

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PEDİATRİ ANABİLİM DALI

MERKEZİMİZDE TEDAVİ EDİLEN SANTRAL SİNİR
SİSTEMİ GLİAL HÜCRE TÜMÖRÜN KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ
Dr. Mahli Batuhan ÖZDOĞAR

UZMANLIK TEZİ

İZMİR

Ağustos 2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PEDİATRİ ANABİLİM DALI

**MERKEZİMİZDE TEDAVİ EDİLEN SANTRAL SİNİR
SİSTEMİ GLİAL HÜCRE TÜMÖRÜN KLİNİK
ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Mahli Batuhan ÖZDOĞAR

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Dilek İNCE

İZMİR

Ağustos 2021

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Pediatri Anabilim Dalı
asistanı Mahli Batuhan ÖZDOĞAR ‘**MERKEZİMİZDE TEDAVİ
EDİLEN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ GLİAL HÜCRE TÖMÖRÜN
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİLERİNİN
DEĞERLENDİRMESİ**’ konulu Uzmanlık tezini 17.08.2021 tarihinde
başarılı olarak tamamlamıştır.

Prof. Dr. Dilek İNCE

BAŞKAN

Prof. Dr. Serap AKSOYLAR

Prof. Dr. Murat DUMAN

ÜYE

ÜYE

Doç. Dr. Refik Emre ÇEÇEN

Doç. Dr. Tuba Hilkey KARAPINAR

YEDEK ÜYE

YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLOLAR DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	2
1.2. Araştırmanın Amacı.....	2
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22-24
3.1. Araştırmanın Tipi.....	22
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	22
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	22
3.4. Çalışma Materyali.....	22
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	22-23
3.6. Veri toplama Araçları.....	23
3.7. Araştırma Plan ve Takvimi.....	23
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	24
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	24
3.10. Etik Kurul Onayı.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
7. KAYNAKLAR.....	45
8. EKLER.....	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflaması (ICCC) 3. Baskı.....3

Tablo 2. Sinir sistemi tümörlerinin DSÖ sınıflandırması: yaklaşan 5. baskının
önizlemesi.....10-11

Tablo 3. Araştırma planı ve takvimi.....22

Tablo 4. Hastaların başvuru anındaki semptom ve belirtileri.....24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Glial Tümör Sınıflandırması (WHO 2016).....	7-8
Şekil 2. Çocukluk çağı SSS tümör tipi dağılımı.....	9
Şekil 3. Hastaların tümör patolojik alt tipi dağılımı.....	26



K ISALTMALAR

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ICD	Uluslararası Hastalık Sınıflandırması
ICD-O	Onkolojik Hastalıkların Uluslararası Sınıflandırılması
ICCC	Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflaması
SSS	Santral Sinir Sistemi
ATRT	Atipik Teratoid/Rabdoid Tümör
NF-1	Nörofibromatozis Tip 1
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
PNET	İlkel Nöroektodermal Tümör
NOS	Başka Türü Belirtilmemiş
IDH	İzositrat Dehidrojenaz
NEC	Başka Yerde Sınıflandırılmamış
SEGA	Subependimal Dev Hücreli Astrositom
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MAPK	RasYmitojen ile aktive olan protein kinaz
MTOR	Mammalian Target of Rapamycin
TSC1	Tüberin Kompleksini Değiştiren Tüberoskleroz 1
TSC2	Tüberin Kompleksini Değiştiren Tüberoskleroz 2
MEK	Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
DIPG	Diffüz İntrinsik Pontin Gliomlar
ACVR1	Aktivin A reseptörü Tip 1
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery (sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma ağırlıklı)
NTRK	Nörotrofin Reseptör Kinaz

TP53 Tümör Proteini p53

FGFR1 Fibroblast Büyüme Faktörü Reseptörü 1

CCG ocuk Kanser Grubu

MGMT Metil guanin-DNA Metil Transferaz

OS Genel Yaşam

EFS Olaysız Yaşam

LP Lomber Ponksiyon



TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında ve tüm eğitim sürecimde desteğini yanımda hissettiğim, kapısı her zaman bize açık olan değerli hocam Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. H. Nur Olgun'a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen, hekimlik adına çok şey öğrendiğim ve örnek aldığım değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Dilek İnce'ye

Tezimde emeği geçen ve destekleyen Radyasyon Onkolojisi, Patoloji, Beyin ve Sinir Cerrahisi ve Radyoloji Anabilim Dallarında görev yapan öğretim üyelerine;

Asistanlık süresince mesleki bilgi ve tecrübesinden faydalandığımız değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Duman'a;

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, uzmanlarına, araştırma görevlilerine, sağlık çalışanlarına;

Bu zorlu süreçte birlikte çalışmaktan keyif ve destek aldığım Dr. Aslıhan Uzun, Dr. Sena Kalkan Bulut, Dr. Özge Yıldırım Şalbaş ve Dr. Tunç Aydın'a

Hayatımın boyunca bana destek olan bütün zorluklarda yanımda bulunanan, verdikleri sevgi ve destek ile bugünlere gelmem de çok büyük katkıları olan anneme, babama ve kardeşime,

Her zaman yanımda olan ve desteğini ne olursa olsun benden esirgemeyen sevgili eşim Dr. Özgen Nahya Özdoğan'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahli Batuhan Özdoğan

MERKEZİMİZDE TEDAVİ EDİLEN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ GLİAL HÜCRE TÜMÖRÜN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN VE TEDAVİLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ

Mahli Batuhan Özdoğan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İnciraltı/İZMİR/TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Araştırmamızın amacı 30 yıllık bir merkezde tanı alan, takip ve tedavi edilen santral sinir sistemi glial hücre tümörü tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerini ortaya koymak, ilk başvuru yakınmaları ve tanıya kadar geçen süreyi belirlemek, tümör patolojik sınıfı, derecesi, uygulanan tedaviler, sağkalım hızları, geç yan etkiler ve sekelleri belirlemektir.

Method: Bu kesitsel çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'na 1987-2021 tarihleri arasında çocukluk çağı Santral Sinir Sistemi glial hücre tümörü tanısı almış 143 hasta dahil edildi.

Bulgular: Olguların 76'sı erkek (%53,1), 67'si kız (%46,9) idi. Katılımcıların kız/erkek oranı 1/1,13 olarak hesaplandı. Hastaların tanı koyulma yaşı minimum 1 ay maksimum 218 ay olacak şekilde ortalama 89,75 ay olarak bulundu. Klinik şikayetlerden tanıya kadar geçen süre ortalama 8,28 hafta (minimum/maksimum: 1/48 hafta) idi. 8. Uygulanan tedaviler cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonlarından oluşmaktaydı. 38 hastaya (%26,6) sadece cerrahi uygulanmış, 4 hasta (%2,8) sadece kemoterapi rejimleri almış, 8 hastaya (%5,6) sadece radyoterapi uygulanmış, 6 hastaya (%4,2) cerrahi ile kemoterapi rejimleri uygulanmış, 19 hasta (%13,3) cerrahi ve radyoterapi uygulanmış, 37 hasta (%25,9) cerrahi, kemoterapi rejimleri ve radyoterapi ile tedavi edilmiş, 18 hasta kemoterapi rejimleri ve radyoterapi uygulanmış, 13 hasta (%9,1) takip kararı alınmıştı.

Sonuç: Sonuçlarımız uygulanan primer cerrahinin OS ve EFS değerlerinde artış sağladığını göstermektedir. Bu bakımdan çalışmamızın sonuçları literatür ile karşılaştırıldığında benzer bulundu.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, SSS glial hücre tümörleri, Klinik Özellikler

EVALUATION OF CLINICAL FEATURES AND TREATMENTS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM GLIAL CELL TUMOR TREATED AT OUR CENTER

**Mahli Batuhan Ozdogar, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine
Department of Pediatrics, Inciralti/Izmir/TURKEY**

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to reveal the demographic and clinical characteristics of patients with central nervous system glial cell tumor diagnosed, followed up and treated in a center for 30 years, to determine the first presentation complaints and the time to diagnosis, tumor pathological class, grade, treatments applied, survival rates, to identify late side effects and sequelae.

Methods: In this cross-sectional study, 143 patients diagnosed with childhood Central Nervous System glial cell tumor in Dokuz Eylul University Medical Faculty Hospital, Department of Pediatric Oncology, Department of Pediatric Oncology between 1987-2021 were included.

Results: Of the cases, 76 (53.1%) were male and 67 (46.9%) were female. The female/male ratio of the participants was calculated as 1/1.13. The mean age at diagnosis was 89.75 months, with a minimum of 1 month and a maximum of 218 months. The mean time from clinical complaints to diagnosis was 8.28 weeks (minimum/maximum: 1/48 weeks). The treatments applied consisted of combinations of surgery, chemotherapy and radiotherapy. 38 patients (26.6%) received only surgery, 4 patients (2.8%) received only chemotherapy regimens, 8 patients (5.6%) received only radiotherapy, 6 patients (4.2%) received surgery and chemotherapy regimens. , 19 patients (13.3%) underwent surgery and radiotherapy, 37 patients (25.9%) were treated with surgery, chemotherapy regimens and radiotherapy, 18 patients received chemotherapy regimens and radiotherapy, 13 patients (9.1%) decided to follow up had been taken.

Conclusion: Our results show that the primary surgery performed increases the OS and EFS values. In this respect, the results of our study were found to be similar when compared with the literature.

Key Words: Childhood, CNS glial cells tumors, Clinical Features

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri çocukluk çağının en sık rastlanan ikinci neoplazmlardır, solid tümörler de ise ilk sırayı almaktadırlar ve 16 yaşın altındaki çocuklarda üçüncü en sık ölüm nedenidir. Çocukluk çağı kanserlerinin %20'sini beyin ve omurilik tümörleri oluşturmaktadır. Son yıllardaki artışla birlikte, genel sağkalım şu an yaklaşık %75 civarındadır.

Gliomalar, çocuklarda en sık görülen SSS tümörleridir ve son derece geniş bir klinik yelpazesi gösterirler. Pediatrik gliomaların çoğu, SSS tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması ile derece I veya II olarak sınıflandırılan benign, yavaş büyüyen lezyonlar olarak görülür. Bu pediatrik düşük dereceli gliomlar (DDG'ler), yetişkinlerde ortaya çıkan IDH-mutant DDG'lerden temel olarak farklıdır, çünkü nadiren malign transformasyona uğrarlar ve mevcut tedavi stratejileri altında mükemmel bir genel sağkalım gösterirler. Bununla birlikte, gliomların önemli bir kısmı kısa bir süre içinde gelişir ve hızla ilerler ve bu nedenle DSÖ derece III veya IV yüksek dereceli gliomalar (HGG) olarak sınıflandırılır. Tüm terapötik çabalara rağmen, büyük ölçüde tedavi edilemezler, en agresif formlar aylar içinde öldürücüdür. Bu nedenle, nöroşirürjilerin, pediatrik onkologların ve radyoterapistlerin gliomlu pediatrik hastalara yönelik tedavi stratejileri, yaşam kalitesini yükseltmek ve genellikle kronik olanlarda uzun süreli sekelleri önlemek arasında değişir. Son on yılda pediatrik gliomaların altında yatan moleküler biyolojinin anlaşılmasında eşî görülmemiş bir ilerleme kaydedildi ve her iki hedefe ulaşma umutları arttı.

Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinin patolojik sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016'da revize edilmiştir. Bu sınıflamada eskiye ilaveten hastalığın hem histopatolojik hem de moleküler parametreleri de kullanılmıştır. Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde yıllar içinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bazı alt tiplerin moleküler biyolojisinin tanımlanması yeni hedef tedavilerin kullanımını gündeme getirmiştir. Pediatrik santral sinir sistemi tümörü tanı ve tedavisi sonrası yaşam süresi ve sağkalım tümör tipi ile ilişkilidir, sağkalan hastalarda yaşam süresi ve geç mortalite ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur. Belirli bir merkezdeki pediatrik SSS

tümörlerinin insidansı ve sağkalım hızları yıllar içinde farklılıklar gösterebilmektedir. Merkezler arası sağkalım hızları arasında farklılıklar olabilmektedir ve uygulanan tedaviler bunu etkilemektedir. Son 10 yılda pediatrik santral sinir sistemi tümörlerinin biyolojik ve genetik bilgileri hızla artarken, hastaların sağ kalımları ve geç dönem morbitidelerini içeren araştırmalar özellikle artmıştır.

Araştırmamızın amacı 30 yıllık bir merkezde tanı alan, takip ve tedavi edilen santral sinir sistemi glial hücre tümörü tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerini ortaya koymak, ilk başvuru yakınmaları ve tanıya kadar geçen süreyi belirlemek, tümör patolojik sınıfı, derecesi, uygulanan tedaviler, sağkalım hızları, geç yan etkiler ve sekelleri belirlemektir. Başvuru yakınmaları ve tanıya kadar geçen sürenin belirlenmesinin, ‘Daha erken tanı koyulabilir mi? Sağkalımı etkiler mi?’ sorularına yanıt aranacaktır. Merkezimizde uygulanan tedaviler, tümör tipine göre sağkalım hızları, tedavi sonrası geç yan etkiler ve sekellerin literatür ile karşılaştırılması çalışmamızın önemli bir amacıdır. Tedavi sonrası gelişen sekeller ve geç yan etkiler belirlenerek, zaman içindeki gelişim ve değişimin tanımlanması ya da önlenmesi konusunda yapılabilecek tedavi değişiklikleri bilime ve uygulamaya katkı sağlayacaktır.

1.2. Araştırmanın Amacı

- Merkezimizde takip ve tedavi edilen çocukluk çağı santral sinir sistemi glial hücre tümörü tanılı hastaların demografik verilerinin, tanı yaşı ve tarihlerinin, tümör alt tiplerinin ve aldıkları tedavilerin, yaşam sürelerinin, varsa tedavi veya hastalığa bağlı komplikasyon ve sekellerin değerlendirilmesi.
- Sağkalım analizleri yapılarak; tümör alt tipleri, aldıkları tedaviler ile ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi, sonuçların literatür ile uyumlu olup olmadığının değerlendirilmesi.
- Merkezimizin olaysız/hastalıksız sağkalım hızlarının diğer merkezler ile karşılaştırılması.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

2.1.1. Tanımı

Kanser, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücudun herhangi bir bölümünü etkileyebilen geniş bir hastalık grubu için kullanılan genel bir terimdir. Kullanılan diğer terimler, kötü huylu tümörler ve neoplazmalardır. Kanserin tanımlayıcı özelliklerinden biri, olağan sınırlarının ötesinde büyüyen ve daha sonra vücudun bitişik kısımlarını işgal edip diğer organlara yayılabilen anormal hücrelerin hızlı bir şekilde oluşmasıdır; ikinci süreç metastaz olarak adlandırılır. Metastazlar kanserden ölümlerin birincil nedenidir (1).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Kanser, 2020'de yaklaşık 10 milyon ölümün gerçekleştiği dünya çapında önde gelen bir ölüm nedenidir. 2020'de en yaygın olanları (yeni kanser vakaları açısından) şunlardır:

- meme (2.26 milyon vaka)
- akciğer (2.21 milyon vaka)
- kolon ve rektum (1.93 milyon vaka)
- prostat (1.41 milyon vaka)
- cilt (melanom dışı) (1,20 milyon vaka)
- mide (1.09 milyon vaka)

2020'de kanser ölümlerinin en yaygın nedenleri şunlardır:

- akciğer (1.80 milyon ölüm)
- kolon ve rektum (935 000 ölüm)
- karaciğer (830 000 ölüm)
- mide (769 000 ölüm)
- meme (685 000 ölüm)

2.2. Çocukluk Çağı Kanserleri

Kanserler 20 yaşından önce nadiren ortaya çıkar ve ortaya çıktıklarında bir dizi tıbbi, psikolojik, etik ve toplumsal kaygılara yol açarlar. Bu farklı neoplazma türleri, spesifik tedavi yolları gerektirir (2, 3). Ayrıca, bu genç nüfustaki kanser yükünün kapsamı, kanser insidansına ilişkin verilerin toplanmadığı birçok düşük ve orta gelirli ülkede bilinmemektedir. Nüfusa dayalı kanser kayıtlarının varlığında bile, çocukluk kanserleri hakkında bilgi toplanması, tüm kanserlerin küçük bir bölümünü temsil ettikleri için genellikle ihmal edilir, ek veri kaynakları gerekebilir ve sonuçta ortaya çıkan istatistiklerin titiz kalite kontrolüne tabi tutulması gerekir çünkü bunlar, belirsizliğe veya eksik bilgilere karşı daha hassastırlar (4).

2.3. Çocukluk Çağı Kanserleri Sınıflaması

Çocuklar çağı kanser sınıflandırılmasının, yetişkinlerde olduğu gibi birincil orijin yerine göre yapılması gerektiği kesin olarak tespit edilmiştir. Sınıflandırılma uluslararası kanser araştırma merkezleri ve uluslararası pediatrik onkoloji topluluğu tarafından yapılmıştır. Ortaya çıkan Çocukluk Çağı Kanserin Uluslararası Sınıflandırması (ICD), çocukluk çağı kanseri insidansı ve sağkalımına ilişkin uluslararası verilerin sunumu için standart haline gelmiştir (5).

Giderek artan genetik ve patolojik çalışmalara dayanan sürekli gelişen tanı yöntemleri, özellikle lösemiler ve lenfomalar için çok sayıda yeni morfoloji kodu getiren ICD-O'nun (ICD-O-3) üçüncü baskısının yayınlanmasına neden olmuştur. Neoplazmların kodlanmasındaki değişikliklerde yansıtılan edinilmiş bilgileri yerleştirmek için, Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflandırmasının (ICCC-3) üçüncü baskısının kullanılması önerilmektedir. Bu güncel sınıflamaya göre çocukluk çağı kanserleri 12 ana grup altında incelenir (6).

