalar
-Meningeal Melanositoma Ve Meningeal Melanom
Hematolenfoid Tümörler
Lenfomalar
MSS Lenfomaları
-MSS'nin Birincil Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoması
-İmmün Yetmezlik İle İlişkili MSS Lenfoması
-Lenfomatoid Granülomatosis
-İntravasküler Büyük B Hücreli Lenfoma
MSS'deki Çeşitli Nadir Lenfomalar
-Dura MALT Lenfoması
-MSS'nin Diğer Düşük Dereceli B Hücreli Lenfomaları
-Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma (ALK+/ ALK -)
-T Hücreli Ve NK/T Hücreli Lenfomalar
Histiositik Tümörler
Erdheim-Chester Hastalığı

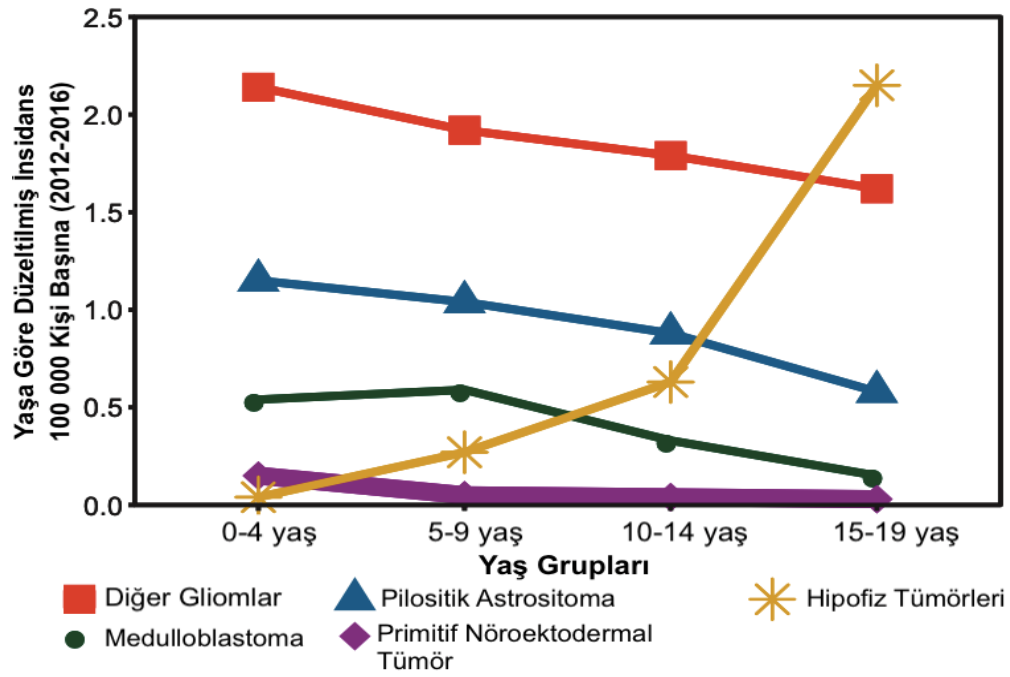
Rosai-Dorfman Hastalığı
Juvenil Ksantogranülom
Langerhans Hücreli Histiositoz
Histiositik Sarkom
Germ Hücreli Tümörler
Matür Teratom
İmmatür Teratom Teratom
Somatik Tip Maligniteli Teratom
Germinom
Embriyonal Karsinom
Yolk Kesesi Tümörü
Koryokarsinom
Karışık Germ Hücreli TümörLER
Sellar Bölge Tümörleri
Adamantinomatöz Kraniofarenjiyom
Papiller Kraniofarenjiyom
Pituisitoma, Sellar Bölgenin Granüler Hücreli Tümörü Ve İşsiHücreli Onkositoma
Hipofiz Adenomu/PitNET
Hipofiz Blastom
MSS'ye Metastazlar
Beyin Ve Omurilik Parankimine Metastazlar
Meninkslere Metastazlar

MSS: Merkezi sinir sistemi; IDH: İzositrat dehidrojenaz; NK: Doğal öldürücü;

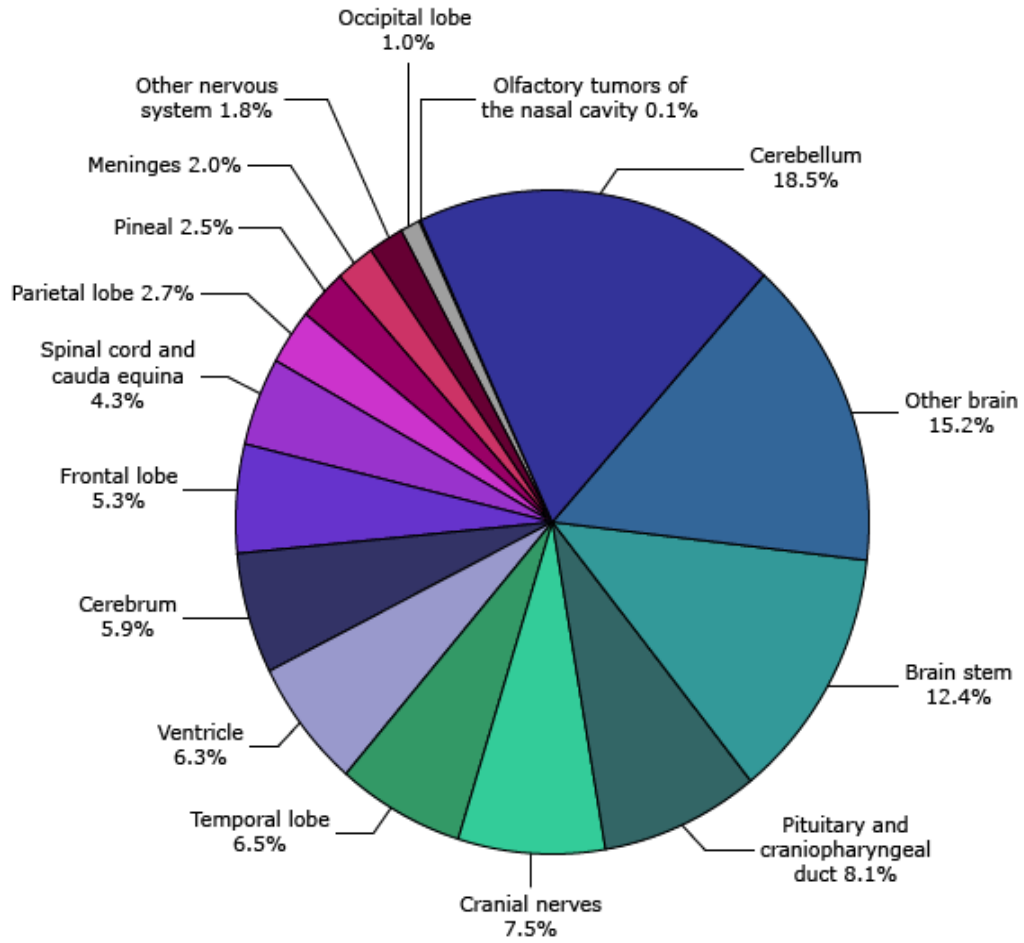
PitNET: Hipofiz nöroendokrin tümörü; SHH: Sonik kirpi.



Şekil 3. Tümör tipine göre dağılım[15]



Şekil 4. Yaş grubu ve seçilen tümör tiplerine göre pediatrik beyin ve MSS tümörlerinin yaşa göre düzeltilmiş insidans oranları[15]



Şekil 5. MSS tümörlerinin nöroanatomik lokalizasyona göre dağılımı[15]

2.3. Etyoloji

Çocukluk çağı MSS tümörünün etiyolojisi bilinmemekle birlikte, tümör gelişimi için belirlenmiş iki risk faktörü olarak aşağıdakiler sayılabilir:

İyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma; Kraniyal ışınlama, menenjiyomlar, gliyomlar ve sinir kılıfı tümörleri gelişme riskinin artmasına neden olur. Özellikle akut lenfoblastik lösemili hastalarda yüksek doz kraniyal ışınlama, glioma ve meningioma riskinde sırasıyla 6 ve 10 kat artış ile ilişkilidir [16].

Genetik yatkınlık; MSS tümörleri olan birçok pediatrik hastanın genetik bir yatkınlığı vardır. Kanserli 1120 çocukta germ hattı yatkınlık mutasyonlarının katkısını belirlemek için yeni nesil dizilemeyi kullanan bir çalışmada, MSS tümörleri

olan 245 hastanın 20'sinde (%8) patojenik veya muhtemelen patojenik olarak kabul edilen mutasyonlar tanımlanmıştır [17].

Sinir sistemi tümörleri geliştirme riskini artıran genetik sendromlar Tablo 3'te detaylı şekilde verilmiştir.

Tablo 3. Çocukluk çağı MSS tümörleri ile ilişkili sendromlar[18]

Sendrom	MSS Tutulumu	Kromozom	Gen
Nörofibromatozis tip 1 [Otozomal Dominant (OD)]	Optik yol gliomları, malign periferik sinir kılıfı tümörleri	17q11	NF1
Nörofibromatozis tip 2 (OD)	Vestibüler schwannom, menenjiomlar, spinal ependimom, spinal astrositom, hamartomlar	22q12	NF2
Von Hippel-Lindau (OD)	Hemanjioblastom	3p25-26	VHL
Tuberoskleroz (OD)	Subependimal dev hücreli astrositom, kortikal yumrular	9q34	TSC1
		16q13	TSC2
Li-fraumeni (OD)	Astrositom, primitif nöroektodermal tümör	17q13	TP53
Cowden (OD)	Serebellum displastik gangliositomu (Lhermitte Duclos hastalığı)	10q23	PTEN
Turcot (OD)	Medulloblastom	5q21	APC
	Glioblastom	3p21	hMLH1
		7p22	hPSM2
Nevoid bazal hücreli karsinom	Medulloblastom	9q31	PTCH1
Gorlin (OD)			

OD;otozomal dominant

2.4.Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

MSS tümörleri, lokal invazyonla semptom ve bulgular üretebilir. Komşu organların bası ile, kitle etkisi ile veya beyin omurilik sıvısı akışının tıkanmasına neden olarak hidrosefali ile sonuçlanan artan kafa içi basıncı oluşturabilir. Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinin klinik belirtileri hafif ve/veya nonspesifik olabilir ve çocuğun yaşına ve tümörün konumuna göre değişebilir [19, 20].

2 yaş altı çocuklarda ön fontanel kapanmamasına bağlı olarak nörolojik klinik durumu akut olarak tehlikeye atmadan artan kafaiçi basıncını tolere edebilirler. Bu nedenle, makrosefali bu yaş grubundaki en yaygın semptomdur. Ek olarak, bebekler ve küçük çocuklar belirli semptomları (örn. baş ağrıları) ifade edemeyebilirler ve bu nedenle sinirlilik gösterme olasılıkları daha yüksektir. Mide bulantısı ve kusma her yaşta görülen yaygın semptomlardır. Daha büyük çocuklarda ve ergenlerde diğer yaygın bulgular baş ağrısı, anormal yürüyüş, zayıf koordinasyon, papilödem ve nöbetleri içerir [19] (Tablo 4).

Tablo 4. Yaş Göre Çocukluk çağı MSS Tümörleri Semptom ve Bulguları[19]

Bebekler ve küçük çocuklar (<4 yaş)	Tüm çocuklar (daha büyük çocuklar ve ergenler dahil)
Makrosefali (%41)	Baş ağrısı (%33)
Bulantı ve kusma (%30)	Bulantı ve kusma (%32)
Sinirlilik (%24)	Anormal yürüyüş veya koordinasyon (%27)
Uyuşukluk (%21)	Nöbetler (%13)
Anormal yürüyüş veya koordinasyon (%19)	Papilödem (%13)
Kilo kaybı/zayıf büyüme (%14)	Yüksek ICP'nin tanımlanmamış semptomları (%10)
Fontanel bombeliği ve sütürlerin zorlanması (%13)	Şaşılık (%7)

Nöbetler (%10)	Davranış değişiklikleri ve/veya azalan okul performansı (%7)
Papilödem (%10)	Makrosefali (%7)
Baş ağrısı (%10)	Kranial sinir felçleri (%7)
Tanımlanmamış fokal nörolojik belirtiler (%10)	Uyuşukluk/yorgunluk (%6)
Yüksek ICP'nin tanımlanmamış semptomları (%9)	Anormal göz hareketleri (%6)
Fokal motor defisit (%7)	Hemipleji (%6)
Baş eğme/tortikollis (%7)	Değişen bilinç düzeyi (%5)
Değişen bilinç düzeyi (%7)	Kilo kaybı (%5)
Şaşılık (%6)	Tanımlanmamış görsel veya göz anormallikleri (%5)
Anormal göz hareketleri (%6)	
Gelişimsel gecikme veya kaybı (%5)	
Hemipleji (%5)	

Tümör konumuna dayalı yaygın semptomlar Tablo 5'te detaylı şekilde anlatılmıştır (Tablo 5) [19].

Tablo 5. Tümör konumuna göre çocukluk çağı MSS tümörlerinin belirti ve semptomları[19]

Tümör Yeri	Belirtileri/Semptomlar
Beyin zarı	Baş ağrısı, nöbetler, hemiparezi, hiperrefleksi, klonus, duyu kaybı, konuşma bozuklukları, hafıza bozuklukları, kişilik değişiklikleri
Arka Fossa	Mide bulantısı ve kusma, baş ağrısı, anormal yürüyüş ve koordinasyon, papilödem, anormal göz hareketleri
Beyin Sapı	Kraniyal sinir eksiklikleri, yürüme ve koordinasyon bozuklukları,

	nistagmus, fokal motor zayıflık, baş ağrısı ve papilödem dahil kafa içi basınç artışı belirtileri
Omurilik	Radiküler ağrı ve/veya zayıflık (semptomlar lezyon seviyesine karşılık gelir), barsak/mesane kontrolünün kaybı, yürüme anormallikleri
Optik Yol	Görme bozuklukları, proptoz, nistagmus
Hipotalamus	Diabetesinsipidus ve büyüme geriliği dahil olmak üzere endokrin bozukluklar

2.4.1. Baş ağrısı:

Etkilenen çocukların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkan baş ağrısı, MSS tümörlerinin en yaygın belirtisidir. Bebekler ve küçük çocuklar rahatsızlıklarının kaynağını ifade edemeyebilirler ve mental durum değişikliği gösterme olasılıkları daha yüksektir.

MSS tümörleriyle ilişkili baş ağrılarının genellikle artan kafaiçi basıncına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu baş ağrıları, klasik olarak sabahın erken saatlerinde ortaya çıkan ve genellikle kusma ile geçen, baş ağrısı olarak tanımlanır. Bununla birlikte, literatürde klasik semptomlarla kendini göstermeyen vakalarında olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. MSS tümörü olan 71 çocuğun baş ağrısı paterninin kaydedildiği çalışmada; 43 hastada gece veya sabahın erken saatlerinde, 15 hastada gündüz veya akşamın erken saatlerinde meydana geldiği ve geri kalan 13 hastada ise sürekli olduğu saptanmıştır [21].

Baş ağrıları fokal veya yaygın olabilir. Migren veya gerilim tipi baş ağrılarının yanlış teşhisi bazen MSS tümörü tespit edilmeden önce yapılabilmektedir. Bununla birlikte, baş ağrısı ile birlikte diğer MSS belirtilerinin varlığı, artmış kafaiçi basınç ile ilişkili baş ağrılarını diğer nedenlerden ayırt edebilir. Yukarıda açıklanan vaka serilerinde, baş ağrısı olan tüm hastalarda beyin tümörünü düşündüren bir veya daha fazla başka semptom (örneğin, kusma, görme bozukluğu, dengesiz yürüyüş, davranış veya okul performansında değişiklikler, uyku bozuklukları ve/veya büyüme bozukluğu) saptanmıştır [21].

Kalıcı baş ağrısı olan çocuklar, MSS tümörlerini düşündüren herhangi bir belirti ve semptom için kapsamlı bir öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmelidir, diğer

belirtilerinin eşlik ettiği baş ağrısı öyküsü olan bir çocuk, nörogörüntüleme ile daha ayrıntılı değerlendirilmelidir [22].

2.4.2. Bulantı-Kusma:

Mide bulantısı ve kusma, herhangi bir yaştaki çocuklarda MSS tümörlerinin sık görülen semptomlarıdır. Posterior fossa tümörlerinin özellikle mide bulantısı ve kusmaya neden olma olasılığı yüksektir [20].

Bulantı ve kusma nonspesifik semptomlar olduğundan, izole bulantı ve kusma ile başvuran çocuklarda MSS tümörü tanısı konmadan önce uzamış bir semptom aralığı olabilir. Bu nedenle klinisyenlerin, tekrarlayan veya sürekli mide bulantısı ve kusması olan çocukları değerlendirirken beyin tümörü şüphesini göz önünde bulundurması önemlidir. Genellikle, klinisyeni bir beyin tümörü olasılığına karşı uyaran, ek belirti ve semptomların (kararsız yürüyüş, baş ağrıları, kraniyal sinir felçleri) gelişmesidir [23]. Tek bir merkezde beyin tümörü teşhisi konan 21 bebek ve küçük çocuk (<3 yaş) üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, çocuklardan üçü (yüzde 14) kusma şikâyeti ile başvurmuş ve ilk değerlendirme olarak karın görüntülemesi yapılmıştır, teşhis olarak stenoza, viral gastrit ve gastrointestinal reflü tanısı konmuştur, daha sonra büyük ve agresif beyin tümörlerine sahip oldukları saptanmıştır [24].

2.4.3. Mental durum bozukluğu:

Bebekler ve küçük çocuklar sinirlilik ve gelişimsel dönüm noktalarına ulaşamama ile başvurabilirler. Davranış veya kişilikteki değişiklikler ve azalan okul performansı, daha büyük çocuklarda artan kafa içi basıncının ince işaretleridir [20].

2.4.4. Dengesizlik-yürüyüş bozuklukları

Posterior fossa lezyonları olan çocuklarda sıklıkla ataksi ve koordinasyon güçlüğü mevcuttur. Başlangıçtaki serebellar disfonksiyon sakarlık, kötüleşen el yazısı, konuşma değişiklikleri, koşma veya zıplama gibi motor becerilerde zorluk ile ortaya çıkabilir. Anormal yürüyüş aynı zamanda omurilik tümörlü hastalarda sık görülen bir bulgudur [25].

2.4.5. Nöbet:

Nöbetler, özellikle düşük dereceli supratentoryal lezyonları olan hastalarda klinik bir bulgu olabilir. Nöbetler izole bir bulgu olabilir veya diğer lokalize belirti ve semptomlarla birlikte görülebilir [26].

2.4.6. Kranial sinir paralizileri:

Çift görme, nistagmus, yüz felci, salya akması ve yutkunma güçlüğü gibi kranial nöropatiler, altta yatan beyin sapı patolojisini düşündürür. Daha küçük çocuklar diplopiden şikâyet edemeyebilir. Bunun yerine gözlerini kısıabilir, bir gözünü elleriyle kapatabilir veya başlarını bir yana eğebilirler. Epifiz veya orta beyin tümörleriyle ilişkili nöro-oküler bulgular ile karakterize Parinaud sendromu görülebilir [27].

2.4.7. Makrosefali:

Bebeklerde kaynaşmamış kranial sütürler, nörolojik durumu akut bir şekilde tehlikeye atmadan genişleyen intrakranial kitleyi ve artan kafaiçi basıncını tolere edebilirler; bu nedenle, makrosefali bu yaş grubundaki en yaygın semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Bebeklerde ayrıca fontanel bombeliği ve/veya açık sütürler görülebilir. Makrosefali, beyin tümörü olan daha büyük çocuklarda da görülebilir, ancak bu yaş grubunda bebeklere göre daha az görülür [20, 21, 28].

2.4.8. Görme bozukluğu:

Görme bozukluğu, beyin sapı lezyonundan kaynaklanan kranial nöropatiden (örn. diplopi) artmış kafa içi basınca bağlı papil ödemden veya optik yol boyunca retinadan serebral korteksin oksipital kutbuna giden bir patolojiden kaynaklanabilir. Kiazmatik tümörler sıklıkla karmaşık bir görme alanı kaybı ve görme keskinliğinde azalma ile kendini gösterir. Optik sistemde daha arka yerleşimli lezyonlar bir dereceye kadar hemianopsi gösterir [29].

2.4.9. Tortikollis

Tortikollis, genellikle MSS tümörlerinin ilk semptomu olarak hafife alınmaktadır. Tortikollis, posterior fossa tümörleri ve servikal omurilik tümörleri ile ortaya çıkabilir. Servikal omurilik tümörü (21 hasta) ve posterior fossa tümörü (33 hasta) teşhisi konulan 54 çocuktan oluşan retrospektif bir çalışmada, hastaların yüzde

22'sinde ilk belirti olarak tortikollis görülmüştür. Tortikollisin başlangıcından tanının konmasına kadar geçen ortalama süre 9.6 haftaydı. Neredeyse tüm çocuklarda tortikollisin cerrahi tedaviden sonra düzeldiği saptanmıştır [30]. Başka bir çalışmada ise, beyin tümörü olan bebeklerin ve küçük çocukların (<4 yaş) yüzde 7'sinde tortikollis saptanmıştır. Bu nedenle, ani başlangıçlı nontravmatik tortikollis, özellikle diğer fokal bulguların varlığında veya küçük bir çocukta omurilik tümörü veya posterior fossa tümörü şüphesini uyandırmalıdır. Dördüncü ventrikül tabanından kaynaklanan tümörler sıklıkla tortikollis ve ataksi ile ilişkilidir [20].

2.4.10. Papil Ödem

Papilödem, kafa içi basınç artışına bağlı iki taraflı optik disk şişmesi anlamına gelir. Artan kafa içi basıncı optik sinir kılıfına iletiildiğinde ortaya çıkar. MSS tümörü olan çocukların yaklaşık yüzde 10 ila 15'inde görülen bir fiziksel bulgudur ve posterior fossa lezyonları olan hastalarda daha sık görülmektedir [20].

2.4.11. Endokrinopatiler

Kraniofaringioma gibi kiazmatik/hipotalamik lezyonları olan çocuklarda tanı anında endokrin anormallikler (örn., büyüme bozukluğu, diyabet insipidus, erken puberte ve obezite) görülebilir [31].

2.5. Tanı

Bir MSS tümörünün teşhisi; lezyonun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanımlanmasına dayanmaktadır. Sonrasında spesifik tümör tipini teşhis etmek için histopatolojik inceleme gerekmektedir [19].

Çocukluk çağı beyin tümörleri, tümörün yerleşimi ve çocuğun yaşına bağlı olarak heterojen bir karaktere sahiptir. Bu durum genellikle, artan morbidite, artan bilişsel bozulma ve psikososyal sıkıntı ile ilişkili olan uzamış bir semptom aralığına yol açmaktadır [19, 32]. Bebeklerde ve küçük çocuklarda beyin tümörlerinin teşhisinde normal gelişimsel dönüm noktalarına ilişkin bilgi esastır, çünkü bu hastalar gelişimsel gecikme gibi belirsiz, spesifik olmayan belirtiler gösterebilir ve kolayca yanlış teşhis edilebilir. Birleşik Krallık'ta sistematik bir çalışmada, çocuklarda semptomların başlangıcı ile beyin tümörlerinin teşhisi arasındaki sürenin medyan semptom aralıklarının 2,5 ila 3,5 ay arasında olduğunu bildirilmiştir [32].

Görüntüleme çalışmalarının ne zaman yapılacağına ilişkin karar, belirti ve semptomların bir beyin tümöründen kaynaklandığına dair klinik şüphenin oluşmasına dayanmaktadır. Teşhisteki gecikmeleri en aza indirmek için Birleşik Krallık'ta geliştirilen 2010 tarihli kanıta dayalı bir kılavuz, beyin tümörü şüphesi olan çocuklarda nörogörüntüleme için aşağıdaki endikasyonları belirlemiştir (Tablo 6) [32].

Tablo 6. Beyin tümörü şüphesinde semptomlara göre görüntüleme [32]

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

2.5.1. Radyolojik tanı; Modalite seçimi ve Görüntüleme Yöntemleri

Nörogörüntüleme, beyin tümörlerinin teşhisinde ve tedavi sonrası değerlendirmesinde hayati bir rol oynar ve tedavi optimizasyonu, prognoz ve hasta yönetimine yardımcı olur. BT ve MR anatomik veriler sağlarken, SPECT ve PET tek

başına anatomik görüntüleme ile mümkün olanın ötesinde fizyolojik/moleküler veriler sağlar.Yeni klinik tedaviler, görüntüleme yorumunun karmaşıklığının artmasına neden olmuştur, bu nedenle birden fazla görüntüleme yönteminden (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve nükleer tıp) gelen tamamlayıcı bilgilerin entegre edilmesi kapsamlı ve daha doğru bir değerlendirme sağlar[33].

MRG, beyin tümörleri için BT'ye kıyasla daha üstün görüntüleme sağlar ancak BT, daha kolay ve yaygın olarak bulunabilmesi, gerekli çalışma süresinin daha kısa olması ve genellikle sedasyon gerektirmemesi nedeniyle sıklıkla kullanılan ilk görüntüleme yöntemidir. BT, yüksek kafa içi basıncından şüphelenilen, tıbbi olarak stabil olmayan bir çocukta acil durumda tercih edilen ilk yöntemdir. Bununla birlikte, normal bir BT değerlendirmesinin beyin lezyonu olasılığını tamamen dışlamadığına dikkat etmek gerekmektedir [34].

MRG;beyin tümörleri için en iyi nörogörüntüleme yöntemidir. Primer omurilik tümörü olduğundan şüphelenilen bir çocukta tercih edilen yöntemdir. Gadolinyum ile güçlendirilmiş MRG ayrıca belirli bir tümör tipini gösterebilecek bilgiler sağlayabilir [35]. Omurga MRG'si ayrıca leptomeningeal yayılım eğilimi olan beyin tümörlerinin evrelemesinde de kullanılır [34]. Çocuklarda bu tümörler arasında medulloblastomlar, atipik teratoidrabdoid tümörler, ependimomlar, germinomlar ve yüksek dereceli astrositomlar bulunur. Prosedürel artefakt veya kandan kaynaklanan karışıklığı önlemek için optimal evreleme için lomber ponksiyon veya cerrahi müdahaleden önce omurga MRG'si alınmalıdır. Ameliyat öncesi görüntüleme mümkün değilse, cerrahi prosedürle ilgili değişiklikleri en aza indirmek için omurganın evreleme MRG'si ameliyattan en az 14 gün sonra alınmalıdır [36, 37].

MR Spektroskopi; MRS tümöral hücredeki metabolizma ilebunun biyokimyasal sonuçları, hücre çoğalmasının göstergeleri hakkında bilgi verebilmektedir. Beyin tümörlerinde çoğunlukla azalmış N-asetil aspartat (NAA), artmış kolin ve yine azalmış kreatinin sinyali görülür.MRS, MSS tümörlerinin değerlendirilmesi, tümöral olmayan olayların ekartasyonunda ve tümör evrelemesinde MRG'yi bütünleyen bir görüntüleme yöntemidir [38].

Pozitron emisyon tomografi taramaları; Pozitron emisyon tomografi (PET) taramaları, beyin tümörleri için standart çalışmanın bir parçası olarak tüm merkezlerde rutin olarak kullanılmaz, ancak MRG taramalarından elde edilenleri desteklemek için yararlı bilgiler sağlayabilir. PET taramaları, yüksek metabolik hıza sahip malign lezyonları, daha düşük metabolik hıza sahip daha iyi huylu lezyonlardan ve çevre dokudan ayırt etmek için bir şekerle (örn. florodeoksiglukoz) birleştirilmiş pozitron yayan bir radyonüklid izotop kullanır [39].

PET taraması, beyin cerrahına tümör içindeki en agresif davranışa sahip yeri biyopsi yapması için rehberlik edebilen, tümör içinde maksimum glikoz kullanım alanlarını belirlemede yararlıdır. Nüks tümörü radyoterapiye bağlı değişikliklerden ayırt etmek için de kullanılır [39].

