

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

**MERKEZİMİZDE TEDAVİ EDİLEN SANTRAL
SİNİR SİSTEMİ
EMBRİYONEL TÜMÖRLERİ VE PROGNOSTİK
ÖZELLİKLERİ**

DR. ALİ ÖKSEL

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2019

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

**MERKEZİMİZDE TEDAVİ EDİLEN SANTRAL
SİNİR SİSTEMİ
EMBRİYONEL TÜMÖRLERİ VE PROGNOSTİK
ÖZELLİKLERİ**

DR. ALİ ÖKSEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. H. NUR OLGUN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen, hekimlik adına çok şey öğrendiğim ve örnek aldığım değerli tez danışman hocam Çocuk Onkoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. H. Nur Olgun'a;

Tez çalışmalarım sırasında ve tüm eğitim sürecimde desteğini yanımda hissettiğim, kapısı her zaman bize açık olan değerli hocam Prof. Dr. Dilek İnce'ye;

Hem öğrencilik hem de asistanlık süresince mesleki bilgi ve tecrübesinden faydalandığımız değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Duman'a;

Tezimde emeği geçen ve destekleyen sevgili Uzm. Dr. Deniz Kızmazoğlu'na;

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

Her zaman yanımda bulunan ve desteğini ne olursa olsun benden esirgemeyen biricik eşim Dr. Betül Öksel'e;

Ayrıca bana her zaman destek olan annem, babam ve kardeşime;

Teşekkür ederim

Dr. Ali Öksel

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET	1
ABSTRACT	4
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1 ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİ.....	9
2.1.1.ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE İNSİDANS	9
2.1.2 ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE YAŞAM HIZI	11
2.1.3 ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİ RİSK FAKTÖRLERİ.....	11
2.2 ÇOCUKLUK ÇAĞI SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ.....	12
2.2.1 EPİDEMİYOLOJİ.....	12
2.2.2 PATOGENEZ	13
2.2.3 ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	14
2.2.4 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI	17
2.2.5 KLİNİK	21
2.2.6 HİSTOPATOLOJİ	23
2.2.7 TANI	23
2.2.8 TEDAVİ.....	26
2.3 ÇOCUKLUK ÇAĞI SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYONEL TÜMÖRLERİ	27
2.3.1 MEDULLOBLASTOMA	29
2.3.1.1 EPİDEMİYOLOJİ:	29
2.3.1.2 KLİNİK VE TANI.....	30
2.3.1.3 HİSTOPATOLOJİ:	32
2.3.1.3.1 HİSTOLOJİK SINIFLANDIRILMASI:	33
2.3.1.3.2 MEDULLOBLASTOM MOLEKÜLER SINIFLAMASI	34
2.3.1.4 İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER BELİRTEÇLER	37
2.3.1.5 EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI.....	38
2.3.1.6 TEDAVİ:.....	41
2.3.1.7 PROGNOZ.....	44

2.3.2 MEDULLOBLASTOMA DIŞI DİĞER EMBRİYONEL TÖMÖRLER	45
2.3.2.1 EPİDEMİYOLOJİ	45
2.3.2.2 KLİNİK VE TANI	46
2.3.2.3 HİSTOPATOLOJİ	46
2.3.2.3.1 MULTİLAYER ROZETLİ EMBRİYONEL TÖMÖRLER:	46
2.3.2.3.2 ATİPİK TERATOİD RABDOİD TÖMÖRLER:	47
2.3.2.3.3 SSS NÖROBLASTOMU	47
2.3.2.3.4 MEDULLOEPİTELYOMA	48
2.3.2.4 TEDAVİ	48
2.3.2.5 PROGNOZ	49
3. HASTALAR VE YÖNTEMLER	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR	69
7. KAYNAKÇA	72
EKLER	77
Ek 1: Etik Kurul Onayı -1	77
Ek 1: Etik Kurul Onayı -2	78
Ek 2: Veri Kayıt Formu Örneği	79

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflandırması

Tablo 2: WHO 2016 SSS Tümörleri Sınıflaması

Tablo 3: WHO 2016 SSS Tümörlerinin Derecelendirilmesi

Tablo 4: WHO 2016 Embriyonel Tümör Sınıflaması

Tablo 5: Eşlik Eden Herediter Sendromlar

Tablo 6: Modifiye Chang Evreleme Sınıflaması

Tablo 7: POG Medulloblastom Risk Grupları

Tablo 8: Moleküler Subtipler

Tablo 9: Demografik Veriler

Tablo 10: Semptom ve belirtiler

Tablo 11: Epidemiyolojik ve klinik özellikler

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Posterior Fossada 3x3cm kitle

Şekil 2: Posterior Fossa Yerleşimli, Yaygın İnvazyon Yapmış Kitle

Şekil 3: WNT Yolağı Aktivasyonu Ve Etkileri

Şekil 4: SHH Yolağı Aktivasyonu Ve Etkileri

Şekil 5: SSS Embriyonel tümörlerinde OS ve EFS

Şekil 6: Medulloblastoma ve medulloblastoma dışı SSS embriyonel tümörlerinde OS ve EFS