Tablo 1. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflaması (ICCC) 3. baskı
1. Lösemiler
2. Lenfomalar
3. Beyin ve spinal kanal tümörleri
4. Sempatik sistem tümörleri
5. Retinoblastoma

6. Böbrek tümörleri
7. Karaciğer tümörleri
8. Kemik tümörleri
9. Yumuşak doku sarkomları
10. Gonad ve germ hücreli tümörler
11. Epitelyal tümörler
12. Diğer malign tümörler

2.4. Çocukluk Çağı Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Çocukluk çağı santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, çocukluk çağı maligniteleri arasında ikinci sırada yer almaktadır ve çocuklarda en sık görülen solid tümördür. Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk-ergenlik çağı primer malign ve malign olmayan beyin ve diğer SSS tümörlerinin insidans oranı yaklaşık 100.000 kişi-yılda 5.67'dir. Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar Programına göre beyin tümörleri, tüm çocukluk çağı kanserleri arasında en yaygın ölüm nedenidir. Belirti ve semptomlar, tümörün yeri, çocuğun yaşı ve tümörün büyüme hızı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Supratentoryal tümörler bebeklerde, 3 yaşına kadar olan çocuklarda ve 10 yaşından sonra daha sık görülürken; 4-10 yaş arası infratentoryal tümörler daha sık görülmektedir. Daha küçük çocuklarda medulloblastom veya atipik teratoid/rabdoid tümör (ATRT) gibi embriyonal orijinli tümör insidansı daha yüksektir, fakat yaş arttıkça glial orijinli tümörler daha sık görülme eğilimindedir (7).

Çocuklarda çoğu beyin tümörünün patogenezi hakkında çok az şey bilinmektedir. Nörofibromatozis tip 1 (NF-1), tüberoskleroz, Li-Fraumeni sendromu, Gorlin sendromu veya Turcot sendromu gibi diğer daha az yaygın kalıtsal durumlar gibi hastaları beyin tümörü oluşumuna yatkın hale getirebilecek genetik sendromlar vardır. Son veriler, çocukluk ve ergenlik çağı kanserlerinin %8'inden fazlasının germline yatkınlık sendromları varlığında ortaya çıktığını göstermektedir ve araştırmalar arttıkça bu sayının artması beklenmektedir. Kalıtsal sendromların yanı sıra, sürekli olarak beyin tümörü geliştirme riskini arttırdığı gösterilen çevresel risk faktörü üzerinde tek tip olarak kabul edilen diğer tek şey radyasyona maruz kalmadır (3).

2.5. Klinik

Klinik prezentasyon öncelikle tümörün konumuna ve hastanın yaşına bağlıdır. Bebekler, makrosefali, sinirlilik, gelişme geriliği, gelişimsel dönüm noktalarının kaybı ve kusma gibi nispeten spesifik olmayan semptomlar sergileme eğilimindedir. Daha büyük çocuklarda en sık hidrosefaliye yol açan normal beyin omurilik sıvısı (BOS) akışının tıkanmasına bağlı olarak artan kafa içi basıncına bağlı lokalize nörolojik defisitler ve semptomlarla başvururlar. Artmış basınca bağlı lokalize olmayan semptomlar baş ağrısı, bulantı, kusma ve kraniyal sinir bozukluklarını içerebilir ve çoğu zaman tüm çocukluk çağı beyin tümörlerinin yaklaşık yarısını oluşturan posterior fossa tümörlerinde görülür (8).

2.6. Sınıflama

Pek çok çocukluk çağı SSS tümörünün birden fazla hücre tipine sahip olabileceği göz önüne alındığında, beyin tümörü sınıflandırması zordur. Çocukluk çağı SSS tümörlerini sınıflandırmak için DSÖ'nün geliştirdiği sınıflandırma sistemi kullanılır (9).

2.6.1. Dünya Sağlık Örgütü Sınıflandırması

SSS tümörlerinin gruplandırılmasında evrensel olarak benimsenen DSÖ sınıflandırması ilk olarak 1979'da yayınlandı ve ardından en son 2016'da olmak üzere dört kez revize edildi. 2016 DSÖ sınıflandırması sadece histopatolojik görünüme değil, aynı zamanda iyi bilinen moleküler parametrelere de dayanmaktadır. 2016 DSÖ sınıflandırmasındaki önemli değişiklik, daha önce embriyonal tümörler kategorisinde yer alan "ilkel nöroektodermal tümör" (PNET) teriminin tanı sözlüğünden çıkarılmasıdır. Diğer embriyonal tümörlerin anlaşılması gelişmeye devam ettikçe daha fazla moleküler belirteçlerin bu tümörlerin ve alt tiplerinin daha kesin kataloglanmasına yol açabileceği beklenmektedir. Bu arada, 2016 DSÖ sınıflandırması, daha önce SSS PNET olarak adlandırılan tümörleri içeren "SSS embriyonal tümörü, başka türlü belirtilmemiş (NOS)" adlı belirtilmemiş bir kategori oluşturmuştur. Bununla birlikte, 2016'dan önce toplanan epidemiyolojik veriler, PNET terimini kullanmaya devam etmektedir (10). 2016 DSÖ sınıflamasının ayrıntıları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Diffüz astrositomlar ve Anaplastik astrositomlar	Diffüz astrositom, "IDH-mutant"	
	Gemistositik astrositom, "IDH-mutant"	
	Diffüz astrositom, "IDH- wild tip"	
	Diffüz astrositom, "NOS"	
	Anaplastik astrositom	IDH-mutant
		IDH-wilt tip
		NOS
	Glioblastom, "IDH wild-tip"	Dev hücreli glioblastom
		Gliosarkom
		Epiteloid glioblastom
	Glioblastom	IDH mutant
		NOS
	Diffüz Orta Hat Gliomu (midline glioma)	H3 K27M-mutant
	Oligodendrogliom	IDH-mutant ve 1p-19q co-deletion
	Oligodendrogliom	NOS
	Anaplastik oligodendrogliom	IDH-mutant ve 1p/19q co-deletion
	Anaplastik oligodendrogliom	NOS
	Oligoastrositom	NOS
	Anaplastik oligoastrositom	NOS
Diğer astrositomlar	Diğer astrositik tümörler	Pilositik astrositom
	"Pilomiksoid astrositom"	
	Subependimal dev hücreli astrositom	
	Pleomorfik ksantoastrositom	
	Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	
Ependimomlar	Ependimal tümörler	Subependimom
	Miksopapiller ependimom	
	Ependimom	Papiller pendimom
		Berrak hücreli ependimom
		Tanisitik ependimom
	Ependimom, RELA-füzyon pozitif	
	Anaplastik ependimom	

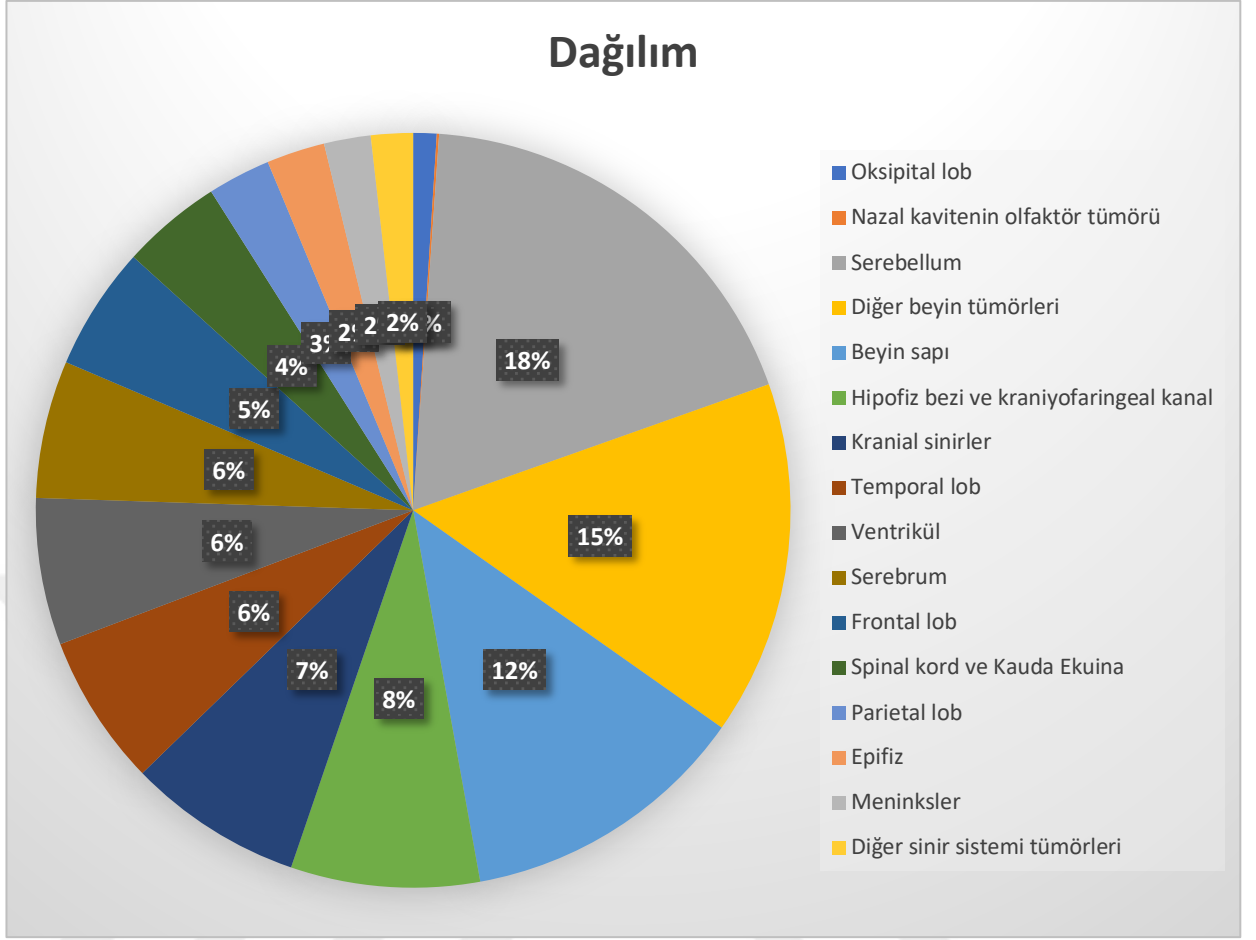
Şekil 1. Merkezi Sinir Sistemi Tümör Sınıflandırması (WHO 2016)

Diğer gliomlar	3. ventrikülün koroid gliomu	
	Anjiyojenik gliom	
	Astroblastom	
Embriyonel tümörler	Medulloblastom (genetik tanımlama)	Medulloblastom, WNT-aktif
		Medulloblastom, SHH-aktif ve TP53 mutant
		Medulloblastom, SHH aktif ve TP53-wild tip
		Medulloblastom, non-WNT/non-SHH grup 3 ve grup 4
	Medulloblastom (histolojik tanımlama)	Klasik tip
		desmoplastik/boduler
		yaygın nodüler tip
		dev hücreli/anaplastik
	Medulloblastom, NOS	
	Çok tabakalı rozetlerden oluşan embriyonel tümör	C19MC-değişken
	Çok tabakalı rozetlerden oluşan embriyonel tümör	NOS
	Medulloepitelyoma	
	Nöroblastom	
	Ganglionöroblastom	
	Embriyonel Tümör	NOS
	Atipik teratoid/rabdoid tümör	
	Rabdoid özellik gösteren santral sinir sistemi embriyonel tümörü	
Kranial ve paraspinal sinir tümörleri	Schwannom	Sellüler Schwannom
		Pleksiform Schwannom

Şekil 1'in devamı

2.7. Çocukluk Çağı Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Dağılımı

Farklı tümör tiplerinin dağılımları yaşa göre değişmektedir. Çocuklardaki dağılım yetişkinlerdekinden farklıdır. Çocuklarda primer SSS tümörleri baskındır ve yaklaşık üçte biri ile yarısı posterior fossada bulunur. Buna karşılık, yetişkinlerdeki SSS tümörleri genellikle serebral korteksin metastatik lezyonlarıdır. Bu farklılıklar, pediatrik ve yetişkin malign SSS tümörleri arasındaki klinik prezentasyon farklılıklarına dönüşür (11). Şekil 2'de çocukluk çağı SSS tümörlerinin tümör tipine göre dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 2. Çocukluk çağı SSS tümör tipi dağılımı

2.8. GLİOMA

Gliomalar, beyin parankiminde ortaya çıkan primer tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturur. "Glioma" terimi, normal glial hücrelere (yani astrositler, oligodendrositler ve endotelial hücreler) benzer histolojik özelliklere sahip tümörleri ifade eder. Bu tip gliomaların her biri için geniş bir biyolojik agresiflik spektrumunu kapsayan neoplazmalar vardır. Tarihsel olarak, DSÖ derece I ve II'ye karşılık gelen daha yavaş büyüyen lezyonları yaygın olarak düşük dereceli gliomalar olarak adlandırılırken, daha hızlı ilerleyen tümörler yüksek dereceli gliomalar olarak adlandırılır. DSÖ sınıflandırması, birçoğu önemli ölçüde farklı biyolojik özelliklere, prognozlara ve tedavi yaklaşımlarına sahip olan heterojen tümör gruplarını bir araya getirdikleri için bu terimlerden kaçınılmasını önermektedir. Örneğin, derece I ve derece II gliomalar arasında, mevcut sınıflandırma yaygın gliomalar (örneğin, derece II yaygın astrositom

ve oligodendroglioma) ile daha sınırlı astrositik tümörler (örneğin, derece I pilositik astrositom) arasında bir ayırım yapılmasını desteklemektedir. Ek olarak, evre III ve evre IV tümörler arasında, tedavilere yanıtlar da dahil olmak üzere, belirgin şekilde farklı seyirler olabileceği açıktır (12).

2.8.1. Glioma Sınıflandırmasının Tarihçesi

Gliomaların sınıflandırılması ve derecelendirilmesi, 1926'da Bailey ve Cushing tarafından geliştirilen ve daha sonra Kernohan, Ringertz ve diğerleri tarafından revize edilen bir sistemle başlayarak zaman içinde gelişmiştir. Gliomaların modern sınıflandırması, ilk olarak 1979'da yayınlanan ve o zamandan beri en son 2016'da olmak üzere dört kez revize edilen DSÖ SSS Tümörleri Sınıflandırmasına dayanmaktadır. DSÖ sınıflandırmasının 2016 baskısı itibarıyla, gliomlar sadece histopatolojik görünümüne göre değil, aynı zamanda iyi bilinen moleküler parametrelere göre de sınıflandırılmaktadır. Moleküler özelliklerin dahil edilmesi, büyüme paterni, davranış ve paylaşılan izositrat dehidrojenaz (IDH) genetik durumu temelinde artık yaygın gliomalar olarak gruplandırılan astrositik ve oligodendrogliyal tümörlerin sınıflandırılmasını belirgin şekilde etkilemiştir. Beyin tümörlerinin epigenetik manzarasının bir yönünü değerlendirmek için güçlü bir yöntem olan metilasyon profili oluşturma, beyin tümörlerini sınıflandırmak için histolojik ve standart genetik yaklaşımlara eklenebilir ve muhtemelen gelecekte beyin tümörlerinin nasıl sınıflandırılacağını rafine edebilir (13).

2021'in ortalarında yeni bir DSÖ sınıflandırması yayınlanması beklenmektedir. Güncelleme öncesi Şubat ayında 5. Baskının önizlemesini yayınlamışlardır. Bu güncellemeyle, konsorsiyum, NOS (başka türlü belirtilmemiş) ve NEC (başka yerde sınıflandırılmamış) teriminin kullanımını açıklığa kavuşturmayı amaçlamıştır. NOS tanısının, daha spesifik bir sınıflandırma için gerekli tanısal (örn. moleküler) bilgilerden yoksun olduğunda uygulanması, NEC'in ise histolojik özellikler ve moleküler sonuçlar arasında bir uyumsuzluk olduğunda uygulanması gerektiği vurgulanmıştır. Alternatif olarak, NEC, tanı testleri kanonik olmayan sonuçlar gösterdiğinde, bilinen bir DSÖ sınıflamasına atamayı önlediğinde ve dolayısıyla yeni ortaya çıkan bir tümör tipini düşündürdüğünde kullanılabilir. Yapılan değişiklikler Tablo 2'de gösterilmiştir (14).