SPECT; yaygın bulunan nispeten düşük maliyetli bir görüntüleme yöntemidir, tümör ile radyasyon nekrozunun değerlendirilmesinde BT ve MRG'yi tamamlayıcı niteliktedir. Tedavi sonrası ortamda beyin tümörü görüntülemesi için birden fazla SPECT radyoizotopu rasında Talyum201, Teknesyum (Tc) 99m-sestamibi (MIBI), Tc99m etilsisteinat dimer, Tc99m-tetrofosmin, İyot123-alfametil-tirozin ve İndiyum111-pentetreotid bulunmaktadır. Talyum-201, bir sodyum potasyum adenozin trifosfat hücre zarı pompası aracılığıyla canlı hücrelere aktif olarak taşınan bir potasyum analogudur. Bu pompa, radyoizotop biriktirmek için hücre canlılığı gerektirir. Talyum201 alımı kan beyin bariyerinden bağımsız olup canlı tümörde yoğunlaşır ve tümör yükünün tedavi sonrası değerlendirmesi için oldukça kullanışlıdır ancak Talyum201 granümatöz veya fungal etiyolojiler gibi neoplastik olmayan süreçlerde de spesifik olmayan tutulumu sahiptir [33].

Çalışmalar, SPECT ve PET'in rezidüel/rekürren tümör ve tedavi sonrası etkilerin ayrımında önemli faydaları olduğunu göstermiştir. Anatomik görüntülemede nüks şüphesi olduğunda tümör nüksünün radyasyon nekrozundan ayırt edilmesinde doğruluk oranı yüksektir. PET onkolojik görüntülemenin başlıca aracı olsa da, SPECT nispeten düşük maliyetlidir ve daha düşük alansal çözünürlük dezavantajına rağmen PET'e paralel sonuçlarla yaygın olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, hibrit SPECT-BT ve PET-BT sistemleri morfolojik verileri sintigrafik verilerle eşleştirir, böylece rezidüel/rekürren tümörün daha iyi lokalizasyonu ve prognostik etkileri olan

canlı tümör miktarını ölçme yeteneği gibi ek faydalara sahiptir. Geliştirilmiş anatomik bilgi, özellikle patolojik ve fizyolojik tutulumun belirlenmesinin zor olduğu durumlarda çok önemlidir (örn. sella turcica) [33].

Traktografi; Klinik traktografi, bu yüzyılın başında noninvaziv MR difüzyon görüntülemenin in vivo olarak insan nöronal yollarını yaklaşık olarak gösterebileceğinin keşfedilmesiyle ortaya çıkmıştır. Difüzyon tensör MRG'nin serebral beyaz cevher yollarında suyun öncelikli difüzyonunu tespit etme yeteneği, beyin cerrahlarının lezyonların fonksiyonel nöral yollarla ilişkisini noninvaziv olarak görselleştirmesini sağlar. Difüzyon traktografisi, emekleme döneminde bir düzeltme ve otomatik yol tanımlamadaki gelişmelerle araştırma aracı olarak görülmesine rağmen, çapraz lif görselleştirme, ödem geliştirilmiş glioma cerrahisindeki uygulamalarla bir nöroşirürji aracına dönüşmüştür. Günümüzde beyin cerrahları, glioma cerrahisinde beyaz cevher yollarının yeniden yapılandırılmış modellerini elde etmek ve kullanmak konusunda standart bir yöntemden yoksundur çünkü kullanıcıya bağlı özelliklerin heterojenliği; görüntüleme ve işlev arasındaki korelasyonu doğrulamanın zorluğu ve birkaç akademik merkezde bulunan difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ve DTG sonrası algoritmaların kafa karıştırıcı çeşitliliği söz konusudur. DTG'ın yorumlanmasını ve doğruluğunu etkileyen diğer sorunlar arasında yanlış süreklilikler, kesişen lifler, lif kesilmesi ve ödem "gürültüsü" yer alıyor. Bu sınırlamalar, anatomik olarak kısıtlanmış izleme gibi çözümlerin yanı sıra DTG'nın voksel sınırlamalarıyla mücadele etmek için "multitensör" ve "non-tensör" alternatiflerinin çoğalmasına ilham vermiştir [40].

2.5.2. Histopatolojik tanı:

Nörogörüntüleme ile bir kitlenin varlığını doğruladığı çocuklar, ileri değerlendirme için bir pediatrik beyin cerrahına sevk edilmelidir. Bir sonraki tanısal adım, histolojik tanıyı koymak için doku elde etmek ve mümkün olduğunca fazla tümör yükünü azaltmaktır. Medulloblastoma ve ependimoma gibi bazı tümör tiplerinin uzun vadeli prognozu, cerrahi rezeksiyonun derecesine bağlıdır. Radyasyon ve/veya kemoterapiyi içerebilen cerrahi sonrası tedavi, histolojik tanıya bağlıdır.

Günümüzde patolojik tanı, histolojik özellikler, protein ekspresyonu ve moleküler bulguların bir kombinasyonu kullanılarak yapılmaktadır. Temel histoloji, geleneksel

hematoksinin ve eozin boyalı slaytların ve bir kısım diğer özel histokimyasal boyanmayla değerlendirilir. Protein ekspresyonu tipik olarak immünohistokimya kullanılarak değerlendirilir, burada çeşitli proteinlere yönelik antikorlar hücrelere bağlanır ve hücreler de görünür sinyali yükselten moleküllere bağlanır; boyama desenleri mikroskop altında yorumlanır. Moleküler testler çok çeşitli farklı teknikler kullanır, ancak en yaygın kullanılanlar, anahtar genlerdeki spesifik değişiklikleri saptamak için deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) dizilimi ile birlikte floresan in-Situ hibridizasyonu (FISH) içerir. Metilasyon profillemesi de klinik uygulamada daha geniş kabul görmektedir [41].

Son yıllarda MSS tümörlerinin moleküler özellikleri hakkında ve dolayısıyla moleküler anormallikler konusundaki bilgilerde artışlar olmaktadır ve bunlar tümör tanımlamasının bir parçası olmuştur. Bu belirteçlere genel bir bakış Tablo 7, 8 ve 9'da verilmiştir. Bu tanısal ve/veya prognostik belirteçlerden bazıları spesifik terapötik yönetim için yol gösterici olabilir [42].

Tablo 7. Gliomlarda görülen genetik mutasyon alfabetik sıralı tablosu [42]

Genetik mutasyon	Tanısal (D), prognostik (P) ve terapötik/prediktif (T) değer	
ATRX mutasyonu (Alfa-talasemi/mental retardasyon sendromu X)	D	IDH-mutant astrositik tümörlerde sıklıkla bulunur
BRAF V600E mutasyonu (B-raf)	D	Pleomorfik ksantoastrositomların %65-75'inde, gangliogliomların %25-60'ında ve epiteloid glioblastomların ~%50'sinde bulunur
	D	Ayrıca disembriyoplastik nöroepitelyal tümörlerde, SEGA'larda, pilositik astrositomlarda bulunur.
	T	Olası terapötik hedef
CDKN2A/B homozigot delesyon (Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A/B)	D	Pleomorfik ksantoastrositomlarda sık görülen özellik
	D	Piloid özellikli IDH-vahşi tip astrositik tümörlerde görülür
	P	IDH-mutant diffüz astrositik tümörlerde agresif seyir ile ilişkili
CIC mutasyonu (Capicua drosophila'nın homologue)	D	Oligodendrogliyal tümörlerin (ancak spesifik olmayan) çoğunda bulunur
EGFR amplifikasyonu/EGF RvIII (Epidermal büyüme faktörü	D	IDH-vahşi tip glioblastomlarda yaygın olan yüksek kopya sayısı amplifikasyonu (~%40)
	D	EGFRvIII, EGF Rile güçlendirilmiş glioblastomların

reseptörü)		yaklaşık yarısında bulunur
	T	Olası terapötik hedef
FUBP1 mutasyonu (Far upstream element bağlayıcı protein)	D	Oligodendrogliomların bir alt kümesinde bulunur
H3 G34 mutasyonu [H3 Histone Aile Üyesi 3A (H3F3A)]	D	En sık serebral yarımküredeki yüksek dereceli, IDH- vahşi tip glial veya embriyonal histolojisi olan genç hastalarda görülür.
H3 K27M mutasyonu [H3 Histone Ailesi Üyesi 3A (H3F3A) veya Histone Kümesi 1 H3 Ailesi Üyesi B/C (HIST1H3B/C)]	D	'Diffüz orta hat glioma (DMG), H3 K27M-mutant' tanısı için gereklidir
	D	Bazen posterior fossa ependimomu, gangliogliomlar, pilositik astrositomlar gibi diğer tümörlerde de bulunur.
	P	DMG, H3 K27M-mutantında kötü prognozu gösterir (ortalama sağkalım +/- 9 ay hem pediatrik hem de yetişkin hastalar) Diğer tümörlerde prognostik anlam daha az bilinmekte
	T	EZH2 inhibitörlerinin etkisinin potansiyel olarak öngörür
IDH1/IDH2 mutasyonu (İzositrat dehidrogenaz 1/2)	D	DSÖ derece II ve III astrositomlarda (>%80), oligodendrogliomlarda ve 'ikincil' glioblastomlarda sıktır
	P	Astrositik tümörün IDH-mutant durumu, histolojik olarak aynı WHO derecesine sahip IDH-vahşi tip astrositik tümöre kıyasla daha iyi prognoz anlamına gelir
	T	IDH1 R132H mutasyonu, mutasyona özgü aşılama için umut verici bir hedef oluşturabilir
KIAA1549-BRAF gen füzyonu (KIAA1549, kategorize edilmeyen-BRAF)	D	Pilositik astrositomların ~%70'inde bulunur
	D	Ayrıca diffüz DLGNT, pilomiksoid astrositoma ve gangliogliomada bulunur
	D	Diğer gliomlarda nadir görülür
MGMT promotör hipermetilasyonu (O-6-metilguanin-DNA metiltransferaz)	P	Glioblastomlarda bağımsız olumlu prognostik faktör olarak bildirilmiştir (tedaviden bağımsız)
	T	Temozolomide yanıtı için öngörücü
C11orf95 RELA füzyonu (V-rel kuş retikuloendotelyozu viral onkogen homolog A) (C11orf95, kategorize edilmeyen)	D	'Ependimoma, RELA füzyon pozitif' tanısında tanımlayıcı özellik
	T	C11orf95-RELA füzyon proteini potansiyel terapötik hedef

TERT promotör mutasyonu (Telomeraz ters transkriptaz)	D	Hemen hemen tüm IDH-mutantlarında, 1p/19q-birlikte silinmiş oligodendrogliomlarda bulunur
	D	IDH-wildtype GBM'de sık
	D/P	Histolojik olarak düşük dereceli, IDH-vahşi tip astrositomda TERT promotör mutasyonu agresif davranışı gösterir ('moleküler glioblastoma')
TP53 mutasyonu (Tümör proteini p53)	D	IDH-mutant astrositik tümörlerde sık görülür (>%80), ancak IDH-vahşi tipte de oldukça sık görülür, diffüz gliomlar, oligodendrogliomlarda çok nadir görülür
YAP1 füzyon (Yes ilişkili protein 1)	D	Bazı supratentorial ependymomalarda, özellikle çocuklarda bulunur
	P	Genel olarak olumlu prognoz
	T	Potansiyel terapötik hedef
1p/19q birlikte delesyon [Kromozom 1'in kısa kolu (1p), Kromozom 19'un uzun kolu (19q)]	D	'Kanonik' oligodendroglioma tanısı için gereklidir (tam kodelesyon olduğu için) Önemli olan bu kolları, ideal olarak moleküler test, tam ayırım yapmaya izin verir. 1p ve 19q'nun kısmi kaybından)

Tablo 8. Embriyonal MSS tümörlerinde görülen alfabetik sırayla genetik anormallikler [42]

Genetik anormallik	Tanısal (D) ve prognostik (P) değer
APC mutasyonu (germline olabilir) (Adenomatöz polipozis coli)	D WNT-ile aktive olmuş medulloblastomlarda ortaya çıkabilir
BCOR ekzon 15 dahili tandem duplikasyonu (BCL6, corepressor/BCL6, corepressor like 1)	D MSS embriyonal tümörlerinin alt grubunda tanımlanmıştır: 'BCOR-moderate nöroepitelyal tümör (BCOR-NET)'; N.B. Embriyonal olmayan pediatrik MSS tümörleri, özellikle pediatrik yüksek dereceli gliomlar, füzyon, kesme mutasyonu gibi diğer BCOR (veya BCORL1) değişikliklerini gösterebilir.
BRCA2 mutasyonu (germline olabilir) (Meme kanseri-2 gen)	D SHH ile aktive olmuş medulloblastomda ve WNT olmayan/SHH olmayan medulloblastomda ortaya çıkabilir.
Kromozom 6 monozomi	D WNT ile aktive edilmiş medulloblastomların ~%85'inde bulunur

Genetik anormallik	Tanısal (D) ve prognostik (P) değer	
CIC-NUTM1 gen füzyonu veya CIC frameshift delesyonu (CIC;Capicua drosophila'nın homologu) (NUT orta hat karsinomu aile üyesi 1)	D	CIC değişikliği olan Ewing sarkomu ailesi tümörü (EFT-CIC) olarak tanımlanan MSS embriyonal tümörlerinin alt grubunun karakteristiği
CTNNB1 mutasyonu (Katenin beta-1)	D	WNT ile aktive edilmiş medulloblastomların %90'ında bulunur
	P	WNT ile aktive edilmiş medulloblastomlu çocuklar genellikle iyi bir prognoza sahiptir.
C19MC(19q13.42) değişikliği (TTYH1 ile amplifikasyon veya füzyon) (Tweety aile üyesi 1)	D	Çok katmanlı rozetler/ETMR'ler (bu tümörler için spesifik ve hassas tanısal belirteç) ile embriyonal tümörlerin çoğunda yüksek seviye amplikon saptanır.
DICER1 mutasyonu (germline olabilir) (Dicer 1, ribonükleaz III)	D	Hipofiz blastomunun gelişimine yatkınlık olayı.
Farklı gen füzyon bileşenleri ile FOXR2füzyonu (Forkhead box R2)	D	MSS embriyonal tümörlerinin alt grubunun tanımlayıcı özelliği: 'FOXR2 aktivasyonlu MSS nöroblastomu'
Farklı gen füzyon bileşenlerine sahip MN1[Meningioma (dengeli translokasyonda bozulmuş)1]	D	'MN1 modifikasyonlu yüksek dereceli nöroepitelyal tümör' (HGNET-MN1) olarak tanımlanan CNS embriyonal tümörlerinin alt grubunun tanımlayıcı özelliği
	P	Diğer MSS embriyonal tümörlerinden daha iyi prognoz
PALB2 (germline olabilir) (BRCA2'nin ortağı ve yerelleştiricisi)	D	D, SHH ile aktive olmuş medulloblastomda ve WNT olmayan/SHH olmayan medulloblastomda ortaya çıkabilir.
PTCH1 (germline olabilir) (Patch 1)	D	SSH ile aktive edilmiş medulloblastomda oluşabilir

Genetik anormallik	Tanısal (D) ve prognostik (P) değer	
SMARCB1 / SMARCA4 kaybı (germline olabilir) (SWI/SNF ile ilgili, matris ilişkili, kromatinin aktin bağımlı regülatörü, B alt ailesi, üye 1) (SWI/SNF ile ilgili, matris ilişkili, kromatinin aktin bağımlı regülatörü, alt aile A, üye 4)	D	Atipik teratoid/rhabdoid tümör (AT/RT) tanısı için gereklidir
SUFU mutasyonu (germline olabilir) (Kaynaşmış homologun baskılayıcısı)	D	SSH ile aktive edilmiş medulloblastomda oluşabilir
GAB1 (GRB2 ile ilişkili bağlayıcı protein 1)	D	SSH ile aktive edilmiş medulloblastomda görülen aktif kirpi sinyalizasyonu için işaretleyici
TP53 mutasyonu (germline olabilir) (Tümör proteini p53)	D	medulloblastom, SSH ile aktive edilmiş ve TP53-mutant ile SHH ile aktive edilmiş ve TP53-yabani tip ayrımını yapar
	P	SSH ile aktive edilmiş medulloblastomda TP53 mutasyonunun varlığı kötü prognozu gösterir

Tablo 9. Diğer MSS tümörlerde görülen genetik anormallikler, alfabetik sıraya[42]

Genetik anormallik	Tanısal (D) ve prognostik (P) değer	
AKT1 mutasyonu (AKT serin/treonin kinaz 1)	D	Meningioma'nın meningeal ve geçiş varyantları ile ilişkili
BRAF V600E mutasyonu (B-raf)	D	Papiller kraniyofaringiomların >%90'ında bulunur
CDKN2 inaktivasyonu (Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A)	D	Kombine CDKN2 ve NF1 inaktivasyonu malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde (MPNST'ler) sık görülür.
CTNNB1 mutasyonu (Katenin beta 1)	D	Adamantinomatöz kraniyofaringiomların >%90'ında bulunur
DICER1 mutasyonu (germline olabilir) (Dicer 1, ribonükleaz III)	D	Çocuklarda rabdomiyosarkom benzeri özelliklere sahip intrakraniyal sarkomlarda sık görülür

Genetik anormallik	Tanısal (D) ve prognostik (P) değer
GNAQ/GNA11 hotspot mutasyonu (Guanin nükleotid bağlayıcı protein)	D Erişkinlerde MSS'nin primer melanositik tümörlerinde sık görülür (ve üveal melanomlar, ancak deri melanomlarında çok nadirdir; bu nedenle metastatik kutanöz melanom ile ayırıcı tanıda çok faydalıdır)
KLF4 mutasyonu (Kuppel benzeri faktör 4)	D Sekretuar menenjiomlarda karakteristiktir
NAB2-STAT6 gen füzyonu (NGFI-A Bağlayıcı Protein 2) (Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatör 6)	D Tipik olarak MSS soliter fibröz tümörlerde / hemanjiyoperisitomlarda (MSS SFT'ler / HPC'ler) bulunur; Tümör hücresi çekirdeklerinin STAT6 boyanması, NAB2-STAT6 füzyonunun varlığı için çok güvenilir bir immünohistokimyasal belirteçtir.
NF1 devre dışı bırakma (Nörofibromin 1)	D Kombine NF1 ve CDKN2 inaktivasyonu malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde (MPNST'ler) sık görülür.
NRAS mutasyonu (Nöroblastom RAS viral onkogen homolog)	D MSS'nin primer melanositik tümörlerinde, özellikle çocuklarda görülür.
SMARCE1 mutasyonu (germline olabilir) (SWI/SNF ile ilgili, matris ilişkili, kromatinin aktin bağımlı regülatörü, E alt ailesi, üye 1)	D Berrak hücreli menenjiomlarla ilişkili
TERT promotör mutasyonu (Telomeraz ters transkriptaz)	P Menenjiomlarda daha agresif klinik davranış ifade eder
TRAF7 mutasyonu (TNF reseptörü ile ilişkili faktör 7)	D Sekretuar menenjiomların karakteristiği

2.6. Tedavi

MSS tümörlerinde tedavi yönetiminin temel dayanağı; cerrahi, radyasyon tedavisi ve kemoterapiden oluşan multimodal bir yaklaşım içerir. Bir MSS tümöründen şüphelenilen görüntülemenin devamında mümkün olduğunca büyük doku biyopsisi ya da total rezeksiyon için bir beyin cerrahına sevk edilmesi gerekmektedir.

Radyasyon tedavisi ve kemoterapi, tümörün histolojisine dayalı olarak yardımcı önlemler olarak kullanılan yöntemlerdir.

2.6.1. Cerrahi

Açık cerrahi prosedür, histolojik tanı için doku elde etmek ve mümkün olduğunca tümörün toplu çıkarılması için tercih edilen temel yaklaşımdır [43]. Çoğu durumda, totale yakın rezeksiyon elde edilebilir. Bununla birlikte tam rezeksiyonun, kalıcı nörolojik defisitlere yol açma riski, çevreleyen normal doku sınırlarıyla birlikte tümörün çıkarılamaması ve rezeksiyon sınırlarının ötesine sızmış dağınık tümör hücrelerinin çıkarılamaması nedeniyle sınırlıdır [44].

Diffüz infiltratif beyin sapı ve kiazmatik gliomalar gibi derin yerleşimli tümörler, açık cerrahi yaklaşımda yüksek geri dönüşümsüz nörolojik sekel riski ile ilişkilidir. Bu durumlarda histolojik tanı için dokular, MRG veya BT tarafından yönlendirilen stereotaktik biyopsi teknikleri kullanılarak elde edilebilir [44]. Endoskopik biyopsi, intraventriküler veya periventriküler tümörler için başka bir seçenektir [45].

MSS tümörü olan bir çocuk için benimsenecek en uygun cerrahi yaklaşım ve tekniğe karar vermenin yanı sıra, Obstrüktif hidrosefali dahil artmış kafa içi basınç artışı, Nöbetler ve endokrin anormallikler gibi preoperatif ve perioperatif komplikasyonlara dikkat edilmelidir [46].

2.6.2. Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, çocuklarda MSS tümörlerinin tedavisinde önemli rol oynar. Radyasyon tedavisinin kullanımı, tümörün histolojik tanısına, etkili bir kemoterapötik alternatif olup olmadığına ve çocuğun yaşına bağlıdır. Şiddetli nörobilişsel sekel riski nedeniyle 3 yaşından küçük çocuklarda radyasyon tedavisinden genellikle kaçınılır.

Radyasyon tedavisi seçildiğinde, hedef hacmin (lokal ve kraniyospinal) ve radyasyon tedavisi dozunun planlanması, tümörün yeri, evresi ve tümörün alt tipi, beklenen yayılma modelleri, etkili kemoterapinin mevcudiyeti ve hastanın yaşı dikkate alınır.

Radyasyon tedavisi genellikle geleneksel harici ışınla sağlanır. Diğer teknikler, üç boyutlu konformal radyasyon tedavisi (radyasyonu tümörün boyutuna ve şekline uyacak şekilde hedefleme) ve stereotaktikradyocerrahi içerir [47].

Etkili bir yardımcı olmasına rağmen, radyasyon tedavisi, özellikle sinir sistemleri hala gelişmekte olan bebeklerde ve küçük çocuklarda hem akut hem de uzun vadeli komplikasyonlarla ilişkilidir. Kranial radyasyon komplikasyonları üç faza ayrılabilir ve aşağıdaki gibi özetlenebilir [48-50].

- Akut reaksiyonlar** tedavi sırasında ortaya çıkar, iltihaplanma ve ödem ile sonuçlanan beyin hasarından kaynaklanır. Semptomlar baş ağrısı, mide bulantısı, uyuşukluk, fokal nörolojik bozukluklar ve ateşi içerir.

- Subakut reaksiyonlar**, radyasyon tedavisinden birkaç hafta ila üç ay sonra ortaya çıkar ve tümör yanıtı, peritümör ödemi ve demiyelinizasyonun bir kombinasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bulgular, geçici fokal nörolojik defisitleri, somnolans sendromu (aşırı uyku hali ve baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, iştahsızlık ve sinirlilik gibi kafa içi basınç artışı belirtileri ile karakterize edilir) görülür ve tümör progresyonundan ayırt etmek zor olabilir.

- Geç reaksiyonlar**, radyasyon tedavisinden >90 gün sonra meydana gelir ve genellikle geri dönüşümsüzdür. Bunlar, en yüksek radyasyon dozunu alan tümör bölgesinde veya yakınında radyasyona bağlı beyin nekrozu, yaygın beyaz cevher hasarı (yani lökoensefalopati), sekonder maligniteler ve vaskülopatiden kaynaklanır. Genel bulgular, bozulmuş nörobilişsel işlev ve sosyal ve davranışsal eksiklikleri içerir. Kranial radyasyonla tedavi edilen beyin tümörü olan 101 çocuğun retrospektif bir çalışmasında, yüzde 5'inde radyasyon nekrozu gelişmiştir [48].

Tümörün yerleşimi ve radyasyon alanına bağlı olarak, işitme bozukluğu, hipotalamik ve hipofiz endokrinopatileri ve katarakta sekonder görme bozukluğu, optik nöropati, retinopati veya kortikal körlük gibi diğer komplikasyonlar ortaya çıkabilir [51].

Radyasyon tedavisi ile ilişkili uzun vadeli komplikasyonları en aza indirmek için birincisi nispeten düşük riskli hastalığı olan hastalarda radyasyon dozunu azaltmak ve üç boyutlu konformal radyasyon tedavisi gibi çeşitli stratejiler benimsenmiştir. İkincisi, şekli ne olursa olsun, tümör hacminin konturu içinde maksimum radyasyon sağlamak için tedaviyi özelleştirerek bitişik normal dokuya radyasyonu en aza indirmektir [52].

2.6.3. Kemoterapi

MSS tümörlerinin tedavisinde kemoterapinin rolü tümörün tipine ve hastanın yaşına bağlıdır.

Kemoterapi rutin olarak aşağıdaki klinik ortamlarda kullanılır [53]:

- Cerrahi ve radyasyon tedavisi ile birlikte embriyonal tümörleri (örn. medulloblastomlar, ependimomlar, yüksek dereceli astrositomlar) olan daha büyük çocuklar.
- Cerrahi rezeksiyondan sonra embriyonal tümörleri, düşük dereceli gliomaları ve optik gliomu olan küçük çocuklar ve bebekler. Kemoterapinin amacı radyasyon tedavisini geciktirmek veya değiştirmektir. Bu, bu savunmasız popülasyonda radyasyonun uzun vadeli etkilerini (yani nörobilişsel bozukluk, gelişimsel gecikme ve endokrin anormallikler) azaltır veya ortadan kaldırır.

MSS tümörleri için kemoterapi kullanımı onkologlar için bir zorluk teşkil etmektedir. Kan-beyin bariyerinin varlığı, sistemik olarak uygulanan çoğu kemoterapötik ajanın penetrasyonunu sınırlar. Aşağıdaki yaklaşımlar, bu ajanları yönetmek için kullanılır [53].

- Yüksek doz veya kombinasyon sistemik tedavi
- İntratekal kemoterapi
- Kemoterapinin tümör yatağına doğrudan uygulanması ile intratümöral kemoterapi
- Hipertrofik arabinoz veya mannitolinfüzyonları ile kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla sistemik uygulama

Sinyal iletimi, anjiyogenez ve hücre büyümesinde yer alan moleküler yolların daha iyi anlaşılması, malign gliomalar ve diğer tümörlerin tedavisinde hedeflenen ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. Örneğin, habis gliomalarda ve diğer tümörlerde gözlenen anormal vaskülatürün oluşumunda yer alan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolunu bozan ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ajanlar, VEGF'yi bağlayan monoklonal antikoları, VEGF yolu içindeki tirozin kinaz inhibitörlerini ve VEGF yolunun ana bileşeni olan protein kinaz C'nin inhibitörlerini içerir [54]. Diğer yeni ilaçlar, epidermal büyüme faktörü, trombosit türevli büyüme faktörü, integrin,

sonik kirpi ve histon deasetilaz sistemleri/yolları gibi tümör patogeneğinde yer alan ek moleküler yolları hedefler.

İnterferonlar (IFN alfa ve beta) ve gen terapisi gibi biyolojik ajanlar da malign gliomalar ve diğer MSS tümörlerinin tedavisinde umut vaat etmektedir [52].

2.6.4. Onkolitik İmmünoviroterapi; Pediatrik yüksek dereceli gliomlar etkili, hedefe yönelik tedavilerden yoksun ve yüksek morbidite ile mortaliteye sahip, büyük ölçüde immünolojik olarak sessiz veya "soğuk" olup, az sayıda tümör infiltre eden lenfosit içerir. Replikasyon eksikliği olan virüsler, ön ilaçları aktif sitotoksik ajanlara dönüştürmek ve gen aracılı sitotoksik immünoterapiyi indüklemek için tümör hücrelerine enzimler (örn. sitozin deaminaz ve timidin kinaz) iletmek veya yüksek dereceli gliomun immünosupresif mikro ortamının üstesinden gelmek için küçük molekülü bir aktivatör varlığında lokal olarak sitokinler (örn. interlökin-12) üretmek için test edilmektedir. HSV-1, ~80 virüs genini kodlayan ~152 kb'lik büyük, merkezi konumlu, doğrusal, çift sarmallı bir DNA genomu taşıyan bir DNA virüsü ailesi olan Herpesviridae'nin bir üyesidir. Bu genlerin yaklaşık yarısı, hücre kültüründe virüs replikasyonu için gereklidir. Diğer yarısı, konakçının belirli dokularında veya hücre tiplerinde (örneğin, postmitotik nöronlar) virüs yaşam döngüsüne katkıda bulunan yardımcı fonksiyonları kodlar [55].