Şekil 7: Standart ve yüksek riskteki olguların OS ve EFS

Şekil 8: Kız ve erkek olguların OS ve EFS

Şekil 9: RT alan ve RT alamayan olguların OS ve EFS

Şekil 10: Spinal metastaz bulunan ve bulunmayan olguların OS ve EFS

SİMGELER VE KISALTMALAR

SSS: Santral Sinir Sistemi

TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

TPHD: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

WHO: World Health Organization

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

IARC: International Agency for Research on Cancer

SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

MB: Medulloblastoma

PNET: Primitif Nöroektodermal Tümör

ATRT: atipik teratoid rabdoid tümör

ETMR: Embryonal Tumor With Multilayered Rosettes

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

LP: Lomber Ponksiyon

KİBAS: Kafa İçi Basınç Artış Sendromu

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR SPECT: Manyetik Rezonans Spektroskopi

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

VP: Ventriküloperitoneal

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

CSI: Kraniyospinal Işınlama

WNT: Wingless Integrated

SHH: Sonic Hedgehog

POG: Pediatric Oncology Group

CCG: Children's Cancer Group

SIOP: The International Society of Paediatric Oncology

HIT: Hirntumoren

VCR: Vinkristin

CCNU: Lomustin

VBL: Vinblastin

MTX: Metotreksat

ARA-C: Sitarabin

EFS: Event Free Survival

OS: Overall Survival

ÖZET

MERKEZİMİZDE TEDAVİ EDİLEN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYONEL TÜMÖRLERİ VE PROGNOSTİK ÖZELLİKLERİ

Dr. Ali Öksel

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Amaç: Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi bölümüne 1987-2018 yıllarında başvuran çocukluk çağı santral sinir sistemi embriyonel tümörü tanısı almış hastalarda; demografik ve klinik özelliklerini ortaya koymak, ilk başvuru yakınmaları ve tanıya kadar geçen süreyi incelemek, tümör özelliklerini değerlendirmek, uygulanan tedavileri ve tedavilerin sonuçlarını genel yaşam ve olaysız yaşam hızları ile incelemek, geç yan etki ve sekelleri belirlemek amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: 1987-2018 yıllarında santral sinir sistemi embriyonel tümör tanılı hastaların dosyaları geriye dönük değerlendirildi. Toplam 77 hastanın dosyasına ulaşıldı. Hastaların klinik karakteristik özellikleri, uygulanan multimodal tedavi rejimleri, tedaviye bağlı yan etki ve sekeller değerlendirildi. 6 hasta bilgimiz dışında gözlemimizden ayrılmıştı. Genel yaşam hızı (OS) ve olaysız yaşam hızı (EFS) hesaplanırken bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların genel yaşam hızı son izlem tarihinden tanı tarihi çıkarılarak, olaysız yaşam hızı ilk olay tarihinden tanı tarihi çıkarılarak elde edildi. Tüm olgularda kanser tanısı histopatolojik olarak gösterildi. Hastaların başvuru şikayetleri incelendi. Başvurudan tanıya kadar geçen süre değerlendirildi. Tanı anındaki klinik durumları değerlendirildi. Uygulanan tedavi rejimleri ve bu rejimlere alınan yanıtlar OS ve EFS ile değerlendirildi. Tümör alt gruplarına göre hastalar gruplandırıldı. POG risk skoruna göre hastalar karşılaştırıldı. Yaşayan olgulardaki nörolojik ve endokrin sekeller incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda 77 olgu değerlendirildi. Olguların 44'ü erkek, 33'ü kız idi. . Kız erkek oranı 1,33/1 idi. En sık rastlanan klinik bulgular kusma ve baş ağrısıydı. 50 hastada (%64,9) başvuruda kusma, 36'sında (%46,8) baş ağrısı, 26'sında (%33,8) ataksi, 17'sinde (%22) kraniyal sinir felçleri, 10'unda (%13) nöbet, 3'ünde (%3,9) kişilik değişiklikleri, 2'sinde (%2,6) baş dönmesi mevcuttu Klinik şikayetlerden tanıya kadar geçen süre ortalama 1

ay (2 hafta-2 ay) idi. Üç yaş ve altında 16 (%20,7), 0-5 yaş arasında 31 (%40,2), 5-10 yaş arasında 31 (%40,2) ve 10 yaş üzerinde 15 (%19,6) hasta mevcuttu. Bütün olguların histopatolojik tanısı vardı. Medulloblastoma tanısı alan 65 hasta (%84,4), PNET/SSS nöroblastomu tanısı alan 10 hasta (%13), atipik rabdoid teratoid tümör tanısı alan 2 hasta (%2,6) vardı. Tüm hastalar patolojik olarak grade 4 grupta incelenmekteydi. Ortalama tümör boyutu 42mm (10-80mm)'idi. Tümör boyutu 3 cm'den küçük 15 (%19,4), 3 cm'den büyük 62 (%80,6) hasta mevcuttu. Medulloblastoma vakalarının (n:60) 20'si (%33,3) standart riskte, 40'ı (%66,6) yüksek riskte değerlendirilmişti. Hastalar cerrahi, KT ve RT rejimlerinden oluşan tedavi protokolleri ile tedavi edilmekteydi. Tümör cerrahisi %84 gross total, %16 subtotal eksizyonla yapılmıştı. Hastaların %75,3'sine kraniyospinal radyoterapi (RT), %57,1'sine kemoterapi (KT) uygulanmıştı. Yıllar içinde farklı KT rejimleri uygulanmış olup daha çok platin grubu, alkilleyici ajanlar ve etoposid bazlı kombinasyonları içermekteydi. Ortalama izlem süresi 81 aydı (1-326 ay). Tüm SSS embriyonel tümör tanılı vakalarda 1 yıllık OS %64, 5 yıllık OS %56, 10 yıllık OS %54'idi. Yine aynı vakalarda 1 yıllık EFS %60, 5 yıllık EFS %54, 10 yıllık EFS %51'idi. Medulloblastoma tanılı olguların 5 yıllık OS ve EFS %62/%60 idi. Medulloblastoma dışı embriyonel tümör tanılı olgularda 5 yıllık OS ve EFS değerleri %24/%18 idi. Standart riskteki olguların 5 yıllık OS ve EFS değerleri %85/%80 idi. Yüksek riskteki olguların 5 yıllık OS ve EFS değerleri %50/%40 idi. Sekeller daha çok cerrahi tedavilere bağlıydı. Kraniyal sinir felçleri, motor fonksiyon bozuklukları, ataksi sık gözlenmişti. 23 olguya (%30) BOS akımı düzenleyici takılmıştı. 8 (%10,3) olguda platin kullanımına bağlı ototoksisite, 1 hastada VCR polinöropatisi mevcuttu. Toplam 32 hasta (%45,2) ölmüştü. Tüm ölen hastaların 21'ü (%65,6) progresyon sebebiyle, 7 hasta (%21,8) relaps hastalık sebebiyle, 2 hasta (%6,2) tedavi toksitesi, 2 hasta da (%6,2) diğer sebeplerden ölmüştü.