Tablo 2. Sinir sistemi tümörlerinin DSÖ sınıflandırması: yaklaşan 5. baskının önizlemesi			
Güncelleme Yılı	Ana Başlık	Önemli Noktalar	Yorumlar
1/2018	Nomenklatür, NOS ve NEC	NOS (“başka bir yerde sınıflandırılmamış”) ve NEC (“başka yerde sınıflandırılmamış”)	NOS: moleküler testler mevcut değil NEC: test sonuçları bilinen tümöre uymuyor
2/2018	H3K27m	DSÖ derece 4, H3K27m diffüz orta hat gliomaları ile sınırlıdır	H3K27mut'u barındıran diğer tümörler, agresif olması gerekmez
	Diffüz astrositom, IDHmut	IDHmut IDHmut, ATRX kaybı, diffüz p53-pozitifliği astrositom tanısı için yeterlidir	1p19q analizi oligodendrogliomu dışlamak için gerekli değildir
3/2018	Diffüz astrositom, IDHwt	GBM'nin histolojik kriterleri karşılanmadığında: CDKN2A/2B delesyonu veya EGFR-amplifikasyonu veya TERT-promotor mutasyonu	Listelenen moleküler kriterlerden herhangi biri ile GBM'ye benzer prognoz
4/2019	Pediyatrik diffüz gliomalar	MYB, MYBL1 veya FGFR1 değişiklikleri veya BRAFV600E mut	Bu makalenin kapsamı dışında kalan çocuklarda beyin tümörleri
5/2020	Derecelendirme, Arapça sayılar	Romen rakamları yerine Arapça	
	Derecelendirme, IDHmut astrositoları	Derece 2: M yok, MVP, N, D Derece 3: M Derece 3: MVP ve/veya N ve/veya D	GBM sadece IDHwt, H3wt astrositolarını ifade eder
6/2020	Yeni tümör	PLNTY (polimorf)	

	varlıkları ve önceki yayınların özeti	düşük dereceli nöroepitelyal tümör) Astroblastom, MN1-değiştirilmiş Kordoid glioma, PRKCA D463H-mut Piloid özelliklere sahip yüksek dereceli astrositom	
7/2020	Ependimom	Miksopapiller, DSÖ Derece 2 Lokasyona ve moleküler profile göre sınıflandırılır	supratentoryal ^a RELA (C11orf95)-füzyon YAP-füzyon Posterior Fossa Tip A Tip B Spinal MYCN ile güçlendirilmiş

2.8.2. Düşük Dereceli Gliomalar

Düşük dereceli gliomlar, pediatrik beyin tümörlerinin %40'ından fazlasını oluşturan en yaygın astrositomlardır. DSÖ tarafından derece I ve II olarak sınıflandırılırlar ve en yaygın olanı derece I pilositik astrositomdur; diğer düşük dereceli astrositik tümörler arasında subependimal dev hücreli astrositom (SEGA) (neredeyse yalnızca tüberosklerozlu hastalarda görülür) ve desmoplastik infantil astrositom/ganglioglioma ve gangliogliomlar dahil mikst nöronal/glial tümörler gibi infantil varyantlar bulunur. Histolojik heterojeniteye ek olarak, düşük dereceli gliomlar lokasyona göre değişir ve en yaygın düşük dereceli glioma, serebellumun pilositik astrositomudur. Klinik belirtiler, artan kafa içi basıncı ve serebellar tümörler için serebellar disfonksiyon belirtileri ve supratentoryal tümörler için nöbetler, baş ağrıları veya görme kusurları dahil olmak üzere lokasyona bağlıdır. Pilositik astrositom için manyetik rezonans

görüntüleme (MRG) tipik olarak T1 hipointensitesini, T2 hiperintensitesini ve güçlenen mural nodüllü büyük bir kist görünümü vardır.

Histolojik olarak, juvenil pilositik astrositomlar, eozinofilik granüler astrositlerin gevşek bölgeleriyle değişen Rosenthal lifleri ile bipolar, yüksek oranda fibrile astrositlerin bifazik bir paternini sergilerken, derece II gliomlar çevreleyen gri ve beyaz cevherin yaygın infiltrasyonunu gösterir. Yetişkin düşük dereceli gliomların aksine, pediatrik düşük dereceli gliomlar nadiren yüksek dereceli gliomalar haline gelir ve pilositik astrositomlar genellikle progrese olmazlar.

Yakın zamana kadar, düşük dereceli gliomaların gelişimi ve büyümesine ilişkin moleküler anlayış predispozan sendromlar ile sınırlıydı. NF1 hastalarının %15 ila %20'sinde, tümör baskılayıcı nörofibrominin fonksiyon kaybı nedeniyle düşük dereceli gliomalar gelişir, bu da RasYmitojen ile aktive olan protein kinaz (MAPK) yolunun aktivasyonu ile sonuçlanır, hücre proliferasyonunu ve hayatta kalımı teşvik eder. Tüberosklerozlu hastalar, rapamisin (MTOR) sinyal yolunun mekanik hedefindeki hamartin ve tüberin kompleksini değiştiren tüberoskleroz 1 (TSC1) ve tüberoskleroz 2 (TSC2) genlerindeki mutasyonların bir sonucu olarak tümörler geliştirir. Pediatrik beyin tümörlerinin moleküler karakterizasyonlarının anlaşılmasında son zamanlardaki önemli bir ilerleme, B-Raf proto-onkogen, serin/treonin kinaz (BRAF) onkogen mutasyonlarının birçok düşük dereceli gliomada tanınması, prognostik ve olası tedavi önemine sahip olduğunun keşfedilmesidir (15, 16). BRAF, hücre çoğalmasını ve hayatta kalmasını modüle eden Ras-MAPK sinyal iletim yolunun aşağı akış efektörüdür. 7q34 kromozomu üzerinde MAPK-aktive edici BRAF-KIAA1549 alanının füzyonu, öncelikle pilositik astrositlerde bulunmuştur ve giderek daha iyi bir prognozdan tanınan bir belirteci ve göstergesi olarak kabul edilmektedir (17). Benzer şekilde, melanom dahil diğer kanserlerde tanımlanmış olan BRAF V600E mutasyonu, pediatrik düşük dereceli gliomlarda en yaygın nokta mutasyonudur ve bir valinin glutamik asit ile yer değiştirmesi ve MAPK yolunun yapısal aktivasyonu ile sonuçlanır. BRAF V600E mutasyonu ekstraserebellar pilositik astrositlerde, fibriler astrositlerde, pleomorfik ksantoastrositlerde ve gangliogliomlarda bulunmuştur ve artan progresyon riski dahil olmak üzere daha kötü prognoz ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (18).

Düşük dereceli gliomların tedavisi, tümörün konumu, yayılımın varlığı veya yokluğu, klinik semptomlar ve yaş ve ilişkili genetik yatkınlık sendromlarının varlığı dahil olmak üzere hasta ile ilişkili faktörlere göre belirlenir. Gross total rezeksiyon, hemen hemen tüm vakalarda daha fazla tedaviye olan ihtiyacı ortadan kaldırır ve gözetim taramaları başlangıçta 3 ay ile 6 aylık aralıklarla yapılır. Rezektabl düşük dereceli gliomlar, sadece cerrahiden sonra bildirilen %90 ile %100 10 yıllık genel sağkalım ile mükemmel bir prognoza sahiptir. Buna karşılık, cerrahi rezeksiyona uygun olmayan tümörler daha kötü prognoza sahiptir ve terapötik bir zorluk arz eder. Ameliyattan kaynaklanan kalıcı nörolojik morbidite riski, özellikle optik yol/hipotalamus, talamus ve beyin sapı dahil olmak üzere derin ve orta hat lokasyonlarındaki tümörler için önemli bir husustur ve bu lokasyonlardaki düşük dereceli gliomlar için sıklıkla alternatif tedaviler önerilmektedir. Rezeke edilemeyen tümörlerde, nörogörüntüleme, tanısal açık veya stereotaktik biyopsi için en uygun konumun belirlenmesine yardımcı olabilir (19). Subtotal rezeksiyonlardan sonra, özellikle de yakın total rezeksiyonlardan sonra, pilositik ve diğer glioma alt tipleri olan çocuklar, diğer tedavi yöntemlerine başlamadan önce sık sık beyin görüntüleme ile takip edilir.

Düşük dereceli gliomlarda rezidüel hastalık için radyoterapinin rolü belirsizdir. Radyoterapi birçok hastada etkili olabilir; bununla birlikte özellikle küçük çocuklarda, vaskülopati, nörobilişsel eksiklikler ve endokrinopati riskleri de dahil olmak üzere önemli uzun vadeli sekel riskleri nedeniyle, radyoterapi genellikle kemoterapide başarısız olan ilerleyici semptomatik tümörleri olan pediatrik hastalarda tercih edilmektedir (20, 21). Stereotaktik brakiterapi ve proton ışını radyasyon tedavisi gibi daha yeni radyoterapi teknikleri teorik olarak bu olumsuz sekellerin olasılığını azaltabilir (22). NF1 varlığında sekonder tümör ve vaskülopati riskinin yüksek olması nedeniyle radyasyondan kaçınılması gerektiğinden, tedavi sürecinde ayrıca hastanın NF1'e sahip olup olmadığı da dikkate alınır.

Kemoterapi, semptomatik, ilerleyici veya tekrarlayan ve güvenli bir şekilde rezeke edilemeyen bebeklerde ve küçük çocuklarda düşük dereceli gliomalar için en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Karboplatin ve vinkristin kombinasyonunun birinci basamak tedavi olarak en yaygın biçimde kullanılmasıyla birlikte, düşük dereceli gliomaların klinik denemelerinde çoklu kemoterapi rejimlerinin etkili olduğu

kanıtlanmıştır; kullanımı %68'lik 3 yıllık progresyonsuz sağkalım ile sonuçlanmıştır (23). Diğer seçenekler arasında tiyoguanin, prokarbazin, CCNU ve vinkristin (TPCV) içeren nitrozoüre bazlı bir rejim; tek başına veya karboplatin ile vinblastin; ve temozolomid bulunmaktadır Toksisite profilleri farklılık göstermektedir ve her bir hasta için farklı doktor tercihlerinden veya rejim değişikliklerinden büyük ölçüde sorumludur. Piloitik tümörlerdeki yaygın BRAF mutasyonları göz önüne alındığında, nokta mutasyonları olanlar için mitojenle aktive olan protein kinaz (MEK) inhibitörleri gibi Ras-MAPK yolu inhibitörlerinin kullanımının araştırılmasına büyük ilgi vardır; V600E inhibitörleri başka bir potansiyel seçenektir. Antianjiyogenik bir ajan olan bevacizumab, tekrarlayan hastalığı olanlar için başarıyla kullanılmaktadır. Ayrıca, MTOR inhibitörleri, NF1'li hastalarda tekrarlayan veya ilerleyici tümörler için araştırılmaktadır (24) ve tüberosklerozlu pediatrik hastalarda bulunan SEGA'lar için güvenli ve etkili oldukları gösterilmiştir (25).

2.8.3. Optik Yol/Hipotalamik Düşük Dereceli Gliomalar

Pediatrik düşük dereceli tümörlerin %50'si optik yol veya hipotalamusta oluşur. Pediatrikde suprasellar bölgede ortaya çıkan kraniyofarenjiyomlar, suprasellar germinomlar ve histiositik tümörler gibi diğer tümör tipleri ile karıştırılabilirler. Nörolojik ve görsel morbidite olasılığının yüksek olması nedeniyle bu bölgedeki tümörler için genellikle primer cerrahi rezeksiyon yapılmaz (26). Bu alanda tümörleri olan çocukların yarısında veya daha fazlasında NF1 vardır. Optik yol gliomaları, NF1'li çocukların %15 ila %20'sinde görülür. Bazı hastalar, tanı anında asemptomatiktir veya uzun süredir devam eden, görünüşte ilerleyici olmayan bir hastalığı vardır. NF1'li çocuklar için surveyans MRG'si ve tedaviye ne zaman başlanması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur, bazı NF1 uzmanları tedaviyi yalnızca görme azalması meydana gelirse uygulanması gerektiğini savunurken ve diğerleri, özellikle görsel değerlendirmelerin güvenilirmez olduğu küçük çocuklarda görme azalmasını önlemek için daha erken tedavi gerekliliğini tartışmaktadır. Görme testi için işbirliği yapamayan küçük çocuklar için elde taşınabilir optik koherens tomografi gibi daha net tanımlanmış sonuç ölçümlerine ve standartlaştırılmış görsel değerlendirmelere ihtiyaç vardır (27). Görmeye ek olarak, tedavi kararında rol oynayabilecek diğer faktörler arasında tümör boyutu, tümörün yayılımı, ilerleyici

proptozis, optik solgunluk, hidrosefali, endokrin disfonksiyonu ve diensefalik sendromun varlığı (kusma, görme anormallikleri, baş ağrıları ve solgunluk) sayılabilir. NF1 ile ilişkili optik yol gliomu olan 115 hastada sonuçları değerlendiren retrospektif çok merkezli bir çalışma, öncelikle karboplatin ve vinkristin rejimi kullanılarak kemoterapinin tamamlanmasının ardından görme keskinliğinin arttığını (deneklerin %32'si), sabit kaldığını (%40) veya düştüğünü (%28) buldu. Ayrıca radyografik ve görme keskinliği sonuçları arasında zayıf bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (28).

Hastanın bir gözünde zaten görme kaybı olduğu tek taraflı izole optik sinir gliomları için cerrahi rezeksiyon yapılabilirken, semptomatik kiazmatik/hipotalamik düşük dereceli gliomlar için daha önce açıklanan düşük dereceli glioma rejimlerini kullanan kemoterapi ilk önerilen tedavidir. Dramatik, görünüşte akut görme kaybı olan hastalarda, yüksek doz steroidler, radyasyon tedavisi (NF1'i olmayan çocuklarda) veya daha yakın zamanda antianjiyogenik ajanları içerebilen daha hızlı etkili tedavi yöntemleri endike olabilir. NF1'i olmayan hastalarda, optik yol gliomu olan az sayıda hasta üzerinde yapılan bir çalışmada bevacizumab tedavisinin görmenin iyileşmesine yol açtığı, ancak tedavinin kesilmesinden kısa bir süre sonra meydana gelen progresyon ile bu iyileşmenin geçici olduğu bildirilmiştir (29, 30).

2.8.4. Beyin Sapı Gliomları

Beyin sapı gliomaları, çocuklarda intrakraniyal tümörlerin %10 ila %20'sini oluşturur ve temel olarak yaygın olmayan, sıklıkla ekzofitik, beyin sapı tümörleri ve yaygın intrinsik gliomalar olarak ayrılabilir. Beyin sapı gliomlarının yaklaşık %20'sini oluşturan daha lokalize beyin sapı tümörleri, büyük çoğunluğu pilositik astrositom olan fokal orta beyin, dorsal ekzofitik ve servikomedüller tümörleri içerir. Bu tümörler, diğer düşük dereceli gliomalara benzer şekilde yönetilir, en iyi uzun süreli sağkalım, geniş rezeksiyonla ilişkilidir, ancak çoğu, önemli cerrahi morbidite ile sonuçlanır. Alternatif olarak, kemoterapi veya radyasyon tedavisinin ardından subtotal rezeksiyon, uzun süreli takip ile sonuçlanabilir. Büyüme paternleri lokalizasyona ve anatomik engellere göre değişir, fokal orta beyin tümörleri genellikle tegmentum ve tektal plakada sınırlı kalır, dorsal ekzofitik tümörler dördüncü ventriküle büyür ve üst

servikal korddan kaynaklanan servikomedüller tümörler kaudal silindirik ve obekse doğru rostral büyüme gösterirler (31).

Diffüz beyin sapı gliomları, en yaygın olarak diffüz intrinsik pontin gliomlar (DIPG'ler), beyin sapına infiltre olur ve 5 yılda %5 ila %10'dan daha az sağkalım kötü prognoza sahiptir. Konum nedeniyle cerrahi eksizyon bir seçenek değildir ve radyasyon genellikle en iyi ihtimalle geçici bir remisyon sağlar. Klinik araştırmalara kayıt, bu dirençli tümörleri olan hastalar için standart bir yönetimdir. Ayrıca yüksek doz kemoterapi, radyosensitizörler ve biyolojik tedaviler dahil olmak üzere çoklu kemoterapötik ve moleküler hedefli tedaviler radyasyon tedavisi öncesinde, sırasında veya sonrasında denenmiştir, ancak sadece radyasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında faydalı bulunmamıştır.

Beyin sapı gliomları, DSÖ sınıflandırmasında belirli bir patolojik kategori olarak belirlenmemiştir ve yaygın beyin sapı gliomları, bu kritik bölgedeki biyopsilerden çocuk morbiditesini korumak için genellikle MRG özelliklerine dayanarak teşhis edilir. Cerrahi ve moleküler analitik tekniklerdeki son gelişmeler, birkaç prospektif klinik deneye dahil edilen DIPG biyopsisi hakkındaki güvenliği, potansiyel faydayı ve tartışmayı artırmıştır (31). Yakın zamanda, DIPG'lerin yaklaşık %80'inin, genellikle yetişkin gliomalarda bulunmayan histon H3.3 veya histon H3.1'in epigenetik bir mutasyonunu içerdiği gösterilmiştir. Ek olarak, metilasyon, ekspresyon ve kopya numarası profilini kullanan tam genom dizilimi, DIPG'lerin moleküler olarak farklı üç alt grup (H3-K27M, sessiz ve MYCN) içerdiğini gösterir. Bu çalışma aynı zamanda DIPG'lerin %20'sinde aktivin A reseptörü tip I (ACVR1) genini etkileyen yeni bir tekrarlayan aktive edici mutasyon bildirmiştir (32). ACVR1'deki mutasyonların, SMAD fosforilasyonuna ve aşağı akış aktivin sinyal hedefleri ID1 ve ID2'nin artan ekspresyonuna yol açan, yapısal olarak aktive olduğuna inanılmaktadır. DIPG'deki ACVR1 mutasyonunun bulgusu beyin sapı tutulumu olmayan yüksek dereceli gliomaları içeren birkaç çalışmada tekrarlanmıştır ve tedavi için umut verici bir hedef gibi görünmektedir (33-36).

2.8.5. Yüksek Dereceli Gliomalar

DSÖ derece III (anaplastik) veya IV (glioblastoma) olarak sınıflandırılan malign veya yüksek dereceli gliomalar, pediatrik beyin tümörlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur.

Hayatta kalma oranı, yetişkin yüksek dereceli gliomlardan daha iyi olsa da, tanıdan 2 yıl sonra %20'den azdır. Muhtemelen hızlı büyüme nedeniyle, semptomlar klinik prezentasyondan önce kısa sürelidir ve kalıcı baş ağrıları, davranış değişiklikleri, sabah erken kusma, kafa içi basınç artışından kaynaklanan diplopi ve ayrıca tümörün konumuna bağlı olarak fokal eksiklikleri içerir. Nöbetler düşük dereceli gliomlardan daha az yaygındır ve genellikle tümör temporal lobu işgal ettiğinde ortaya çıkar. MRG'de yüksek dereceli gliomlar düzensiz sınırlara, muhtemelen kitle etkisine ve değişen derecelerde nodüler kontrasta sahiptir, T1'de hipointens ve T2'de hiperintensdir. Sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma (FLAIR) görüntülerinde önemli ödem gösterir. Evreleme için spinal MRG yapılmalıdır, ancak başvuruda uzak veya leptomeningeal yayılım nadirdir.