Preklinik olarak, pediatrik beyin tümörleri, normal beyin dokusunda replikasyon için gerekli genlerden yoksun olan genetik olarak tasarlanmış herpes simpleks virüsü tip 1 (HSV-1) G207 ile onkolitik viroterapiye oldukça duyarlıdır. İntratümöral G207 tek başına ve radyasyonla birlikte, tekrarlayan veya ilerleyen pediatrik yüksek dereceli gliomalı hastalarda yanıt kanıtlarıyla birlikte kabul edilebilir yanetki profiline sahiptir. G207 immünolojik olarak "soğuk" tümörleri "sıcak" hale getirmiştir. G207, tümöre sızan lenfositlerde çarpıcı bir artışa neden olur.[56].

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı MEK kinaz inhibitörü olan trametinib, zayıf MSS penetrasyonu nedeniyle beyin tümörleri için sınırlı kullanıma sahiptir. Yapılan bir çalışmada onkolitik HSV tedavisinin gliom taşıyan farelerin beynine trametinib penetrasyonunu arttırdığını ve sağkalımı arttırdığını göstermektedir. Trametinib tedavisi onkolitik HSV tedavisiyle beraber T hücre bağımlı antitümör bağışıklığını da etkinleştirdiği görülmüş [57].

Lentiviral HSV-Timidin kinaz (HSV-Tk)/ganciclovir (GCV) ile suisit gen tedavisi, kanser tedavisi alanında umut verici bir yaklaşımdır. GCV, HSV-Tk tarafından GCV-monofosfata (GCV-P) fosforile edilir. Hücresel kinazlar tarafından yapılan ilave fosforilasyon adımları, GCV-P'yi, hücre bölünmesi sırasında DNA'ya katılan bir nükleosid analogu olan GCV-trifosfata dönüştürür. Bu da apoptoz 4ile DNA hasarına ve hücre ölümüne yol açar. Bu yaklaşımın etkinliği, seyirci etkisi olarak adlandırılan etki ile büyük ölçüde artırılır: fosforlanmış GCV, boşluk bağlantıları yoluyla komşu hücrelere aktarılır. HSV-Tk/GCV sistemi, enzim-ön ilaç gen tedavisinde en başarılı yaklaşımlardan biri olmasına rağmen, hala geliştirilecek yönleri vardır. Tümör hücrelerinin spesifik olarak öldürülmesi ve normal beyin hücrelerinin korunması, bu hücre popülasyonlarının proliferasyon aktivitelerindeki farkla açıklanabilir. Daha uzun bir zaman penceresinde, tümör hücreleri aktif olarak çoğalırken, normal beyin hücrelerinin çoğu mitotik sonrası bir durumdadır. Son zamanlarda, tek bir mutasyon ve tam kodon optimizasyonu içeren HSV-Tk'nin yeni bir rekombinant versiyonu rapor edilmiştir. Tk.007 olarak adlandırılan bu rekombinant HSV-Tk, çeşitli modellerde yabancı tip HSV-Tk ile karşılaştırıldığında daha verimli olmuştur. Bu nedenle, bu mutant HSV-Tk, klinik çalışmalar için umut vericidir. HSV-Tk/GCV tedavisi kullanılırken tümör hücreleri için vektör özgüllüğü artık zorunlu değildir. Bu nedenle beyin tümörü tedavisinde klinik çalışmaların suisit geni terapileri üzerine çevrilmesinde bu durumun önemli bir etkisi vardır [58].

2.7. Prognoz

MSS tümörü teşhisi konulduktan sonra sağkalım, çocuğun yaşına ve tümörün türüne bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Amerika Birleşik Devletleri Merkezi Beyin Tümörü Kayıt Defterinden (2011 - 2015) elde edilen verilere göre, pilositikastrozitom tanıdan sonra en yüksek hayatta kalma oranlarına sahip tümör tipi idi (beş yıllık hayatta kalma oranı yüzde 97). Atipik teratoid/rabdoid tümörler ve yüksek dereceli gliomalar tanıdan sonra en düşük hayatta kalma oranlarına sahiptir. Glioblastoma için beş yıllık sağkalım sadece yüzde 18'dir [2, 59]. .Amerika Birleşik Devletleri'nde MSS tümörleri, çocuklardaki tüm kanser ölümlerinin dörtte birini oluşturmaktadır [60].

Hayatta kalma, kısmen tümörlerin teşhis teknikleri ve histolojik sınıflandırmasındaki ilerlemeler, beyin cerrahisi ve radyasyon onkolojisi tekniklerindeki gelişmeler ve yeni tekli ve kombinasyon kemoterapötik ajanların kullanımına bağlı olarak iyileşmiştir. MSS tümörlü çocukların bakımındaki ilerlemelere rağmen, bu bozukluklarla ilişkili mortalite ve morbidite devam etmektedir. MSS tümörlü hastalarda hayatta kalma ve kalıcı remisyonadaki iyileşme diğer kanserlere, özellikle lösemilere ve lenfomalara kıyasla daha yavaş olmuştur. Geç mortalite, beş yıldan fazla hayatta kalan hastaların yüzde 15 ila 25'inde görülür. Geç mortalite en yaygın olarak tümörün tekrarlaması veya ilerlemesinden kaynaklanır. Diğer ölüm nedenleri arasında sekonder malign tümör ve sekonder tıbbi durumlar yer alır [61, 62].

2.8 Sık Görülen MSS Tümörleri

2.8.1 Gliomlar

Gliomlar, beyin parankiminde ortaya çıkan primer tümörlerdir. "Gliom" terimi, normal glialhücrelere (yani astrositler, oligodendrositler ve ependimalhücreler) benzer histolojik özelliklere sahip tümörleri ifade eder [63].

2.8.1.1. Pediatrik tip diffüz düşük dereceli gliomlar

DSÖ sınıflandırmasının 2021 baskısı, bu grupların klinik ve biyolojik olarak farklı doğasını kabul ederek, esasen çocuklarda görülen yaygın gliomaları, yetişkinlerde görülenlerden ayıran ilk sınıflandırmadır. Dört pediatrik tip diffüz düşük dereceli glioma tanınır [14] (Tablo 10).

Tablo 10. Yetişkin tipi ve pediatrik tip yaygın gliomaların DSÖ sınıflandırması[14]

Tümör tipi	DSÖ Grade	Karakteristik moleküler genetik değişiklikler
Yetişkin tipi diffüz gliomalar		
Astrositom, IDH-mutant	2, 3, 4	<i>IDH1, IDH2</i>
Oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q-kodlu	2, 3	<i>IDH1, IDH2</i> , 1p/19q
Glioblastoma, IDH-vahşi tip	4	IDH-vahşi tip, kromozom 7 ve 10, <i>TERT, EGFR</i> , diğerleri
Pediatrik tip diffüz düşük dereceli gliomalar		
Diffüzastrisitom, <i>MYB</i> - veya <i>MYBL1</i> -değiştirilmiş	1	<i>MYB, MYBL1</i>
Anjiyosentrik glioma	1	<i>MYB</i>
Polymorphouslow-gradeneuroepithelialtumor of theyoung	1	<i>BRAF</i> , <i>FGFR</i> genleri
Diffüz düşük dereceli glioma, MAPK yolu değiştirilmiş	Yok*	MAPK yolu genleri
Pediatrik tip diffüz yüksek dereceli gliomalar		
Diffüz orta hat glioma, H3 K27-değiştirilmiş	4	H3 K27, <i>EGFR, EZHIP</i>
Diffüzhemisferik glioma, H3 G34-mutant	4	H3 G34
Diffüz pediatrik tip yüksek dereceli glioma, H3-vahşi tip ve IDH-vahşi tip	4	IDH-doğal tip, H3-yaban tip, metilome, <i>EGFR, PDGFRA, MYCN</i>
Bebek tipi hemisferik glioma	Yok	RTK genleri

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; MSS: merkezi sinir sistemi; IDH: izositrat dehidrojenaz; *TERT*: telomeraz ters transkriptaz; *EGFR*: epidermal büyüme faktörü reseptörü; *MYB*: *MYB* proto-onkogen, transkripsiyon faktörü; *MYBL1* *MYB* proto-onkogen benzeri 1; *FGFR*: fibroblast büyüme faktörü reseptörü; *MAPK*: mitojenle aktive olan protein kinaz; *EZHIP*: *EZH* inhibitör proteini; *PDGFRA*: trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü alfa; *MYCN*: *MYCN* proto-onkogen, bHLH transkripsiyon faktörü; RTK:reseptör tirozinkinaz, *Düşükdereceli, Yüksek sınıf.

Diffüzastrisitom, *MYB*- veya *MYBL1*-değiştirilmiş; *MYB* veya *MYB* benzeri 1 (*MYBL1*) proto-onkogenlerdeki genetik değişiklikler, bu yaygın infiltratif astroglial tümörü, DSÖ derece 1 olarak tanımlar. Hastalar tipik olarak çocukluk çağında ilaca

dirençli nöbetler gösterir. Tümörler, en yaygın olarak temporal veya frontal loblarda kortikal ve subkortikal bileşenlere sahiptir. Yeni nesil dizileme (YND) veya interfaz floresan in situ hibridizasyon (FISH), *MYB* veya *MYBL1* ile bir ortak gen arasında bir füzyon gösterir. Bu tümörleri tanımlamak için DNA metilasyon profili de kullanılabilir. Sınırlı klinik bilgi, tek başına rezeksiyondan sonra yüksek nöbetsizlik oranları ve düşük nüks oranı ile iyi huylu bir klinik seyri desteklemektedir [64-66].

Anjiyosentrik glioma; Anjiyosentrik gliomalar, en azından kısmen kan damarlarının etrafında toplanan bipolar hücrelerden oluşan, DSÖ derece 1 olan diffüz gliomalardır. Hemen hemen tüm tümörler, bir *MYB – QKI* gen füzyonunu barındırır [67].

Anjiyosentrik glioma, öncelikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür ve ortalama tanı yaşı 17'dir. Vakaların çoğu inatçı nöbetlerle kendini gösterir. Tümörler serebral hemisferlerde yüzeysel olarak bulunur. Manyetik rezonans görüntülemeye (MRG), T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olan ayırık, kontrast oluşturmeyen lezyonlardır. Bazı vakalarda gözlemlenen benzersiz MRG özellikleri, T1 ağırlıklı sekanslar üzerinde kortikal girusun marjlarının intrinsik hiperintensitesini ve tümörden ventrikül duvarına uzanan bir T2 hiperintensite bandını içerir. Cerrahi ile sıklıkla kür sağlanır [68].

Gençlerin polimorf düşük dereceli nöroepitelyal tümörü; dirençli nöbetler, sık oligodendrogial benzeri histolojik bileşenler, kalsifikasyon, CD34 immünoaktivitesi ve mitojen ile karakterize, yavaş seyreden, DSÖ grade 1 serebral tümördür [13, 69]. Temporal lob ortak bir konumdur. Nüksler ve yüksek dereceli progresyon bildirilmiş olmasına rağmen, cerrahi genellikle küratiftir [70].

Diffüz düşük dereceli glioma, MAPK yolu değiştirilmiş; Bu tümörler, MAPK yolu proteinini kodlayan gende patojenik bir değişiklik (en yaygın olarak *BRAF* V600E veya *FGFR1* değişikliği) içeren, yaygın astrositik veya oligodendrogial morfolojiye sahip düşük dereceli gliomalardır. Bu gruptaki tümörlerin klinik davranışı heterojen olabilir ve sonuçlar yaş, tümör yerleşimi, morfoloji ve moleküler değişiklikler dahil olmak üzere çok sayıda faktöre bağlıdır [14].

2.8.1.2. Pediatrik tip diffüz yüksek dereceli gliomalar

Dört pediatrik tip diffüz yüksek dereceli glioma tanınır [14].

Diffüz orta hat gliomu, H3 K27-değiştirilmiş; H3 K27M-mutant diffüz orta hat gliomaları, genellikle astrositik morfolojiye sahip, ponsta, talamusta veya omurilikte yerleşmiş infiltratif tümörlerdir. Çoğu vakanın yüksek dereceli özellikleri vardır (örn. mitotik şekiller, mikrovasküler proliferasyon, nekroz) ve histolojik olarak DSÖ derece 4 ile uyumludur. Bir tümörü diffüz orta hat glioma, H3 K27M-mutant olarak teşhis etmek için dört kriterin tümü karşılanmalıdır (örn. tümör yaygın, orta hatta, bir glioma ve H3 K27-mutant veya H3 K27 yolu değişmiş olmalıdır) [14, 71]

Diffüzhemisferik glioma, H3 G34-mutant; H3 G34-mutant diffüzhemisferik gliomalar, öncelikle adolesanlarda ve genç erişkinlerde görülen, DSÖ 4. derece tümörlerdir [72-74]. Histolojik özellikler değişkendir ve tümörler anaplastikastrozitoma, glioblastoma veya MSS embriyonal tümörüne benzeyebilir. Sıklıkla birlikte meydana gelen *TP53* ve *ATRX* mutasyonlarına sahiptirler ve bir alt küme, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü A'da (*PDGFR*) ek aktive edici mutasyonlara veya CDK4/6 yolundaki değişikliklere sahiptir [74]. Prognoz kötüdür, medyan progresyonsuz sağkalım dokuz aydır ve medyan genel sağkalım 18 ila 22 ay arasındadır. Antikorlar, H3 G34'te hem R hem de V mutasyonları için mevcuttur ve immünohistokimyasal tanı için kullanılabilir [75].

Diffüz yüksek dereceli glioma, H3-wildtype ve IDH-wildtypeH3- ve IDH-wildtypediffüz pediatrik tip yüksek dereceli gliomalar, çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde görülen malign, DSÖ 4. derece tümörlerdir. *PDGFRA*, *TP53*, nörofibromin 1 (*NF1*), *EGFR* ve *MYCN*'deki moleküler değişiklikler en yaygın olanlardır ve bu lezyonların alt tiplenmesine yardımcı olur. Prognoz kötüdür ve medyan genel sağkalım yaklaşık 1.5 yıldır [73].

Bebek tipi hemisferik glioma; Bebek tipi hemisferik glioma, yaşamın ilk yılında ortaya çıkan ve genellikle nörotrofik reseptör tirozin kinaz (NTRK) ailesi, *ROS1*, *ALK*'yi içeren reseptör tirozin kinaz (RTK) füzyonları içeren yüksek dereceli bir hücresel astrositomdur. Tümörler, spesifik moleküler değişikliğe göre alt tiplere ayrılır (örn. bebek tipi hemisferik glioma, *ROS1*- değiştirilmiş). Bu füzyonlardan bazıları terapötik olarak hedeflenebilir ve hayatta kalma, yüksek dereceli gliomaları olan daha büyük çocuklara göre daha elverişli olabilir [76].

2.8.1.3. Oligodendrogliomlar

Oligodendrogliomalar ve diğer glial tümörler arasında patoloji, moleküler patogeneze ve doğal seyir açısından önemli farklılıklar vardır. Bu farklılıkların tedaviyi etkileyebilecek önemli prognostik etkileri vardır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) merkezi sinir sistemi tümörleri sınıflandırmasında, oligodendrogliyal tümörler, yalnızca hem izositrat dehidrojenaz (IDH) tip 1 veya tip 2'de bir mutasyon hem de 1p ve 19q kromozomlarının kodlesyonunu barındıran diffüz gliomaları içerecek şekilde moleküler teşhis ile tanımlanır. Mikstoligoastrositom artık tam olarak karakterize edilmiş tümörler için mevcut değildir, ancak terminoloji, tarihsel olarak teşhis edilmiş tümörlere ve moleküler testin mevcut olmadığı mikstoligoastrositom histolojisine sahip tümörlere atıfta bulunurken korunur (yani, başka türlü tanımlanamayan oligoastrositom [NOS]) [14].

Oligodendrogliomalar, klinik olarak yıllarca sessiz kalabilen, yavaş büyüyen, infiltratif tümörlerdir. En sık başvuru semptomu nöbettir. Tanı anında fokal nörolojik defisit nadirdir [77].

2.8.2. Embriyonel Tümörler

2.8.2.1 Medulloblastom

Medulloblastoma, çocukluk çağının en yaygın habis beyin tümörüdür ve 19 yaşından küçük çocuklar arasında merkezi sinir sisteminin tüm primer tümörlerinin yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur. Zirve insidansı beş ila dokuz yaş arasındadır. Hastaların yaklaşık yüzde 70'ine 20 yaşından önce tanı konulur. 20-24 yaşları arasında insidanda hafif bir artış olur ve embriyonal orijini ile uyumlu olarak hastalık dördüncü dekattan sonra nadir görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 500 çocuğa medulloblastom teşhisi konmaktadır [78, 79].

Genel olarak medulloblastomların yaklaşık yüzde 5 ila 6'sı, moleküler alt tipe göre önemli farklılıklarla birlikte, patched-1 (PTCH1) genindeki germ hattı mutasyonlarının neden olduğu nevoid bazal hücreli karsinom sendromu (NBCCS) gibi bir kanser yatkınlık sendromu ile bağlantılı olarak meydana gelir; Tümör proteini p53 (TP53) genindeki mutasyonların neden olduğu Li-Fraumeni sendromu; veya adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki inaktive edici mutasyonların neden olduğu ailesel adenomatöz polipozis (FAP) beraber olabilir (Tablo 11). Bu genlerdeki

mutasyonlar hem sporadik hem de kalıtsal tümörlerin patogeneğinde önemli olan yollardaki kusurlar yoluyla medulloblastom gelişimine yakınlık sağlar [80].

Tablo 11. Moleküler alt gruplar arasında medulloblastoma genetik yakınlık spektrumu [67]

Moleküler alt grup	Bir germ hattı yakınlık mutasyonunun yaygınlığı (%)	Genler	İlişkili sendrom	Genetik test ve danışmanlık için öneriler
SHH	14 ila 20	<i>PTCH1</i>	Nevoid bazal hücreli karsinom (Gorlin)	SHH alt grup tümörleri olan tüm hastalar*
		<i>SUFU</i>	Nevoid bazal hücreli karsinom (Gorlin)	
		<i>TP53</i>	Li-Fraumeni	
		<i>BRCA2</i>	Kalıtsal meme ve over kanseri	
		<i>PALB2</i>	Kalıtsal meme ve over kanseri	
		<i>GPR161</i>	İnfanıl SHH medulloblastomu	
WNT	6 ila 8	<i>APC</i>	Ailesel adenomatöz polipozis	<i>CTNNB1</i> somatik mutasyonuna sahip olduğu bilinmeyen tüm WNT yolu tümörleri
Grup 3	1 ila 2	<i>BRCA2</i>	Kalıtsal meme ve over kanseri	Moleküler HRD imzası olan tümörler ve ailede BRCA ile ilişkili tümör öyküsü olan hastalar
		<i>PALB2</i>	Kalıtsal meme ve over kanseri	
Grup 4	0 - 2	<i>BRCA2</i>	Kalıtsal meme ve over kanseri	Moleküler HRD imzası olan tümörler ve ailede BRCA ile ilişkili tümör öyküsü olan hastalar
		<i>PALB2</i>	Kalıtsal meme ve over kanseri	

Medulloblastomlar en yaygın olarak gece veya sabah baş ağrıları, mide bulantısı, kusma ve değişen zihinsel durum dahil olmak üzere artan kafa içi basınç semptomlarıyla kendini gösterir. Orta hattaki tümörler yürüme ataksisine veya gövde instabilitesine neden olurken, lateral serebellar hemisferlerdeki tümörlerin ekstremitelerdeki sakarlığına veya koordinasyon bozukluğuna neden olma olasılığı daha yüksektir. Baş dönmesi ve çift görme, serebellar, beyin sapı veya kranial sinir tutulumunun neden olabileceği yaygın semptomlardır.

MRG, sıklıkla dördüncü ventriküle bası yapan, kontrastı artıran bir orta hat veya paramedian serebellar tümörü ortaya çıkarır. Çoğu tümör, T1 ağırlıklı görüntülerde izo- veya hipointens ve T2 ağırlıklı görüntülerde heterojendir. Gadolinyum artışı genellikle heterojendir ve nekroz, kanama veya kistik değişiklikler bölgeleri olabilir. Hidrosefali, dördüncü ventrikül seviyesinde tıkanmaya sekonder olarak mevcut olabilir [81, 82].

Artan nodüller veya daha lineer kontrastlanma paternleri ventriküllerde, beyin yüzeyinde veya spinal kanalda belirgin olabilir, bu da leptomeningeal yayılımının göstergesidir. Spinal tutulum vakalarında MRG tipik olarak omuriliğin pial yüzeyi boyunca lineer veya nodül artışı ve/veya kauda kuşağında damla metastazları gösterir. Erişkinlerde serebellar hemisfer tümörleri olma olasılığı çocuklardan daha fazladır ve erişkinlerde daha yaygın olan desmoplastik varyantta tekdüze kontrast artışı olmayabilir [81, 82].

Medulloblastomlar BT taramasında gözden kaçabilir. Klasik BT bulgusu, kontrast madde enjeksiyonundan sonra belirgin şekilde artan kontrastsız bir çalışmada hiperdens bir kitledir [81, 82].

Medulloblastomda prognostik faktörler ve risk sınıflandırması hakkında zamanla gelişen ve değişen bir anlayış vardır. Sonucu etkileyen en önemli faktörler, hastalığın yaygınlığı ve tanı anında hastanın yaşı olmuştur. Ek çalışmalar prognozu belirlemede hem moleküler belirteçlerin hem de histopatolojinin önemini vurgulamıştır ve bu çalışmalar daha iyi tedavi öncesi risk sınıflandırması için temel oluşturmaktadır [83-85].

Primer tümörün boyutuna, sinir sistemi ve ektranöral yayılımın boyutuna dayanan modifiye Chang kriterleri, daha ilerlemiş hastalık varlığında giderek daha kötü olan prognozu tahmin etmede yararlıdır [86].

Tablo 12. Medulloblastom evrelemesi için değiştirilmiş Chang sistemi[86]

Tümörün kapsamı	
T1	Çapı 3 cm'den küçük tümör
T2	Çapı 3 cm'den büyük tümör
T3a	Sylvius su kemerine ve/veya ForamenLuschka'ya uzanan, çapı 3 cm'den büyük tümör
T3b	Beyin sapına net bir şekilde yayılan, çapı 3 cm'den büyük tümör
T4	Çapı 3 cm'den büyük olan tümör, Sylvius su kemerini ve/veya foramenmagnum'u geçecek şekilde uzanıyor
İstila edilen yapıların sayısı veya hidrosetali varlığı dikkate alınmaz.	
T3b, radyografik kanıt yokluğunda tümörün beyin sapına yayılımının intraoperatif gösterilmesiyle tanımlanabilir.	
Metastaz derecesi	
M0	Brüt subaraknoid veya hematogen metastaz kanıtı yok
M1	Beyin omurilik sıvısında bulunan mikroskopik tümör hücreleri
M2	Serebellar/serebral subaraknoid boşlukta veya üçüncü veya yan ventriküllerde gösterilen brüt nodüler tohumlanma
M3	Spinal subaraknoid boşlukta brüt nodüler tohumlanma
M4	Beyin omurilik eksenini dışında metastaz

Beyin tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması, medulloblastomu histopatolojik kriterlere dayalı olarak klasik, desmoplastik/nodüler, yaygın nodüleritelidesmoplastik, büyük hücreli veya anaplastik dahil olmak üzere çeşitli varyantlara ayırır (Tablo 13) [63].

Tablo 13. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) medulloblastom sınıflandırması

Medulloblastomlar, genetik olarak tanımlanmış
Medulloblastoma, WNT ile aktive edilmiş
Medulloblastoma, SHH ile aktive olan ve <i>TP53</i> -mutant
Medulloblastoma, SHH ile aktive edilmiş ve <i>TP53</i> -yabani tip
Medulloblastoma, WNT olmayan/SHH olmayan
Medulloblastom, grup 3
Medulloblastom, grup 4
Medulloblastomlar, histolojik olarak tanımlanmış
Medulloblastoma, klasik
Desmoplastik/nodüler medulloblastom
Kapsamlı nodüleritelimedulloblastoma
Büyük hücreli/anaplastikmedulloblastom
Medulloblastom, NOS

WNT: Wingless ilişkili entegre alan; SHH: sonikkirpi; TP53: tümör protein 53; NOS: başka şekilde sınıflanmamış.

Medulloblastoma, çocukluk çağıının en yaygın malign beyin tümörüdür ve posterior fossada, ağırlıklı olarak serebellumda görülür. Tedavi, çoğu hastada cerrahi, radyasyon tedavisi (RT) ve kemoterapi içeren kombine modalite yaklaşımından oluşur. Belirli risk gruplarının farklı sağkalım sonuçları olmasına rağmen, artık medulloblastomlu tüm hastaların yaklaşık dörtte üçünde uzun süreli sağkalım elde edilmektedir. Ne yazık ki, tedavinin her bir bileşeni, hayatta kalanlarda yaşam kalitesi üzerinde derin bir etkiye sahip olan gecikmiş komplikasyonlara neden olabilir. Klinik deneyler ve gelecekteki araştırma çabaları, medulloblastomlu hastalarda yüksek kür oranlarını korurken tedavi toksisitesini azaltma girişimlerine odaklanmıştır [87, 88].

2.8.3.Ependimal tümörler

Ependimomlar, ventriküler sistemi kaplayan ependimal hücrelere benzeyen histolojik özelliklere sahip, iyi sınırlı gliomaların heterojen bir grubudur. Ependimomların beynin ventriküllerine ve omuriliğe eğilimi vardır.

2021 DSÖ endimom sınıflandırması, sınıflandırmaya anatomik bölge (supratentorial, posterior fossa, spinal), histoloji (subependimom, mikropapillerependimom, endimom) ve moleküler değışiklikleri dahil eder ve moleküler olarak tanımlanmış birkaç yeni endimom tipini tanıır. Aşığıdaki tümör tipleri tanınır:

●**Subependimom**; Subependimomlar, fibriler sitoplazmik süreçlerin nispeten anükleer bir matrisinde küçük, yuvarlak çekirdeklerin kümelenmesi ile karakterize edilen DSÖ 1. derece gliomalardır. Mikrokistik değışiklik ve kalsifikasyon sıktır. En yaygın olarak posterior fossa (dördüncü ventrikül; yüzde 50 ila 60) veya supratentoryal bölge (lateral ventriküller; yüzde 30 ila 35) olmak üzere üç anatomik bölmeden herhangi birinde ortaya çıkabilirler. Üçüncü ventrikül ve omurilik subependimomları daha nadirdir. Subependimomların çoğu asemptomatiktir ve nörogörüntülemede tesadüfen saptanır [89].

●**Mikropapillerependimom**; Mikropapillerependimomlar, perivasküler miksoid değışiklik ve mikrokist oluşumu ile kan damarlarının etrafında radyal olarak düzenlenmiş iğ şeklinde veya epitelioid tümör hücreleri ile karakterize edilen DSÖ 2. derece gliomalardır. Tanınabilir bir DNA metilasyon profiline sahiptirler ancak tek bir gende tekrarlayan moleküler değışikliklerden yoksundurlar. Mikropapillerependimomlar en sık omurilikte, neredeyse sadece konusmedullaris ve filum terminale'de ortaya çıkar. Yanal ve dördüncü ventriküller, üst omurilik ve MSS dışı dahil olmak üzere diğer yerler nadirdir ancak iyi tanımlanmıştır [89, 90].

●**Ependimom**; Ependimomlar, fibriler bir matris içine gömülmüş yuvarlak çekirdekli tekdüze, küçük hücreler ve fokal psödorozetler veya ependimal rozetler ile karakterize edilen, sınırlı glial tümörlerdir. Üç anatomik bölmenin her birinde, en yaygın olarak posterior fossa ve omurgada meydana gelirler; NOS/NEC-belirlenmiş tümörlere ek olarak her bölmede iki moleküler alt tip tanınır [89].

•Supratentoriyalependimom, çinko parmak translokasyonu ile ilişkili (*ZFTA*) füzyon pozitif

•Supratentoriyalependimom, Yes1 ile ilişkili transkripsiyonel düzenleyici (*YAP1*) füzyon pozitif

- H3K27 trimetilasyonunun ifadesinin kaybolduğu posterior fossa ependimoma, PFA grubu
- H3K27 trimetilasyon ifadesinin mevcut olduğu arka fossa ependimoma, grup PFB
- Spinal ependimom (yani, *MYCN* amplifiye edilmemiş)
- Spinal ependimom, *MYCN* güçlendirilmiş

Herhangi bir karakteristik füzyonu barındırmayan supratentoriyalependimomlar, supratentoriyalependimom, NEC olarak sınıflandırılır. Ependimomlar genellikle 2. derece tümörler olarak kabul edilir, ancak yüksek selülarite ve mitozların varlığı 3. derece bir tanımlamayı (eskiden anaplastikependimoma) garanti edebilir. Grade 3 ependimomların, özellikle genç hastalarda tipik ependimomlardan belirgin şekilde daha kötü bir prognoza sahip olup olmadığı bilinmemektedir [89, 91].