Yorum: SSS embriyonel tümörleri son yıllarda üzerinde durulan bir konudur. Teknolojideki ilerlemeler ve tedavideki yeniliklere rağmen refrakterlik, relaps ve ölümler halen görülebilmektedir. Çalışmamızda anti kanser tedavi yıllar içerisinde değişkenlik göstermiştir. Tedavilerimize bağlı yaşam oranları güncel literatür ile benzerdir. Tedavideki multimodal yaklaşımlar ile hastaların olumsuz yaşam süreleri giderek uzamaktadır. Klinik semptomların erken tanınması ve görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması bu hastaların erken tanınmasına olanak sağlamıştır. Risk gruplarına uygun tedaviler ile özellikle medulloblastoma tanılı olgularda yüz güldüren sonuçlar elde edilmiştir. Medulloblastoma dışı SSS embriyonel

tümörlerinde halen yaşam oranları kötüdür. Yaşayan hastaların artmasıyla tedavilere bağlı sekellerin yönetimi hastaların hayat konforu açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, SSS embriyonel tümörleri, Klinik Özellikler, Tedavi, Yaşam Oranları



ABSTRACT

CENTRAL NERVOUS SYSTEM EMBRYONIC TUMORS AND PROGNOSTIC PROPERTIES TREATED IN OUR CENTER

Ali ÖKSEL, MD

Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Department of Pediatrics

Objective: The aim of this study is to reveal the demographic and clinical features, to examine the complaints and the time to first diagnosis, to evaluate the characteristics of the tumor, to examine the results of the treatments and treatments with general life and uneventful life rates, to determine late side effects and sequelae in Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Department of Pediatric Oncology in the years 1987-2018 admitted to childhood central nervous system embryonal tumors diagnosed patients.

Patient and methods: The files of patients with central nervous system embryonal tumor diagnosed in 1987-2018 were evaluated retrospectively. A total of 77 patients' files were reached. Clinical characteristics, multimodal treatment regimens, side effects and sequelae were evaluated. Six patients were separated from our observation without our knowledge. While overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were calculated, these patients were excluded from the study. The overall survival rate of the patients was obtained by subtracting the date of diagnosis from the last follow-up date, and the event-free life rate was obtained by subtracting the date of diagnosis from the date of the first event. The diagnosis of cancer was demonstrated histopathologically in all cases. The complaints of the patients were examined. The time from admission to diagnosis was evaluated. Clinical status at the time of diagnosis was evaluated. Treatment regimens and responses to these regimens were evaluated with OS and EFS. Patients were grouped according to tumor subgroups. Patients were compared according to POG risk score. Neurological and endocrine sequelae were evaluated in the surviving cases.

Results: In our study, 77 cases were evaluated. 44 of the cases were male and 33 were female. The female to male ratio was 1.33 / 1. The most common clinical findings were vomiting and headache. Vomiting on admission in 50 patients (64.9%), headache in 36

(46.8%), ataxia in 26 (33.8%), cranial nerve paralysis in 17 (22%), and 10% (10%). 13 had seizures, 3 (3.9%) had personality changes, and 2 (2.6%) had dizziness. The mean time from clinical complaints to diagnosis was 1 month (2 weeks-2 months). There were 16 (20,7%) patients under 3 years of age. There were 31 (40,2%) patients between the ages of 0-5, 31 (40,2%) patients between the ages of 5-10 and 15 (19,6%) patients above 10 years of age. All cases had histopathological diagnosis. There were 65 patients (84.4%) with medulloblastoma, 10 patients (13%) with PNET / CNS neuroblastoma, and 2 patients (2.6%) with atypical rhabdoid teratoid tumors. All patients were pathologically examined in the grade 4 group. The mean tumor size was 42mm (10-80mm). There were 15 (19.4%) patients with tumor size smaller than 3 cm and 62 (80.6%) patients with tumor size larger than 3 cm. 20 (33.3%) of the medulloblastoma cases (n: 60) were evaluated at standard risk and 40 (66.6%) were at high risk. Patients were treated with treatment protocols consisting of surgery, CT and RT regimens. Tumor surgery was performed with 84% gross total and 16% subtotal excision. Craniospinal radiotherapy (RT) was applied to 75.3% of the patients and chemotherapy (CT) was applied to 57.1% of the patients. Over the years, different KT regimens have been applied, mainly consisting of platinum group, alkylating agents and etoposide-based combinations. The mean follow-up was 81 months (1-326 months). One-year OS was 64%, 5-year OS was 56%, 10-year OS was 54% in all CNS embryonic tumor cases. In the same cases, 1-year EFS was 60%, 5-year EFS 54%, 10-year EFS 51%. Five-year OS and EFS were 62% / 60% of patients with medulloblastoma. Five-year OS and EFS values were 24% / 18% in patients with non-medulloblastoma embryonal tumors. The 5-year OS and EFS values of the patients at standard risk were 85% / 80%. Five-year OS and EFS values of high-risk cases were 50% / 40%. Sequelae were mostly due to surgical treatments. Cranial nerve palsies, motor dysfunction and ataxia were frequently observed. 23 patients (30%) had CSF flow regulators. 8 patients (10.3%) had ototoxicity due to platinum use and 1 patient had VCR polyneuropathy. A total of 32 patients (45.2%) died. Twenty-one (65.6%) died of progression, 7 (21.8%) died of relapse, 2 (6.2%) died of treatment toxicity, and 2 (6.2%) died of other causes.