Pediyatrik ve yetişkin yüksek dereceli gliomaların moleküler özelliklerinde ayrıca yaş ve anatomik bölge ile varyasyonlarda önemli farklılıklar bulunmuştur (37). DIPG'ler ve beyin sapı tutulumu olmayan yüksek dereceli gliomalar dahil olmak üzere 127 yüksek dereceli glioma üzerinde yapılan bir çalışma, bebeklerde nörotrofin reseptör kinaz (NTRK) genlerini içeren tekrarlayan füzyonların yanı sıra, histon H3 genlerinde (beyin bölgesine göre değişir), tümör proteini p53'te (TP53) ve alfa talasemi/mental retardasyon sendromu X'de sık görülen somatik mutasyonları tanımlamıştır. ACVR1'deki fonksiyon kazanımı mutasyonları, histon H3.1 p.Lys27Met ikamesi ile bağlantılı olarak pons tümörlerinde meydana gelirken, talamusta histon H3.3 p.Lys27Met ikamesi ile bağlantılı fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1 (FGFR1) mutasyonları veya füzyonlarının meydana geldiği bulunmuştur. Tümörlerin çoğunda, reseptör tirozin kinaz RAS-P13K/MTOR sinyalleşmesi, histon modifikasyonu veya kromatin yeniden şekillenmesi ve hücre döngüsü regülasyonu mutasyonları vardır. Ek olarak, yüksek dereceli pediatrik gliomaların %5 ila %10'u BRAF V600E mutasyonunu ifade eder. Radyoterapi ile hedeflenen inhibitörler şu anda araştırılmaktadır (38).

Mümkünse agresif cerrahi, yüksek dereceli gliomların daha iyi sağkalımı ile ilişkilendirilmiştir, ancak bunun tek başına cerrahiden mi yoksa “tamamen” rezeke edilebilen ve edilemeyen tümörler arasındaki biyolojik farklılıklardan mı kaynaklandığı açık değildir. Çocuk Kanseri Grubu (CCG) 945 klinik çalışmasında,

gross total rezeksiyon uygulanan yüksek dereceli gliomalı çocukların 5 yıllık progresyonsuz sağkalımları %35 iken, subtotal rezeksiyonlu hastalarda bu oran %17'dir (39). Talamik yüksek dereceli gliomlar özellikle kötü prognoz gösterir. Gross total rezeksiyon sağlandığında bile yüksek dereceli gliomalar için cerrahi tek başına küratif olmadığı için, kraniyal radyoterapi ve bazen kemoterapi dahil adjuvan tedavi sağlanır (26).

Kullanılmış olan adjuvan kemoterapiler arasında prokarbazin, CCNU ve vinkristin (PCV) rejimi bulunmaktadır. Kemoterapi sırasında ve sonrasında tek bir ajan olarak kullanılan temozolomid, muhtemelen metillenmemiş O-6-metilguanine-DNA metiltransferaz (MGMT) içeren pediatrik tümörlerin sık görülmesi nedeniyle hayal kırıklığı yaratmıştır. İnfantlarda ortaya çıkan tümörlerinin çocuklukta ortaya çıkanlardan farklı olabileceğini öne sürerek, infant glioblastomaları da dahil olmak üzere bazı yüksek dereceli gliomalar, tek başına agresif cerrahi sonrası çok ajanlı kemoterapi ile tedavi edilebilir (39). Pediatrik yüksek dereceli glioma için şu anda araştırılan yeni ve spesifik tedaviler arasında epidermal büyüme faktörü reseptörünün küçük molekülü inhibitörleri, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü, histon deasetilaz, Ras/AKT yolu, telomeraz, integrin, insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü ve, -sekretaz ve ayrıca aşılar ve viroterapi (virüsleri terapötik ajanlara dönüştürme) gibi immünoterapi bulunmaktadır (40, 41). Tekrarlayan yüksek dereceli glioma, kötü bir prognoz gösterir

2.8.6. Ependimom

Ependimom, radyal bir glial hücre kaynaklı, çocuklarda en sık görülen üçüncü beyin tümörüdür. Ependimomlar 0-4 yaş grubunda pik gösterir ve erkeklerde daha sık görülür. Nörofibromatozis tip 2 sıklıkla intraspinal fakat intrakraniyal ependimomları olmayan hastalarda bulunur. DSÖ sınıflandırması üç dereceli ependimom içerir. Derece I tümörler arasında subependimomlar ve miksoepapiller ependimomlar (genellikle kauda equina'da) bulunur ve derece II lezyonlar arasında hücreli ependimoma, papiller ependimom ve berrak hücreli ependimom bulunur. Derece III anaplastik (malign) ependimomlar yüksek selülarite, nükleer atipi, hiperkromatizma bazen nekroz ve vasküler proliferasyon ile belirgin mitotik aktiviteye sahiptir. Berrak hücre varyantı özellikle öldürücü etki gösterebilir. Çalışmalar, farklı patolojiler

arasında derecelendirmede zayıf güvenilirlik göstermiştir. Yapılan bir moleküler biyoloji çalışması geniş endimom kanalları infratentoryal endimomlarda ilişkilendirilmezken supratentoryal endimomlarda daha kötü prognoz ile ilişkilendirildiği için derece II ve III endimomların sonucun histolojik belirleyicilerinin SSS içindeki anatomik bölgeye bağlı olduğunu bulmuştur (42).

Yeni nesil dizileme, endimoma alt grupları için daha kesin tanı ve prognoz konusunda biyolojik bilgiler sağlamaya başlamıştır. Mevcut gen ekspresyonu mikrodizi verilerinin denetimsiz kümelenmesi, infratentoryal tümörlerde iki ana alt grubu (mezenkimal genlerle ilişkili Grup 1 ve Grup 2) ve nüksüz sağkalımı öngören 10 gen imzasını tanımlamıştır (43). Hastalığın transkripsiyonel ve kopya numarası profili, birkaç sürücü geni tanımlamıştır. Epigenetik çalışmalar endimom için daha bilgilendirici olabilir. 57 pediatrik endimom hastasının dahil edildiği bir çalışmada, endimomların epigenetik olarak düzensiz olduğu bulundu (yani, altta yatan DNA dizisinde değişiklik olmaksızın gen ekspresyonundaki değişiklikler, örneğin DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu). Metilasyon paternine göre posterior fossa endimomlarını iki alt tipe ayırmak mümkün olmuştur. CpG adası metilatör fenotipi posterior fossa endimomaları, klinik öncesi testlerde DNA veya H3K27 metilasyonunu (bir epigenetik değişiklik) hedefleyen ilaçlara yanıt vermiştir. Araştırma amaçlı tedaviler için ek epigenetik değiştiriciler hedeflenmektedir (44).

Endimom için rapor edilen sonuçlar değişiklik gösterir. Cerrahi, radyoterapi veya her ikisi ile tedavi gören endimomlu 182 (%62 supratentoryal) hastanın gözden geçirildiği bir çalışmada, tümörün yeri veya patolojik derecesi ne olursa olsun, subtotal rezeksiyonun en yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (45). Radyasyonun şeklini tümörün şekline yönlendirmek için BT ile oluşturulan 3 boyutlu görüntüleme haritalarını kullanan konformal radyasyon, rezeksiyon derecesinden bağımsız olarak, II. derece endimomlu daha büyük çocuklar ve III. derece lezyonu olan tüm çocuklar için standarttır. Bir çalışmada, 2.5 ila 4.5 yaşları arasında endimomlu 88 hasta yüksek doz fokal radyasyonla tedavi edildi. Tedavinin tamamlanmasından 2 yıl sonra stabil IQ ile üç yıllık progresyonsuz sağkalım %75 idi (46). Diğer çalışmalarda, küçük çocuklarda radyasyonu geciktirmek veya önlemek için genellikle sisplatin bazlı sitotoksik kemoterapi kullanılmıştır. Bu vakalarda genel

tedavi yanıtı zayıftır ve bu yaklaşım, 2 ila 5 yılda %20 ila %50'lik progresyonsuz sağkalım ile sonuçlanmıştır; en iyi sonuçlar kemoterapiyi takiben radyoterapi tedavisi gören hastalarda alınmıştır. Kemoterapi, ameliyat sonrası rezidüel hastalığı olan hastalarda ikinci bakış cerrahisi ve konformal radyoterapinin fizibilitesini arttırmaya çalışmak için şüpheli etkinliği ile kullanılmıştır. Biyolojik ajanlar araştırılmaya devam etmektedir. Asemptomatik nüksleri saptamak için düzenli sürveyans önerilir, çünkü hastalığı nüksler ile seyreden total rezeksiyona ve konformal radyoterapi tedavisine uygun birçok hasta uzun süreli hastalık kontrolü ile yaşar (47).

Araştırmamızın amacı 30 yıllık bir merkezde tanı alan, takip ve tedavi edilen SSS glial hücre tümörü tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerini ortaya koymak, ilk başvuru yakınmaları ve tanıya kadar geçen süreyi belirlemek, tümör patolojik sınıfı, derecesi, uygulanan tedaviler, sağkalım hızları, geç yan etkiler ve sekelleri belirlemektir. Başvuru yakınmaları ve tanıya kadar geçen sürenin belirlenmesinin, 'Daha erken tanı koyulabilir mi? Sağkalımı etkiler mi?' sorularına yanıt aranacaktır. Merkezimizde uygulanan tedaviler, tümör tipine göre sağkalım hızları, tedavi sonrası geç yan etkiler ve sekellerin literatür ile karşılaştırılması çalışmamızın önemli bir amacıdır. Tedavi sonrası gelişen sekeller ve geç yan etkiler belirlenerek, zaman içindeki gelişim ve değişimin tanımlanması ya da önlenmesi konusunda yapılabilecek tedavi değişiklikleri bilime ve uygulamaya katkı sağlayacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Kesitsel çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'na 1987-2021 tarihleri arasında çocukluk çağı SSS glial hücre tümörü tanısı almış hastalar dahil edildi.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi bölümüne 1987-2021 yılları arasında başvuran, takibimizde olan, 30 yıllık zaman diliminde çocukluk çağı SSS glial hücre tümörü tanısı almış 70'in üzerinde hasta bulunmaktadır. Bu hastaların bilgilerine arşiv kayıtlarından örneklem seçilmeden evrenin tümüne ulaşılabacaktır. Katılımcıların dahil edilme/dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir;

Dahil olma kriterleri:

- 0-18 yaş arasında olmak

Dışlama kriterleri:

- 0-18 yaş arasında çocukluk çağı kanseri tanısı alan fakat SSS tümörü dışı hastalar
- SSS tümörü olup, primer tümöre bağlı SSS metastazı olan hastalar dahil edilmedi.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışma materyali bulunmamaktadır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

3.5.1. Bağımsız Değişkenler

- Yaş
- Cinsiyet
- Tanı
- Aldığı tedavi

- İzlem süresi

3.5.2. Bağımlı Değişkenler

- Sağkalım
- Hastalısız sağkalım
- Tedavi sonrası gelişen sekeller

3.6. Veri Toplama Araçları

Hastaların karakteristik özellikleri, uygulanan multimodal tedavi detayı, varsa tedaviye bağlı yan etkiler (cerrahi, nörolojik, endokrin), genel yaşam (OS) ve olaysız yaşam (EFS) hızları değerlendirildi. Genel yaşam hızı son izlem tarihinden tanı tarihi çıkarılarak, olaysız yaşam hızı ilk olay tarihinden tanı tarihi çıkarılarak elde edildi.

3.7. Araştırma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen çocukluk çağı SSS glial hücre tümörü tanısı almış hastaların dosyaları arşiv izini alındıktan sonra tarandı.

3.8. Araştırma Planı ve Takvimi

Araştırman plan ve takvimi ayrıntılı biçimde Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 3. Araştırma planı ve takvimi						
	Nisan 21	Mayıs 21	Haziran 20	Temmuz 21	Ağustos 21	Eylül 21
Kaynak tarama						
Planlama						
Ön çalışma						
İzinler-onaylar						
Veri toplama ve değerlendirme						
İstatiksel çözümleme						
Yazım						
Basım						
Sunum						

3.9. Verilerin Değerlendirilmesi

Demografik ve klinik özellikler, Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanılarak dağılımlarının normalliği açısından değerlendirildi. Parametrik ve parametrik olmayan testler uygun şekilde kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler yapılacak, sayılabilen değerler ki kare testiyle, ölçülebilen değerler t Testi ve korelasyon analiziyle, çoklu analiz lojistik regresyon analiziyle yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi. Sağkalım analizleri Kaplan Meier ve Cox regresyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel analiz, Statistical Package for Social Sciences (SPSS, v23.0) kullanılarak yapıldı.

3.10. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızda radyoterapi uygulamalarının ayrıntılı detaylarının olmaması en büyük sınırlılığdır. Ayrıca yüksek çıktılı analiz yöntemleriyle gliomadaki genomik, transkriptomik ve proteomik değişimlerin belirlenmesiyle glioma hastaları için kişiselleştirilmiş kanser tedavi programları oluşturulmasını sağlayan moleküler yöntemler kullanılmamıştır.

3.11. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.06.2021 tarihi ve 2021/17-29 karar numarası ile onaylanmıştır (Ek 2). Olgulardan alınan onam örneği Ek 9'da bulunmaktadır.

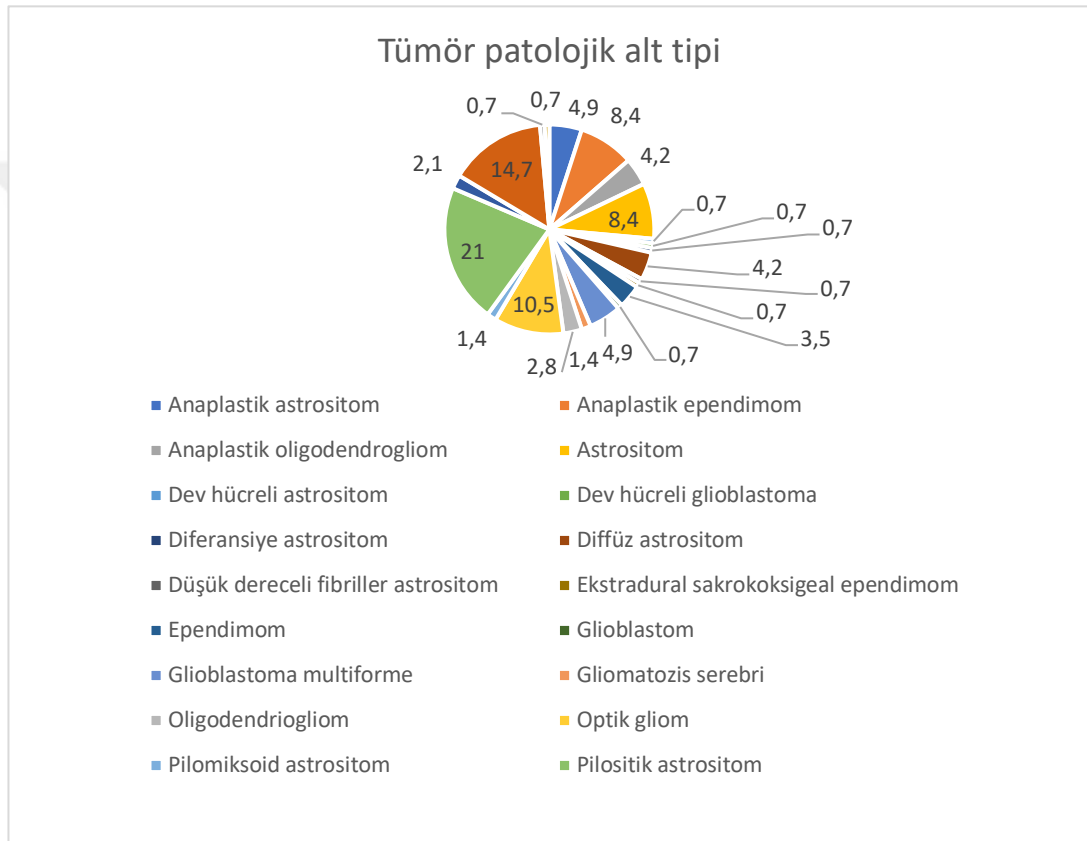
4. BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda 1987-2021 yıllarında takip ve tedavi edilmiş olan SSS glioma tümörü tanılı 0-18 yaş arası hasta kayıtları incelendi. Toplamda 143 hasta SSS Glioma tümörü tanısı ile izlenmişti. Olguların 76'sı erkek (%53,1), 67'si kız (%46,9) idi. Katılımcıların kız/erkek oranı 1/1,13 olarak hesaplandı. Hastaların tanı koyulma yaşı minimum 1 ay maksimum 218 ay olacak şekilde ortalama 89,75 ay olarak bulundu. Klinik şikayetlerden tanıya kadar geçen süre ortalama 8,28 hafta (minimum/maksimum: 1/48 hafta) idi. Hastaları başvuru tarihlerine göre hesaplanan yaşlarına göre grupladığımızda; üç yaş ve altında 31 (%21,5), 0-5 yaş arasında 41 (%28,5), 5-10 yaş arasında 56 (%39,4) ve 10 yaş üzerinde 45 (%31,7) olacak şekilde dağılım göstermiştir.

Olguların başvuru anındaki klinik semptomları kaydedildi. En sık rastlanan klinik bulguların sırasıyla baş ağrısı ve kusma olduğu görüldü. Hastaların 61'i (%42,4) baş ağrısı, 51'i (%35,4) kusma, 28'i ise (%19,4) nörolojik defisit şikayeti ile başvuruda bulunmuşlardır. Tanı anında belirtilen semptomlardan bir ya da birkaçını gösteren hastalar mevcuttu. En sık izlenen klinik bulgular Tablo 4'te gösterilmiştir. Hastaların 74'ü (71,8) tanı konmadan önce, 27'si (26,2) primer tanıyla, 2'si (1,9) ise nüks sebebi ile merkezimize başvuruda bulunmuşlardır.