2.8.4. Kraniofarenjomlar

Kraniyofarenjiyomlar, nazofarenkstendiensefalona uzanan bir hat boyunca Rathke kesesinin kalıntılarından köken alan katı veya karışık katı ve kistik tümörlerdir [92]. Kraniyofarenjiyomlar, tüm beyin tümörlerinin yaklaşık yüzde 1 ila 3'ünü [93, 94] ve çocuklardaki beyin tümörlerinin yaklaşık yüzde 5 ila 10'unu [93, 95] oluşturur. 5-14 yaş arası çocuklarda bir zirve ve 50-75 yaş arası erişkinlerde ikinci bir zirve olmak üzere iki modlu bir yaş dağılımı vardır [94]. Adamantinomatözkraniyofarenjiyomlar çocuklarda daha sık görülürken, erişkinlerde papiller kraniyofarenjiyomlar baskındır [63].

Kraniyofarenjiyomlar genellikle optik kiazmaya bitişik suprasellar bölgede hipofiz sapı boyunca ortaya çıkar. Küçük bir yüzde sella içinde [96, 97] ve daha da azı optik sistem boyunca veya üçüncü ventrikülde [98-100] ortaya çıkar.

Histolojik olarak iyi huylu olmasına rağmen, kraniyofarenjiyomlar sıklıkla yaşamı kısaltır ve düşük dereceli maligniteler olarak düşünülmelidir. Çoğu hem katı hem de kistik bileşenler içerir. Kistler, kolesterol kristalleri içeren bulanık sıvı ile doludur.

Kraniyofarenjiyomlar epitelyal tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün merkezi sinir sistemi tümörleri sınıflandırmasında, adamantinomatöz ve papiller olmak üzere iki

kategoriye ayrılırlar. Bu histolojik olarak farklı tipler, farklı moleküler genetiğe sahiptir [63].

Kraniyofarenjiyomlar yavaş büyür ve semptomlar genellikle tanı konulana kadar bir yıl veya daha uzun süre mevcuttur. Çok çeşitli semptomlar mevcut olabilir. Semptomlar, bir tümörün kesin konumunu ve komşu normal yapılarla ilişkisini yansıtır [101, 102].

Kraniyofarenjiyomların optimal tedavisi tartışmalı olmuştur ve iki temel yaklaşımı içermektedir: tanı anında tam rezeksiyon sağlamaya yönelik agresif cerrahiye karşı, rezidüel hastalığı tedavi etmek için radyasyon tedavisi (RT) kullanan daha konservatif bir cerrahi yaklaşımdır. Nöroşirürji tekniklerindeki büyük ilerlemeler, rezeksiyonla ilişkili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltarak daha fazla vakada agresif rezeksiyonu mümkün kılmıştır. Aynı zamanda, RT tekniklerindeki gelişmeler, normal yapılara radyasyon hasarını en aza indirirken, radyasyonun tümör hedefine daha doğru bir şekilde iletilmesine izin vermiştir [103].



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji bilim dalında Nisan 2008-Aralık 2020 tarihleri arasında MSS tanısı konmuş, tedavisi yapılmış 152 hasta eklenmiştir. Bu hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş, hastane bilgi sistemi üzerinden taranmıştır. Hastaların isim, soyisim, yaş, yaşadığı şehir, başvuru şikayetleri ve bu şikayetlerinin süresi, tümör yerleşim yerleri, histopatolojik tanıları, cerrahi tedavi, kemoterapi, radyoterapi alıp almadıkları, gelişen komplikasyonlar, tanı sonrası yaşam süreleri not edilmiştir. Bu tez araştırması Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından 18/05/2022 tarihli, 2022/106 sayılı karar ile onaylanmıştır. İlk olarak hastalar hakkında yaş, cinsiyet, geldiği şehir, şikayetleri gibi genel bilgilerin yanında, hastalar hakkında klinik araştırma yapabilecek şekilde aşağıda belirtilen bilgiler hasta dosyalarından tarandı:

-Tanı yaşı: Hastanın tümöre bağlı oluşan şikayetle başvurduğu ve bu sırada yapılan görüntüleme veya yapılan histopatolojik değerlendirme sonrası tanı konan yaşını ifade eder. Hastalar tanı yaşlarında göre şu şekilde kategorize edildi: 2 yaş altı, 2-5 yaş, 5-11 yaş ve 11 yaş üstü.

-Başvuru şikayet ve semptomu ile semptom-tanı süresi: Başvuruya neden olan tümöre ait hastada oluşan şikayet ve semptomlar ile bu şikayetlerin başlangıç süreleri hasta dosyalarından not edildi. Çoğunlukla, baş ağrısı, bulantı/kusma, görme bozukluğu, gözde kayma, yürüme-denge bozukluğu, nöbet, baş dönmesi gibi şikayet ve semptomlar tek başlarına veya birkaçı beraber olacak şekilde olduğu görüldü.

-Tümör tanısı: Başvuran hastaların görüntüleme veya ameliyat ile alınan materyallerin histopatolojik incelenmesi sonrası elde edilen tanıları not edildi. Bu tanıları hastaların 2008'den itibaren taranmasından dolayı DSÖ'nün 2007 sınıflandırması baz alınarak kategorize edildi. Tümör tanıları, kategorileri ve derecelendirmeleri kaydedildi.

-Sendrom veya beraberinde bulunan hastalıklar: Hastanın başvurusunda veya daha öncesinde bulunan bulgu ve ek hastalıklar not edildi. Not edilenler

arasında beyin tümörüne artmış yatkınlık oluşturan NF-1 gibi sendromlar bulunmakta idi.

-Tümör oluşum kompartmanı:Tümörün bulunduğu kompartmanlar tentorium üstü, tentorium altı ve medullaspinalis olacak şekilde kategoride edilip not edildi.

-Metastaz/yayılım oluşumu:Hastanın ilk beyin tümörünün yakın ve/veya uzak yayılımlarının olup olmadığı not edildi.

-Yapılan tedaviler: Tümörün tanı/öntanı, yerleşim yerine göre uygulanan tedaviler cerrahi, kemoterapi, radyoterapiden herbiri veya bunların kombinasyonları şeklinde olup bunlar not edildi. Opere edilenlerde rezidü kalıp kalmadığı, daha sonra nüks olup olmadığı, hastanın aldığı kemoterapi rejimleri ile dozları, radyoterapi dozları not edildi.

-Komplikasyon ve yan etkiler: Hastalarda tümöre veya uygulanan tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar not edildi.

-Sonuç: Hastaların tedavi ve takip süreci veya sonunda sağ veya ölü olması durumu, ex olanların ölüm tarihleri ile nedenleri not edildi.3 yıllık, 5 yıllık, 10 yıllık olaylı veya olaysız sağkalımları değerlendirmeye alındı.

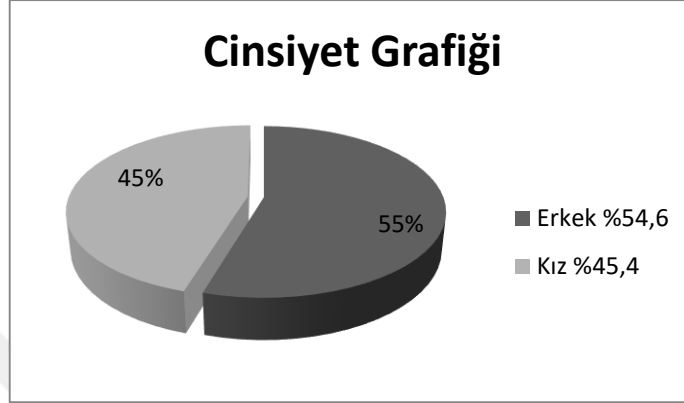
Toplanan bu hasta bilgileri istatistiki olarak tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde şeklinde, sayısal değerler ise ortalama ve standart sapma olarak lüzumlu yerlerde de median ve minimum-maksimum değerler eklenerek veri girişleri sağlandı. Kategorik değerlendirmede ki-kare ve çok gözlü durumlarda ki-kare testi uygulandı. Genel ve olaysız sağkalımlar Kaplan-Meier ile değerlendirmeye alındı. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 21 © Copyright SPSS Inc. yazılımı ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

4.1.1. Cinsiyet

Değerlendirmeye alınan 152 hastanın %45,4'i kız (n:69), %54,6'sı erkek (n:83) olarak hesaplandı. Erkek/kız oranı 1,2 idi (Şekil 6).



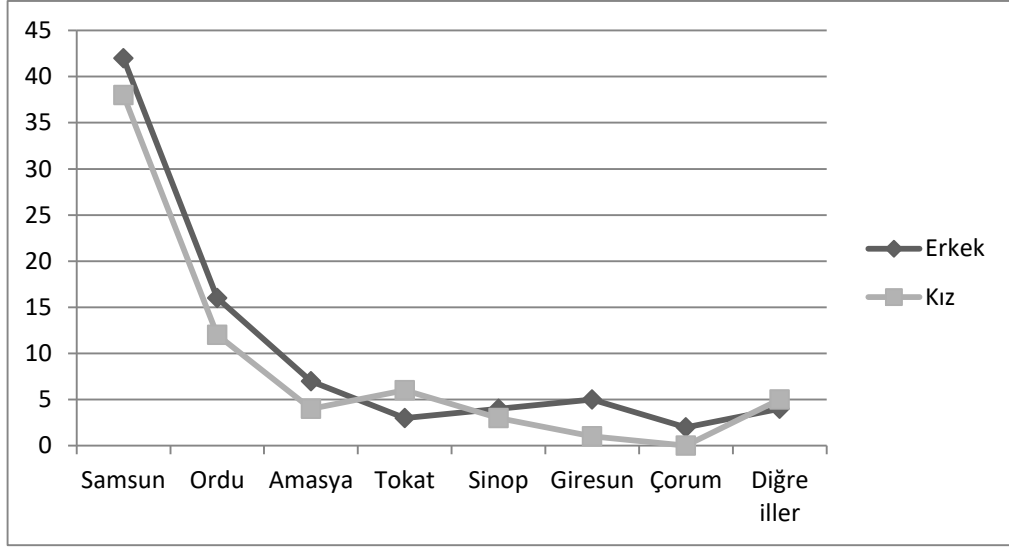
Şekil 6. Hastaların cinsiyete göre oranları

4.1.2. Hastaların yaşadığı şehirler

Hastaların büyük çoğunluğu olan %52,7'si (n:80) Samsun'da, %18,5'i (n:28) Ordu'da, %7,2' si (n:11) Amasya'da, %5,9'u (n:6) Tokat'ta, %4,6'sı (n:7) Sinop'ta, %3,9'u (n:6) Giresun'da, %1,3'ü (n:2) Çorum'da ikamet etmekte idi. Diğer illerden başvuranların oranı 5,9 (n:9) idi (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların yaşadıkları illere göre dağılımları

	Erkek (n)	Kız (n)	Toplam [n (%)]
Samsun	42	38	80 (52,7)
Ordu	16	12	28 (18,5)
Amasya	7	4	11 (7,2)
Tokat	3	6	9 (5,9)
Sinop	4	3	7 (4,6)
Giresun	5	1	6 (3,9)
Çorum	2	0	2 (1,3)
Diğer iller	4	5	9 (5,9)
Toplam	83	69	152 (100)



Şekil 7. Hastaların yaşadıkları illere göre dağılımları

4.1.3. Tanı yaşı ve yaş grupları

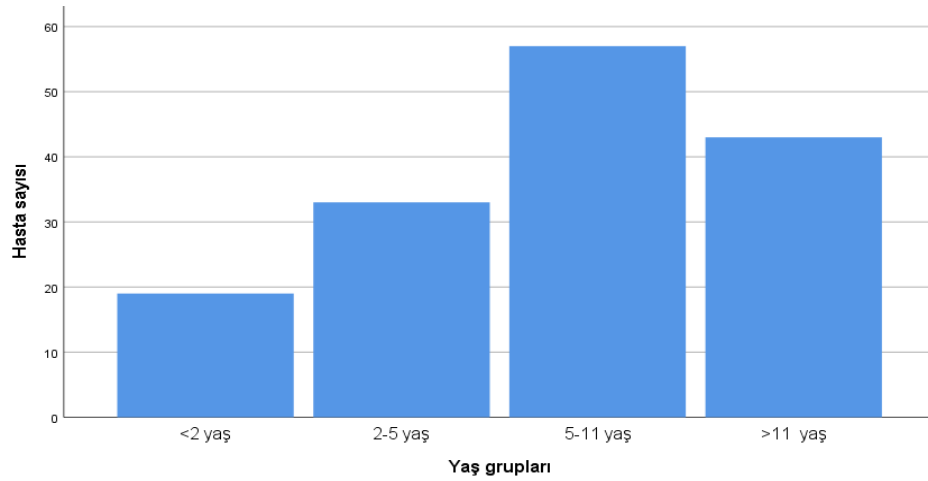
Çalışmaya dahil edilen 152 hastanın yaş aralıkları 11 gün ile 17 yaş aralığında idi. Ortalama tanı yaşı $7,6 \pm 4,6$ yıl ve ortanca değer 6,8 yıl idi (Tablo 15). Hastaların yaş grupları <2 yaş, 2-5 yaş, 5-11 yaş ve >11 yaş olarak oluşturuldu. Oluşturulan yaş gruplarından hasta sayısı en fazla %38,3 (n:58) ile 5-11 yaş aralığında olduğu tespit edildi. 2 yaş altında başvuru %12,4 (n:19) iken 11 yaş üstündekiler %28,3 (n:43) idi (Tablo 16).

Tablo 15. Hastaların ortalama tanı yaşları

	Ortalama yaş	SS	Ortanca değer	Alt-Üst yaşlar
Tanı yaşı (yıl)	7,6	4,6	6,8	0,03-17,2

Tablo 16. Hastaların yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları

	Cinsiyet				Toplam	
	Erkek		Kız			
Yaş grubu	n	%	n	%	n	%
<2 yaş	12	7,8	7	4.6	19	12,5
2-5 yaş	16	10,5	16	10.5	32	21
5-11 yaş	33	21,8	25	16.5	58	38,2
>11 yaş	22	14,5	21	13.8	43	28,3
Toplam	83	54,6	69	45.4	152	100



Şekil 8. Hastaların yaş gruplarına göre dağılım grafiği

Düşük grade glial tümörler 5 yaş altında en sık görülen tümörler iken, 5-11 yaş aralığında medulloblastom en sık histopatolojik alt tip olarak karşımıza çıkmıştır. 11 yaş üstünde medulloblastom, düşük ve yüksek grade glial tümörlerde oranlar birbirine yakın idi. Tüm bunların yanında histopatolojik alt tipler arasında yaş gruplamaları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Tanıların yaş gruplarına göre dağılımı

	Medulloblastom	Ependimal tümörler	Düşük grade glial tm	Yüksek grade glial tm	Beyin sapı gliomu	Diğerleri	Toplam [n (%)]
<2 yaş	3	1	9	0	0	6	19 (12,5)
2-5 yaş	11	4	12	0	2	3	32 (21)
5-11 yaş	17	9	16	1	6	9	58 (38,2)
>11 yaş	9	4	10	9	4	7	43 (28,3)
Toplam [n (%)]	40 (26,3)	18 (11,8)	47 (30,9)	10 (6,6)	12 (7,9)	25 (16,5)	152 (100)

Standart risk barındıran medulloblastom oranı %65 (n:26) iken, yüksek riskli medulloblastom oranı %35 (n:14) idi. 3 yaş üstü yüksek risk medulloblastom oranı %20 (n:8) olduğu hesaplandı (Tablo 18).

Tablo 18. Medulloblastomların risk gruplarına göre dağılımı

	<3 yaş (%)	>3 yaş (%)	Toplam (%)
Standart risk	0 (0)	26 (65)	26 (65)
Yüksek risk	6 (15)	8 (20)	14 (35)
Toplam	6 (15)	34 (85)	40 (100)

4.1.4. Eşlik eden hastalıklar ve sekonder malignite

Taranan 152 hastanın 14'üne Nörofibromatozis tip-1 (NF-1) eşlik etmekte idi. Maffucci sendromu, Tuberoskleroz apert sendromu 1'er hastada mevcut idi. Pilositik astrositom tanılı 1 hastada daha sonra optik gliom tespit edildi (Tablo 19)

Medulloblastom tanılı bir hastada tedavinin 21. ayında akut myeloid lösemi (AML) M2 geliştiği görüldü. Maffucci sendromu olan hastanın ependimom tanısının yanında ayağında hastada malign mezenkimal tümör mevcut idi ve hasta tanısının 13. ayında öldüğü görüldü.

Tablo 19. Eşlik eden genetik/ailesel sendromlar

	n	%	Tümör	n
NF tip 1	14	9,2	Optik gliom	11
			Pilositik astrositom	2
			Nörofibrom	1
Tuberoskleroz	1	0,66	Hamartom	1
Apert sendromu	1	0,66	Medulloblastom	1
Maffucci sendromu	1	0,66	Ependimom Malign mezenkimal tümör	1
Toplam	17	11,2		17

4.1.5. Başvuru şikayetleri

Hastalarımızın çoğunluktaki başvuru yakınmaları baş ağrısı, bulantı-kusma, yürüme-denge bozukluğu, görme bozukluğu, gözde kayma, nöbet, başdönmesi idi (Tablo 20). Başvuru şikayetlerinin cinsiyete göre dağılımlarında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). 2 hastada yakınmaları olmadan insidental olarak kranial tümör saptanmış idi.

Tablo 20. VakaBaşvuru Şikayetleri

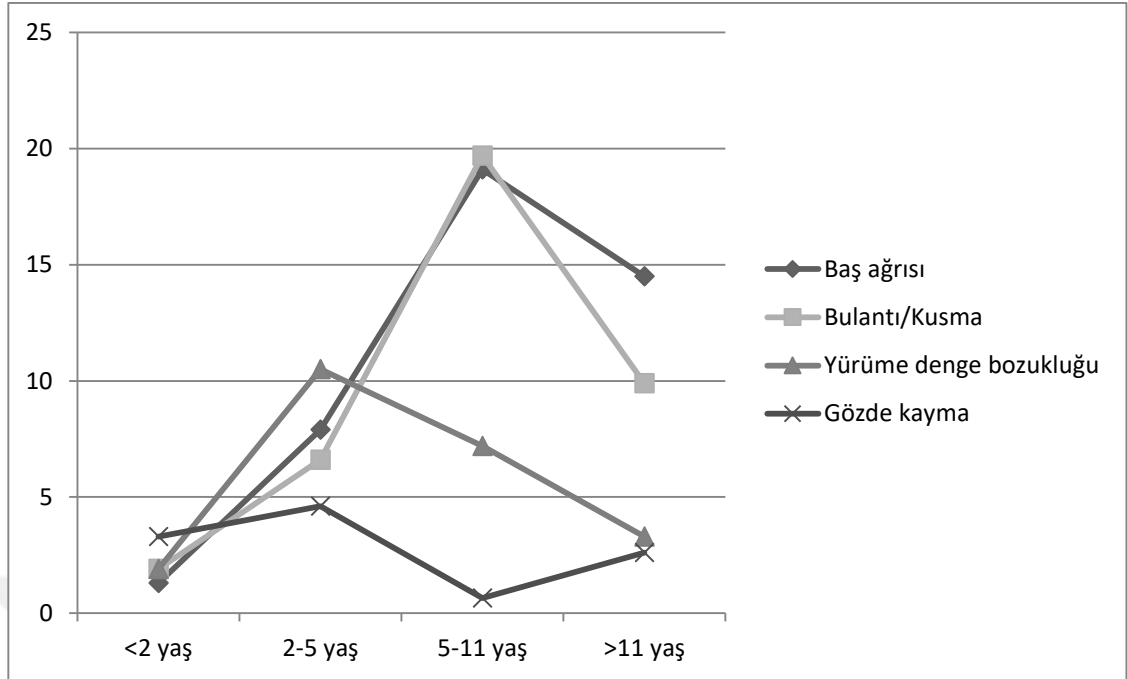
	Erkek (n)	Kız (n)	Toplam [n (%)]
Baş ağrısı	35	30	65 (42,8)
Bulantı/Kusma	29	29	58 (38,2)
Yürüme-Denge bozukluğu	18	17	35 (23)
Görme bozukluğu	14	6	20 (13,2)
Gözde kayma	9	8	17 (11,2)
Nöbet	5	9	14 (9,2)
Baş dönmesi	7	7	14 (9,2)
Diğer	26	24	50 (32,9)

Hastaların başvuru şikayetlerinin yaş gruplarına göre dağılımı elde edilmiş olup baş ağrısı, bulantı-kusma ve yürüme denge bozuklukları 5-11 yaş aralığında, gözde kayma 5 yaş altı gruplarda sıklıkla bulunmuş olup (Tablo 21) anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Görme bozukluğu, baş dönmesi ve nöbet ile başvuranlarda yaş grupları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 21. Başvuru şikayetlerinin yaş gruplarına göre dağılımı

	<2 yaş	2-5 yaş	5-11 yaş	>11 yaş	Toplam
Baş ağrısı	2	12	29	22	65 (42,8)
Bulantı/Kusma	3	10	30	15	58 (38,2)
Yürüme-Denge bozukluğu	3	16	11	5	35 (23)
Görme bozukluğu	0	1	11	8	20 (13,2)
Gözde kayma	5	7	1	4	17 (11,2)
Nöbet	3	2	6	3	14 (9,2)
Baş dönmesi	0	3	5	6	14 (9,2)
Diğer	12	10	12	16	50 (32,9)



Şekil 9. Başvuru şikayetlerinin yaş gruplarına göre dağılım grafiği

4.1.6. Semptom-tanı süresi

Hastaların semptom başlangıcından tanı konmasına kadar geçen süre ay olarak not edildi. Ortalama semptom-tanı süresi $4,13 \pm 11,1$ olarak, median değer 1, en düşük tanı süresi 0,03, en uzun tanı süresi 114,3ay olarak hesaplandı (Tablo 22).

Tablo 22. Hastaların ortalama semptom başlangıç- tanı süreleri

	Ortalama süre	SS	Ortanca değer	Alt-Üst süre
Semptom-tanı süresi (ay)	4,1	11,2	1	0,01-35,5

4.2. MSS Tümörlerinin Tanı ve Özellikleri

4.2.1. Tümör tanısı

Değerlendirmeye dahil edilen 152 hastanın 125'i (%82,2) opere olmuş olup histopatolojik tanıları elde edildi. Geri kalan 27 (%17,8) hastanın tanıları radyolojik görüntülemelere göre konmuştu. Hastalarımızın en çok görünen tanısı embriyonel tümörler (n:48), alt tip olarak medulloblastom idi (n:40). İkinci sıklıkta %18,5 ile astrositomlar gelmekte, ardından üçüncü sıklıkta %8,5 ile anaplastik ependimom gelmekteydi (Tablo 23).

Tablo 23. Histopatolojik alt tiplere göre tanı dağılım oranları

	Erkek (n)	Kız (n)	Toplam [n (%)]
Medulloblastom	23	17	40 (26,3)
Astrositom	13	15	28 (18,5)
Anaplastik ependimom	7	6	13 (8,5)
Nöronal, nörogliyal tm	7	5	12 (7,9)
Optik gliom	8	3	11 (7,2)
Pons gliomu	7	4	11 (7,2)
GBM	5	2	7 (4,6)
Sellar bölge tm	4	3	7 (4,6)
Ependimom	2	3	5 (3,3)
PNET	2	1	3 (1,9)
AT/RT	2	1	3 (1,9)
Oligodendrogliyal tm	0	2	2 (1,3)
Germ hücreli tm	2	0	2 (1,3)
Koroid pleksus tm	2	0	2 (1,3)
Pineal böge tm	0	1	1 (0,7)
MSS lenfoması	0	1	1 (0,7)
Hamartom	1	0	1 (0,7)
Kranial, paraspinal sinir tm	0	1	1 (0,7)
Undiferansiye Nöroblastom	1	0	1 (0,7)
Supratentorial NET	0	1	1 (0,7)
Total	83	69	152 (100)

Daha genel bir sınıflandırma ile medulloblastomdan sonra düşük grade glial tümörler, ependimal tümörlerbeyin sapı gliomları, yüksek grade glial tümörler şeklinde idi (Tablo 24). NF-1 sendromlu bir hastada sadece hamartom bulunmakta idi. MSS lenfoması tanılı 1 hastamız mevcut idi.

Tablo 24. Genel histopatolojik tiplere ve cinsiyete göre tümör dağılımları

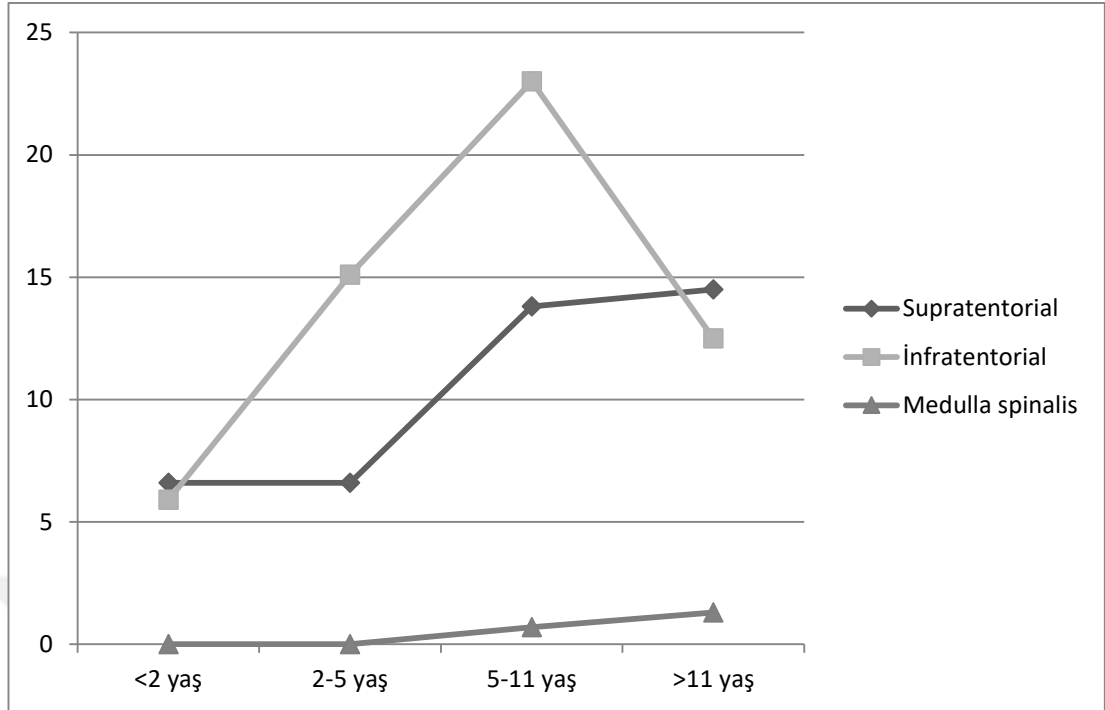
	Erkek (n)	Kız (n)	Toplam (n)	Yüzde (%)
Medulloblastom	22	18	40	26,3
Epandimal tümörler	7	11	18	11,8
Düşük grade gliom	24	23	47	30,9
Yüksek grade gliom	6	4	10	6,6
Beyin sapı gliomları	8	4	12	7,9
Diğerleri	16	9	25	16,5
Toplam	83	69	152	100

4.2.2. Tümör yerleşim yeri

Tümörlerin yerleşim yerine göre dağılımları tüm yaş gruplarında supratentoriyal kompartmanda %41,5 (n:63), infratentorial alanda % 56,5 (n:86) ve medulla spinaliste %2 (n:3) olarak hesaplandı (Tablo 25). Yaş gruplarına göre 2-5 yaş ve 5-11 yaş gruplarında infratentorial yerleşim daha sık gözlense de anlamlı bir istatistiksel fark bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 25. Yaşa göre olguların yerleşim yerlerinin dağılımı

	Supratentorial	İnfratentorial	Medulla_Spinalis	Toplam
<2 yaş	10 (6,6)	9 (5,9)	0	19 (12,5)
2-5 yaş	9 (5,9)	23 (15,1)	0	32 (21)
5-11 yaş	22 (14,5)	35 (23)	1 (0,7)	58 (38,2)
>11 yaş	22 (14,5)	19 (12,5)	2 (1,3)	43 (28,3)
Toplam	63 (41,5)	86 (56,5)	3 (2)	152 (100)



Şekil 10. Tümör yerleşim yerinin yaş gruplarına göre dağılım grafiği

Semptim-tanı süresi supratentorial yerleşimlerde ortalama 4,6ay, infratentorial yerleşimlerde 2,5 ay olduğu gözlemlendi (Tablo 26).