Discussion: SSS embryonal tumors are a topic that has been discussed in recent years. Despite advances in technology and innovations in treatment, refractoriness, relapse and deaths are still visible. In our study, anti-cancer treatment varied over the years. The survival rates of our treatments are similar to the current literature. Multimodal approaches to

treatment increase the uneventful survival of patients. Early recognition of clinical symptoms and widespread use of imaging methods have enabled early diagnosis of these patients. With appropriate treatments for risk groups, especially in patients diagnosed with medulloblastoma, results were good. Non-medulloblastoma CNS embryonal tumors still have poor survival rates. Management of sequelae due to the increase in the number of living patients is important for the comfort of life of the patients.

Keywords: Childhood, CNS Embryonal Tumors, Clinical Features, Treatment, Survival Rates



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser dünya genelinde giderek artan bir sağlık problemidir ve toplumlarda önemli bir sosyoekonomik yüke, bireylerde de maddi ve manevi kayıp ve zorluklara yol açmaktadır. Dünyada 0-18 yaş arasında kazalardan sonra en sık ölüm sebebi kanserdir. Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde çocukların kanserlere bağlı ölümleri enfeksiyonlar, kalp hastalıkları ve kazalardan sonra dördüncü sıradır Çocukluk çağı kanserleri gelişmiş ülkelerde tüm yaşlardaki kanserlerin %2-4'ünü oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı kanserleri tüm kanserlerin %3-10'unu oluşturur. Türkiye'de her yıl 2500-3000 yeni pediatrik kanser olgusu bildirilmektedir ¹.

Çocukluk çağı kanserlerinin %30'unu lösemiler, %70'ini solid tümörler oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde lösemilerden sonra en sık santral sinir sistemi tümörleri görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde ise ikinci sırada lenfomalar, üçüncü sırada SSS tümörleri bulunur ¹. Santral sinir sistemi tümörleri tüm çocukluk çağı tümörlerinin %25'ini oluşturmaktadır. Tüm santral sinir sistemi tümörleri arasında medulloblastomlar en sık görülen tümörlerdir. Çocukluk çağı beyin tümörlerinin %20-30'unu ve tüm posterior fossa tümörlerinin %40'ını oluştururlar ².

Türkiye'deki son verilere göre 0-15 yaş arasında %36 lösemi, %18 santral sinir tümörleri, %15 lenfoma en sık görülen kanserken, 15-24 yaş arasında erkeklerde testis, kadınlarda tiroid ilk sırada, ikinci sırada lenfomalar ve üçüncü sırada santral sinir sistemi tümörleri gelmektedir ³.

Çocukluk çağı kanserlerinde yaşam şansı özellikle 1970'lerden bu yana belirgin olarak artmaktadır. Bu durum görüntüleme yöntemlerindeki ve tedavideki gelişmeler (cerrahi teknikler, radyoterapideki teknolojik ilerlemeler, yeni kemoterapi ajanları), destek tedaviler, çok merkezli çalışmalar ile tedavi modalitelerinin rasyonel kullanımına bağlıdır. Çocukluk çağı kanserlerindeki sağkalım uzaması modern tıbbın zaferlerinden biri olarak görülmektedir ⁴. Çocukluk çağı kanserleri tedavisindeki gelişmeler sonucunda artan sağkalım oranları ile morbidite ve tedavi sonrası yaşam prensipleri giderek ilgi çeken bir konudur. Tedavi ile yüksek sağkalım oranlarının elde edilmesi ve çocukları bekleyen uzun yaşam süresi göz önüne alındığında erken tanı ve etkin tedavinin önemi artmaktadır. Tedavi rejimlerindeki gelişmeler ile 5 yıllık yaşam 1975'de %63'iken, 2006'da %85 civarındadır ⁵. Ülkemizde

TPOG ve TPHD'nin birlikte yürüttükleri kanser kayıtlarına göre çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranı %65 olarak bildirilmiştir.³

Çocukluk çağı beyin tümörleri histopatoloji, görünüm, biyolojik davranış, sitogenez, moleküller biyoloji, fizyoloji ve beyin gelişiminin etkilenmesi yönlerinden erişkinlerdeki tümörlere göre oldukça farklıdır. Biyolojik davranışta yerleşim yerleri önemlidir. Tümör bulunduğu yere göre klinik bulgu verir ve farklı immunhistokimyasal cevap vermektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde yıllar içinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Bazı alt tiplerin moleküler biyolojisinin tanımlanması yeni hedef tedavilerin kullanımını gündeme getirmiştir⁶⁻⁸. Santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırılması halen üzerinde çalışılan bir konudur. Geçen yüzyılda santral sinir sistemi tümörleri daha çok histolojik olarak sınıflandırılırken, artık hem histoloji hem de moleküler genetik faktörler ile sınıflama yoluna gidilmiştir⁹.