Tablo 4. Hastaların başvuru anındaki semptom ve belirtileri	
Semptom ve belirtiler	N = 77 (%)
Baş ağrısı	61 (42,4)
Kusma	51 (35,4)
Baş dönmesi	13 (9,0)
Ataksi	23 (16,0)
Görme bozukluğu	25 (17,4)
Nörolojik defisit	28 (19,4)
Nöbet	24 (16,7)
Hormonal bozukluk	2 (1,4)

103 hastanın histopatolojik değerlendirmesi mevcuttu. Hastaların tümör patolojik alt tipi dağılımı Şekil 3'te ayrıntılı biçimde gösterilmiştir. Hastaların ortalama tümör boyutu 41,82 mm (minimum/maksimum: 10mm/80mm) idi. Hastalar patolojik derecelendirilme açısından 35 (%24,8) hasta derece 1, 29 (%20,6) hasta derece 2, 50 hasta derece 3 (%35,5) ve 26 (%18,4) hasta derece 4 olacak şekilde dağılım göstermektedir. Ortalama tümör boyutu 41,82 mm, en büyük tümör 80 mm ve en küçük tümör ise 10 mm olarak bulundu.



Şekil 3. Hastaların tümör patolojik alt tipi dağılımı

Glial hücre tümörlerini yerleşim yerlerine göre kabaca beş farklı grupta değerlendirilecek olursak; beyin, beyinsapı, serebellum, ventriküller ve omurilik tümörleri olarak ayrılır. Kliniğimizde 80 beyin, 27 beyin sapı, 6 serebellum, 22 ventriküller ve 5 omurilik tümör tanılı olgu mevcuttu.

3 hastada (%2,9) ilişkili sendrom olarak NF mevcuttu. Tüm hastaların tanı anında beyin BT'si mevcuttu. 74 hastanın (%71,8) tanıda beyin MRG görüntülmesi vardı.

Tanı anında MRG ile değerlendirilen hastaların 23'ünde (%22,3) spinal inceleme de yapılmıştı. 9 hastanın (8,8) ise ilk 72 saat MRG görüntülemesi mevcuttu. Operasyon sonrası 2-3. Hafta MRG görüntülemesi olan hasta sayısı 55 (53,9) idi. Bu hastaların 41'inin (40,2) aynı zamanda operasyon sonra 2-3. hafta spinal incelemeleri de yapılmıştır. 6 hastaya (%5,8) tanı sırasında lomber ponksiyon (LP) ile örnekleme yapılmışken, 17 hastanın (%16,7) primer cerrahi sonrası LP örnekleme mevcuttu.

Toplam 98 hastaya cerrahi uygulanmıştır. 66 hastaya (%67,3) gross total rezeksiyon, 32 hastaya (%32,7) ise subtotal rezeksiyon yapılmıştır. 66 hastanın (%67,3) primer cerrahisi Dokuz Eylül Üniversitesinde yapılmıştı. 32 hasta (%32,7) primer cerrahi işlemini dış merkezde yapıp tedavi devamı için tarafımıza başvurmuştu.

Uygulanan tedaviler cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonlarından oluşmaktaydı. 38 hastaya (%26,6) sadece cerrahi uygulanmış, 4 hasta (%2,8) sadece kemoterapi rejimleri almış, 8 hastaya (%5,6) sadece radyoterapi uygulanmış, 6 hastaya (%4,2) cerrahi ile kemoterapi rejimleri uygulanmış, 19 hasta (%13,3) cerrahi ve radyoterapi uygulanmış, 37 hasta (%25,9) cerrahi, kemoterapi rejimleri ve radyoterapi ile tedavi edilmiş, 18 hasta kemoterapi rejimleri ve radyoterapi uygulanmış, 13 hasta (%9,1) takip kararı alınmıştı. 20 hastaya (%20,4) beyine sekonder cerrahi ihtiyacı olmuştu. Sekonder cerrahi yapılan hastaların 15'ine tekrardan gross total, 5'ine subtotal rezeksiyon yapıldı. Toplamda 63 hastaya (%52,9) kemoterapi rejimleri verilmişti. Cerrahi sonrası radyoterapi ile eşzamanlı 19 hastaya (%41,3) kemoterapi verilmişti. Bu gruptaki olgulara genellikle vinkristin ve temozolomid verilmişti. Ayrıca hastaların 33'üne de (%71,7) cerrahi ve radyoterapiden sonra kemoterapi rejimleri verilmişti. Hiçbir hastada metronomik tedavi kararı verilmemişti. Kemoterapi rejimleri zaman içerisinde oldukça değişkenlik göstermişti. Hastalara tanı anında dünyada kabul gören tedavi protokolleri uygulanmıştı. Vinkristin, vinoralbine, prednizolon, propranolol, irinotekan, lomustin, temsorilumus, siklofosfamid, ifosfamid, sisplatin, karboplatin, etoposid, temozolamid, bevacizumab, prokarbazin ve nimatuzumab gibi oldukça heterojen kemoterapi ajanları içeren rejimleri uygulanmıştı.

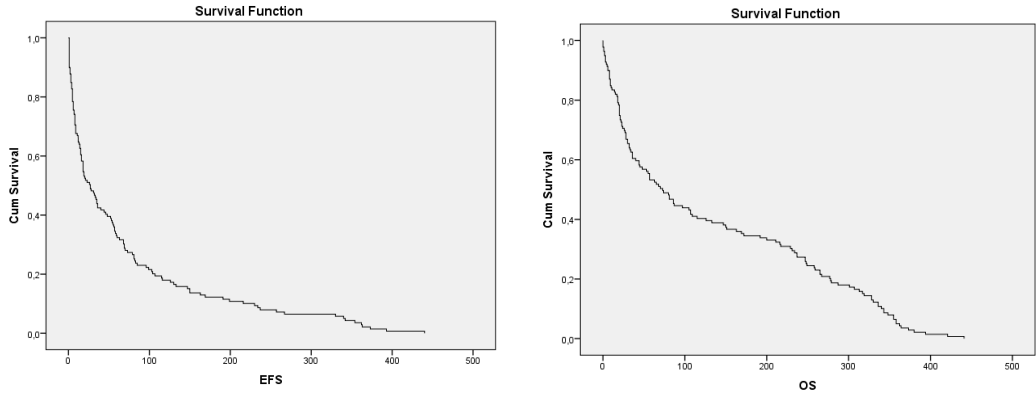
Toplam 82 hasta (%62,6) radyoterapi almıştı. Radyoterapi alan 82 hastanın 65'i (%79,3) Dokuz Eylül Üniversitesinde, 17'si (20,7) ise dış merkezde radyoterapi

tedavisini almıştı. 43 hastanın uygulanan radyoterapi dozu ile ilgili bilgileri bulunmaktaydı. Buna göre olgulara ortalama 44 gün boyunca (14-92 gün) RT verilmişti. Ortalama 55,99 (44,0-66,6 Gy) Gy ışınlama yapılmıştı.

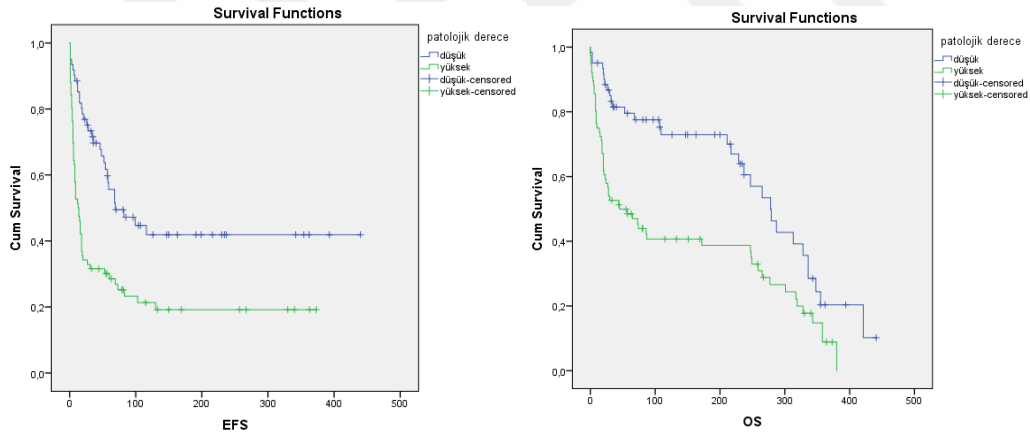
Relaps, progresyon, ölüm, takipsizlik ve hastanın başka merkezde tedaviye devam etmesi olay olarak kabul edildi. 129 hastada (%92,14) tanımlanmış bir olay mevcuttu. 8 hastada (%6,2) relaps hastalık gelişmişti. 31 hastada (%24,0) hastalık progresyonu saptandı. 6 hasta (%4,65) ise tedavisini başka merkezlerde devam ettirdi. 19 hasta (%14,73) tarafımıza başvurusundan sonra bilgi vermeden izlemimizden çıkmıştı. Hasta ve hasta yakınlarından sistemdeki bilgilerinden telefon ile ulaşılmaya çalışılarak pediatrik dönem sonrasındaki son durumları hakkında bilgi alındı. Toplam 140 hastanın son durumu ile ilgili bilgiye ulaşıldı. 75 hasta (%53,57) yaşamaktaydı. 65 hasta (%46,43) ölmüştü. Tüm ölen hastaların 26'si (%40) progresyon sebebiyle, 6 hasta (%9,23) relaps hastalık sebebiyle, 33 hasta da (%55,77) diğer sebeplerden ölmüştü.

Uygulanan tedavilere bağlı birtakım nörolojik ve endokrin sekeller gelişmişti. 72 (%50,3) olguda tanımlanmış sekel bulunmaktaydı. 1 hastada sisplatin ile ilişkili nefrotoksite ve ototoksite (grade 3), ayrıca karboplatin ile ilişkili periferik nöropati tespit edilmişti. 8000 Hz'in üzerindeki seslerde başlayan ve ilerleyici tipte işitme kaybı ototoksisite olarak tanımlanmıştı. CCNU almış bir hastada trombositopeni ve anemi tespit edilmişti. Başka bir hastada ise temozolomide bağlı hiperbilirubinemi gelişmişti. Çoğu nörolojik sekel cerrahi operasyona bağlı görülmekteydi. Kraniyal sinir felçleri, duyu motor bozuklukları, ataksi, disdiadokokinezi, nistagmus, yutma disfonksiyonu, solunum disfonksiyonu, dismetri, konuşma bozuklukları, epilepsi en sık izlenen cerrahi sekellerdi. 18 olguda görme ile ilgili problemler mevcuttu. En sık bakış kısıtlılıkları, görme alanı kaybı, strabismus ve nistagmus mevcuttu.

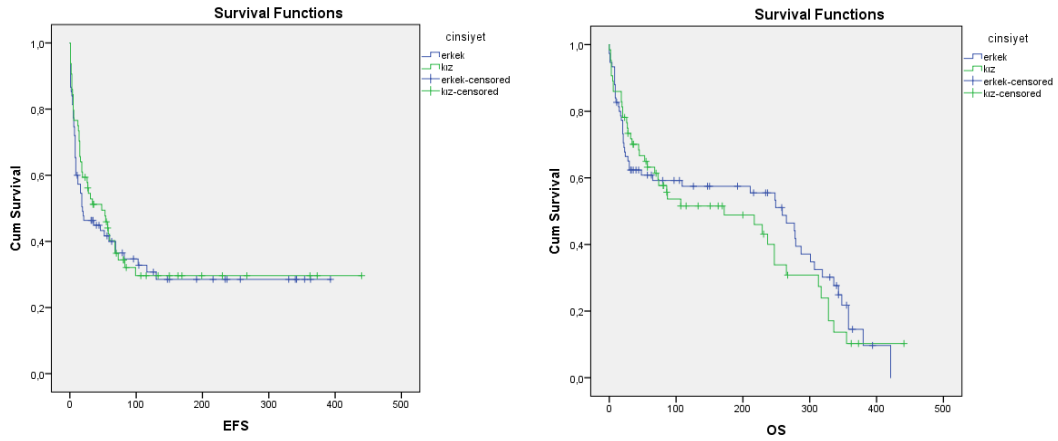
Kliniğimize başvuran 143 olgunun ulaşılamayan ve son durumları öğrenilemeyen 3 hasta genel yaşam hızı (OS) ve olaysız yaşam hızı (EFS) hesaplanırken çalışma dışı bırakıldı. Ortanca izlem süresi 25 aydı (minimum/maksimum: 1/362 ay). Tüm glial hücre tümör tanılı vakalarda 1 yıllık OS %84, 5 yıllık OS %53, 10 yıllık OS %40' idi. Yine aynı vakalarda 1 yıllık EFS %67, 5 yıllık EFS %32, 10 yıllık EFS %18' idi.



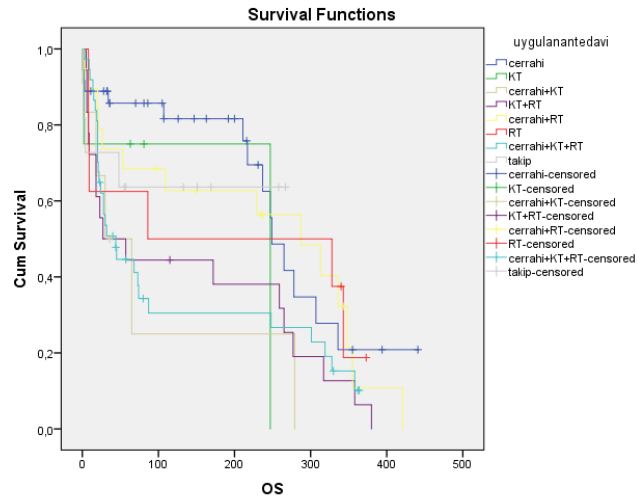
Glial hücre tümörü tanılı hastalar patolojik derecelerine göre düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırıldı. Düşük dereceli 64 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri sırasıyla %95, %80 ve %73 idi. Yüksek dereceli olarak sınıflanan izlenen 76 hastanın 1,5 ve 10 yıllık OS değerleri %75, %49 ve %41 idi. Düşük dereceli izlenen hastaların 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %89, %56 ve %42 idi. Yüksek dereceli izlenen hastaların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %51, %29 ve %19 idi. İki grup arasında OS ve EFS değerleri anlamlı derecede farklıydı ($p<0.001$).



Cinsiyete göre hastalar değerlendirildiğinde 76 erkek olgunun 1, 5 ve 10 yıllık OS sırasıyla %83, %61 ve %58 idi. 64 kız olgunun 1,5 ve 10 yıllık OS değerleri %86, %63 ve %52 idi. Erkek olguların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %57, %40 ve %31 idi. Kız olguların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %75, %40 ve %30 idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu.

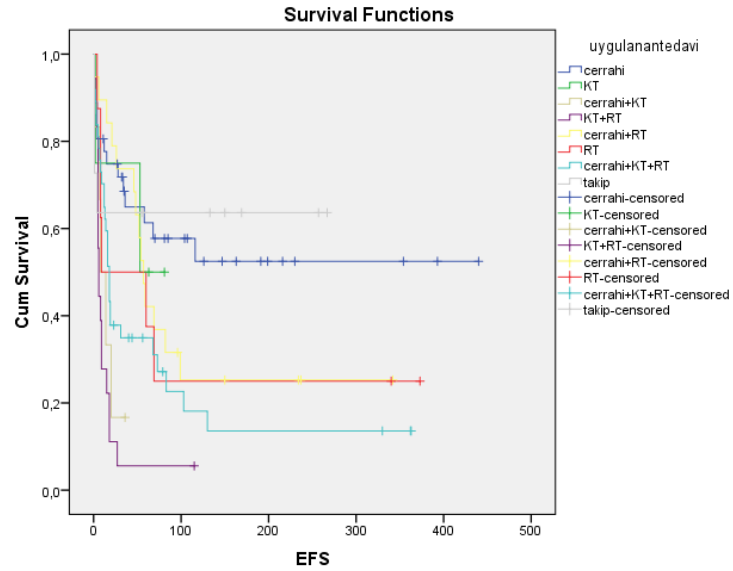


Sadece cerrahi uygulanmış 36 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %89, %86 ve %82 idi. Sadece kemoterapi rejimleri uygulanmış 4 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri aynıydı ve %75 idi. Cerrahi uygulanmış ve kemoterapi rejimi almış 6 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %83, %50 ve %25 idi. Radyoterapi ve kemoterapi rejimleri almış 18 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %72, %44 ve %44 idi. Cerrahi uygulanmış ve radyoterapi almış 19 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %90, %68 ve %63 idi. Sadece radyoterapi uygulanmış 8 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %63, %63 ve %50 idi. Cerrahi uygulanmış, kemoterapi rejimi ve radyoterapi almış 37 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %92, %45 ve %34 idi. Takip kararı alınmış 13 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri aynı ve %64 idi.

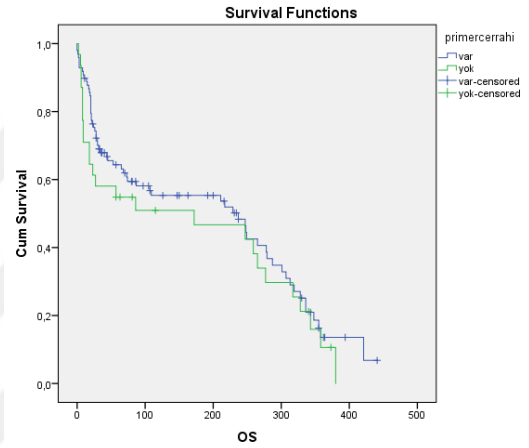
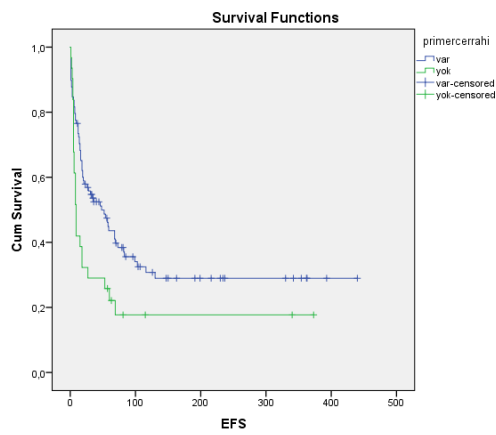


Sadece cerrahi uygulanmış 36 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %78, %61 ve %53 idi. Sadece kemoterapi rejimleri uygulanmış 4 hastanın 1 yıllık EFS değeri %75,

5 ve 10 yıllık EFS değerleri aynıydı ve %50 idi. Cerrahi uygulanmış ve kemoterapi rejimi almış 6 hastanın 1 yıllık EFS değeri %50 idi. Beş ve 10 yıllık EFS değerleri hasta sayısının yeterli olmaması sebebiyle hesaplanamadı. Radyoterapi ve kemoterapi rejimleri almış 18 hastanın 1 yıllık EFS değeri %28, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri aynıydı ve %6 idi. Cerrahi uygulanmış ve radyoterapi almış 19 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %90, %42 ve %25 idi. Sadece radyoterapi uygulanmış 8 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri aynı ve %38 idi. Cerrahi uygulanmış, kemoterapi rejimi ve radyoterapi almış 37 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %70, %35 ve %18 idi. Takip kararı alınmış 13 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri aynı ve %64 idi.