Tablo 26. Semptom-tanı süresinin tümör yerleşim yerleri ile ilişkisi

	Ortalama süre (ay)	Alt-Üst süre (ay)
Supratentorial yerleşim	4,6	0,01-35,5
İnfratentorial yerleşim	2,5	0,01-23,7

4.2.3. Metastaz varlığı, yeri, metastaz süresi

Değerlendirmeye alınan hastaların görüntüleme değerlendirmeleri göz önüne alınıp metastaz olup olmadığı not edildi. 152 hastanın %7,2'sinde (n:11) metastaz olduğu tespit edildi (Tablo 27). Anaplastik ependimom tanılı 13 hastanın 5'inde (%38,5) metastaz saptanırken medulloblastom tanılı sadece 1 hastada (%2,5) metastaz olduğu görüldü. Metastazların tamamının medulla spinalise olduğu gözlemlendi. Metastazda cinsiyetler arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 27. Metastaz varlığının cinsiyete göre dağılımı

	Metastaz var [n (%)]	Metastaz yok [n (%)]
Erkek	6 (7,2)	77 (92,8)
Kız	5 (7,2)	64 (92,8)
Toplam	11 (7,2)	141 (92,8)

4.3. Uygulanan Tedaviler ve Nüks Oranları

Değerlendirmeye alınan 152 hastadan 146 hastaya tedavi uygulanmış, 2 si cerrahi sonrası dönemde ex olmuş, 6 hasta tedavisiz izlenmiştir.Çoğunlukla verilen tedavi şekli cerrahi +KT+RT birlikteliği idi (Tablo 28).

Tablo 28. Tedavi şekillerinin oranları

	n	%
Cerrahi (C)	125	82,2
Kemoterapi (KT)	110	72,4
Radyoterapi (RT)	87	57,2
Sadece C	30	19,8
Sadece KT	9	5,9
C+KT+RT	69	45,4
C+KT	20	13,2
KT+RT	12	7,9
C+RT	6	3,9
Tedavisiz izlem	6	3,9

C: Cerrahi, **KT:** Kemoterapi, **RT:** Radyasyon Tedavisi

4.3.1. Cerrahi tedavi

152 hastanın 125'ine (%82,5) cerrahi tedavi uygulanmış, bunlardan 30 (%19,8) hasta sadece cerrahi tedavi ile takip edilmiştir. Çoğunlukla uygulanan cerrahinin %80,8 ile total/totale yakın rezeksiyon olduğu görüldü (n:101). Subtotal cerrahi yapılan hasta oranı %16,8 (n:21) idi. 3 hastaya sadece biyopsi yapılmıştı (%2,4) (Tablo 29). Cerrahi yapılan hastaların 46'sında (%36,8) rezidü mevcut idi.

Tablo 29. Uygulanan cerrahi işlemlerin oranları

	n	%
Total/Totale yakın eksizyon	101	80,8
Subtotal eksizyon	21	16,8
Sadece biyopsi	3	2,4
Toplam	125	100

4.3.2. Kemoterapi

Toplam 111 (%73) hastaya KT tedavisi uygulanmıştı. Medulloblastom tanılı hastaların sadece 1 tanesi post op ex olduğundan KT alamadı, geri kalan 39 hastaya KT uygulandığı görüldü. Ependimal tümörlerden 15 hastaya(%83,3), düşük grade glial tümör tanılı hastalardan 23'üne (48,9), yüksek grade gliomların 7'sine (%70), pons gliomu tanılı 11 hastaya (%91,7) KT uygulanmıştı.

Nüks nedeni ile 14 hastaya (%9,2) nüks kemoterapi verilmişti. Bunların 6'sı medulloblastom, 2'si ependimal tümörler, 5'i düşük grade gliom, 1'i de yüksek grade gliom idi.

4.3.3. Radyoterapi

Değerlendirilen 152 hastanın 89'una (%58,6) RT uygulanmış kalan 63 hastaya (%41,4) ise RT uygulanmamıştı. 7 hasta nüks nedeni ile tekrar RT almış, 2 hasta ise sadece nüks nedeni ile RT almış olup nüks nedeni ile toplam 9 hastaya (Tüm hastaların %5,9'u, RT uygulananların %10'i) RT uygulanmıştı. Medulloblastom tanılı 40 hastanın 36'sı (%90), ependimal tümör tanılı 15 hasta (%83,3), glial tümörlerden düşük grade olanların 9'u (%19,1), yüksek grade olanların 6'sı (%60), pons gliomların 11'i (%91,7) RT alan hastalar idi.

4.3.4. Nüks gelişimi

Taranan 152 hastanın 36'sında (%23,7)nüks saptanmış, 116 hastanın 2'i postoperatif dönemde ex olmuş, 114 hastada nüks saptanmamıştır (%75). Nüks süresi ortalama $2,1 \pm 2,03$ yıl, median değer 1,6 olarak hesaplandı. Medulloblastom tanılı hastalarda nüks oranı %15 (n:6) iken, ependimal tümörlerde bu oran %60 (n:11) ile en yüksek olup ikinci sırada yüksek grade gliomlar %40 (n:4) ile gelmekte idi. Düşük grade gliomlarda bu oran %23,4 (n:11) idi (Tablo 30).

Tablo 30. Histopatolojik tiplere göre nüks oranları

	Nüks var [n (%)]	Nüks yok [n (%)]	Toplam [n (%)]
Medulloblastom	6 (15)	34 (75)	40 (100)
Epandimal tümörler	11 (61)	7 (39)	18 (100)
Düşük grade gliom	11 (23,4)	36 (76,6)	47 (100)
Yüksek grade gliom	4 (40)	6 (60)	10 (100)
Beyin sapı gliomları	0 (0)	12 (100)	12 (100)
Diğerleri	4 (16,7)	21 (83,3)	24 (100)
Toplam	36 (23,7)	116 (76,3)	152 (100)

Ortalama nüks gelişme süresi $2,1 \pm 2,0$ yıl olarak hesaplandı. Minimum nüks süresi 0,3 iken maksimum nüks süresi 10,7 yıldır. Medulloblastom en kısa sürede nüks oluşturan gruptu (1,5 yıl) (Tablo 31).

Tablo 31. Genel ve tümör tiplerine göre ortalama nüks süreleri

	Ortalama süre (yıl) $\pm$SS	Ortanca değer	Alt-Üst süre (yıl)
Genel ortalama	$2,1 \pm 2,0$	1,6	0,3-10,7
Medulloblastom	$1,5 \pm 0,7$	1,5	0,5-2,3
Epandimal tümörler	$2,0 \pm 1,4$	1,6	0,6-4,5
Düşük grade gliom	$2,6 \pm 3,2$	1,5	0,3-10,7
Yüksek grade gliom	$2,5 \pm 2,1$	1,9	0,7-4,8
Beyin sapı gliomları	-	-	-
Diğerleri	$1,6 \pm 0,6$	1,6	0,8-2,3

4.3.5. Yan etki ve sekeller

Değerlendirilen 152 hastanın 76'sında (%50) nörolojik sekel olduğu görülürken, 36 hastada (%23,7) endokrinolojik sekel olduğu görüldü. Hiç sekel gelişmeyen hasta sayısı 61 (%40,1) idi. 21 hastada (%13,8) ise nörolojik ve endokrinolojik sekeller birlikte olduğu görüldü.

Kardiyomyopati sadece medulloblastom tanılı bir hastada oluşmuştu (%0,6). En sık görülen nörolojik sekeller hidrosefali/şant takılması (%35,5), epilepsi (%19,1), mental/motor retardasyon, görme kaybı/görmede azalma (%4,6), işitme kaybı (%3,9), intrakranial kanama ve yutma disfonksiyonu idi. Endokrinolojik sekeller arasında ise

en sık hipotiroidi (%15,8), boy kısalığı (%5,3), diyabetes insipitus (%5,3), diyabetes mellitus (%0,6), adrenal yetmezlik (%3,9) ve panhipopituitarizm (%5,2) görüldü.

Medulloblastom tanılı hastaların %40'ında (16), epandimal tümör tanılı hastalarda %61,1 (n:11), düşük grade glial tümör tanılılarda %55,3 (n:26), yüksek grade glial tümör tanılılarda %60 (n:6), pons gliomu olanların %33,3'ünde (n:4) nörolojik sekel geliştiği görüldü (Tablo 32).

Tablo 32. Histopatolojik tanılarda sekel dağılımları

	Nörolojik sekel [n (%)]	Endokrinolojik sekel [n (%)]	Toplam sekel [n (%)]
Medulloblastom	16 (40)	15 (37,5)	26 (65)
Epandimal tümörler	11 (61,1)	1 (0,66)	11 (61,1)
Düşük grade gliom	26 (55,3)	10 (21,3)	28 (59,6)
Yüksek grade gliom	6 (60)	2 (20)	6 (60)
Beyin sapı gliomları	4 (33,3)	0 (0)	4 (33,3)
Diğerleri	13 (54,2)	8 (33,3)	16 (66,6)
Toplam	76 (50)	36 (23,6)	91 (59,9)

Total/totale yakın eksizyon yapılan 101 hastanın 65'inde (%64,5) herhangi bir sekel görülürken, subtotal eksizyon ve biyopsi yapılan 24 hastanın 16'sında (%66,7) sekel geliştiği görüldü. Cerrahi prosedür uygulanmayan ve sağ olan 17 hastanın 6'sında (%35,3) sekel gözlenmiş olup elde edilen fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

İşitme kaybının 6 hastada geliştiği gözlemlendi. Bu hastaların medulloblastom tanılı 3, anaplastik epandimom tanılı 2 ve hipofiz adenomu tanılı 1 hasta olduğu görüldü (Tablo 33). Hastaların tamamına KT uygulanmış idi. 5 hastaya verilen RT 5400 cGy iken 1 hastada 3600 cGy idi.

Boy kısalığı bulunan 8 hastadan 6'sı medulloblastom, 1'i kraniofarengioma, 1'i hipofiz adenomu tanılı idi (Tablo 33). Hastaların 7'sine 5400 cGy RT uygulanmış, hipofiz adenomu tanılı hasta RT almayan hasta idi. Hastaların 4'üne büyüme hormonu (BH) uygulanmış, 2'si takip edilmiş ancak BH uygulanmamış, 2 hasta için ise aileler tedavi reddinde bulunmuştu.

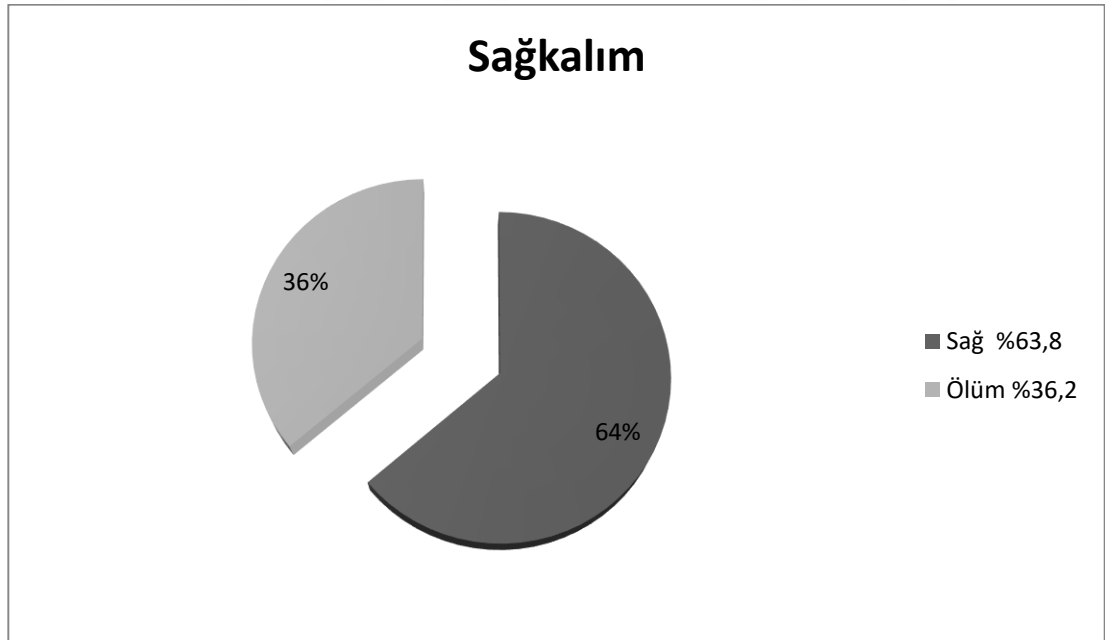
Tablo 33. Tanılara göre işitme kaybı ve boy kısalığı dağılımları

	İşitme kaybı		Boy kısalığı	
	Var [n (%)]	Yok [n (%)]	Var [n (%)]	Yok [n (%)]
Medulloblastom	3 (7,5)	37 (92,5)	6 (15)	34 (75)
Epandimal tümörler	2 (11,1)	16 (88,9)	0 (0)	18 (100)
Düşük grade gliom	0 (0)	47 (100)	0 (0)	47 (100)
Yüksek grade gliom	0 (0)	10 (100)	1 (10)	9 (90)
Beyin sapı gliomları	0 (0)	12 (100)	0 (0)	12 (100)
Diğerleri	1 (4)	24 (96)	1 (4)	23 (96)
Toplam	6 (3,9)	146 (96,1)	8 (5,2)	143 (94,1)

4.4. Sağkalım Analizleri

Değerlendirilen hastaların sağ ve ölüm oranları, genel ve olaysız sağkalım süreleri, genel ve olaysız izlem süreleri, sekel durumu incelendi (Tablo 34). Hastaların ölüm oranı %36,2 (n:55) iken, %63,8 hasta sağ idi (n:97) (Şekil 11).

Vakaların ortalama izlem süresi $11,7 \pm 0,7$ yıl ve ortalama tedavi süreleri $11,6 \pm 13,04$ ay olarak hesaplandı.



Şekil 11. Hastaların sağkalım oranları

Tablo 34. Hastaların sekelli sekelsiz sağkalım ve ölüm oranları

	n	%
Sekelli sağkalım	55	36,2
Sekelsiz sağkalım	42	27,6
Ölüm	55	36,2

Cinsiyete, yaş gruplarına ve tümör yerleşim yerine göre sağkalım ve sağkalımlarda oluşan sekel dağılımları Tablo 35’de gösterilmiştir. Hem yaş grupları arasında hem cinsiyetler arasında hem de tümör yerleşimi yerine göre sağkalımlar açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 35. Cinsiyete, yaş gruplarına ve tümör yerleşim yerine göre sağkalım dağılımları

	Ölü [n (%)]	Sağ [n (%)] Toplam	Toplam [n (%)]
Kız	26 (37,7)	43 (62,3)	69 (100)
Erkek	29 (34,9)	54 (65,1)	83 (100)
<2 yaş	7 (36,8)	12 (63,2)	19 (100)
2-5 yaş	9 (28,1)	23 (71,9)	32 (100)
5-11 yaş	21 (36,2)	37 (63,8)	58 (100)
>11 yaş	18 (41,9)	25 (58,1)	43 (100)
Supratentorial	20 (31,8)	43 (68,2)	63 (100)
İnfratentorial	35 (40,7)	51 (59,3)	86 (100)
Medulla spinalis	0 ()	3 (100)	3 (100)

Nüks ve rezidü açısından sağkalım oranlarına bakıldı. Nüks gelişen 36 hastanın 20’sinde (%55,6) ölüm görülürken, nüks olmayan 116 hastanın 35’inde (%30,2) ölüm olduğu görüldü. Nüks durumu sağkalımda itatistiksel olarak anlamlı görüldü. ($p<0,05$). Rezidüsü olan 46 hastanın 27’si (%58,7) sağ iken rezidü olmayan 79 hastanın 53’ü (%67), Cerrahi olmayanlarda ise 27 hastanın 17’si (%63) sağ idi. Rezidü durumunun sağkalımda anlamlı istatistiksel fark oluşturmadığı görüldü ($p>0,05$). Aynı şekilde cerrahi şeklinin de sağkalımda istatistiksel anlamlı fark oluşturmadığı tespit edildi ($p>0,05$). Metastaz görülen 11 hastanın 9’u (%81,9) ex olurken, metastaz bulunmayanlarda exitus oranı %32,6 (n:46) olduğu görüldü. Metastaz varlığının sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0,05$). Düşük grade tümörlerde sağkalımlar %87,7 iken yüksek grade tümörlerde

bu oran %46 olduğu ve bu durumun sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı fark oluşturduğu saptandı ($p<0,05$)(Tablo 36).

Tablo 36. Nüks, rezidü, cerrahi, grade ve metastazın sağkalım üzerine dağılımları

	Sağ [n (%)]	Ölü [n (%)]	Toplam [n (%)]
Nüks var	16 (44,4)	20 (55,6)	36 (100)
Nüks yok	81 (70)	35 (30)	116 (100)
Rezidü var	27 (58,7)	19 (41,3)	46 (100)
Rezidü yok	53 (67,1)	26 (32,9)	79 (100)
Total/Totale yakın eksizyon	67 (66,3)	34 (33,7)	101 (100)
Subtotal eksizyon	13 (54,2)	11 (45,8)	24 (100)
Cerrahi olmayanlar	17 (63)	10 (27)	27 (100)
Metastaz var	2 (18,2)	9 (81,8)	11 (100)
Metastaz yok	95 (67,4)	46 (32,6)	141 (100)
Düşük grade	57 (87,7)	8 (12,3)	65 (100)
Yüksek grade	40 (46)	47 (54)	87 (100)

Beraberinde sendromu bulunan 17 hastadan sadece Maffuci sendromlu MSS tümörü olarak ependimom tanılı ve beraberinde malign mezenkimal tümör olan 1 (%5,9) hastada exitus görüldü.

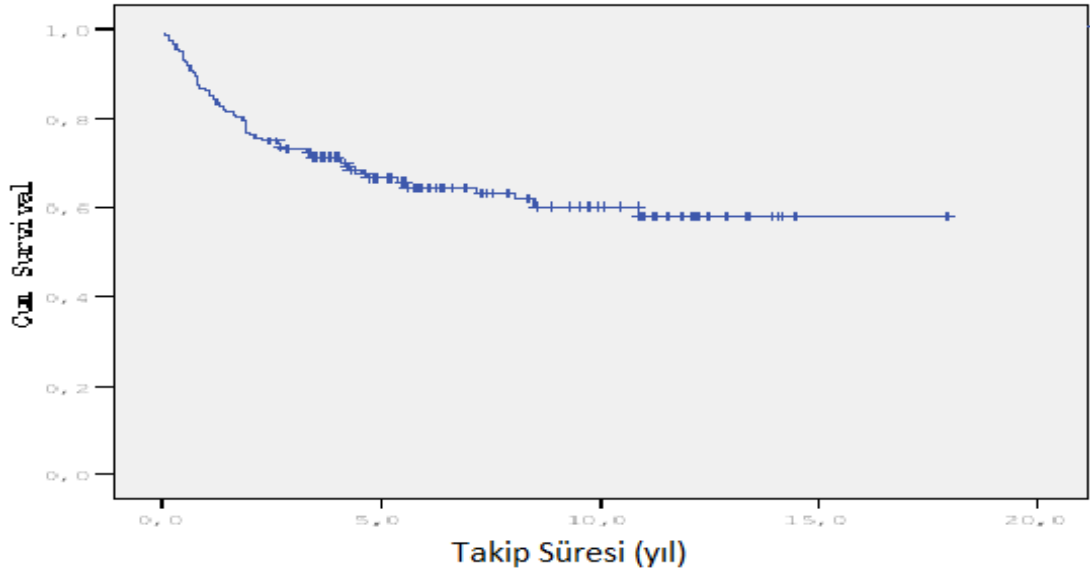
RT uygulanmayan 70 hastanın 47'si (%67,1) sağ iken 3600 cGy rt uygulanan 5 hastanın 4'ünde (%80), 4600 cGy RT uygulanan 9 hastanın 5'inde (%55,6), 5400 cGy RT uygulanan 57 hastanın 35'inde (%61,4), 6000 cGy RT uygulanan 9 hastanın 4'ünde (%44,4), 6400 cGy RT uygulanan 2 hastanın 2'sinde (%100) sağ oranı görüldü (Tablo 37). RT dozlarının sağkalım üzerinde anlamlı istatistiksel farkı gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 37. RT durumuna göre sağ kalım oranları

	Sağ [n (%)]	Ölü [n (%)]	Toplam [n (%)]
RT almayan	47 (67,1)	23 (32,9)	70 (100)
3600 cGy RT	4 (80)	1 (20)	5 (100)
4600 cGy RT	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (100)
5400 cGy RT	35 (61,4)	22 (38,6)	57 (100)
6000 cGy RT	4 (44,4)	5 (55,6)	9 (100)
6400 cGy RT	2 (100)	0 (0)	2 (100)

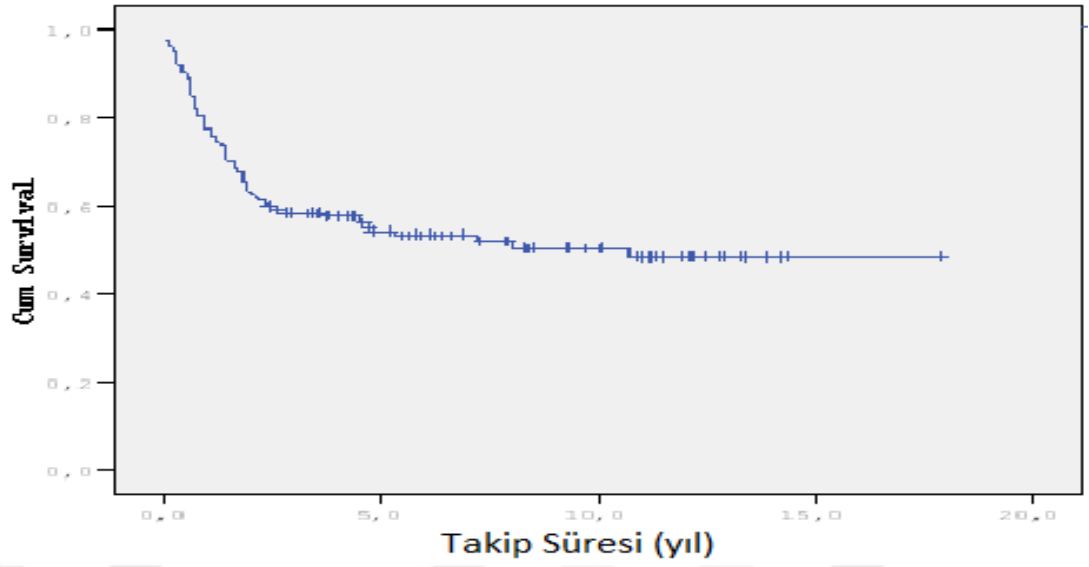
4.4.1. Genel sağkalım:

Değerlendirilen 152 hastanın genel sağkalım ile olaysız sağkalım sonuçları ve ortalama izlem süresine bakıldı. Genel sağkalım $58,2 \pm 0,5$, ortalama izlem süresi $11,7 \pm 0,7$ yıl, olaysız sağkalım $48,5 \pm 0,5$ ve olaysız izlem süresi $9,8 \pm 0,7$ yıl olarak hesaplandı (Şekil 12).



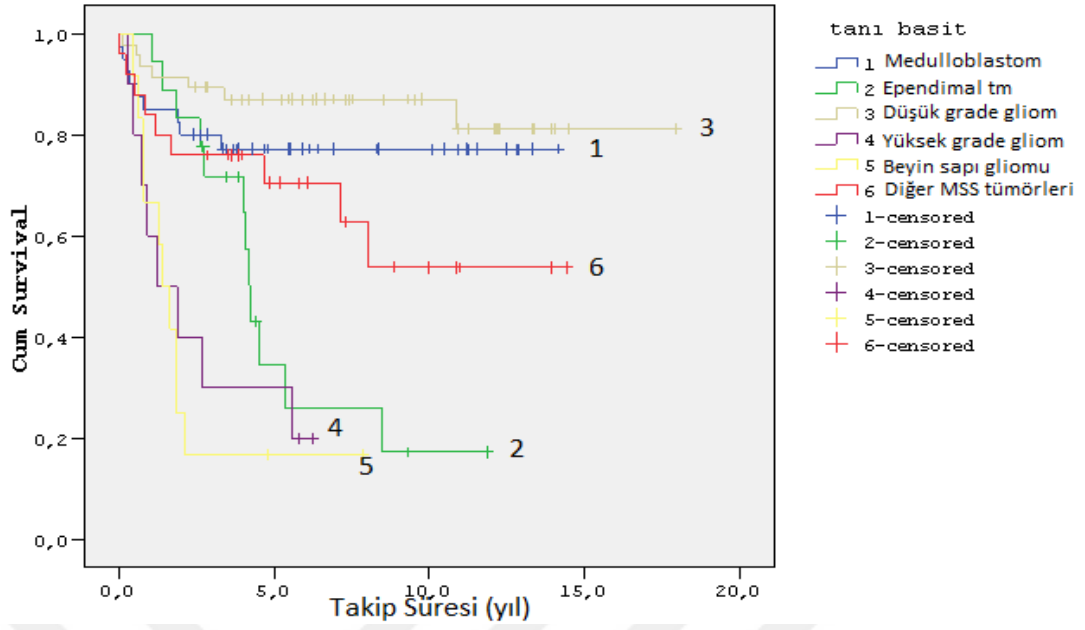
Şekil 12. MSS tümörü ile takip edilen vakaların genel sağkalım grafiği

Hastaların genel olaysız sağkalımları $48,5 \pm 0,5$, olaysız izlem süreleri $9,8 \pm 0,7$ olarak hesaplandı (Şekil 13).



Şekil 13. Hastaların olaysız sağkalım grafiği

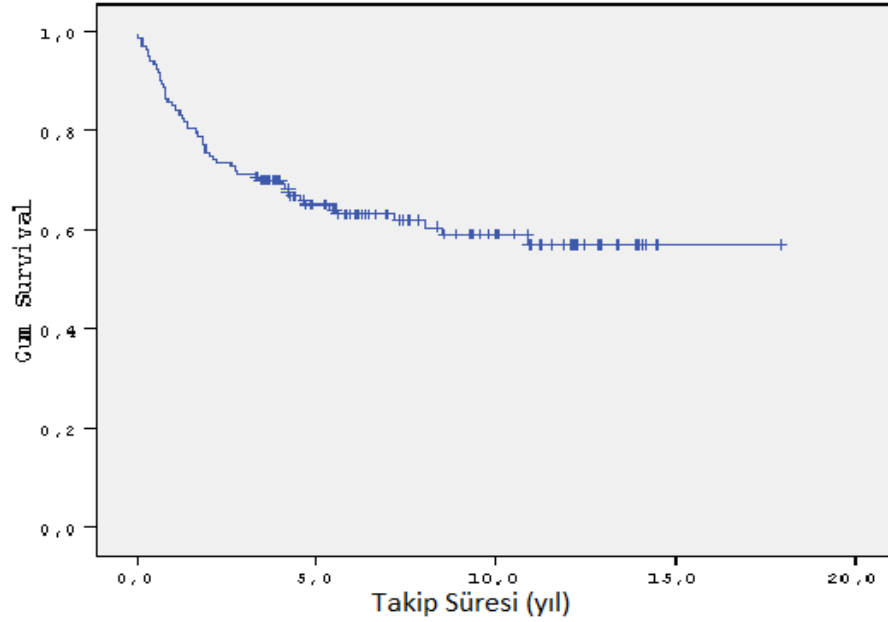
Medulloblastom tanılı 40 hastanın genel sağkalımları $77,2 \pm 0,7$ ortalama izlem süresi $11,2 \pm 0,9$ yıl, ependimal tümörlerde 18 hastanın 13'ü anaplastik ependimom olup ependimom tanılı 1 hastada malign mezenkimal tümör eşzamanlı bulunduğu, genel sağkalımın $17,2 \pm 1,2$ ortalama izlem süresinin $11,2 \pm 0,9$ yıl olduğu görüldü. Düşük grade gliomlarda ortalama sağkalım $81,3 \pm 0,7$ ortalama izlem süresi $15,4 \pm 0,9$ yıl, yüksek grade glial tümörlerde ise genel sağkalım $20 \pm 1,3$ ortalama izlem süresi $2,6 \pm 0,7$ yıl, beyin sapı gliomlarında genel sağkalım $16,7 \pm 1,1$ ortalama izlem süresi $2,4 \pm 0,7$ yıl, diğer tüm MSS tümör tiplerinde genel sağkalım $53,8 \pm 1,3$ ortalama izlem süreleri ise $11,7 \pm 0,7$ yıl olarak hesaplandı (Şekil 14).