Pediyatrik santral sinir sistemi tümörü tanı ve tedavisi sonrası yaşam süresi ve sağkalım tümör tipi ile ilişkilidir, sağ kalan hastalarda yaşam süresi ve geç mortalite ile ilgili yapılan çalışmalar mevcuttur¹⁰. Belirli bir merkezdeki pediyatrik 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 pediyatrik santral sinir sistemi tümörlerinin biyolojik ve genetik bilgileri hızla artarken, hastaların sağ kalımları ve geç dönem morbiditelerini içeren araştırmalar özellikle artmıştır¹¹.

Araştırmamızın amacı 30 yıllık bir merkezde tanı alan, takip ve tedavi edilen santral sinir sistemi embriyonel 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, tanıya kadar ve tanı sonrası süreçteki olaylar, sağkalım gibi konular incelenecektir. 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.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİ

2.1.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE İNSİDANS

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 yılında yayınlanan çalışmasına göre; 2019 yılına gelindiğinde dünyada 14 milyon kişi kanser tanısı almış ve 8.2 milyon kişi kanser nedeni ile ölmüş olması beklenmektedir ¹². Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2018 verilerine göre dünya genelinde yılda 18 milyon yeni kanser vakası ve tahmini 9,6 milyon kansere bağlı ölüm bildirilmektedir. Türkiye'nin de arasında bulunduğu 185 ülkede yapılan analizlere göre her 8 erkekten biri ve her 10 kadından biri yaşamı boyunca kanserle karşılaşacaktır. Tüm yaş gruplarında erkeklerde en sık akciğer, kadınlarda meme kanseri başı çekmektedir. Çocuklarda ise lösemi, SSS tümörleri ve lenfomalar sık görülmektedir¹³. Önümüzdeki 20 yılda yeni vakaların sayısının %70 oranında artarak 22 milyona ulaşması beklenmektedir. Bu nedenle kanser dünya nüfusunun büyük çoğunluğunu direkt ya da dolaylı olarak etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Çocukluk çağında ise kanser genel popülasyona göre nadir görülür, tüm kanserlerin yalnızca %0,5'i 15 yaş altında saptanır. Dünyada 15 yaş altında kanser görülme insidansı yılda 180 bin kadardır, ancak 15 yaş altında kanser nedeni ile yılda 90 bin çocuk kaybedilmektedir.

Türkiye'de 2014 yılında yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 246,8 kadınlarda ise yüz binde 173,6'dır. Toplamda kanser insidansı ise yüz binde 210,2'dir. Türkiye'de toplam 163.417 kişiye yeni kanser teşhisi konulmuştur. Son 5 yıl verileri değerlendirildiğinde; hem kadınlarda hem de erkeklerde istatistiksel açıdan kanser sıklığında herhangi bir artış ya da azalış olmadığı söylenebilir ³.

Tablo 1: Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflandırması ¹⁴.

I. Lösemiler, miyeloproliferatif hastalıklar, miyelodisplastik hastalıklar	a. Lenfoid lösemiler b. Akut miyeloid lösemiler c. Kronik miyeloproliferatif hastalıklar d. Miyelodisplastik sendrom ve diğer miyeloproliferatif hastalıklar e. Spesifiye edilememiş lösemiler
II. Lenfoma ve retiküloendotelyal tümörler	a. Hodgkin hastalığı b. Hodgkin dışı lenfomalar

	c. Burkitt lenfoma d. Çeşitli lenforetiküler tümörler e. Spesifiye edilememiş lenfomalar
III. SSS ve çeşitli intrakraniyal, intraspinal tümörler	a. Ependimom ve koroid pleksus tümörü b. Astrositom c. İntrakraniyal ve intraspinal embriyonel tümörler d. Diğer gliomlar e. Diğer spesifiye edilememiş intrakraniyal ve intraspinal tümörler
IV. Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörleri	a. Nöroblastom ve ganglionöroblastom b. Diğer periferik sinir hücreli tümörleri
V. Retinoblastom	
VI. Böbrek tümörleri	a. Nefroblastom ve diğer epitel dışı böbrek tümörleri b. Renal karsinom c. Spesifiye edilmemiş malign renal tümörler
VII. Karaciğer tümörleri	a. Hepatoblastom b. Hepatik karsinom c. Spesifiye edilmemiş malign hepatik tümörler
VIII. Malign kemik tümörleri	a. Osteosarkomlar b. Kondrosarkomlar c. Ewing sarkomu ve kemik ile ilgili diğer sarkomlar d. Diğer spesifiye edilmiş malign kemik tümörleri e. Spesifiye edilmemiş malign kemik tümörleri
IX. Yumuşak doku sarkomları	a. Rabdomiyosarkomlar b. Fibrosarkom, periferik sinir kılıfı tümörleri ve diğer fibröz tümörler c. Kaposi sarkomu d. Diğer spesifiye edilmiş yumuşak doku sarkomları e. Spesifiye edilmemiş yumuşak doku sarkomları
X. Germ hücreli, trofoblastik ve gonadal	a. İntrakraniyal ve intraspinal germ hücreli