Primer cerrahi olmuş 98 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %90, % 64 ve %55’idi. Primer cerrahi olmayan 31 vakanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %71, %55 ve %51’idi. Primer cerrahi olmuş 98 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %77, %44 ve %31’idi. Primer cerrahi olmayan 31 vakanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %52, %22 ve %18’idi. İki grubun OS ve EFS değerleri arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,007$).



5. TARTIŞMA

Kanser, 2020'de yaklaşık 10 milyon ölümün gerçekleştiği dünya çapında önde gelen bir ölüm nedenidir. Kanserler 20 yaşından önce nadiren ortaya çıkar ve ortaya çıktıklarında bir dizi tıbbi, psikolojik, etik ve toplumsal kaygılara yol açarlar. Bu farklı neoplazma türleri, spesifik tedavi yolları gerektirir. Ayrıca, bu genç nüfustaki kanser yükünün kapsamı, kanser insidansına ilişkin verilerin toplanmadığı birçok düşük ve orta gelirli ülkede bilinmemektedir. Nüfusa dayalı kanser kayıtlarının varlığında bile, çocukluk kanserleri hakkında bilgi toplanması, tüm kanserlerin küçük bir bölümünü temsil ettikleri için genellikle ihmal edilir, ek veri kaynakları gerekebilir ve sonuçta ortaya çıkan istatistiklerin titiz kalite kontrolüne tabi tutulması gerekir çünkü bunlar, belirsizliğe veya eksik bilgilere karşı daha hassastırlar. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre kanser tanılı hastaların yaklaşık %2'si çocukluk çağı kanseri olup kanserden ölümlerin %5,5'ini çocukluk çağı kanserleri oluşturmaktadır. Gliomlar, kayıt defterine ve kullanılan histolojik kriterlere bağlı olarak, tüm pediatrik SSS tümörlerinin %56 ila %70'ini oluşturan geniş, heterojen bir merkezi sinir sistemi tümörleri spektrumunu oluşturur.

Beyin tümörleri 15 yaş altındaki çocuklarda en sık görülen solid tümörlerdir. Her birinin görülme sıklığı yaşa ve histolojik alt tipe göre değişen 100'den fazla farklı histolojik SSS tümör alt tipi vardır. Primer santral sinir sistemi tümörlerinin bu yaş grubunda; Avrupa'da insidansı 2,99/100.000/yıl, ABD'de 4,61/100.000/yıl, Asya'da 2,23/100.000/yıl olarak izlenmektedir. Tüm pediatrik SSS tümörleri içerisinde de en sık görülen tümör alt tipi gliomadır.

Çocukluk çağı kanserlerinde yaşam özellikle son yıllarda belirgin olarak artmaktadır. Bu durum görüntüleme yöntemlerindeki ve tedavideki gelişmeler (cerrahi teknikler, radyoterapideki teknolojik ilerlemeler, yeni kemoterapi ajanları ve hedefe yönelik tedaviler), destek tedavileri, çok merkezli çalışmalar ile mümkün olmuştur.

Pediatrik kanser popülasyonunda glial hücre tümörlerinin sık görülmeleri, yeni tedavi rejimleri ve üzerinde sürekli yapılan çalışmalar bu gruba olan ilgiyi arttırmaktadır. Kliniğimizde takip ve tedavi edilmiş pediatrik glial hücre tümörlü hastaları literatürdeki en son ve kabul edilmiş verilerle karşılaştırdık.

Olguların 76'sı erkek (%53,1), 67'si kız (%46,9) idi. Erkek kız oranı 1,13/1 idi. Bu veriler TPOG ve TPHD'nin yürüttüğü araştırmada cinsiyet dağılımı ile benzerdi. Söz konusu araştırmada erkek/kız oranı 1,13/1 olarak tespit edilmişti. Kliniğimizde ortalama tanı yaşı 89,75 ay (1ay- 218ay)' idi. Klinik şikayetlerden tanıya kadar geçen süre ortalama 8,28 hafta (1-48 hafta) olarak değerlendirilmişti. Cecen ve ark. (48) Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yürüttükleri çalışmada klinik şikayetlerin başlangıcından tanı arasında geçen süre ortalama 53 gün olarak gösterilmişti. Yine aynı çalışma SSS tümörlerinde klinik ve tanı arasındaki süreyi 56 gün tespit etmişti. TPOG ve TPHD verileri ortanca tanı yaşını 6 yaş civarı tespit etmişti. Bu bakımdan çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumluydu. Özellikle çocukluk çağı glioma tanısı almış hastalarda yapılmış büyük ölçekli bir çalışmada Qaddoumi ve ark. (49) 6212 hastayı dahil etmiş ve ortalama tanı yaşının 9 yaş, erkek/kız oranının 1,13/1 olduğunu bildirmiştir. Bu bakımdan çalışmamızın sonuçlarıyla paralel sonuçlar sunmuşlardır. Semptomdan tanıya geçen süre teknolojiye gelişmeler ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin daha kolay ulaşılabilmesiyle giderek kısalmıştır. Erken tanı ve tedavi hastalığın seyrinde önemli yer tutar.

Başvuruda en sık baş ağrısı ve kusma gözlenen klinik bulgularıdır. Hastaların 51'i (%35,4) kusma, 61'i (%42,4) baş ağrısı ve 28'i ise (%19,4) nörolojik defisit şikayeti ile başvuruda bulunmuşlardır. Daha sonar sırasıyla en çok görülen semptom ve belirtiler görme bozukluğu (%17,4), nöbet (%16,7), ataksi (%16), baş dönmesi (%9,0) ve hormonal bozukluk (%1,4) olarak kaydedildi. Yapılan bir derlemede yeni teşhis edilen glioma ile birçok SSS beyin tümörü semptomlarının benzer olduğu gösterilmiştir (50). Bu belirtiler genellikle ısrarcı baş ağrıları, davranış değişiklikleri, sabah erken bulantı/kusma, diplopi ve papilödem dahil kafa içi basıncının artmasından kaynaklanmaktadır. Hastalar ayrıca tümörün konumuna bağlı olarak fokal motor defisit, hemipleji, piramidal trakt bulguları, dismetri ve kore gibi daha spesifik lokalize semptomlarla da başvurabilirler. Johnson ve ark. (51) 195 pediatrik SSS tümörlü olgu ile yaptığı çalışmada hastalarda gözlenen en sık klinik şikayet kusma ve baş ağrısı olarak belirlenmişti. Görme problemleri, anoreksia, duyma problemleri, nöbetler sırasıyla yüksek görülmüştü. Bu bakımdan yapılan derlemenin vurguladığı glioma ve SSS tümörlerinde ortak semptomların görülmesi bizim çalışmamız ve Johnson'ların çalışmasının sonuçlarının uyumu ile desteklenmiş olmaktadır. Fakat literatürde

yapılan çalışmalarda tümör tipleri ve tümörün yerleşim yerlerinin heterojen olması nedeniyle görülen semptomların prevalansı hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır. Wilne ve ark. (5) yaptığı bir meta-analizde toplam 3702 pediatrik SSS tümörlü hasta popülasyonlu 61 çalışma değerlendirilmiş en sık görülen semptomların bizim çalışmamızdaki gibi baş ağrısı ve kusma olduğu belirlenmiştir.

Histopatolojik incelemeler sonrasında hastalar tümör patolojik alt gruplarına göre sınıflandırıldı. Buna göre bizim popülasyonumuzda en sık görülen pilositik astrositom (%21), pons gliomu (%14,7), optik gliom (%10,5), astrositom (%8,4) ve anaplastik ependimom (%8,4) olarak bulundu. Hastalar patolojik derecelendirme açısından %45,4 düşük dereceli (derece 1 ve 2) ve %54,6 yüksek dereceli (derece 3 ve 4) olacak şekilde dağılım göstermekteydi. Qaddoumi ve ark. 6212 çocukluk çağı glial hücre tümörü tanısı almış vakanın incelenmesi sonucu en çok görülen patolojik alt tipin pilositik astrositom olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca hastalar patolojik derecelendirmeye göre sınıflandırıldığında %77'sinin düşük dereceli (derece 1 ve 2) olarak sınıflandığı bulunmuştur. Hem bizim hem de Quaddoumi ve ark. (49) çalışmasında tümör patolojik alt gruplarına ayırırken ICD-O'nun 3. baskısı kullanılmıştır. Fakat Quaddoumi ve ark. (49) çalışmasına dahil olan toplam 6212 vakanın sadece 2547'sinin tümör patolojik alt sınıfları bilinmekte, 3247'sinin ise patolojik derecelendirilmesi mevcuttu. Kaatsch ve ark. benzer biçimde %14,8'lik oranla pilositik astrositomun en sık görülen tip olduğunu bulmuşlardır. Çalışmalarda farklı sınıflamaların kullanılması ve hasta kayıtlarının ayrıntılı kaydedilmemesi bu hastalık grubunda epidemiyolojik açıdan net sonuçlara varılamamasına sebep olmaktadır.

Hastaların 98'ine cerrahi işlem uygulanmıştı. 66 hastaya (%67,3) gross total rezeksiyon, 32 hastaya (%32,7) subtotal rezeksiyon yapılmıştı. Çalışmamıza ilk cerrahi işlemini başka merkezde alan hastalar da dahil edildi. Cerrahi işlemi Dokuz Eylül Üniversitesinde olan ve dış merkezde olan hastalarda genel yaşam süresi ve olaysız yaşam süresi arasında belirgin fark yoktu. Wolff ve ark. (54) 97 glioma hastasını dahil ettikleri çalışmada 21 hastada gross total, 29 hastada subtotal rezeksiyon uygulandığını, 26 hastaya biyopsi amaçlı cerrahi yapıldığını, 21 hastaya ise herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadığını bildirmişlerdir. Cerrahi tekniklerin

teknolojiye ayak uydurması ve multidispliner yaklaşımlar, tümör cerrahisinde total tümör dokusun çıkarılabildiği geniş rezeksiyonlara olanak sağlamıştır.

2 hastada (%2,0) spinal metastaz mevcuttu. Spinal metastaz tespit edilen hastaların her ikisinde anaplastik ependimom patolojik alt türüne sahipti ve patolojik derecesi 3' idi. Pfister ve ark. (50) yaptıkları derleme çalışmalarında anaplastik ependimomların daha çok intrakraniyel yerleşimli olsa da nadiren spinal kanala metastaz yapabildiğini göstermişlerdir.

Kliniğimizde tüm glial hücre tümör tanılı vakalarda 1 yıllık OS %84, 5 yıllık OS %53, 10 yıllık OS %40' idi. Yine aynı vakalarda 1 yıllık EFS %67, 5 yıllık EFS %32, 10 yıllık EFS %18' idi. Quaddoumi ve ark. (49) hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık OS'lerini %71 ve %65 olarak bulmuşlardır. Ayrıca tek değişkenli regresyon analizinin sonucuna göre OS'yi kötü yönde etkileyen prognostik faktörlerin yüksek tümör derecesi, 1 yaştan altında olmak, beyinsapı yerleşimi, sadece biyopsi amaçlı cerrahi veya hiç cerrahi uygulanmaması ve karışık veya tanımlanamayan histolojik alt tipe sahip olmak olarak belirlemişlerdir. Buna göre bizim sonuçlarımız literatür ile uyumlu olarak bulundu.

Çocukluk çağı gliomunun tedavisi hala zorludur ve bu durum özellikle kötü prognoza sahip yüksek dereceli gliomalar ve %10'un altında sağkalım oranlarına sahip beyin sapının infiltre gliomaları için geçerlidir. Konvansiyonel kemoterapi ve radyasyon tedavisine yanıt genellikle zayıftır ve gliomalı çocuklarda tedaviye bağlı morbidite önemli bir sorundur. Bu nedenle, yeni tedavi stratejilerine acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalığın tedavisinde cerrahi en önemli tedavi seçeneğidir ve hastanın yaşam süresinde en etkili tedavi yoludur. Literatürdeki en iyi sonuçlar; tam veya tama yakın rezeksiyon sonrası radyoterapi ve kemoterapi ile alan hastalarda elde edilmiştir (55). Kemoterapötik ajanların tek veya kombine kullanımlarından hiçbirisi bu yaşam süresini uzatmada henüz bir üstünlük gösterememişlerdir. Bu nedenle konvansiyonel kemoterapi seçeneklerinin yanı sıra yeni tedavi modaliteleri de denenmektedir. CCG-943 çalışması, şu ana kadar yüksek dereceli glioma olgularında yaşam süresini uzatan tek kemoterapi seçeneği olmuştur. Bu çalışma, 58 yüksek dereceli glioma olgusunun (40 glioblastoma ve 18 anaplastik astrositom) randomize edildiği ilk çalışma olup kemoterapinin etkisini araştıran bir çalışmadır. Cerrahi sonrası, bir grup sadece radyoterapi, diğer grup radyoterapi ile beraber haftalık vinkristin ve ardından 1 yıl

süreyile PCV (Prednizon, lomustin, vinkristin) kemoterapisi almıştır. Beş yıllık OS anlamlı olarak kemoterapi alan grupta üstün sonuçlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda radyoterapi ile beraber kemoterapi kullanımı, standart yüksek dereceli glioma tedavi protokolü olarak benimsenmiştir. CCG-945 (56) çalışması da, CCG-943 (57) çalışmasına benzer şekilde ama bu sefer PCV kemoterapisi yerine aynı günde çok ilacın kullanıldığı vinkristin, metilprednisolon, lomustine (CCNU), sisplatin, hidroksiurea, prokarbazin, sitarabin (ara-c), ve siklofosfamid'den oluşan ("8-in-1") kemoterapisinin kullanıldığı bir çalışma olup, 5 yıllık OS veya yaşam süresi açısından bir üstünlük sağlayamamıştır (55). 1993-1998 yılları arasında gerçekleştirilen CCG-9933 (56) çalışması, postop rest dokusu >1.5 cm olan olgularda radyoterapi öncesi kemoterapinin etkinliğini araştıran bir çalışmadır. Hastalar radyoterapi öncesinde verilen, 3 grup kemoterapi seçeneğine ayrılarak (Rejim A: ifosfamid/etoposid, Rejim B: karboplatin/etoposid, Rejim C: siklofosfamid/etoposid) randomize edilmişlerdir. Rejim C'de daha iyi cevabın olduğu, ancak hastaların %42'sinde daha kemoterapi bitmeden progresyon olduğu saptanmıştır. OS ve yaşam süresi bakımından hiçbir fark getirmemiş, ancak üç rejimden birine cevap veren olguların daha uzun yaşadıkları tespit edilmiştir. Avrupa'da da sandviç tip kemoterapi denilen hem radyoterapi öncesi, hem de radyoterapi sonrası verilen kemoterapi seçenekleri araştırılmıştır. HIT-91 çalışması, 52 yüksek dereceli glioma hastasının bir kısmına cerrahi sonrası, radyoterapi ile beraber vinkristin, ardından 8 kür vinkristin, lomustine ve sisplatin'den oluşan idame tedavisi ile cerrahi sonrası, radyoterapi öncesi 17 hafta boyunca dönüşümlü verilen ifosfamid/etoposid, yüksek doz methotrexate ve sisplatin/sitarabin tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmadır (58). Bu çalışma yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için sonlandırılmış ancak tam veya tama yakın cerrahi sonrası sandviç tip kemoterapi alan hasta grubunun daha uzun yaşadığı belirlenmiştir (5.2 yıl ve 1.3 yıl). Daha sonraki HIT-GBM-C çalışmasında, 2010'da yayınlanmış olup hem radyoterapi sırasında hem de sonrasında kemoterapiye (vinkristin, sisplatin, etoposid, ifosfamid) ilave olarak histon deasetilaz inhibitörü olan valproik asid idame tedavi olarak kullanmıştır (54). Rest dokusu olan hasta grubunda yarar sağlamadığı, tam rezeke olguların 5 yıllık yaşam süresinin yükseldiği (%63) görülmüştür. Bu nedenle tam rezeke olguların radyoterapi sırasında ve sonrasında verilen yoğun kemoterapiden yarar gördükleri sonucu çıkarılabilir. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olup

sadece kemoterapi rejimleri ve sadece radyoterapi uygulanan gruplarda OS ve EFS değerlerinin cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin beraber uygulandığı gruplara göre daha düşük olduğu görülmüştür.