Şekil 14. Histopatolojik tiplere göre genel sağkalım grafikleri

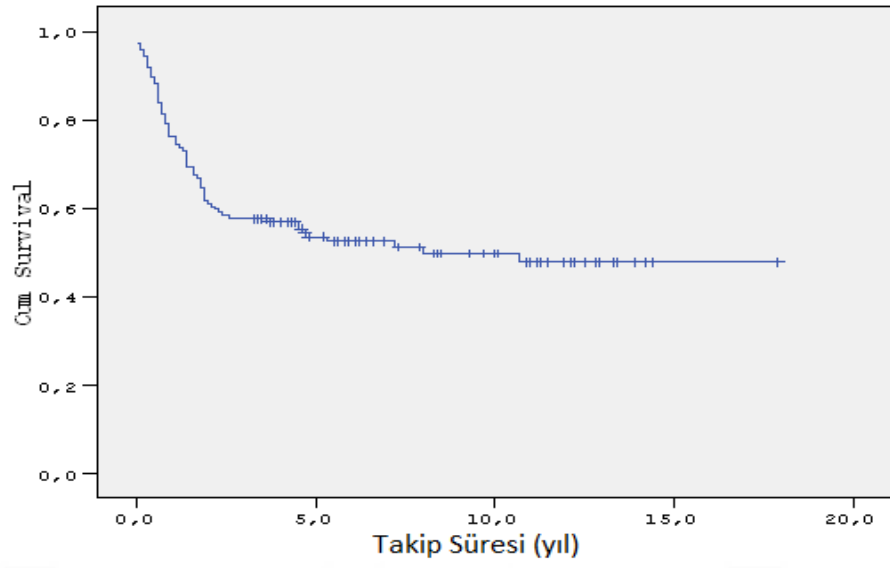
4.4.2. 3 yıllık sağkalım:

Hastaların 3 yıllık genel sağkalımları $57,1 \pm 4,8$ olup ortalama izlem süreleri $11,4 \pm 0,71$ yıl olarak hesaplandı (Şekil 15).



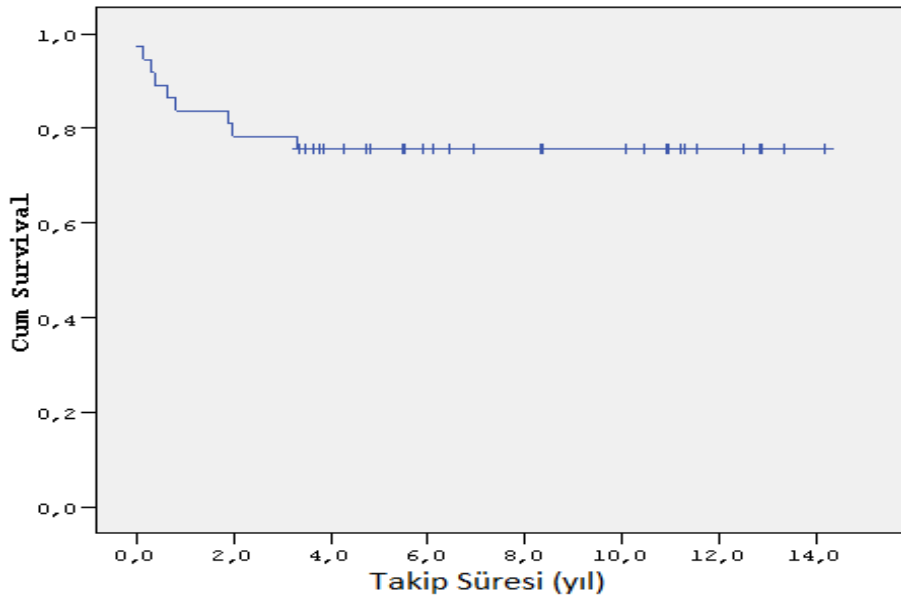
Şekil 15. Hastaların 3 yıllık genel sağkalım grafiği

Hastaların 3 yıllık olaysız sağkalımları $47,8 \pm 4$ olup ortalama izlem süreleri $9,6 \pm 0,7$ yıl olarak hesaplandı (Şekil 16).



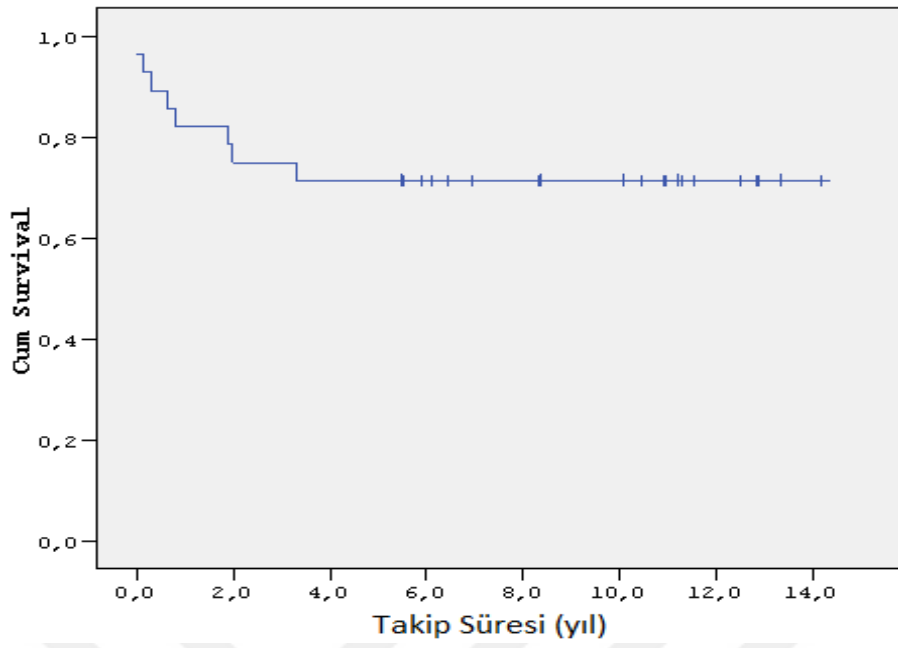
Şekil 16. Hastaların 3 yıllık olaysız sağkalım grafiği

Medulloblastomtanılı hastaların 3 yıllık genel sağkalımı $75,57 \pm 7,1$ olup 3 yıllık gene izlem süresi $10,99 \pm 0,9$ yıl olarak hesaplandı (Şekil 17).



Şekil 17. Medulloblastom'lu hastaların 3 yıllık genel sağkalım grafiği

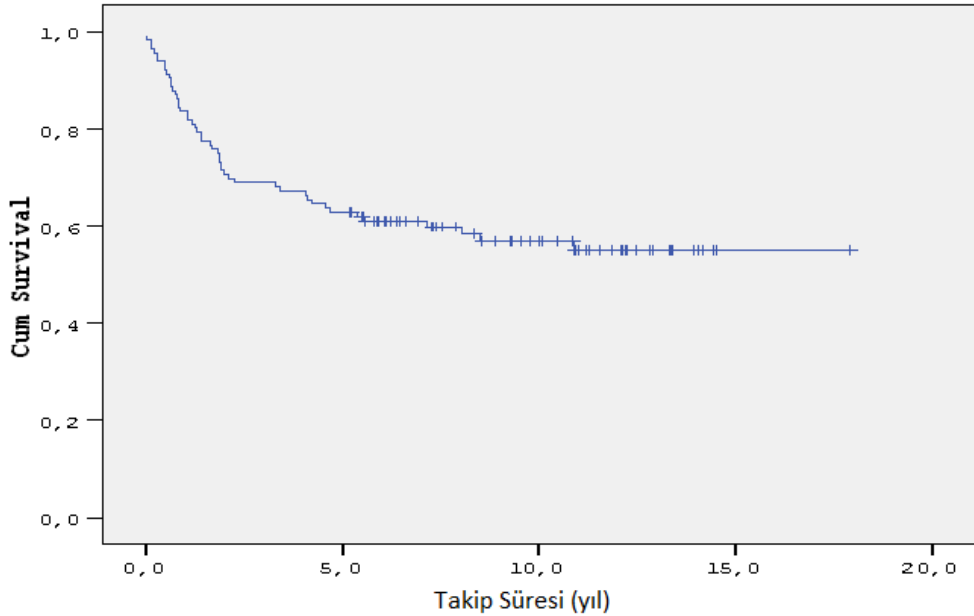
Medulloblastom tanılı hastaların 3 yıllık olaysız sağkalımı $70 \pm 0,75$ olup ortalama izlem süresi $10,3 \pm 0,9$ yıl idi (Şekil 18).



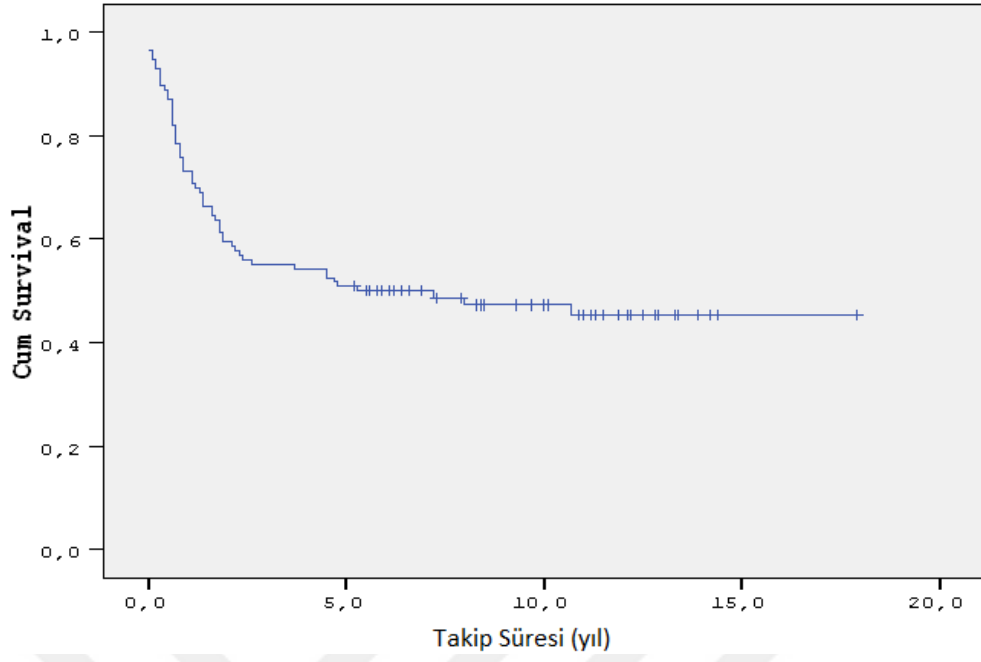
Şekil 18. Medulloblastom’lu hastaların 3 yıllık olaysız sağkalım grafiği

4.4.3. 5 yıllık sağkalım:

Hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranları 55.1 ± 0.5 olup ortalama izlem süresi 11.1 ± 0.7 yıl (Şekil 19) iken 5 yıllık olaysız sağkalım oranları 45.5 ± 4.9 ortalama izlem süresi 9.21 ± 7.7 yıl olarak hesaplandı(Şekil 20).

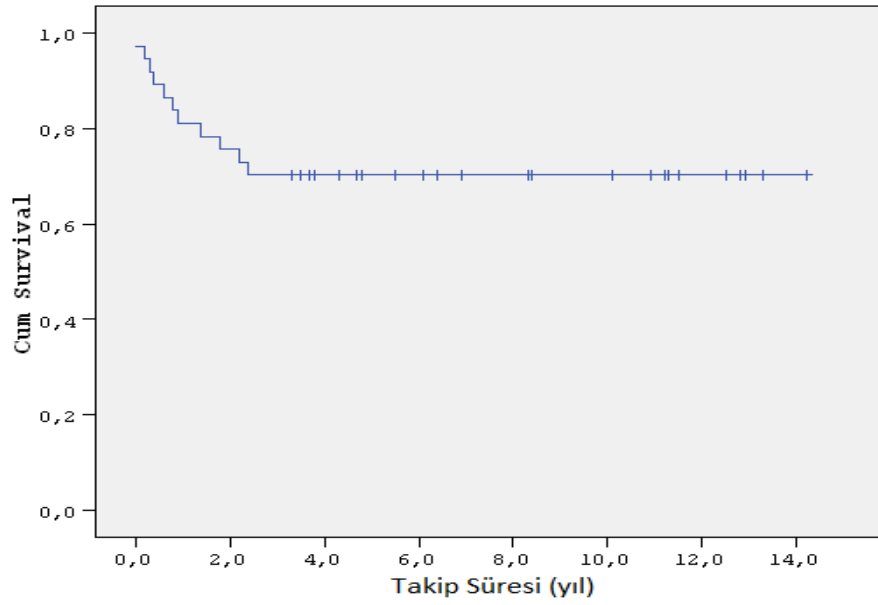


Şekil 19. Hastaların 5 yıllık genel sağkalım grafiği

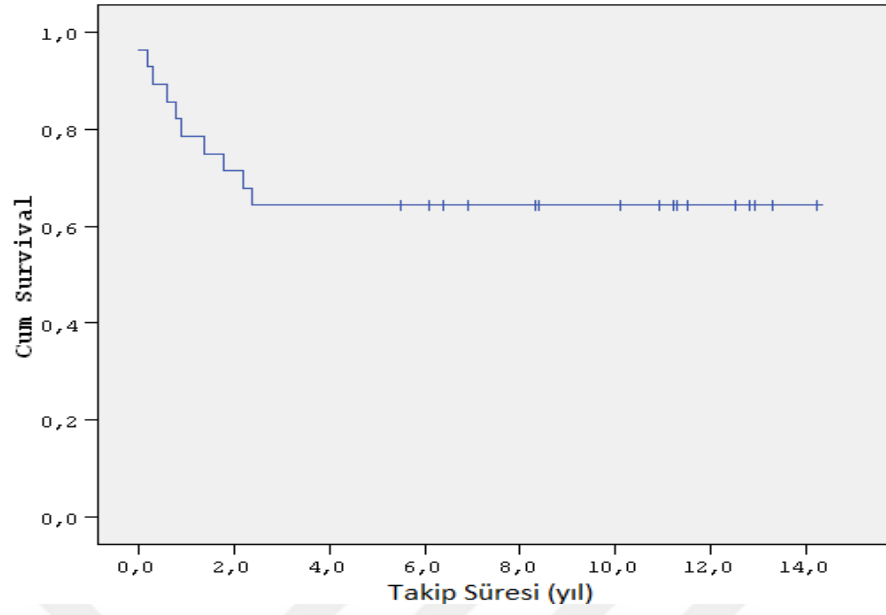


Şekil 20. Hastaların 5 yıllık olaysız sağkalım grafiği

Medulloblastom tanılı hastaların 5 yıllık genel sağkalımı $71,4 \pm 8,5$ olup ortalama izlem süresi $10,45 \pm 1,1$ yıl (Şekil 21) iken 5 yıllık olaysız sağkalım $64,3 \pm 9,1$ olup ortalama izlem süreleri $9,5 \pm 1,2$ yıl olarak hesaplandı (Şekil 22).



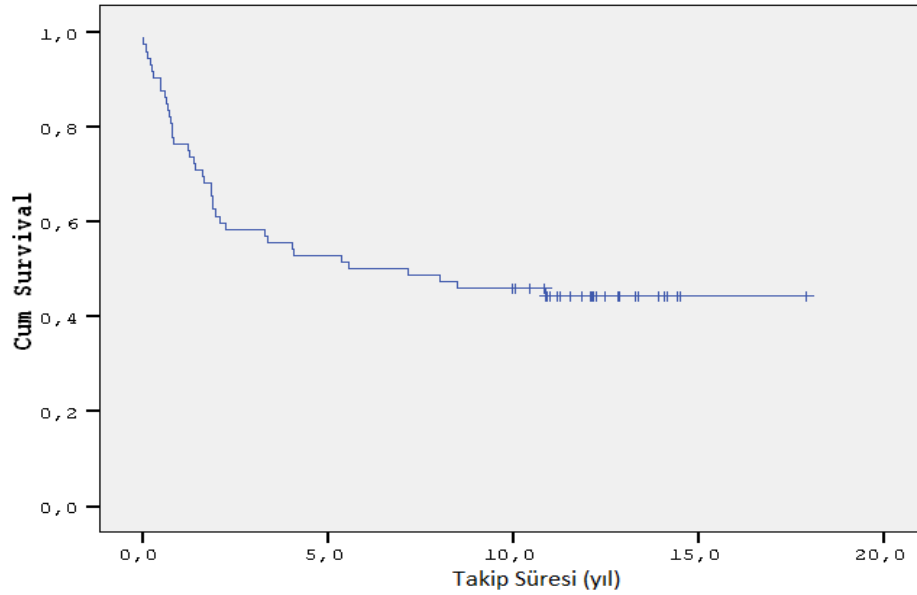
Şekil 21. Medulloblastom'lu hastaların 5 yıllık genel sağkalım grafiği



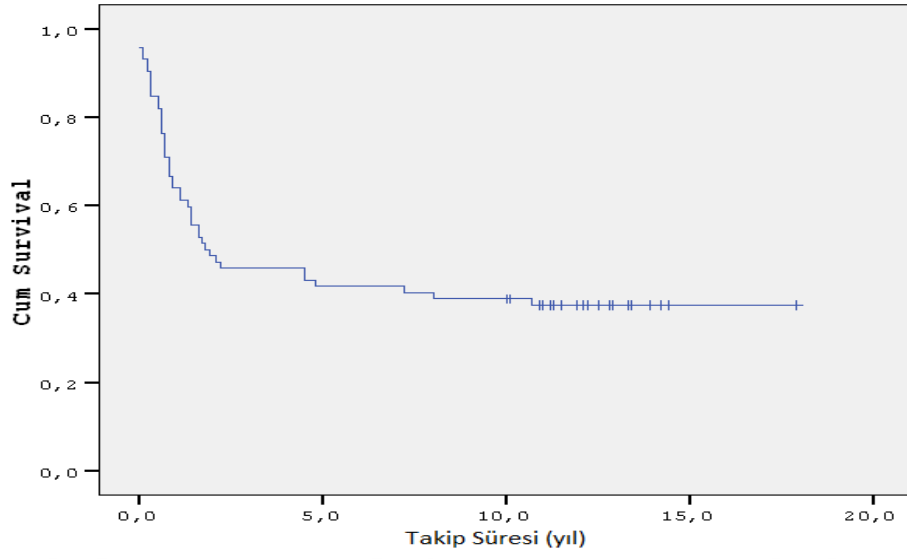
Şekil 22. Medulloblastom’lu hastaların 5 yıllık olaysız sağkalım grafiği

4.4.4. 10 yıllık sağkalım

Hastaların 10 yıllık genel sağkalım oranları $44,3 \pm 0,6$ olup ortalama izlem süresi $9,2 \pm 0,9$ yıl (Şekil 23) iken 10 yıllık olaysız sağkalım oranları $37,4 \pm 0,6$ ortalama izlem süresi $7,7 \pm 0,9$ yıl olarak hesaplandı (Şekil 24).

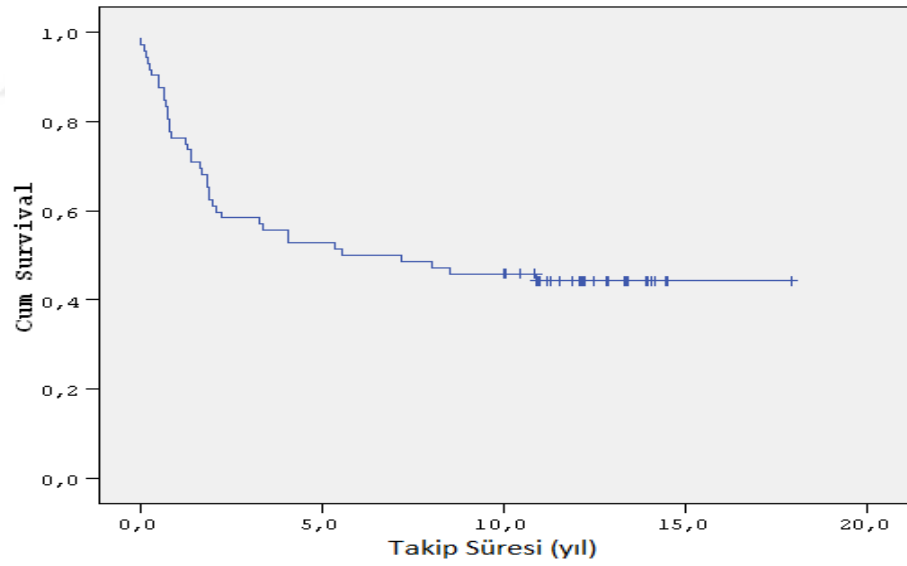


Şekil 23. Hastaların 10 yıllık genel sağkalım grafiği

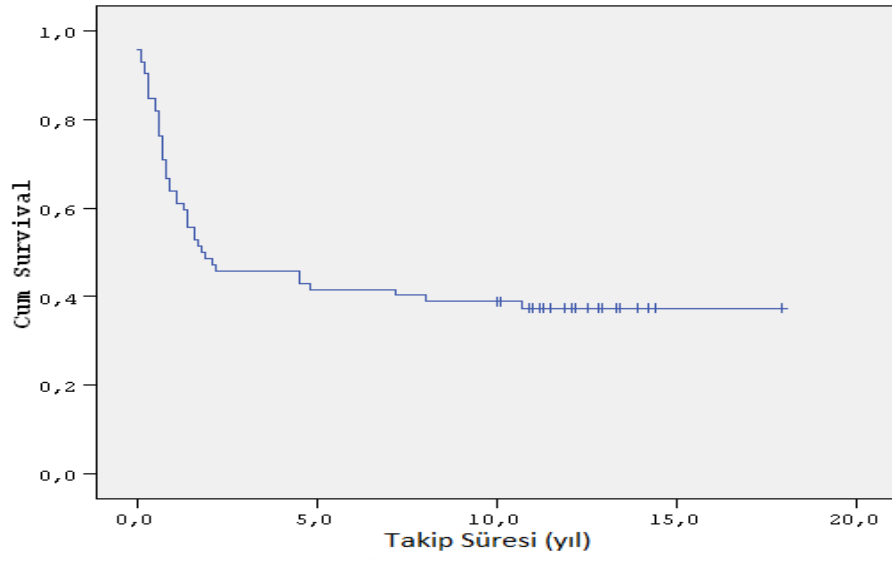


Şekil 24. Hastaların 10 yıllık olaysız sağkalım grafiği

Medulloblastom tanılı hastaların 10 yıllık genel sağkalımı $44,3 \pm 5,9$ olup ortalama izlem süresi $9,21 \pm 0,9$ yıl (Şekil 25) iken 10 yıllık olaysız sağkalım $37,4 \pm 5,1$ olup ortalama izlem süreleri $7,71 \pm 0,9$ yıl olarak hesaplandı (Şekil 26).



Şekil 25. Medulloblastom'lu hastaların 10 yıllık genel sağkalım grafiği



Şekil 26. Medulloblastom’lu hastaların 10 yıllık olaysız sağkalım grafiği

Tüm yıllara ve tüm tümör tanılarına göre sağkalımlar ve izlem süreleri tablo 38 ve tablo 39’de gösterilmiştir.

Tablo 38. Hastaların yıllara göre toplam ve olaysız sağkalım oranları ile ortalama izlem süreleri

	Genel sağkalım (%)±SS	Ortalama izlem süresi (yıl) ±SS	Olaysız sağkalım (%)±SS	Olaysız ortalama izlem süresi (yıl) ±SS
3 yıllık	57,1±4,8	11,5±0,7	47,8±4,7	9,6±0,7
5 yıllık	55,1±0,5	11,1±0,7	45,5±4,9	9,21±7,7
10 yıllık	44,3±0,6	9,2±0,9	37,4±0,6	7,7±0,9
Genel	58,2±0,5	11,7±0,7	48,5±0,5	9,8±0,7

Tablo 39. Histopatolojik tiplere göre izlem sonuçları

	Genel sağkalım(%)±SS	Ortalama izlem süresi (yıl) ±SS
Medulloblastom	77,2±0,7	11,2±0,9
Ependimal tümörler	17,2±1,2	5,4±0,9
Düşük grade glial tümörler	81,3±0,7	15,4±0,9
Yüksek grade glial tümörler	20±1,3	2,6±0,7
Beyin sapı gliomları	16,7±1,1	2,4±0,7
Diğer tümörler	53,8±1,3	11,7±0,7

5. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışma Nisan 2008 ile aralık 2020 yılları arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı'nda MSS tümörü tanısı konmuş, tedavisinin tamamını veya büyük bölümünü hastanemizde almış, takibi hastanemizde yapılan 152 hastayı içermektedir.

Özgiray ve ark. Ege Üniversitesi Hastanesinde 1992-2017 yılları arasında tüm yaş grupları ve tüm kanser tanılarını almış 117.139 hastayla yaptıkları çalışmada 5877 hastada (%5,0) MSS tümörü tanısı konmuş, bunların %18,2'sinin 0-19 yaş aralığında olduğu belirtilmiştir [104].

Ülkemizde 0-14 yaş aralığında en sık görülen kanser %33,8 ile lösemilerdir. MSS tümörleri %19,8 ile ikinci sırada bulunmakta, solid tümörler içinde ilk sırada gelmektedir. Erkeklerde bu oran %20 kızlarda ise %19,6 olup oranlar birbirlerine oldukça yakındır [12]. Literatürdeki çalışmalarda cinsiyet ve ortalama tanı alma yaşı ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Küpeli ve arkadaşlarının Ocak 2013 ile Ocak 2016 yılları arasında yaptıkları çalışmada erkek cinsiyet oranının %65,0, hastaların ortalama tanı alma yaşının ise 8,0 olduğu bulunmuştur [105]. Elli ve ark. yaptığı çalışmada erkek hasta oranı %52,7 kız hasta oranı %47,3, ortalama tanı yaşı 8,7ydi [106]. Ostrom ve arkadaşlarının 2015 yılında 0-14 yaş arasındaki 16.044 hastayla yaptıkları çalışmada erkek cinsiyet oranının %52,8, ortalama tanı alma yaşının ise 5,3 olduğu gösterilmiştir. [9]. Bizim çalışmamızda genel literatürle benzer şekilde erkek hasta oranı daha fazla olup ortalama tanı alma yaşı Türkiye'deki literatürle benzer şekildedir.