tümörler	tümörler b.Malign ekstrakraniyal ve ekstragonadal germ hücreli tümörler c.Malign gonadal germ hücreli tümörler d.Gonadal karsinomlar e.Diğer ve spesifiye edilmemiş malign gonadal tümörler
XI. Karsinom ve diğer malign epitelyal tümörler	a.Adrenokortikal karsinom b.Tiroid karsinomu c.Nazofarinks karsinomu d.Malign melanom e.Deri karsinomu f. Diğer spesifiye edilmemiş karsinomlar
XII. Diğer ve spesifiye edilmemiş malign tümörler	

2.1.2 ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE YAŞAM HIZI

Amerika Birleşik Devletleri'nde 19 yaş altında görülen kanserler, tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır, SEER verilerinde kanser insidansı 0-19 yaş grubunda yüzbinde 17,2; 0-14 yaş grubunda ise yüzbinde 15,8 olarak belirtilmiştir. Aynı verilerde 5 yıllık yaşam oranı ise 1977 yılında % 61,5 iken, 2009 yılında %83,6'ya yükselmiştir (10). SEER verilerine göre çocukluk çağı kanserleri insidansında yıllık %0,6 artış izlenmiş olup, mortalite hızı 1975 yılında yüzbinde 5,1 iken, 2009 yılında yüzbinde 2,4'e gerilemiştir ¹⁵.

Türkiye'de çocukluk çağı kanserlerinde erkek/kız oranı 1,32'dir. 5 yıllık yaşam oranı ise %65 olarak bildirilmiştir ¹⁶.

2.1.3 ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Kanser etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Genel olarak çocukluk çağı kanserinin az bir kısmında etiyolojik faktörler ortaya konabilmektedir. Çocukluk döneminde etken maruziyeti az görüldüğünden daha çok genetik faktörler üzerine daha fazla durulmuş ancak bazı çevresel etmenlerin de kanser gelişimde rol oynayabileceği

belirtilmiştir. Bunlar arasında iyonize radyasyon, alkilleyici ajanlar, enfeksiyonlar, obezite, sigara dumanı maruziyeti ve çevre kirliliği üzerinde yoğunlaşmıştır ¹⁷.

Tüm çocukluk çağı kanser olgularının yalnızca %10'unda birtakım genetik yatkınlıklar ve ırka bağlı farklılıklar gösterilmiştir. Genetik yatkınlığın en fazla görüldüğü tümörler adrenokortikal karsinom (%50-80), optik gliom (%45) ve retinoblastom (%40)'dur. Diğer tümörlerde bu oran %1-10 arasında değişmektedir. Kanser sıklığının arttığı Down sendromu, WAGR sendromu ve Beckwith Wiedemann sendromu gibi konjenital anomaliler kromozomal bozukluk ve imprinting hataları görülebilir. Çocukluk çağı kanseri ile ilişkilendirilen dominant kalıtılan retinoblastom, nörofibromatozis-1 ve Li-Fraumeni sendromu sonucu oluşabilirler. Ayrıca kanser tipine özgü bazı mutasyonlarda tanımlanmıştır. WT-1, ALK, APC, SMARCB1, DİCER1 gibi mutasyonlar gösterilmiştir ¹⁸.

Konjenital malformasyonların da doğrudan artmış kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ¹⁹.

2.2 ÇOCUKLUK ÇAĞI SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

2.2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Santral sinir sistemi; kranium ve vertebral kanal içinde yer alan, nöronlar ve glial hücrelerin birlikteliği ile oluşan yapıdır. Bu yapıyı oluşturan hücrelerden köken alan maligniteler santral sinir sisteminin primer tümörleri denilmektedir. Çok geniş bir tümör ailesi olan bu grup en güncel 2016 WHO sınıflamasına göre 130'dan fazla alt grupta incelenmektedir ⁹. Bu sınıflandırma güncellemesinde, beyin tümörleri ilk kez sadece histopatolojik özelliklerine göre değil, aynı zamanda tümörlerin fenotipik ve genotipik özelliklerini birleştiren moleküler bulgular dahil etme seçeneği ile de sınıflandırılmıştır.

Erişkinde beyin tümörü insidansı 100 binde 16,5 iken çocuklarda bu oran 100 binde 4,5 kadardır. Bu tümörlerin %50'si malign karakterlidir ve 5 yıllık yaşam oranı %50 civarındadır. Erişkin ve çocukta tümör yerleşimi ve histolojik dağılımı farklıdır. Çocukta tümör orta hatta yerleşmeye meyillidir, çoğu (%30-34) hipotalamus ve posterior fossada yerleşirken 2/3'ü serebrum, 1/4'ü serebellumda yerleşir. Çocukluk çağında en sık rastlanan tümörler embriyonel kaynaklıdır. Histolojik olarak pilositik astrositoma, medullablastoma (MB) ve germ hücreli tümörler sık görülmektedir. Erişkinlerde glioblastoma multiforme

(GBM) ve meningiomalar daha sık rastlanırken bu tümörler çocuklarda nadiren görülürler. Çocuklarda beyne metastaz oldukça azdır, en sık olarak lösemi, lenfoma, osteojenik sarkom, rabdomyosarkom ve germ hücreli tümörler metastaz yaparlar ^{20, 21}.

Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama 300 milyonluk bir nüfusta her yıl yaklaşık 24000 yeni primer beyin tümörü tanısı konmaktadır. Türkiye'de ise kesin bir rakam verilememekle birlikte oranın benzer olduğu sanılmaktadır. Erişkinlere kıyasla çocuklarda primer beyin tümörlerinin görülme sıklığı yüksek olup, lösemnin ardından ikinci sırayı alır¹. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun Türkiye'deki 33 merkezden topladığı 2002 yılı verilerine göre çocukluk çağında karşılaşılan en sık kanser türü lenfoma ,ikincisi ise SSS tümörleridir ²².

2.2.2 PATOGENEZ

Çocukluk çağı SSS tümörleri biyolojik davranış ve yerleşim yeri açısından hetorejen bir grupta incelenir. Çocukluk çağında SSS tümörlerinin çoğu nöroepitelyal hücreler veya bu hücrelerin primitif formundan köken almaktadır ⁹.

Primer beyin tümörlerinin patogeneğinde iki ana hipotez göze çarpar. İlk öne sürülen hipotez beyin tümörlerinin intrauterin gelişim basamaklarındaki hatalar sonucunda oluşan embriyonel kalıntılar ve diferansiyasyon bozuklukları sonucunda blastik değişime uğraması olarak belirlenmiştir. İkincisi ise erişkin nöronal veya glial hücrelerin çeşitli mutasyonlarla kontrolsüz çoğalması olarak tanımlanmıştır. İki hipotezde bugün birlikte kabul görmektedir ²³. Son yıllarda bir çok onkogen ve tümör baskılayıcı gen tanımlanmıştır.

P53 kaybı, PTEN, P14, ARF ve epidermal büyüme faktörü reseptöründe (EGFR) mutasyonları, 1q, 8q, 16P, 17q, 17P, 19P, 19q ve 22. kromozomlarda kayıplar yüksek evreli astrositomlarda gösterilmiştir. Düşük evreli pilositik astrositomlarda özellikle NF-1 mutasyonu gösterilmiştir. NF 1 ile P53 geninin mutasyonu, PRb/siklin, D1/p16 genetik yolağında anomaliler eşlik edebilir. Ependimomalarda NF-2 ile 22. Kromozom anomalileri sık görülür. Pediatrik epandimoma erişkinden farklı genetik yapıya sahiptir. %50 oranında 17. kromozomda monozomi görülür, 1q kazanımı da oldukça sık görülen mutasyondur ve kötü prognozla birlikte izlenir. Atipik teratoid rabdoid tümörlerde N1/KSNF-S tümör supresör geninin lokalize olduğu 22q, 11,2'nin uzun kolunda delesyon mevcuttur.

Medulloblastomalarda EGF sentezi sağlayan ERBB geni ekspresyonu medulloblastomada oldukça fazladır. %25-35 oranında 17p-17q delesyonu görülebilmektedir^{20, 24, 25}.

2.2.3 ETİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Santral sinir sistemi tümörlerinin etiyolojisiyle ilgili öne sürülmüş bir çok teori bulunmaktadır. Ancak üzerinde uluslararası düzeyde kabul edilen bir sonuç şu an için elimizde yoktur. Hastalığın etiyolojisinde intristik faktörler (sosyodemografik, antropometik, hormonal, immünolojik ve genetik) ve eksojenez faktörler (iyonize radyasyon, elektromanyetik alanlar, diyet, enfeksiyonlar, pestisitler, ilaçlar, vs) üzerinde durulmaktadır. Tüm bu farklı etmenlere rağmen hastalığın etiyolojisinin multifaktoriyel ve kompleks olduğu kabul gören bir gerçektir^{26, 27}.

Hastalık etiyolojisindeki yaygın intrensek faktörler;

Sosyodemografik risk faktörleri ele alınacak olursa; Yaş önemli bir etmendir. 50 yaşın üzerinde görülme sıklığında keskin bir artış göstermekte olup beyin tümörleri ile ilişkili en güçlü risk faktörüdür, ancak bu tümörler aynı zamanda erken çocuklukta, medulloblastom ve pilositik astrositom gibi spesifik histolojik alt tiplerle de ilişkilidir²⁸. Ek olarak, cinsiyet de tümör için belirgin bir risk faktörüdür. Glioma erkeklerde daha sık görülür, meningioma ise kadınlarda daha sıktır, cinsiyet hormonlarının, genetik parametrelerin veya yaşam tarzı farklılıklarının potansiyel bir rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca genel kanser kayıtlarına dayanan mevcut veriler etnik kökene yönelik riski göstermektedir: Amerikalılar, Avustralyalılar ve Avrupalılar için siyahlardan ve Asyalılardan iki kat daha yüksek risk görülmektedir. Etnik grupların genetik olarak değil sağlık hizmetlerine erişim olanaklarının farklılığın da bu sonuca sebep olabileceği belirtilmektedir²⁹.

Çocuğun büyüme ve gelişimin de tümör etyolojisinde rol oynayacağı ileri sürülmektedir. İki kohort ve altı vaka kontrol çalışmasında çocukların antropometrik parametrelerinin rolünün ve yüksek doğum ağırlıklı çocuklarda medulloblastom ve astrositom risklerinin daha yüksek olduğunu bulmuştur³⁰.