Çocukluk çağı glial hücre tümörlerinde son 10 yılda yeni tedavi modaliteleri ve tıbbi imkanlara erişimin giderek artması ile prognozda olumlu sonuçlar artmaktadır. Hastalık sonrası yaşayan hasta sayısının artması, tedavi sonrası sekelleri gündeme getirmektedir. Bu grup tümörlerdeki sekellerin hemen hemen çoğu cerrahi sonrası oluşan sekellerdir. Kliniğimizde 72 (%50,3) olguda tanımlanmış sekel bulunmaktaydı. 1 hastada sisplatin ile ilişkili nefrotoksite ve ototoksite (grade 3), ayrıca karboplatin ile ilişkili periferik nöropati tespit edilmişti. 8000 Hz'in üzerindeki seslerde başlayan ve ilerleyici tipte işitme kaybı ototoksiste olarak tanımlanmıştı. CCNU almış bir hastada trombositopeni ve anemi tespit edilmişti. Başka bir hastada ise temozolomide bağlı hiperbilirubinemi gelişmişti. Çoğu nörolojik sekel cerrahi operasyona bağlı görülmekteydi. Kranial sinir felçleri, duyu motor bozuklukları, ataksi, disdiadokinezi, nistagmus, yutma disfonksiyonu, solunum disfonksiyonu dismetri, konuşma bozuklukları, epilepsi en sık izlenen cerrahi sekellerdi. 18 olguda görme ile ilgili problemler mevcuttu. En sık bakış kısıtlılıkları, görme alanı kaybı, strabismus ve nistagmus mevcuttu. Macedoni-Luksic ve ark. (59) beyin tümörü olup tedavi edilmiş 88 yaşayan olguda yaptıkları çalışmada motor-duyu bozuklukları ve kranial sinir felçlerinin en sık görülen sekeller olduğunu bildirmişlerdir. Birçok nedenden dolayı çocuklar aynı tedavi uygulansa bile aynı yan etkileri yaşamayabilecekleri de vurgulanmıştır.

Çocukluk çağı glial hücre tümörleri beyin parankiminde ortaya çıkan primer tümörlerin büyük çoğunluğunu oluşturması, hayatın erken dönemlerinde sık görülme özellikleri ve giderek artan tedavideki başarılı sonuçlarıyla son yıllarda üzerinde durulan bir konudur. Tıbbi imkanlara ulaşımın artması, bilinçlenen hekim ve aileler ile erken tanı oranları artmaktadır. Yeni tedavi rejimleri ve multimodal yaklaşımlar ile prognoz giderek düzelmektedir. Farklı tedavi rejimleri denenmesine rağmen klinik yanıtları birçok prognostik faktöre de bağlı olarak kötü bir grup olarak kalmaktadır. Bu konuda üzerine çok merkezli ve geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Tıbbi ve teknolojiye gelişmeler ile yaşayan çocuk sayısı artmış, uzun dönem

takipleri ve geç sekellerin tedavisi önem arz eden konulardır. Hayattaki olguların yaşam kalitesi yeni tedavilerle daha iyi hale gelmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Toplam 143 hasta analiz edildi. Olguların 76'sı erkek (%53,1), 67'si kız (%46,9) idi. Katılımcıların kız/erkek oranı 1/1,13 olarak hesaplandı.
2. Hastaların tanı koyulma yaşı minimum 1 ay maksimum 218 ay olacak şekilde ortalama 89,75 ay olarak bulundu. Klinik şikayetlerden tanıya kadar geçen süre ortalama 8,28 hafta (minimum/maksimum: 1/48 hafta) idi. Hastaları başvuru tarihlerine göre hesaplanan yaşlarına göre grupladığımızda; üç yaş ve altında 31 (%21,5), 0-5 yaş arasında 41 (%28,5), 5-10 yaş arasında 56 (%39,4) ve 10 yaş üzerinde 45 (%31,7) olacak şekilde dağılım göstermiştir.
3. Olguların başvuru anındaki klinik semptomlarına göre en sık rastlanan klinik bulguların sırasıyla baş ağrısı ve kusma olduğu görüldü. Hastaların 61'i (%42,4) baş ağrısı, 51'i (%35,4) kusma, 28'i ise (%19,4) nörolojik defisit şikayeti ile başvuruda bulunmuşlardır. Tanı anında belirtilen semptomlardan bir ya da birkaçını gösteren hastalar mevcuttu. Hastaların 74'ü (71,8) tanı konmadan önce, 27'si (26,2) primer tanıyla, 2'si (1,9) ise nüks sebebi ile merkezimize başvuruda bulunmuşlardır.
4. Hastaların ortalama tümör boyutu 41,82 mm (minimum/maksimum: 10mm/80mm) idi. Hastalar patolojik derecelendirilme açısından 35 (%24,8) hasta derece 1, 29 (%20,6) hasta derece 2, 50 hasta derece 3 (%35,5) ve 26 (%18,4) hasta derece 4 olacak şekilde dağılım göstermektedir. Ortalama tümör boyutu 41,82 mm, en büyük tümör 80 mm ve en küçük tümör ise 10 mm olarak bulundu.
5. Glial hücre tümörlerini yerleşim yerlerine göre kabaca beş farklı grupta değerlendirilecek olursak; beyin, beyinsapı, serebellum, ventriküller ve omurilik tümörleri olarak ayrılır. Kliniğimizde 80 beyin, 27 beyin sapı, 6 serebellum, 22 ventriküller ve 5 omurilik tümör tanılı olgu mevcuttu.

6. 3 hastada (%2,9) ilişkili sendrom olarak NF mevcuttu. Tüm hastaların tanı anında beyin BT'si mevcuttu. 74 hastanın (%71,8) tanıda beyin MRG görüntülmesi vardı. Tanı anında MRG ile değerlendirilen hastaların 23'ünde (%22,3) spinal inceleme de yapılmıştı. 9 hastanın (8,8) ise ilk 72 saat MRG görüntülenmesi mevcuttu. Operasyon sonrası 2-3. Hafta MRG görüntülenmesi olan hasta sayısı 55 (53,9) idi. Bu hastaların 41'inin (40,2) aynı zamanda operasyon sonra 2-3. hafta spinal incelemeleri de yapılmıştır. 6 hastaya (%5,8) tanı sırasında lomber ponksiyon (LP) ile örnekleme yapılmışken, 17 hastanın (%16,7) primer cerrahi sonrası LP örneklemesi mevcuttu.
7. Toplam 98 hastaya cerrahi uygulanmıştır. 66 hastaya (%67,3) gross total rezeksiyon, 32 hastaya (%32,7) ise subtotal rezeksiyon yapılmıştır. 66 hastanın (%67,3) primer cerrahisi Dokuz Eylül Üniversitesinde yapılmıştı. 32 hasta (%32,7) primer cerrahi işlemini dış merkezde yapıp tedavi devamı için tarafımıza başvurmuştu.
8. Uygulanan tedaviler cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonlarından oluşmaktaydı. 38 hastaya (%26,6) sadece cerrahi uygulanmış, 4 hasta (%2,8) sadece kemoterapi rejimleri almış, 8 hastaya (%5,6) sadece radyoterapi uygulanmış, 6 hastaya (%4,2) cerrahi ile kemoterapi rejimleri uygulanmış, 19 hasta (%13,3) cerrahi ve radyoterapi uygulanmış, 37 hasta (%25,9) cerrahi, kemoterapi rejimleri ve radyoterapi ile tedavi edilmiş, 18 hasta kemoterapi rejimleri ve radyoterapi uygulanmış, 13 hasta (%9,1) takip kararı alınmıştı.
9. 20 hastaya (%20,4) beyine sekonder cerrahi ihtiyacı olmuştu. Sekonder cerrahi yapılan hastaların 15'ine tekrardan gross total, 5'ine subtotal rezeksiyon yapıldı. Toplamda 63 hastaya (%52,9) kemoterapi rejimleri verilmişti. Cerrahi sonrası radyoterapi ile eşzamanlı 19 hastaya (%41,3) kemoterapi verilmişti. Bu gruptaki olgulara genellikle vinkristin ve temozolomid verilmişti. Ayrıca hastaların 33'üne de (%71,7) cerrahi ve radyoterapiden sonra kemoterapi rejimleri verilmişti. Hiçbir hastada metronomik tedavi kararı verilmemişti.

10. Kemoterapi rejimleri zaman içerisinde oldukça değişkenlik göstermişti. Hastalara tanı anında dünyada kabul gören tedavi protokolleri uygulanmıştı. Vinkristin, vinoralbine, prednizolon, propranolol, irinotekan, lomustin, temsorilumus, siklofosfamid, ifosfamid, sisplatin, karboplatin, etoposid, temozolamid, bevacizumab, prokarbazin ve nimatuzumab gibi oldukça heterojen kemoterapi ajanları içeren rejimleri uygulanmıştı.
11. Toplam 82 hasta (%62,6) radyoterapi almıştı. Radyoterapi alan 82 hastanın 65'i (%79,3) Dokuz Eylül Üniversitesinde, 17'si (20,7) ise dış merkezde radyoterapi tedavisini almıştı. 43 hastanın uygulanan radyoterapi dozu ile ilgili bilgileri bulunmaktaydı. Buna göre olgulara ortalama 44 gün boyunca (14-92 gün) RT verilmişti. Ortalama 55,99 (44,0-66,6 Gy) Gy ışınlama yapılmıştı.
12. Relaps, progresyon, ölüm, takipsizlik ve hastanın başka merkezde tedaviye devam etmesi olay olarak kabul edildi. 129 hastada (%92,14) tanımlanmış bir olay mevcuttu. 8 hastada (%6,2) relaps hastalık gelişmişti. 31 hastada (%24,0) hastalık progresyonu saptandı. 6 hasta (%4,65) ise tedavisini başka merkezlerde devam ettirdi. 19 hasta (%14,73) tarafımıza başvurusundan sonra bilgi vermeden izlemimizden çıkmıştı. Hasta ve hasta yakınlarından sistemdeki bilgilerinden telefon ile ulaşılmaya çalışılarak pediatrik dönem sonrasındaki son durumları hakkında bilgi alındı. Toplam 140 hastanın son durumu ile ilgili bilgiye ulaşıldı. 75 hasta (%53,57) yaşamaktaydı. 65 hasta (%46,43) ölmüştü. Tüm ölen hastaların 26'si (%40) progresyon sebebiyle, 6 hasta (%9,23) relaps hastalık sebebiyle, 33 hasta da (%55,77) diğer sebeplerden ölmüştü.
13. Uygulanan tedavilere bağlı birtakım nörolojik ve endokrin sekeller gelişmişti. 72 (%50,3) olguda tanımlanmış sekel bulunmaktaydı. 1 hastada sisplatin ile ilişkili nefrotoksite ve ototoksite (grade 3), ayrıca karboplatin ile ilişkili periferik nöropati tespit edilmişti. 8000 Hz'in üzerindeki seslerde başlayan ve ilerleyici tipte işitme kaybı ototoksisite olarak tanımlanmıştı.

CCNU almış bir hastada trombositopeni ve anemi tespit edilmişti. Başka bir hastada ise temozolomide bağlı hiperbilirubinemi gelişmişti. Çoğu nörolojik sekel cerrahi operasyona bağlı görülmekteydi. Kranial sinir felçleri, duyu motor bozuklukları, ataksi, disdiadokokinezi, nistagmus, yutma disfonksiyonu, solunum disfonksiyonu, dismetri, konuşma bozuklukları, epilepsi en sık izlenen cerrahi sekellerdi. 18 olguda görme ile ilgili problemler mevcuttu. En sık bakış kısıtlılıkları, görme alanı kaybı, strabismus ve nistagmus mevcuttu.

14. Kliniğimize başvuran 143 olgunun ulaşılabilen ve son durumları öğrenilemeyen 3 hasta genel yaşam hızı (OS) ve olaysız yaşam hızı (EFS) hesaplanırken çalışma dışı bırakıldı. Ortanca izlem süresi 25 aydı (minimum/maksimum: 1/362 ay). Tüm glial hücre tümör tanılı vakalarda 1 yıllık OS %84, 5 yıllık OS %53, 10 yıllık OS %40' idi. Yine aynı vakalarda 1 yıllık EFS %67, 5 yıllık EFS %32, 10 yıllık EFS %18' idi.
15. Glial hücre tümörü tanılı hastalar patolojik derecelerine göre düşük ve yüksek dereceli olarak sınıflandırıldı. Düşük dereceli 64 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri sırasıyla %95, %80 ve %73' idi. Yüksek dereceli olarak sınıflanan izlenen 76 hastanın 1,5 ve 10 yıllık OS değerleri %75, %49 ve %41' idi. Düşük dereceli izlenen hastaların 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %89, %56 ve %42' idi. Yüksek dereceli izlenen hastaların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %51, %29 ve %19' idi. İki grup arasında OS ve EFS değerleri anlamlı derecede farklıydı ($p<0.001$).
16. Cinsiyete göre hastalar değerlendirildiğinde 76 erkek olgunun 1, 5 ve 10 yıllık OS sırasıyla %83, %61 ve %58' idi. 64 kız olgunun 1,5 ve 10 yıllık OS değerleri %86, %63 ve %52' idi. Erkek olguların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %57, %40 ve %31' idi. Kız olguların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %75, %40 ve %30' idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu.
17. Sadece cerrahi uygulanmış 36 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %89, %86 ve %82' idi. Sadece kemoterapi rejimleri uygulanmış 4 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri aynıydı ve %75' idi. Cerrahi uygulanmış ve

kemoterapi rejimi almış 6 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %83, %50 ve %25 idi. Radyoterapi ve kemoterapi rejimleri almış 18 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %72, %44 ve %44 idi. Cerrahi uygulanmış ve radyoterapi almış 19 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %90, %68 ve %63 idi. Sadece radyoterapi uygulanmış 8 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %63, %63 ve %50 idi. Cerrahi uygulanmış, kemoterapi rejimi ve radyoterapi almış 37 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %92, %45 ve %34 idi. Takip kararı alınmış 13 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri aynı ve %64 idi.

18. Sadece cerrahi uygulanmış 36 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %78, %61 ve %53 idi. Sadece kemoterapi rejimleri uygulanmış 4 hastanın 1 yıllık EFS değeri %75, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri aynıydı ve %50 idi. Cerrahi uygulanmış ve kemoterapi rejimi almış 6 hastanın 1 yıllık EFS değeri %50 idi. Beş ve 10 yıllık EFS değerleri hasta sayısının yeterli olmaması sebebiyle hesaplanamadı. Radyoterapi ve kemoterapi rejimleri almış 18 hastanın 1 yıllık EFS değeri %28, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri aynıydı ve %6 idi. Cerrahi uygulanmış ve radyoterapi almış 19 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %90, %42 ve %25 idi. Sadece radyoterapi uygulanmış 8 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri aynı ve %38 idi. Cerrahi uygulanmış, kemoterapi rejimi ve radyoterapi almış 37 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %70, %35 ve %18 idi. Takip kararı alınmış 13 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri aynı ve %64 idi.

19. Primer cerrahi olmuş 98 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %90, %64 ve %55 idi. Primer cerrahi olmayan 31 vakanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %71, %55 ve %51 idi. Primer cerrahi olmuş 98 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %77, %44 ve %31 idi. Primer cerrahi olmayan 31 vakanın 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %52, %22 ve %18 idi. İki grubun OS ve EFS değerleri arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,007$).

20. Sonuçlarımız uygulanan primer cerrahinin OS ve EFS değerlerinde artış sağladığını göstermektedir. Bu bakımdan çalışmamızın sonuçları literatür ile karşılaştırıldığında benzer bulundu.



7. KAYNAKÇA

1. Hecker E. Definitions and terminology in cancer (tumour) etiology. An analysis aiming at proposals for a current internationally standardized terminology. Bulletin of the World Health Organization. 1976;54(1):1-10.
2. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer treatment reviews. 2010;36(4):277-85.
3. Gold E, Gordis L, Tonascia J, Szklo M. Risk factors for brain tumors in children. American journal of epidemiology. 1979;109(3):309-19.
4. Miller RW, L Young Jr J, Novakovic B. Childhood cancer. Cancer. 1995;75(S1):395-405.
5. Kramárová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. International journal of cancer. 1996;68(6):759-65.
6. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International classification of childhood cancer. Cancer. 2005;103(7):1457-67.
7. Frühwald MC, Rutkowski S. Tumors of the central nervous system in children and adolescents. Deutsches Arzteblatt international. 2011;108(22):390-7.
8. Wilne S, Collier J, Walker D, Grundy R, Kennedy C, Punt J. The presentation of childhood brain tumors: A meta-analysis 2005. 335- p.
9. Fangusaro J, Bandopadhyay P. Advances in the classification and treatment of pediatric brain tumors. Current opinion in pediatrics. 2021;33(1):26-32.
10. Komori T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. Neurologia medico-chirurgica. 2017;57(7):301-11.
11. Subramanian S, Ahmad T. Childhood Brain Tumors. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
12. Weller M, Wick W, Aldape K, Brada M, Berger M, Pfister SM, et al. Glioma. Nature reviews Disease primers. 2015;1:15017.
13. 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.
14. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. 2020;30(4):844-56.
15. Nikiforova MN, Hamilton RL. Molecular diagnostics of gliomas. Archives of pathology & laboratory medicine. 2011;135(5):558-68.
16. Rodriguez FJ, Lim KS, Bowers D, Eberhart CG. Pathological and molecular advances in pediatric low-grade astrocytoma. Annual review of pathology. 2013;8:361-79.

17. Hawkins C, Walker E, Mohamed N, Zhang C, Jacob K, Shirinian M, et al. BRAF-KIAA1549 fusion predicts better clinical outcome in pediatric low-grade astrocytoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(14):4790-8.
18. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, Herold-Mende C, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta neuropathologica*. 2011;121(3):397-405.
19. Preuss M, Werner P, Barthel H, Nestler U, Christiansen H, Hirsch FW, et al. Integrated PET/MRI for planning navigated biopsies in pediatric brain tumors. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2014;30(8):1399-403.
20. Terashima K, Chow K, Jones J, Ahern C, Jo E, Ellezam B, et al. Long-term outcome of centrally located low-grade glioma in children. *Cancer*. 2013;119(14):2630-8.
21. Nageswara Rao AA, Packer RJ. Advances in the management of low-grade gliomas. *Current oncology reports*. 2014;16(8):398.
22. Merchant TE. Clinical controversies: proton therapy for pediatric tumors. *Seminars in radiation oncology*. 2013;23(2):97-108.
23. Packer RJ, Ater J, Allen J, Phillips P, Geyer R, Nicholson HS, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery*. 1997;86(5):747-54.
24. Hütt-Cabezas M, Karajannis MA, Zagzag D, Shah S, Horkayne-Szakaly I, Rushing EJ, et al. Activation of mTORC1/mTORC2 signaling in pediatric low-grade glioma and pilocytic astrocytoma reveals mTOR as a therapeutic target. *Neuro-oncology*. 2013;15(12):1604-14.
25. Krueger DA, Care MM, Agricola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology*. 2013;80(6):574-80.
26. Walker DA, Liu J, Kieran M, Jabado N, Picton S, Packer R, et al. A multi-disciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neuro-oncology*. 2013;15(4):462-8.
27. Avery RA, Hwang EI, Ishikawa H, Acosta MT, Hutcheson KA, Santos D, et al. Handheld optical coherence tomography during sedation in young children with optic pathway gliomas. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(3):265-71.
28. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, Ullrich NJ, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro-oncology*. 2012;14(6):790-7.