Başvuru şikayetleri açısından yapılan literatür taramasında Hasbay ve ark. 18 yaş altı 119 hasta ile yaptıkları çalışmada olguların çoğu başağrısı, kusma şikayeti ile başvurmuş bunları sırasıyla nöbet, yürümede dengesizlik, bacaklarda güçsüzlük gözlerde kayma şikayetleri izlemiş ancak oran belirtilmemiştir [107]. Azizi ve arkadaşlarının yürüttüğü 2008-2013 tarihlerinde MSS tümörü tanısı almış 19 yaş altı 212 vakalı çalışmada artmış intrakranial basınca bağlı semptomlar %47,6, koordinasyon kaybı %20,2, oftalmolojik semptomlar %18,4, davranış değişiklikleri %10,85 oranında ön sıralarda görülürken [108], Pinho ve arkadaşlarının 1989-2009

yılları arasında MSS tümörü tanısı almış 21 yaş altı 741 hastada ise baş ağrısı %44,8, bulantı/kusma %25,6, nöbet %10,7, motor kayıp %10,7, görme bozukluğu %5,7, şaşılık ve çift görme %4,0 ile ilk sıralarda gelmekteydi [109]. Ülkemizde Dedeoğlu ve arkadaşlarının yaptığı Sami Ulus Çocuk Hastanesi'nde 2015-2019 tarihleri arasında intrakraniyal kitle tanısı almış 1 ay-18 yaş aralığında 74 hastanın bulunduğu çalışmada baş ağrısı %41,9, fokal nörolojik semptomlar %28,4, kusma %25,6 ile ilk sıralarda olan başvuru semptomlarıydı [110]. Aynı çalışmada semptom-tanı süresi 19 ± 8 gün olup ifratentorial tümörlerde 14 ± 3 gün supratentorial tümörlerde 22 ± 5 gündü ve infratentorial tümörlerde anlamlı şekilde kısaydı [110]. Patel ve arkadaşlarının yaptığı 235 hasta içeren çalışmada ortalama semtom-tanı süresi 42 gün (0-5475) şeklinde belirtilmiş, benzer şekilde infratentorial yerleşimli tümörlerde (30 gün) supratentoriyal (60 gün) yerleşen tümörlerden daha kısa süren semptom-tanı süresi mevcuttu [111]. Başka bir çalışmada ise Metha ve arkadaşları ortalama tanı süresini 7,3 ay olarak bulmuştur [112]. Bizim yaptığımız çalışmada ortalama semptom-tanı süresi 4,1 ay (0,01-35,5) olarak hesaplandı. Bu sürenin merkezlere göre değişkenlik gösterdiği görüldü. Bizim çalışmamızda literatüre uyacak şekilde infratentorial tümörlerde bu süre supratentoriyal tümörlerden kısa bulundu. Tanı sürelerinde ülkeler ve merkezler arasındaki farklılıklar olasılıkla çalışma yapılan ülkelerin sağlık sistemlerinin ulaşılabilirliğine olanaklarının farklılıklarından kaynaklanmaktadır. Başvuru semptomları ve sıklıkları ise genel olarak literatürle uyumlu gözlenmiştir.

Küpelili ve arkadaşlarının çalışmasında supratentoriyal yerleşim %33,3, infratentorial yerleşim %63,3 ve medullaspinalis kökenli tümörler de %3,4 oranında dağılım göstermekteyken [105], Mehrvar ve arkadaşlarının Tahran'da 198 hastaya yaptıkları çalışmada supratentorial yerleşim oranı %30,3 iken infratentorial yerleşim %67,7 medulla spinaliste ise %2,0'ydü [113]. Yine ülkemizde Özgiray ve ark. yaptığı çalışmada serebellum yerleşimi %27,2 ile ilk sırada gelirken beyin sapı yerleşimi %14 ile ikinci sırada gelmekteydi [104]. Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da infratentoriyal yerleşim %55,7 oranla daha sık görülmüştür [111]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara paralel şekilde infratentoriyal yerleşen tümörler daha sık görüldü.

Bilgi Sistemi veri tabanına göre, MSS tümörleri, kayıt uygulamasındaki farklılıklara atfedilen, Avrupa ülkeleri arasında insidans oranında en büyük bölgesel farklılıklara sahip olan tümörlerdir [115]. Küpeli ve arkadaşlarının çalışmasında en sık görülen tümörler sırasıyla medulloblastom %34,5, astrositom %31,1, ependimom %10 oranında görülmekteydi [105]. Hasbay ve ark yaptığı çalışmada astrositik tümörler %38,7 ile ilk sıradayken, medulloblastom %22,7 ile ikinci, ependimal tümörler %15,9 ile üçüncü sırada gelmekteydi [107]. Mehrvar ve arkadaşlarının Tahran'da 198 hastaya yaptıkları çalışmada medulloblastom %33,3 ile ilk sırada gelmekteydi [113]. Ostrom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pilositik astrositom %17,6 ile ilk sırada, diğer düşük grade gliomlar %14,3 ile ikinci sırada, yüksek grade gliomlar %11,1 ile üçüncü sırada iken medulloblastom %9,3 ile dördüncü sırada gelmekteydi [9]. Çalışmamızda en sık görülen tümör alt tipi medulloblastom iken astrositom ise ikinci sıklıkta görüldü. Bu bulgumuz nadiren farklı merkezlerde farklı sonuçlar olsa da genel literatür ile uyumludur.

Santral sinir sistemi tümörü tespit edilen çocuklarda etkin tedaviyi seçme ve prognozu tahmin etmede önemli katkıları olacağından santral sinir sistemi tümörlerine yatkınlık oluşturan sendrom varlığı araştırılmalıdır [116]. Genç ve ark. 141 hastayla yaptığı çalışmada 13 hastada eşlik eden bir genetik sendrom bulunurken bunların 7'si NF-1, 2'si NF-2, birer hastayla ataksi telenjiyektazi, ehler danlos sendromu, CMMRD sendromu ve klinefelter sendromuydu [117]. Bizim çalışmamızda en sık görülen sendrom olan nörofibromatozis tip-1'li hastalarda en sık görülen tümör optik gliomlar olarak tespit edilmiş olup bu bilgi genel literatür ile uyumludur [118].

Baykal ve ark. sadece posterior fossa tümörlerinin içeren 80 hasta ile yaptığı çalışmada %13,7 oranında 11 hastada leptomeningeal yolla medulla spinalise yayılım olduğu bunların 8'inin medulloblastom 3'ünün de ependimom olduğu belirtilmiştir [119]. Packer ve ark. pediatrik santral sinir sistemi tümörlerinde görülen leptomeningeal yayılım sıklığı üzerine yaptıkları çalışmada sıklık %19 ve bu tarzda yayılımı en sık yapan tümör tipi ependimom olarak rapor edilmiştir [120]. Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda yayılım sıklığı belirtilen çalışmalara göre düşük, tümör tipi ise ependimom olarak çalışmalarla uyumlu görülmektedir.

Beyin tümörlerinin yönetimi tümör histolojisine, yerleşim yeri ve boyutuna, hasta yaşına göre değişir fakat genellikle cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içerir [121]. Çocukluk çağı beyin tümörleri için büyük çocuklarda tedavi algoritmaları iyi tanımlanmış ancak 6 aydan küçük bebeklerde iyi tanımlı algoritma yoktur. Malign beyin tümörlü çok küçük çocukların tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Cerrahi, çoğu tedavi algoritmasının hayati bir bileşeni olmaya devam etmektedir[122].KT ve RT ile kombinasyonlar şeklinde koadjuvan tedaviler de kullanılabilmektedir [105]. Radyasyonun zararlı etkilerini en aza indirmek için kemoterapi, yenidoğan yaş grubunda adjuvan tedavinin kritik bileşeni haline gelmiştir. Kemoterapi, özellikle küçük çocuklarda radyasyon tedavisini geciktirmek için bir zaman "köprüsü" olarak da kullanılmaktadır [122]. Baykal ve ark. yaptığı çalışmada tüm hastalara cerrahi uygulanmış, 60 hastaya (%75,0) total rezeksiyon, 20 hastaya (%25,0) ise subtotal rezeksiyon uygulandığı belirtilmiştir [119]. Elli ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %78,4'üne cerrahi işlem uygulanmış, en sık cerrahi prosedür %71,6 ile totale yakın eksizyon iken subtotal eksizyon oranı %6,7, biyopsi oranı %4,1, en sık uygulanan kombine tedavi ise %39,2 ile cerrahi, kemoterapi, radyoterapi kombinasyonu olarak belirtilmiştir [106]. Barragan ve ark. Yaptığı çalışmada hastaların %83,5'ine bir cerrahi girişim yapılmış, tüm hastaların %31,5'ine total rezeksiyon, %44,9'unaparsiyel rezeksiyon yapılmış, %10'una sadece biyopsi yapılmıştı.Hastaların %63'üne koadjuvan KT ve RT uygulanmış, %16,5 hastaya koadjuvan tedavi uygulanmamıştı. Bizim çalışmamızda benzer şekilde cerrahi olgulara büyük çoğunlukta uygulanmıştı. Çalışmamızda cerrahi şekli farklı olarak total/totale yakın rezeksiyon oranı fazla idi. Bu farklılığın nedeni tümörün tipi, grade ve yerleşim yerindeki farklılıklardan olabileceği düşünüldü. Yine hastanemizde biyopsiden çok cerrahi yapılmış olması bu farklılığa neden olan diğer önemli bir faktör olabileceği olasıdır. Çalışmamızdabenzer şekilde cerrahi, kemoterapi, radyoterapi kombinasyonu en çok oranda uygulanan tedavi şekliydi.

Kim ve ark düşük dereceli glial tümörleri 10 yıllık bir zaman diliminde izlediği çalışmada bu tümörlerin 2 yıllık ve 5 yıllık progresyonsuz sağ kalım oranları %90 ve %82 olarak gözlenmiştir [123]. Araştıracılarınsöz konusu düşük dereceli tümörlerde nüks riskinin beklenenden az olduğunu ve tedavi sonrası takip aralıklarının gevşetilmesi gerektiğini savunmuşlardır [123]. Vassilyadi ve ark. total rezeksiyon

sonrası düşük dereceli glial tümörlerde nüks riskinin çok düşük olduğunu ve düzenli MR takibinin sadece subtotal rezeksiyon yapılmış düşük dereceli glial tumorlerde yapılmasını önermişlerdir [124]. Bizim çalışmamızda düşük dereceli santral sistem tümörleri genel literatür bilgisine göre daha sık nüks etmiş görünmektedir. Bu oranların fazla çıkması total cerrahi rezeksiyonun başarılamaması kaynaklı olabilir. Daha fazla bilgi için cerrahi tekniklerin ve boyutlarının değerlendirildiği çalışmalar yapmak isabetli olacaktır. Medulloblastomlarda cerrahi ve adjuvan kemoterapi-radyoterapi protokolleri ile tam yanıt elde etmek mümkündür fakat nüks sonrası prognoz belirgin kötüleşmektedir [125]. Elli ve ark. yaptığı çalışmada nüks oranı 74 hastada 14 olup %18,9'du [106]. Genç ve ark. yaptığı çalışmada %19,9 oranında nüks olduğunu, pilositik astrositomda nüks oranının %11,5, medulloblastomda %21,4, ependimomda %28,6 nüks oranlarını belirtmişlerdir [117]. Johnston ve ark medulloblastomda nüks oranını %31 olarak bildirmişlerdir [125]. Literatürde daha yüksek oranlar da mevcut olup örneğin Gururangan ve ark ise yaptıkları çalışmada medulloblastomlu hastalarda %71, Bode ve ark %72 olarak nüks oranını göstermişlerdir [126, 127]. Bizim çalışmamız genel olarak literatürde daha az oranda nüks medulloblastom olduğunu göstermiştir. Merchant ve ark ependimomlarda cerrahi sonrası radyoterapinin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada hastaların %23'ünde nüks geliştiğini bildirmişlerdir [128]. Bizim çalışmamızda ependimom nüksleri genel literatüre göre daha yüksektir.

Sekel oluşumu açısından Literatür tarandığında beyin tümörlerinin tümöre ve tedavilere bağlı nörolojik-nörobilişsel, endokrinolojik, serebro-kardiyovasküler, sekonder maligniteler ve psikososyal gibi alanlarda kısa veya uzun dönemde gelişebilecek etkileri bulunduğu ve bunların yaygın olarak görüldüğü belirtilmektedir [129]. Sağkalım oranları arttıkça özellikle uzun dönem etkilerden muzdarip olan kişi sayısı da gittikçe artmaktadır. Yapılan çalışmalarda uzun dönemde bu hastalarda IQ değerlerinde 12-14 puan düşüş olduğu belirtilmektedir [129]. Posterior fossa sendromu, önemli bir komplikasyon/sekel olup posterior fossa cerrahisi geçirenlerin %29 kadarında görülmektedir [129]. Baykal ve ark yaptığı çalışmada hastaların %8,7'sinde kalıcı hidrosefali gelişmiş ve tamamına ventriküloperitoneal şant takıldığı belirtilmiştir [119]. Ehrstedt ve ark. Yaptığı 193 hastayı içeren ve 5 yıllık surveyde 148 hastanın sağ kaldığı çalışmada herhangi bir nörolojik sekel görülme

oranı %81 ve endokrinolojik sekel oranı ise %26 olarak bildirilmiştir [130]. Gurney ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MSS tümörü nedeni ile opere olanların %43 gibi önemli bir kısmında endokrinolojik sekel geliştiği bildirilmektedir ve bunların büyük çoğunluğunu da %21 ile büyüme hormonu eksikliği ve %15,9 ile hipotiroidi oluşturmaktadır [131]. Wells ve ark yaptığı uzun dönem çalışmada nöbet sıklığının %27'den %41' kadar çıktığı, motor motor defisitinin %21'den %35'e yükseldiği, işitme kaybının %9'dan %23'e çıktığı bildirilmiş, yeni sekel gelişiminin bölgesel radyasyon dozu ile ve tümör rekürensisi ile ilişkili bulunmuştur [132]. Bizim çalışmamızda herhangi bir sekel gelişimi hastaların yarısından fazlasında görüldü. Nörolojik sekel hastalarımızın yarısında mevcuttu. Nörobilişsel değerlendirme ve posterior fossa sendromu açısından hastalar dosyalardan ayrıntılı değerlendirilemedi. Hastalarımızın önemli bir kısmında hidrosefali ve buna bağlı ventriküloperitoneal şant mevcuttu. Nöbet gelişimi, işitme kaybı, mental-motor defisit hastalarımızda görülmüş olup sıklıkları belirtilen çalışmalara oranla bir miktar daha azdı. Endokrinolojik sekel gelişimi çalışmamızda literatüre göre daha az oranlarda geliştiği görüldü. Hipotiroidi oranları literatür ile benzer olup özellikle boy kısalığı oranları çalışmamızda belirgin düşük idi. Bu farkı açıklamak için uzun dönem için hasta takiplerinin devam edilmesi gerekebilecektir. Hastalarımızın büyük çoğunluğu yüksek doz RT ile tedavi edildiğinden doz bağımlı fark bakılamamıştır. RT almayanlar ile kıyaslandığında RT alanlarda sekel gelişimi ile ilgili anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Pehlivan ve ark. 106 hasta ile yaptıkları çalışmada ölüm oranı %34,9, 3 yıllık genel sağkalım oranı %63,1, 5 yıllık genel sağkalım oranı ise %52,8 olarak, medulloblastom tanısı alanlarda 3 ve 5 yıllık genel surveyler sırasıyla %70,6 ve %52,2 olarak, pons gliomu olan hastaların tamamının öldüğü bildirilmiştir [133]. Aynı çalışmada tüm hastaların 3 yıllık ve 5 yıllık olaysız sağkalımları sırasıyla %47 ve %37,2 iken medulloblastomda bu oranlar %56,1 ve %44,9'du [133]. Elli ve ark. yaptığı çalışmada 5 yıllık genel sağkalımın %41,1, astrositik tümörlerde %70,7, beyin sapı gliomlarında %17,9, medulloblastomda %40,4 olarak belirtilmiştir [106]. Barragan ve ark. 127 hasta ile yaptıkları çalışmada 5 yıllık genel sağkalım %70, düşük grade gliomlarda bu oran %88, yüksek grade gliomlarda ise %50 olarak bulunmuştur [134]. Ostrom ve arkadaşlarının yaptığı 8.564 hastayı kapsayan

çalışmada tüm MSS tümörlerinde 3 yıllık genel sağkalım %75,4, 5 yıllık genel sağkalım %72,6 ve 10 yıllık sağkalım %68,7 olarak bulunmuştur [9]. Aynı çalışmada medulloblastom için sırasıyla 3, 5, ve 10 yıllık survey ise %75,2, %70,1, %63,0 olarak belirtilmiştir. Pilositik astrositomda bu oranlar sırasıyla %98,1, %97,1, %95,9 olup diğer düşük grade gliomlarda %89,6, %88,3 ve %84,6 olarak hesaplanmıştır. Yüksek grade gliomlarda ise bu oranlar sırasıyla %30,0, %28,4, %25,7 olduğu ve ependimal tümörlerde ise bu oranlar %80,4, %72,7, %63,8 olduğu gösterilmiştir [9]. Rivas-Vilela ve ark. yaptığı bir çalışmada 0-19 yaş aralığında MSS tanısı alan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %68 ve 10 yıllık genel sağkalımı %62,2 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda oranlar daha düşük olmakla beraber yakındır ancak ependimal tümörlerde düşük survey oranları elde edilmiş olup anaplastik ependimom tanılı hasta sayısı oldukça fazla olduğundan bu durum bu grupta surveyin düşük olmasının nedeni olarak gösterilebilir.

Pehlivan ve ark. yaptığı çalışmada sağkalım üzerine belirgin etkisi olanların cerrahi şekli olarak total eksizyon yapılması, rezidü kalması ve nüks olarak belirtilirken [133], Genç ve ark yaptığı çalışmada ise tümör tipleri dışında metastaz varlığı olarak belirtilmişti [117]. Bizim çalışmamızda yaptığımız analizlerde sağkalım üzerine belirgin etkisi olan etkenleri nüks oluşumu, metastaz varlığı ve tümör grade'i olarak tespit ettik.

Sonuç olarak çocukluk çağı MSS tümörleri en sık görülen solid tümör grubundadırlar ve önmeli mortalite ve morbidite oluşturmaktadırlar. Bununla birlikte gelişen tanı ve tedavi modaliteleri, yeni denenen ve gelişime açık hedefe yönelik tedavi yöntemleri ile zaten gittikçe artan sağkalımaki iyileşmelere daha da katkıda bulunacağı öngörülmektedir. Uygun endikasyonlar ile hastalara uygun tetkikler ile erken tanı koyma konusunda hekimler ve diğer sağlık personelleri bilinçlendirilmelidir. Özellikle şikayetlerini belirtemeyen küçük çocuklardaki nedeni tam gösterilemeyen huzursuzluğun bir nedeni de başağrısı olabileceği akılda tutulmalıdır. Çocukluk çağı MSS tümörleri multidisipliner bir yaklaşım ile tedavi gerektiğinden bu hastalar beyin cerrahi, çocuk hematoloji-onkoloji, patoloji, tıbbi genetik ve nörogörüntüleme ve ayrıca çocuk endokrinolojisi, çocuk nörolojisi gibi diğer çocuk yandal uzmanlarının olduğu 3. basamak merkezlerde tedavilerinin en uygun zamanda

güncel literatüre uygun şekilde planlanıp uygulanması morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.



6.SONUÇLAR

1. Değerlendirilen 152 hastada kızlara oranla erkek cinsiyet oranı fazla idi. Ortalama başvuru yaşı 7,6 idi. Yaş grupları arasında 5-11 yaş grubu çoğunluğu oluşturmaktaydı. Başvuruların büyük çoğunluğu ile Samsun'da ikamet etmekteydi.
2. Hastaların en çok başvuru şikayetleri sırasıyla baş ağrısı, bulantı-kusma, yürüme-denge bozukluğu yakınmaları önde gelmekte idi.
3. Semptom başlangıcından tanıya geçen süre ortalama 4,1 aydı. İnfratentorial tümörlerde tanı süresinin ortalama 2,5 ay olup daha kısa olduğu görüldü.
4. Medulloblastom,hastalarda en önde gelen alt tanı idi. İkinci sıklıkta astrositom gelirken anaplastik ependimom üçüncü sırada bulunmaktaydı.
5. En sık tümör yerleşimi infratentorial kısımda görülmekteydi.
6. Hastalara en sık eşlik eden sendrom NF-1 olup çoğu hastada optik gliom mevcuttu. Tuberoskleroz, Apert sendromu, Maffucci sendromu eşlik eden birer hasta mevcuttu.
7. Hastaların az bir kısmında metastaz görülürken en sık medulla spinalise metastaz olduğu tespit edildi. En sık anaplastik ependimomun metastaz yaptığı izlendi. Erkeklerde ve kızlarda metastaz görülme oranları eşitti.
8. 2 vakada MSS tümörüne sekonder bir ikinci tümör olduğu gözlemlendi.
9. En sık uygulanan tedavi cerrahi+radyoterapi+kemoterapi kombinasyonu şeklindeydi.
10. Hastaların çok büyük kısmına cerrahi tedavi yapılırken total/totale yakın eksizyon en sık uygulanan cerrahi şekliydi. Cerrahi uygulanan hastaların bir kısmında rezidü mevcuttu.
11. Nüks oranı %23,7 nüks süresi 2,1 yıl idi. En sık nüks ependimal tümörlerde görüldü. En kısa nüks süresi ise medulloblastomdaydı.
12. Toplam 91 hastada sekel görülürken çoğunluğu nörolojik sekeller oluşturmakta, endokrinolojik sekeller 2. Sıklıkta görülmekteydi. En sık sekel medulloblastom tanılı hastalarda görüldü.

13. İşitme kaybı sıklığı düşük olup üçü medulloblastom, ikisi ependimal tümör, biri hipofiz adenomu tanılı olmak üzere 6 hastada görüldü.
14. Boy kısalığı 8 hastada görüldü. Bunlardan 7 hastaya RT uygulanmıştı. Medulloblastomlu 6 hastada boy kısalığı bulunurken yüksek grade gliomlarda 1 hastada görüldü.
15. Sağkalım üzerine nüks varlığı, yüksek grade ve metastaz oluşumunun etkili olduğu ve sağkalımı belirgin şekilde azalttıkları görüldü.
16. Çalışmamızda genel sağkalımın %58,2, olaysız sağkalımın %48,5 olduğu saptandı.
17. 3 yıllık genel sağkalımın %57,1, 3 yıllık olaysız sağkalım %47,8 olduğu saptandı.
18. 5 yıllık sağkalımın genel sağkalımın %55,1, 5 yıllık olaysız sağkalımın %45,5 olduğu görüldü.
19. 10 yıllık genel sağkalımın %44,3, 10 yıllık olaysız sağkalımın %37,4 olduğu görüldü.
20. En yüksek sağkalım düşük grade gliomlarda bulunurken bunu 2. sırada medulloblastom takip etmişti.
21. Medulloblastomda 3 yıllık sağkalım %75,5, 5 yıllık sağkalım %71,8, 10 yıllık sağkalım %44,3 olarak hesaplandı.
22. Anaplastik ependimom, beyin sapı gliomları ve yüksek grade gliomlarda mortalite oranı belirgin yüksek idi.

7.KAYNAKLAR

1. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008;112(2):416-32. Epub 2007/12/13. doi: 10.1002/cncr.23169. PubMed PMID: 18074355.
2. 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;20(suppl_4):iv1-iv86. Epub 2018/11/18. doi: 10.1093/neuonc/noy131. PubMed PMID: 30445539; PubMed Central PMCID: PMC6129949.
3. Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol*. 2022;24(Suppl 5):v1-v95. Epub 2022/10/06. doi: 10.1093/neuonc/noac202. PubMed PMID: 36196752; PubMed Central PMCID: PMC9533228.
4. Makino K, Nakamura H, Yano S, Kuratsu J. Population-based epidemiological study of primary intracranial tumors in childhood. *Childs Nerv Syst*. 2010;26(8):1029-34. Epub 2010/03/30. doi: 10.1007/s00381-010-1126-x. PubMed PMID: 20349186.
5. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev*. 2013;37(1 Suppl 1):1-225. Epub 2013/05/29. PubMed PMID: 23585445.
6. Kaatsch P, Rickert CH, Kühl J, Schüz J, Michaelis J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer*. 2001;92(12):3155-64. Epub 2001/12/26. doi: 10.1002/1097-0142(20011215)92:12<3155::aid-cncr10158>3.0.co;2-c. PubMed PMID: 11753995.
7. Dobes M, Shadbolt B, Khurana VG, Jain S, Smith SF, Smee R, et al. A multicenter study of primary brain tumor incidence in Australia (2000-2008). *Neuro Oncol*. 2011;13(7):783-90. Epub 2011/07/06. doi: 10.1093/neuonc/nor052. PubMed PMID: 21727214; PubMed Central PMCID: PMC3129274.
8. Liu YL, Lo WC, Chiang CJ, Yang YW, Lu MY, Hsu WM, et al. Incidence of cancer in children aged 0-14 years in Taiwan, 1996-2010. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(1):21-8. Epub 2015/01/21. doi: 10.1016/j.canep.2014.11.010. PubMed PMID: 25599927.
9. 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;16 Suppl 10(Suppl 10):x1-x36. Epub 2014/12/30. doi: 10.1093/neuonc/nou327. PubMed PMID: 25542864; PubMed Central PMCID: PMC4277295.
10. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric brain tumors. *Neurologic clinics*. 2018;36(3):533-56.

11. Zhou D, Zhang Y, Liu H, Luo S, Luo L, Dai K. Epidemiology of nervous system tumors in children: a survey of 1,485 cases in Beijing Tiantan Hospital from 2001 to 2005. *Pediatr Neurosurg.* 2008;44(2):97-103. Epub 2008/01/31. doi: 10.1159/000113110. PubMed PMID: 18230922.
12. T.C. Sağlık Bakanlığı THSKTKGA, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017.
13. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro-oncology.* 2021;23(8):1231-51.
14. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51. Epub 2021/06/30. doi: 10.1093/neuonc/noab106. PubMed PMID: 34185076; PubMed Central PMCID: PMC8328013.
15. 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;17 Suppl 4(Suppl 4):iv1-iv62. Epub 2015/10/30. doi: 10.1093/neuonc/nov189. PubMed PMID: 26511214; PubMed Central PMCID: PMC4623240.
16. Taylor AJ, Little MP, Winter DL, Sugden E, Ellison DW, Stiller CA, et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(36):5287-93. Epub 2010/11/17. doi: 10.1200/jco.2009.27.0090. PubMed PMID: 21079138; PubMed Central PMCID: PMC4809645.
17. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2336-46. Epub 2015/11/19. doi: 10.1056/NEJMoa1508054. PubMed PMID: 26580448; PubMed Central PMCID: PMC4734119.
18. Kliegman R, Nelson textbook of pediatrics. 2020. p. 2453-2460.
19. Wilne SH, Dineen RA, Dommert RM, Chu TP, Walker DA. Identifying brain tumours in children and young adults. *Bmj.* 2013;347:f5844. Epub 2013/10/11. doi: 10.1136/bmj.f5844. PubMed PMID: 24108155.
20. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8(8):685-95. Epub 2007/07/24. doi: 10.1016/s1470-2045(07)70207-3. PubMed PMID: 17644483.
21. Wilne SH, Ferris RC, Nathwani A, Kennedy CR. The presenting features of brain tumours: a review of 200 cases. *Arch Dis Child.* 2006;91(6):502-6. Epub 2006/03/21. doi: 10.1136/adc.2005.090266. PubMed PMID: 16547083; PubMed Central PMCID: PMC4809645.
22. Seshia SS, Abu-Arafeh I, Hershey AD. Tension-type headache in children: the Cinderella of headache disorders! *Canadian journal of neurological sciences.* 2009;36(6):687-95.

23. Hayashi N, Kidokoro H, Miyajima Y, Fukazawa T, Natsume J, Kubota T, et al. How do the clinical features of brain tumours in childhood progress before diagnosis? *Brain Dev.* 2010;32(8):636-41. Epub 2009/11/07. doi: 10.1016/j.braindev.2009.10.001. PubMed PMID: 19892502.
24. Teo WY, Myseros JS. The gut or the brain?--Gastrointestinal misdiagnoses of infantile brain tumors. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(8):1449-53. Epub 2014/02/19. doi: 10.1007/s00381-014-2386-7. PubMed PMID: 24535228.
25. Ryan MM, Engle EC. Acute ataxia in childhood. *J Child Neurol.* 2003;18(5):309-16. Epub 2003/06/26. doi: 10.1177/08830738030180050901. PubMed PMID: 12822814.
26. Fattal-Valevski A, Nissan N, Kramer U, Constantini S. Seizures as the clinical presenting symptom in children with brain tumors. *J Child Neurol.* 2013;28(3):292-6. Epub 2012/05/26. doi: 10.1177/0883073812445786. PubMed PMID: 22628219.
27. Lanzkowsky P, Lipton J, Fish JD. *Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology*; Elsevier; 2016.
28. Pollack IF. Pediatric brain tumors. *Semin Surg Oncol.* 1999;16(2):73-90. Epub 1999/02/16. doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199903)16:2<73::aid-ssu2>3.0.co;2-0. PubMed PMID: 9988865.
29. Peragallo JH. Effects of brain tumors on vision in children. *International ophthalmology clinics.* 2018;58(4):83.
30. Fařara-Leř A, Kwiatkowski S, Maryńczak L, Kawecki Z, Adamek D, Herman-Sucharska I, et al. Torticollis as a first sign of posterior fossa and cervical spinal cord tumors in children. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(3):425-30. Epub 2013/08/21. doi: 10.1007/s00381-013-2255-9. PubMed PMID: 23955178.
31. Taylor M, Couto-Silva AC, Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zerah M, et al. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *J Pediatr.* 2012;161(5):855-63. Epub 2012/06/26. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.05.014. PubMed PMID: 22727865.
32. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Arch Dis Child.* 2010;95(7):534-9. Epub 2010/04/08. doi: 10.1136/adc.2009.162057. PubMed PMID: 20371594.
33. Zhang J, Traylor, K. S., & Mountz, J. M. (2020). PET and SPECT Imaging of Brain Tumors. *Seminars in Ultrasound, CT and MRG*, 41(6), 530-540. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2020.08.007>.
34. Matthews PM, Wylezinska M, Cadoux-Hudson T. Novel approaches to imaging brain tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2001;15(4):609-30. Epub 2001/10/26. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70239-2. PubMed PMID: 11676276.

35. Houten JK, Babu RP, Miller DC. Thoracic paraganglioma presenting with spinal cord compression and metastases. *J Spinal Disord Tech.* 2002;15(4):319-23. Epub 2002/08/15. doi: 10.1097/00024720-200208000-00010. PubMed PMID: 12177549.
36. Merchant TE, Kiehna EN, Thompson SJ, Heideman R, Sanford RA, Kun LE. Pediatric low-grade and ependymal spinal cord tumors. *Pediatr Neurosurg.* 2000;32(1):30-6. Epub 2000/04/15. doi: 10.1159/000028894. PubMed PMID: 10765136.
37. Wilne S, Walker D. Spine and spinal cord tumours in children: a diagnostic and therapeutic challenge to healthcare systems. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2010;95(2):47-54. Epub 2010/03/31. doi: 10.1136/adc.2008.143214. PubMed PMID: 20351151.
38. Esen ÖS, Bozkurt M, Adibelli ZH, Aykut E, Canverenler S. Diagnostic Value Of Proton Mr Spectroscopy in Brain Tumors. *Tepecik Eğit Hast Derg.* 2014;24(2):93-8. doi: 10.5222/terh.2014.46330.
39. Zhu L, Wang N. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography as a diagnostic tool in patients with cervical nodal metastases of unknown primary site: a meta-analysis. *Surg Oncol.* 2013;22(3):190-4. Epub 2013/07/16. doi: 10.1016/j.suronc.2013.06.002. PubMed PMID: 23849685.
40. Henderson F, Abdullah KG, Verma R, Brem S. Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: the premise, the progress, and the potential. *Neurosurg Focus.* 2020;48(2):E6. Epub 2020/02/02. doi: 10.3171/2019.11.Focus19785. PubMed PMID: 32006950; PubMed Central PMCID: PMC7831974.
41. Cole BL. Neuropathology of Pediatric Brain Tumors: A Concise Review. *Neurosurgery.* 2022;90(1):7-15. doi: 10.1093/neuros/nyab182. PubMed PMID: 00006123-202201000-00002.
42. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1265-78. Epub 2019/05/28. doi: 10.1093/annonc/mdz164. PubMed PMID: 31124566; PubMed Central PMCID: PMC6683853.
43. Albright AL, Sposto R, Holmes E, Zeltzer PM, Finlay JL, Wisoff JH, et al. Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery.* 2000;47(4):879-85; discussion 85-7. Epub 2000/10/03. doi: 10.1097/00006123-200010000-00018. PubMed PMID: 11014428.
44. Hall WA, Truwit CL. 1.5 T: spectroscopy-supported brain biopsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2005;16(1):165-72, vii. Epub 2004/11/25. doi: 10.1016/j.nec.2004.07.002. PubMed PMID: 15561536.
45. Ahn ES, Goumnerova L. Endoscopic biopsy of brain tumors in children: diagnostic success and utility in guiding treatment strategies. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5(3):255-62. Epub 2010/03/03. doi: 10.3171/2009.10.Peds09172. PubMed PMID: 20192642.

46. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol.* 2007;6(5):421-30. Epub 2007/04/17. doi: 10.1016/s1474-4422(07)70103-5. PubMed PMID: 17434097.
47. Gajjar A, Reaman GH, Racadio JM, Smith FO. *Brain Tumors in Children*: Springer; 2018.
48. Plimpton SR, Stence N, Hemenway M, Hankinson TC, Foreman N, Liu AK. Cerebral radiation necrosis in pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015;32(1):78-83. Epub 2013/05/08. doi: 10.3109/08880018.2013.791738. PubMed PMID: 23647507.
49. Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, Shaw EG, Wheeler KT, Chan MD. Radiation-induced brain injury: a review. *Frontiers in oncology.* 2012;2:73.
50. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, Farace E, Cerhan JH, Anderson SK, et al. Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *Jama.* 2016;316(4):401-9.
51. Strenger V, Lackner H, Mayer R, Sminia P, Sovinz P, Mokry M, et al. Incidence and clinical course of radionecrosis in children with brain tumors. Springer; 2013.
52. McGovern SL, Okcu MF, Munsell MF, Kumbalasseriyl N, Grosshans DR, McAleer MF, et al. Outcomes and acute toxicities of proton therapy for pediatric atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(5):1143-52. Epub 2014/10/15. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.08.354. PubMed PMID: 25311260; PubMed Central PMCID: PMC4327980.
53. Gottardo NG, Gajjar A. Chemotherapy for malignant brain tumors of childhood. *Journal of child neurology.* 2008;23(10):1149-59.
54. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol.* 2002;29(6 Suppl 16):15-8. Epub 2003/01/08. doi: 10.1053/sonc.2002.37263. PubMed PMID: 12516034.
55. Jacobs A, Breakefield XO, Fraefel C. HSV-1-based vectors for gene therapy of neurological diseases and brain tumors: part I. HSV-1 structure, replication and pathogenesis. *Neoplasia.* 1999;1(5):387-401. Epub 2000/08/10. doi: 10.1038/sj.neo.7900055. PubMed PMID: 10933054; PubMed Central PMCID: PMC1508113.
56. Friedman GK, Johnston JM, Bag AK, Bernstock JD, Li R, Aban I, et al. Oncolytic HSV-1 G207 Immunovirotherapy for Pediatric High-Grade Gliomas. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(17):1613-22. doi: 10.1056/NEJMoa2024947. PubMed PMID: 33838625.
57. Yoo JY, Swanner J, Otani Y, Nair M, Park F, Banasavadi-Siddegowda Y, et al. Oncolytic HSV therapy increases trametinib access to brain tumors and sensitizes them in vivo. *Neuro Oncol.* 2019;21(9):1131-40. Epub 2019/05/08.

doi: 10.1093/neuonc/noz079. PubMed PMID: 31063549; PubMed Central PMCID: PMC7571492.

58. Hossain JA, Ystaas LR, Mrdalj J, Valk K, Riecken K, Fehse B, et al. Lentiviral HSV-Tk.007-mediated suicide gene therapy is not toxic for normal brain cells. *J Gene Med*. 2016;18(9):234-43. Epub 2016/08/05. doi: 10.1002/jgm.2895. PubMed PMID: 27490042.
59. 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;16 Suppl 4(Suppl 4):iv1-63. Epub 2014/10/12. doi: 10.1093/neuonc/nou223. PubMed PMID: 25304271; PubMed Central PMCID: PMC4193675.
60. Trends in childhood cancer mortality--United States, 1990-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(48):1257-61. Epub 2007/12/07. PubMed PMID: 18059256.
61. 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;25(12):1532-8. Epub 2007/04/20. doi: 10.1200/jco.2006.09.8194. PubMed PMID: 17442996.
62. 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. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(13):946-58. Epub 2009/06/19. doi: 10.1093/jnci/djp148. PubMed PMID: 19535780; PubMed Central PMCID: PMC2704230.
63. 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 neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
64. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, et al. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAF(V600E) mutation. *Acta Neuropathol*. 2019;137(4):683-7. Epub 2019/03/09. doi: 10.1007/s00401-019-01987-0. PubMed PMID: 30848347.
65. Wefers AK, Stichel D, Schrimpf D, Coras R, Pages M, Tauziede-Espariat A, et al. Isomorphic diffuse glioma is a morphologically and molecularly distinct tumour entity with recurrent gene fusions of MYBL1 or MYB and a benign disease course. *Acta Neuropathol*. 2020;139(1):193-209. Epub 2019/09/30. doi: 10.1007/s00401-019-02078-w. PubMed PMID: 31563982; PubMed Central PMCID: PMC7477753.
66. Chiang J, Harreld JH, Tinkle CL, Moreira DC, Li X, Acharya S, et al. A single-center study of the clinicopathologic correlates of gliomas with a MYB or MYBL1 alteration. *Acta Neuropathol*. 2019;138(6):1091-2. Epub 2019/10/09. doi: 10.1007/s00401-019-02081-1. PubMed PMID: 31595312; PubMed Central PMCID: PMC7467132.

67. Bandopadhyay P, Ramkissoon LA, Jain P, Bergthold G, Wala J, Zeid R, et al. MYB-QKI rearrangements in angiocentric glioma drive tumorigenicity through a tripartite mechanism. *Nature genetics*. 2016;48(3):273-82.
68. Lellouch-Tubiana A, Boddaert N, Bourgeois M, Fohlen M, Jouvet A, Delalande O, et al. Angiocentric neuroepithelial tumor (ANET): a new epilepsy-related clinicopathological entity with distinctive MRG. *Brain pathology*. 2005;15(4):281-6.
69. Huse JT, Snuderl M, Jones DT, Brathwaite CD, Altman N, Lavi E, et al. Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway. *Acta Neuropathol*. 2017;133(3):417-29. Epub 2016/11/05. doi: 10.1007/s00401-016-1639-9. PubMed PMID: 27812792; PubMed Central PMCID: PMC5325850.
70. Bale TA, Sait SF, Benhamida J, Ptashkin R, Haque S, Villafania L, et al. Malignant transformation of a polymorphous low grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY). *Acta Neuropathol*. 2021;141(1):123-5. Epub 2020/11/24. doi: 10.1007/s00401-020-02245-4. PubMed PMID: 33226472; PubMed Central PMCID: PMC58493813.
71. 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;135(4):639-42. Epub 2018/03/03. doi: 10.1007/s00401-018-1826-y. PubMed PMID: 29497819.
72. Korshunov A, Capper D, Reuss D, Schrimpf D, Ryzhova M, Hovestadt V, et al. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity. *Acta Neuropathol*. 2016;131(1):137-46. Epub 2015/10/21. doi: 10.1007/s00401-015-1493-1. PubMed PMID: 26482474.
73. Mackay A, Burford A, Carvalho D, Izquierdo E, Fazal-Salom J, Taylor KR, et al. Integrated Molecular Meta-Analysis of 1,000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cancer Cell*. 2017;32(4):520-37.e5. Epub 2017/10/03. doi: 10.1016/j.ccell.2017.08.017. PubMed PMID: 28966033; PubMed Central PMCID: PMC5637314.
74. Lucas CG, Mueller S, Reddy A, Taylor JW, Oberheim Bush NA, Clarke JL, et al. Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant: Genomic landscape of a new tumor entity and prospects for targeted therapy. *Neuro Oncol*. 2021;23(11):1974-6. Epub 2021/09/15. doi: 10.1093/neuonc/noab184. PubMed PMID: 34519829; PubMed Central PMCID: PMC8628364.
75. Vuong HG, Le HT, Dunn IF. The prognostic significance of further genotyping H3G34 diffuse hemispheric gliomas. *Cancer*. 2022;128(10):1907-12. Epub 2022/02/24. doi: 10.1002/cnrc.34156. PubMed PMID: 35195909.
76. Guerreiro Stucklin AS, Ryall S, Fukuoka K, Zapotocky M, Lassaletta A, Li C, et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile

- hemispheric gliomas. *Nat Commun.* 2019;10(1):4343. Epub 2019/09/27. doi: 10.1038/s41467-019-12187-5. PubMed PMID: 31554817; PubMed Central PMCID: PMC6761184.
77. Lassman AB, Iwamoto FM, Cloughesy TF, Aldape KD, Rivera AL, Eichler AF, et al. International retrospective study of over 1000 adults with anaplastic oligodendroglial tumors. *Neuro Oncol.* 2011;13(6):649-59. Epub 2011/06/04. doi: 10.1093/neuonc/nor040. PubMed PMID: 21636710; PubMed Central PMCID: PMC3107101.
 78. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci.* 2012;19(11):1541-4. Epub 2012/09/18. doi: 10.1016/j.jocn.2012.04.009. PubMed PMID: 22981874.
 79. McNeil DE, Côté TR, Clegg L, Rorke LB. Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. *Surveillance Epidemiology and End Results. Med Pediatr Oncol.* 2002;39(3):190-4. Epub 2002/09/05. doi: 10.1002/mpo.10121. PubMed PMID: 12210449.
 80. Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, Robinson GW, Sutter C, Groebner S, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):785-98. Epub 2018/05/14. doi: 10.1016/s1470-2045(18)30242-0. PubMed PMID: 29753700; PubMed Central PMCID: PMC5984248.
 81. Bourgouin PM, Tampieri D, Grahovac SZ, Léger C, Del Carpio R, Melançon D. CT and MR imaging findings in adults with cerebellar medulloblastoma: comparison with findings in children. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(3):609-12. Epub 1992/09/01. doi: 10.2214/ajr.159.3.1503035. PubMed PMID: 1503035.
 82. Poretti A, Meoded A, Huisman TA. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging.* 2012;35(1):32-47. Epub 2011/10/13. doi: 10.1002/jmrg.22722. PubMed PMID: 21989968.
 83. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1408-14. Epub 2010/09/09. doi: 10.1200/jco.2009.27.4324. PubMed PMID: 20823417; PubMed Central PMCID: PMC3107101 are found at the end of this article.
 84. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, Zwiener I, Pietsch T, Figarella-Branger D, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2010;28(33):4961-8. Epub 2010/10/14. doi: 10.1200/jco.2010.30.2299. PubMed PMID: 20940197.
 85. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H, Lusher ME, Ryan SL, et al. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol.*

- 2011;29(11):1400-7. Epub 2010/10/06. doi: 10.1200/jco.2010.30.2810. PubMed PMID: 20921458; PubMed Central PMCID: PMC3525837 are found at the end of this article.
86. Chang CH, Housepian EM, Herbert C, Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology*. 1969;93(6):1351-9. Epub 1969/12/01. doi: 10.1148/93.6.1351. PubMed PMID: 4983156.
 87. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, Remke M, Luu B, Gururangan S, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):484-95. Epub 2016/03/16. doi: 10.1016/s1470-2045(15)00581-1. PubMed PMID: 26976201; PubMed Central PMCID: PMC4907853.
 88. Thompson EM, Bramall A, Herndon JE, 2nd, Taylor MD, Ramaswamy V. The clinical importance of medulloblastoma extent of resection: a systematic review. *J Neurooncol*. 2018;139(3):523-39. Epub 2018/05/26. doi: 10.1007/s11060-018-2906-5. PubMed PMID: 29796724.
 89. Kweh BTS, Rosenfeld JV, Hunn M, Tee JW. Tumor characteristics and surgical outcomes of intracranial subependymomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2022;136(3):736-48. Epub 2021/08/21. doi: 10.3171/2021.2.Jns204052. PubMed PMID: 34416731.
 90. Montero AS, Tran S, Amelot A, Berriat F, Lot G, Gaillard S, et al. Clinical characteristics and long-term surgical outcome of spinal myxopapillary ependymoma: a French cohort of 101 patients. *J Neurooncol*. 2021;152(3):491-9. Epub 2021/02/25. doi: 10.1007/s11060-021-03717-7. PubMed PMID: 33624261.
 91. Shuangshoti S, Rushing EJ, Mena H, Olsen C, Sandberg GD. Supratentorial extraventricular ependymal neoplasms: a clinicopathologic study of 32 patients. *Cancer*. 2005;103(12):2598-605. Epub 2005/04/30. doi: 10.1002/cncr.21111. PubMed PMID: 15861411.
 92. Petito CK, DeGirolami U, Earle KM. Craniopharyngiomas: a clinical and pathological review. *Cancer*. 1976;37(4):1944-52. Epub 1976/04/01. doi: 10.1002/1097-0142(197604)37:4<1944::aid-cncr2820370446>3.0.co;2-#. PubMed PMID: 1260697.
 93. Jane JA, Jr., Laws ER. Craniopharyngioma. Pituitary. 2006;9(4):323-6. Epub 2006/11/03. doi: 10.1007/s11102-006-0413-8. PubMed PMID: 17080265.
 94. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, Preston-Martin S, Davis F, Bruner JM. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. *J Neurosurg*. 1998;89(4):547-51. Epub 1998/10/07. doi: 10.3171/jns.1998.89.4.0547. PubMed PMID: 9761047.
 95. Garrè ML, Cama A. Craniopharyngioma: modern concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(4):471-9. Epub 2007/07/17. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282495a22. PubMed PMID: 17630614.

96. Laws ER, Jr. Transsphenoidal microsurgery in the management of craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 1980;52(5):661-6. Epub 1980/05/01. doi: 10.3171/jns.1980.52.5.0661. PubMed PMID: 7373393.
97. Northfield DW. Rathke-pouch tumours. *Brain.* 1957;80(3):293-312. Epub 1957/09/01. doi: 10.1093/brain/80.3.293. PubMed PMID: 13471802.
98. Rush JA, Younge BR, Campbell RJ, MacCarty CS. Optic glioma. Long-term follow-up of 85 histopathologically verified cases. *Ophthalmology.* 1982;89(11):1213-9. Epub 1982/11/01. PubMed PMID: 6818504.
99. Bollati A, Giunta F, Lenzi A, Marini G. Third ventricle intrinsic craniopharyngioma. Case report. *J Neurosurg Sci.* 1974;18(3):216-9. Epub 1974/07/01. PubMed PMID: 4465421.
100. Cashion EL, Young JM. Intraventricular craniopharyngioma. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1971;34(1):84-7. Epub 1971/01/01. doi: 10.3171/jns.1971.34.1.0084. PubMed PMID: 5539648.
101. Duff J, Meyer FB, Ilstrup DM, Laws ER, Jr., Schleck CD, Scheithauer BW. Long-term outcomes for surgically resected craniopharyngiomas. *Neurosurgery.* 2000;46(2):291-302; discussion -5. Epub 2000/02/26. doi: 10.1097/00006123-200002000-00007. PubMed PMID: 10690718.
102. Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:18. Epub 2007/04/12. doi: 10.1186/1750-1172-2-18. PubMed PMID: 17425791; PubMed Central PMCID: PMC1855047.
103. Lober RM, Harsh GRt. A perspective on craniopharyngioma. *World Neurosurg.* 2013;79(5-6):645-6. Epub 2012/11/01. doi: 10.1016/j.wneu.2012.10.064. PubMed PMID: 23111221.
104. Özgiray E. ÇKE, Çağlı M. S. , Yurtseven T. , Ertan Y. , Akalın T. , Şanlı A. U. , Kamer S. , Anacak Y. , Haydaroglu A. . Ege Üniversitesi Hastanesi merkezi sinir sistemi tümörlerinin epidemiyolojik ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi.* 2019;58.
105. Yağcı Küpeli B, Ökten, A. İ. , Gezercan, Y. , Uluç, Ş. , Menteş, S. . Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörleri: 60 olgunun retrospektif analizi. *Cukurova Medical Journal.* 2018;43(4):931-5. doi: 10.17826/cumj.397238.
106. Elli M, Dağdemir, A. , Özkal, A. , Dağçınar, A. , Acar, S. , Pınarlı, F. G. & Gürsel, B. . Çocukluk Çağı Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri. *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2009;25:125-30.
107. Hasbay B, Kayaselçuk F, Kardeş Ö, Yazıcı N. Pediatric Central Nervous System Tumors: Center Experience. *Van Med J.* 2020;27(4):421-6. doi: 10.5505/vtd.2020.46704.
108. 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;76:27-36. Epub 2017/09/25. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.08.006. PubMed PMID: 28935367.

109. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, Cappellano AM, Masruha MR, Cavalheiro S, et al. Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(8):605-9. Epub 2011/10/28. doi: 10.1097/MPH.0b013e31822031d9. PubMed PMID: 22031123.
110. Dedeoglu O TYY, Kayilioglu H, Aksoy A, Genc Sel C, Aksoy E, Yuksel D. . Clinical Characteristics Effecting Diagnosis Time İn Children With Intracranial Tumors: A Single-Center Experience. *Firat Med J.* 2022;27(4):277-80.
111. Patel V, McNinch NL, Rush S. Diagnostic delay and morbidity of central nervous system tumors in children and young adults: a pediatric hospital experience. *J Neurooncol.* 2019;143(2):297-304. Epub 2019/04/01. doi: 10.1007/s11060-019-03160-9. PubMed PMID: 30929127.
112. Mehta V, Chapman A, McNeely PD, Walling S, Howes WJ. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. *Neurosurgery.* 2002;51(2):365-72; discussion 72-3. Epub 2002/08/17. PubMed PMID: 12182774.
113. Mehrvar A, Faranoush M, Hedayati Asl AA, Tashvighi M, Fazeli MA, Qaddoumi I, et al. Childhood central nervous system tumors at MAHAK's Pediatric Cancer Treatment and Research Center (MPCTRC), Tehran, Iran. *Childs Nerv Syst.* 2014;30(3):491-6. Epub 2013/08/15. doi: 10.1007/s00381-013-2256-8. PubMed PMID: 23943227.
114. 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. *Childs Nerv Syst.* 2017;33(12):2109-16. Epub 2017/08/16. doi: 10.1007/s00381-017-3572-1. PubMed PMID: 28808765.
115. 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. *Clinical and Translational Oncology.* 2019;21(9):1177-85. doi: 10.1007/s12094-019-02043-9.
116. Farouk Sait S, Walsh MF, Karajannis MA. Genetic syndromes predisposing to pediatric brain tumors. *Neurooncol Pract.* 2021;8(4):375-90. Epub 2021/07/20. doi: 10.1093/nop/npab012. PubMed PMID: 34277017; PubMed Central PMCID: PMC8278355.
117. Genç AÖ, D. Pediatrik hematoloji onkoloji merkezinde izlenen çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinin retrospektif değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi]; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi; 2021.
118. Huttner AJ, Kieran MW, Yao X, Cruz L, Ladner J, Quayle K, et al. Clinicopathologic study of glioblastoma in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(7):890-6. Epub 2010/03/24. doi: 10.1002/pbc.22462. PubMed PMID: 20310005.
119. Baykal DT, M. Ö. Çocukluk çağı posterior fossa tümörlerinin retrospektif değerlendirilmesi- klinik deneyimimiz. *Pamukkale Medical Journal.* 2022;15(4):656-60. doi: 10.31362/patd.1064329.

120. Packer RJ, Siegel KR, Sutton LN, Litmann P, Bruce DA, Schut L. Leptomeningeal dissemination of primary central nervous system tumors of childhood. *Ann Neurol.* 1985;18(2):217-21. Epub 1985/08/01. doi: 10.1002/ana.410180209. PubMed PMID: 4037762.
121. Mostoufi-Moab S, Grimberg A. Pediatric brain tumor treatment: growth consequences and their management. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;8(1):6-17. Epub 2010/11/03. PubMed PMID: 21037539; PubMed Central PMCID: PMCPMC4148717.
122. Lang SS, Beslow LA, Gabel B, Judkins AR, Fisher MJ, Sutton LN, et al. Surgical treatment of brain tumors in infants younger than six months of age and review of the literature. *World Neurosurg.* 2012;78(1-2):137-44. Epub 2011/11/29. doi: 10.1016/j.wneu.2011.09.012. PubMed PMID: 22120270; PubMed Central PMCID: PMCPMC3292637.
123. Kim AH, Thompson EA, Governale LS, Santa C, Cahll K, Kieran MW, et al. Recurrence after gross-total resection of low-grade pediatric brain tumors: the frequency and timing of postoperative imaging. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14(4):356-64. Epub 2014/07/26. doi: 10.3171/2014.6.Peds1321. PubMed PMID: 25062303; PubMed Central PMCID: PMCPMC4858166.
124. Vassilyadi M, Shamji MF, Tataryn Z, Keene D, Ventureyra E. Postoperative surveillance magnetic resonance imaging for cerebellar astrocytoma. *Can J Neurol Sci.* 2009;36(6):707-12. Epub 2009/12/08. doi: 10.1017/s0317167100008313. PubMed PMID: 19960748.
125. Johnston DL, Keene D, Strother D, Taneva M, Lafay-Cousin L, Fryer C, et al. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(3):e159-e63. Epub 2018/02/13. doi: 10.1097/mph.0000000000001095. PubMed PMID: 29432312.
126. Bode U, Zimmermann M, Moser O, Rutkowski S, Warmuth-Metz M, Pietsch T, et al. Treatment of recurrent primitive neuroectodermal tumors (PNET) in children and adolescents with high-dose chemotherapy (HDC) and stem cell support: results of the HITREZ 97 multicentre trial. *J Neurooncol.* 2014;120(3):635-42. Epub 2014/09/03. doi: 10.1007/s11060-014-1598-8. PubMed PMID: 25179451.
127. Gururangan S, Krauser J, Watral MA, Driscoll T, Larrier N, Reardon DA, et al. Efficacy of high-dose chemotherapy or standard salvage therapy in patients with recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2008;10(5):745-51. Epub 2008/08/30. doi: 10.1215/15228517-2008-044. PubMed PMID: 18755919; PubMed Central PMCID: PMCPMC2666251.
128. Merchant TE, Li C, Xiong X, Kun LE, Boop FA, Sanford RA. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2009;10(3):258-66. Epub 2009/03/11. doi: 10.1016/s1470-2045(08)70342-5. PubMed PMID: 19274783; PubMed Central PMCID: PMCPMC3615425.

129. Roddy E, Mueller S. Late Effects of Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors. *Journal of Child Neurology*. 2015;31(2):237-54. doi: 10.1177/0883073815587944.
130. Ehrstedt C, Kristiansen I, Ahlsten G, Casar-Borota O, Dahl M, Libard S, et al. Clinical characteristics and late effects in CNS tumours of childhood: Do not forget long term follow-up of the low grade tumours. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(4):580-7. Epub 2016/05/10. doi: 10.1016/j.ejpn.2016.04.009. PubMed PMID: 27157245.
131. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2003;97(3):663-73. Epub 2003/01/28. doi: 10.1002/cncr.11095. PubMed PMID: 12548609.
132. Wells EM, Ullrich NJ, Seidel K, Leisenring W, Sklar CA, Armstrong GT, et al. Longitudinal assessment of late-onset neurologic conditions in survivors of childhood central nervous system tumors: a Childhood Cancer Survivor Study report. *Neuro-Oncology*. 2017;20(1):132-42. doi: 10.1093/neuonc/nox148.
133. Pehlivan D, Küpeli GB, Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörleri: klinik özellikler ve tedavi sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2019.
134. Barragán-Pérez EJ, Altamirano-Vergara CE, Alvarez-Amado DE, García-Beristain JC, Chico-Ponce-de-León F, González-Carranza V, et al. The Role of Time as a Prognostic Factor in Pediatric Brain Tumors: a Multivariate Survival Analysis. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(4):2693-701. Epub 2020/07/15. doi: 10.1007/s12253-020-00875-3. PubMed PMID: 32661835.

8. EKLER

Ekler: 1. Etik Kurul Raporu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/ 319 -565

02.09.2022

Sayın Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz 01.04.2008-31.12.2020 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji kliniğinde santral sinir sistemi tümörleri ile takip edilen hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2022/106 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 18.05.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramiz ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ekler: 2. Çalışmanın Benzerlik Raporu

ORJİNALLİK RAPORU			
% 6	% 5	% 1	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
BİRİNCİL KAYNAKLAR			
1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı		% 2
2	pdfs.semanticscholar.org İnternet Kaynağı		% 1
3	Submitted to Eskisehir Osmangazi University Öğrenci Ödevi		<% 1
4	9lib.net İnternet Kaynağı		<% 1
5	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı		<% 1
6	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi		<% 1
7	www.selcukmedj.org İnternet Kaynağı		<% 1
8	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı		<% 1
9	ESEN, Özgür Sipahi, BOZKURT, Mehmet, ADIBELLİ, Zehra Hilal, AYKUT, Eda and CANVERENLER, Semiha. "PROTON MR		<% 1