29. Hwang EI, Jakacki RI, Fisher MJ, Kilburn LB, Horn M, Vezina G, et al. Long-term efficacy and toxicity of bevacizumab-based therapy in children with recurrent low-grade gliomas. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(5):776-82.
30. Avery RA, Hwang EI, Jakacki RI, Packer RJ. Marked recovery of vision in children with optic pathway gliomas treated with bevacizumab. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(1):111-4.
31. Epstein FJ, Farmer JP. Brain-stem glioma growth patterns. *Journal of neurosurgery*. 1993;78(3):408-12.
32. Buczkowicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, Pajovic S, Letourneau L, Dzamba M, et al. Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nature genetics*. 2014;46(5):451-6.
33. Fontebasso AM, Papillon-Cavanagh S, Schwartzentruber J, Nikbakht H, Gerges N, Fiset PO, et al. Recurrent somatic mutations in ACVR1 in pediatric midline high-grade astrocytoma. 2014;46(5):462-6.
34. Taylor KR, Mackay A, Truffaux N, Butterfield Y, Morozova O, Philippe C, et al. Recurrent activating ACVR1 mutations in diffuse intrinsic pontine glioma. *Nature genetics*. 2014;46(5):457-61.
35. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, Rankin SL, Ju B, Li Y, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nature genetics*. 2014;46(5):444-50.
36. Zadeh G, Aldape K. ACVR1 mutations and the genomic landscape of pediatric diffuse glioma. *Nature genetics*. 2014;46(5):421-2.
37. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu X, Jones D, Pfaff E, Jacob K, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodeling genes in pediatric glioblastoma. *Nature*. 2012;482:226-31.
38. Dasgupta T, Haas-Kogan DA. The combination of novel targeted molecular agents and radiation in the treatment of pediatric gliomas. *Frontiers in oncology*. 2013;3:110.
39. Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, Brant C, Li H, Yates AJ, et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. *Journal of neurosurgery*. 1998;89(1):52-9.
40. Hummel TR, Chow LM, Fouladi M, Franz D. Pharmacotherapeutic management of pediatric gliomas : current and upcoming strategies. *Paediatric drugs*. 2013;15(1):29-42.
41. Friedman GK, Raborn J, Kelly VM, Cassady KA, Markert JM, Gillespie GY. Pediatric glioma stem cells: biologic strategies for oncolytic HSV virotherapy. *Frontiers in oncology*. 2013;3:28.
42. Raghunathan A, Wani K, Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Fouladi M, Gilbertson R, et al. Histological predictors of outcome in ependymoma are dependent

on anatomic site within the central nervous system. *Brain pathology* (Zurich, Switzerland). 2013;23(5):584-94.

43. Wani K, Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Raghunathan A, Ellison D, Gilbertson R, et al. A prognostic gene expression signature in infratentorial ependymoma. *Acta neuropathologica*. 2012;123(5):727-38.

44. Mack SC, Witt H, Piro RM, Gu L, Zuyderduyn S, Stütz AM, et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature*. 2014;506(7489):445-50.

45. Cage TA, Clark AJ, Aranda D, Gupta N, Sun PP, Parsa AT, et al. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2013;11(6):673-81.

46. Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ, Kun LE, Williams T, Li C, et al. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(15):3156-62.

47. Wells EM, Packer RJ. Pediatric brain tumors. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2015;21(2 Neuro-oncology):373-96.

48. Cecen E, Gunes D, Mutafoğlu K, Sarıalioglu F, Olgun N. The time to diagnosis in childhood lymphomas and other solid tumors. *Pediatric blood & cancer*. 2011;57(3):392-7.

49. Qaddoumi I, Sultan I, Gajjar A. Outcome and prognostic features in pediatric gliomas: a review of 6212 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2009;115(24):5761-70.

50. Pfister S, Witt O. Pediatric gliomas. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2009;171:67-81.

51. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, Ostrom QT, Langer CE, Turner MC, et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2014;23(12):2716-36.

52. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *The lancet oncology*. 2007;8(8):685-95.

53. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2007;8(8):685-95.

54. Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. *Cancer*. 2010;116(3):705-12.

55. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, Wisoff JH, Milstein JM, Geyer JR, et al. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. Childrens Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(1):112-23.
56. Hyder DJ, Sung L, Pollack IF, Gilles FH, Yates AJ, Davis RL, et al. Anaplastic mixed gliomas and anaplastic oligodendroglioma in children: results from the CCG 945 experience. *Journal of neuro-oncology*. 2007;83(1):1-8.
57. Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA, et al. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. *Journal of neuro-oncology*. 1989;7(2):165-77.
58. Wolff JE, Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Urban C, Graf N, et al. Preradiation chemotherapy for pediatric patients with high-grade glioma. *Cancer*. 2002;94(1):264-71.
59. Macedoni-Luksic M, Jereb B, Todorovski L. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: impairments, disability, and handicap. *Pediatric hematology and oncology*. 2003;20(2):89-101.

8. EKLER

EK 1. Hasta Değerlendirme Formu

EK 2. Etik Kurul Onayı

EK 3. Bilgilendirilmiş Onam Formu Örneği

EK 4. Özgeçmiş



EK 1. Hasta Değerlendirme Formu

Çocukluk Çağı SSS Glial Tümörleri

Veri Toplama Formu-modifiye edilmiştir

0-18 yaş arası çocukluk çağı santral sinir sistemi glial tümörü tanısı alan hastaların dosyaları incelenerek, retrospektif olarak verilerin her hasta için bu formda toplanması amaçlanmıştır.

1. POM no:
2. Protokol no:
3. Hasta rumuzu:
4. Cinsiyeti:
 - ☐ 1 Erkek
 - ☐ 2 Kadın
5. Doğum tarihi:
6. Merkezimize başvuru tarihi:
7. Başvuru yakınması:
8. Başvuruda Var/Yok

Baş ağrısı Kusma Baş dönmesi Ataksi Görme bozukluğu

Kişilik değişikliği KİBAS Hidrosefali Nörolojik defisit Şant Nöbet

Hormonal bozukluk

9. Tanı yaşı (ay):
10. Başvurudan tanıya dek geçen süre (ay):
11. Tümör yeri açık:
12. Tümör boyutu (mm):
13. Tanı tarihi:
14. Tanı patolojik alt tipi:
15. Patolojik Derece:
 - ☐ 1. Grade 1
 - ☐ 2. Grade 2
 - ☐ 3. Grade 3
 - ☐ 4. Grade 4
 - ☐ 5. Belirtilmeyen

16.İlişkili sendrom:

- ☐ NF
- ☐ Li Fraumeni
- ☐ Diğer

17.Hasta başvuru

- ☐ 1 .tanı konmadan başvuru
- ☐ 2 .primer tanı ile başvuru
- ☐ 3. nüks ile başvuru

18.Tanı BT

- ☐ Var
- ☐ Yok

19.Tanı MR

- ☐ Var
- ☐ Yok

20.Tanı spinal MR

- ☐ Var
- ☐ Yok

21.Tanı LP

- ☐ Var
- ☐ Yok

22.Cerrahi sonrası ilk 72 saatte beyin MR

- ☐ Var
- ☐ Yok

23.Cerrahi sonrası 2-3 hafta sonra beyin MR

- ☐ Var
- ☐ Yok

24.Cerrahi sonrası spinal MR

- ☐ Var
- ☐ Yok

25.Cerrahi sonrası LP

- ☐ Var
- ☐ Yok

26.Spinal metastaz

- ☐ Var
- ☐ Yok

27.Spinal metastaz tipi

- ☐ Mikroskopik
- ☐ Makroskopik

28.Uzak metastaz durumu:

☐ Var

☐ Yok

29.Uzak metastaz varsa yeri:

30.Biyolojik belirteç

☐ Var

☐ Yok

31.Tanı yöntemi

☐ Klinik + radyoloji

☐ Biyopsi

☐ Cerrahi

32.Primer cerrahi

☐ Var

☐ Yok

33.Cerrahi tipi

☐ Gros total rezeksiyon

☐ Subtotal rezeksiyon

34.Cerrahi merkez

☐ DEÜ

☐ Diğer

35.Tedaviye başlama yeri

☐ 1.DEÜ

☐ 2.Diğer

36.Tedavinin devam edildiği yer:

☐ 1.DEÜ

☐ 2.Diğer merkezler

37.Uygulanan tedavi

☐ Cerrahi

☐ KT

☐ Cerrahi+KT

☐ KT+RT

☐ Cerrahi+RT

☐ RT

☐ Cerrahi+KT+RT

38.Kemoterapi

☐ Var

☐ Yok

39.Kemoterapi protokolü:

40.Kemoterapi açık:

41.Cerrahi öncesi KT

☐ Yok

☐ Var

Kemoterapi protokolü:

Kemoterapi açık:

Kür sayısı:

42.Cerrahi sonrası KT

☐ Yok

☐ Var

Kemoterapi protokolü:

Kemoterapi açık:

Kür sayısı:

Cerrahi sonrası ve KT başlanması arasındaki süre (gün):

43.Cerrahi sonrası RT ile eş zamanlı KT

☐ Yok

☐ Var

Kemoterapi protokolü:

Kemoterapi açık:

Kür sayısı:

44.Cerrahi ve postop RT sonrası KT

☐ Yok

☐ Var

Kemoterapi protokolü:

Kemoterapi açık:

Kür sayısı:

45. Antikanser tedavi başlangıç zamanı

(Kemoterapi, radyoterapi veya cerrahiden birinin ilk uygulandığı tarih):

46. Antikanser tedavi bitiş zamanı:

47. Metronomik tedavi:

☐ Yok

☐ Var

48. Metronomik tedavi açık:

49. RT

Var 0

yok 1

50. RT Kurumu

DEÜ 0

DEÜ dışı 1

51. Cerrahi-RT arası süre (gün)

52. RT başlangıç tarihi

53. RT bitiş tarihi

54. RT toplam süresi (hafta sonları dahil)(başlangıcı ile bitiş arası)(gün)

55. RT toplam dozu tüm beyin (Gy)

56. Beyine sekonder cerrahi:

☐ Var

☐ Yok

57. Beyine sekonder cerrahi tipi:

☐ Gros total rezeksiyon

☐ Subtotal rezeksiyon

58. Steroid kullanımı:

☐ Var

☐ Yok

59.Antiepileptik kullanımı:

☐ Var

☐ Yok

60.Kullanılan antiepileptik:

61.Nörolojik disfonksiyon son:

☐ Var

☐ Yok

☐ Bilinmiyor

62.Endokrin disfonksiyon son:

☐ Var

☐ Yok

☐ Bilinmiyor

63.Tedavi komplikasyonu açık:

64.Olay:

☐ Var

☐ Yok

65.Olay ne:

☐ Relaps

☐ Progresyon

☐ Refrakter

☐ Ölüm

☐ Lost

☐ Başka merkeze gitti

66.Olay tarihi:

67.Olay süre (ay):

68.Yineleme:

☐ Var

☐ Yok

69.Yineleme tarihi:

70.Yineleme süre (ay)(HSK):

71.Ölüm nedeni açık:

72.Son izlem tarihi:

73.İzlem süre (ay) (GSK):

74.Son durum (GSK):

☐ Yaşıyor

☐ Ex

☐ Kayıp

75.Son durum:

☐ Ölü

☐ Yaşıyor

76.Sekel:

☐ Yok

☐ Var

77.Sekel ne:

78.Diğer:



Ek 2. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

Sayın Prof.Dr.Dilek İNCE

Araştırmamıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
ACIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAXS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43
	goncek@den.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	EXSYA NO:	6346-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Merkezimizde Tedavi Edilen Santral Sinir Sistemi Glial Hücre Tümörün Klinik Özelliklerinin ve Tedavilerinin Değerlendirmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Dilek İNCE Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D Çocuk Onkoloji B.D
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ		Karar No:2021/17-29	Tarih:02.06.2021		
Prof.Dr.Dilek INCE'nin sorumlusu olduğu "Merkezimizde Tedavi Edilen Santral Sinir Sistemi Glial Hücre Tümörün Klinik Özelliklerinin ve Tedavilerinin Değerlendirmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ					
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒	

Ek 3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

Araştırmanın Adı: Merkezimizde tedavi edilen santral sinir sistemi glial hücre tümörün klinik özelliklerinin ve tedavilerinin değerlendirilmesi

Araştırmanın Amacı: Çalışmanın birinci amacı merkezimizde takip ve tedavi edilen çocukluk çağı santral sinir sistemi glial hücre tümörü tanılı hastaların demografik verilerinin, tanı yaşı ve tarihlerinin, tümör alt tiplerinin ve aldıkları tedavilerin, yaşam sürelerinin, varsa tedavi veya hastalığa bağlı komplikasyon ve sekellerin değerlendirilmesidir. Çalışmanın ikinci amacı sağkalım analizleri yapılarak; tümör alt tipleri, aldıkları tedaviler ile ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi, sonuçların literatür ile uyumlu olup olmadığının değerlendirilmesidir. Çalışmanın üçüncü amacı merkezimizin olaysız/hastalıksız sağkalım hızlarının diğer merkezler ile karşılaştırılmasıdır.

Gliomalar, çocuklarda en sık görülen SSS tümörleridir ve son derece geniş bir klinik yelpazesi gösterirler. Pediatrik gliomaların çoğu, SSS tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması ile derece I veya II olarak sınıflandırılan benign, yavaş büyüyen lezyonlar olarak görülür. Bu pediatrik düşük dereceli gliomlar (DDG'ler), yetişkinlerde ortaya çıkan IDH-mutant DDG'lerden temel olarak farklıdır, çünkü nadiren malign transformasyona uğrarlar ve mevcut tedavi stratejileri altında mükemmel bir genel sağkalım gösterirler.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı tarafından 1987-2021 tarihleri arasında takip ve tedavi edilmiş, 0-18 yaş arası çocukluk çağı santral sinir sistemi glial hücre tümör tanılı hastaların onkolojik tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirilecektir. Hastanın tanı yaşı, cinsiyeti, demografik özellikleri, tanısı, tümör alt tipi, Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre derecesi, histolojik özellikleri, yeri, metastaz durumu, başvuru klinik ve fizik inceleme bulguları, semptomlar ve tanı arasındaki süreç, uygulanan tedaviler, tedaviye bağlı varsa yan etkiler, son izlem tarihleri, ölüm varsa nedenleri, yaşam süreleri dosya kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirilecektir.

Bu araştırmaya katılmak size hiçbir zarar vermeyecek, maddi ve manevi yük getirmeyecektir. Ayrıca, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) gibi kamusal ya da özel

sigorta şirketinizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Araştırmada kullanılmak üzere alınan bilgiler ve elde edilen veriler saklı tutulacak ve etik kurul komitesine açık olacaktır. Veriler herhangi bir yayın, rapor veya sunumda kullanılacağında isminiz gizli tutulacaktır.

Bu araştırmaya katılmama veya katılsanız bile çalışmayı bırakma hakkınız vardır. Ayrıca araştırmacı da katılımcıyı çalışma dışı bırakma hakkına sahiptir.

Araştırma hakkında öğrenmek istediklerinizi aşağıdaki iletişim bilgilerini kullanarak edinebilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik çalışmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı Soyadı:

Tarih:

Telefon Numarası:

Adresi:

İmza:

Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı Soyadı: Asiye Tuba Özdoğan

Tarih:

Telefon Numarası:

İmza:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı Soyadı:

Tarih:

Telefon Numarası:

İmza:

İletişim Bilgileri:

Prof. Dr. Dilek İNCE

Tel: (

Adres: DEÜTF Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İnciraltı/ İZMİR

EK 4. Özgeçmiş

TC Kimlik No/ Pasaport No:	
Doğum yılı:	1992
Yazışma Adresi:	DEÜTF Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, İnciraltı/İZMİR
Telefon:	
e-posta:	ozdogarbatuhan@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	TIP FAKÜLTESİ	TIP FAKÜLTESİ	Lisans	2016

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Araştırma Görevlisi	2017

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı	

		Tamamlanan	Devam Eden
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyeli vb.)			

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

--

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

--

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarına yer alan makaleler

--

Diğer yayınlar

Özdoğan MB, Adıgüzel Dunder H, Türkuçar S, Açarı C, Makay B, Ünsal ŞE, "ŞİDDETLİ YUTMA VE KONUŞMA GÜÇLÜĞÜNÜN EŞLİK ETTİĞİ İNFLAMATUVAR MİYOZİTLİ ZOR OLGU SUNUMU", 21. Dokuz Eylül Pediatri Günleri Kongresi, Balçova, Şubat 2020, poster bildiri, Hakemli organizasyon D.İnce, M.Erdem, D.Kızmazoğlu, F.C.Sarıoğlu, M.B.Özdoğan, B.Baysal, K.Mutafoğlu, A.S.Hız, H.Güleryüz H, N.Olgun, "Could the Unidentified Bright Objects in Children be Accepted as an Additional Diagnostic Criterion for Neurofibromatosis Type-1?", "Pediatric blood and cancer, 65/S2/653-654/2018", 50th congress of the international society of paediatric oncology

(SIOP), Japonya, Kasım 2018, poster bildirisi,
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.27455,653-654>, Uluslararası
Hakemli organizasyon