Tümörlerde allerjinin rolü tartışmalıdır: bir yandan, allerji öyküsü olanlarda anormal hücre proliferasyonunu sınırlamak için arttırılmış bir kapasite mevcutken; diğer yandan, artmış immun yanıt tümör gelişimi ile ilişkili olabilir. Her ne kadar bazı glioma çalışmaları

allerji öyküsü (astım, egzama gibi atopik hastalıklar) ile ters bir ilişki bildirmiş olsa da, diğer çalışmalarda bu etki gözlenmemiştir³¹. Beş vaka kontrolünü ve iki kohort çalışmasını içeren bir meta-analizde menengioma riskinin azaldığı, ancak egzaması olanlarda arttığı gösterilmiştir³².

Santral sinir sistemi tümörleri ile birliktelik gösteren herediter genetik sendromlar tanımlanmıştır. Bunlardan en bilinenleri nörofibromatozis tip 1 ve 2, Bourneville (tubero sklerosis), Li–Fraumeni, Turcot, Cowden, nevoid basal cell carcinoma, hereditary retinoblastoma ve Rubinstein–Taybi sendromudur²⁸. DNA tamir ve hücre apoptozisinde görevli genlerdeki defektlerin malignite riski bilinmektedir. ERCC1, ERCC2 ve XRCC1 DNA tamir genlerindeki mutasyonlar artmış glioma riski taşır. IL-4, IL-4RA, IL-13 gibi immun ve allerjik yanıtta rol oynayan sitokinlerin kodlandıkları genlerdeki mutasyonların da özellikle gliomlarla ilişkili bulunduğu gösterilmiştir. Yedi vaka kontrol çalışmasının bir meta-analizi, IL-13 rs20541 polimorfizminin, glioma riskinin azalması ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir³³. Son zamanlardaki çalışmalar genlerdeki somatik değişimlerin klinikle korele olduğunu göstermiştir; Gen ekspresyonu yoluyla glioblastomu karakterize etmeye çalışan birçok çalışma glioblastomun farklı moleküler alt tiplerini ortaya koymuş, genel sağkalım glioblastom alt tipine göre değişmekte ve her alt tipte baskın farklı spesifik genler ortaya çıkmıştır³⁴.

Hastalık etiyojijisinde yaygın ekstremsk faktörler;

Çevresel risk faktörlerinin rolü, genotoksik veya kanserojen maddelere maruz kalan hayvanlarda gerçekleştirilen ve insan popülasyonlarındaki gözlemsel çalışmalardan elde edilen toksikolojik çalışmalardan belirlenmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalar fazla olmasına rağmen maruziyet ölçümleri tam bilinmez ve toksik eşik ile minimum maruziyet miktarları hakkında kesin yorum yapılamamaktadır. Bu çalışmalar SSS tümör riski arttırdığı düşünülen bir maddeye maruz kalanlar ile bir kontrol grubu arasında yapılmaktadır. Deneklerin farklı dağılımları ve maruziyet miktarları kesin bilinemeyip bilgiler genelde ailelerinden anket ile öğrenilmiştir. Bu yüzden çevresel risk faktörleri ile ilgili veriler çoktur ancak çalışma tasarımlarının zorluğu ve yanılma payları yüzünden anlamlı kabul edilmez.

20. yy'den itibaren medikal tanı ve tedavilerde x-ray kullanılmasıyla bu cihazların yanlış kullanımında dokuya zarar verebilecekleri keşfedildi ve kanser için risk faktörü olabileceği düşünüldü. Başlarda nöral dokunun yavaş proliferasyonu sebebiyle iyonize

radasyona dayanabileceği düşünülüyordu. İsrail’de tinea kapitis için kullanılan radyoterapinin 1950’lerde artmış kanser sıklığıyla ilişkili olduğu gösterildi ³⁵. Yine başka bir çalışmada çocukluk çağında tam ağız diş röntgeni çekilmiş çocuklarda ileri yaşlarda artmış menenjiom riski gösterilmiş ³⁶. İkinci dünya savaşından sonra Hiroşima ve Nagazaki atom bombalarından kurtulanlarda da özellikle schwannom, menenjiom ve gliom insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Baş boyun bölgesine radyoterapi almış çocukların (>10 Gy) 20 yıllık zaman diliminde artmış menenjiom riski olduğu bir kohort çalışmasında bildirilmiştir ³⁷. Yapılan çalışmalar özellikle menenjiom ile iyonize radyasyon arasında ilişki bulmuştur.

Son yüzyılda elektriğin insan yaşamına giderek artan hızda girmesi elektromanyetik alanların SSS tümörleri ile ilişkisi olup olmadığı hakkında sorulara yöneltmiştir. Yapılan çalışmalar göstermiş ki; çok düşük frekanslı elektromanyetik alanlar (ELF) Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından lösemi ve SSS tümörleri için risk faktörü olarak kabul edilmiştir³⁸. IARC tarafından yürütülen INTERPHONE çalışmasında cep telefonlarından kaynaklanan ELF’lerin artmış glioma riski ile ilişkili olabileceğine değinilmiştir ³¹. Cep telefonları ile ilgili yapılan çalışmalar katılımcıların güvenirliliği, maruz kalınan miktar, süre ve yer itibarıyla değişken olması sebebiyle belirgin kısıtlılıklara sahiptir.

SSS tümörleri ile nitrozamin içeren besinlerin tüketimi arasında belirgin ilişki mevcuttur. Sucuk, salam, kurutulmuş et gibi nitrit tuzlarıyla işlenen besinler, fazla ısıtılmış nitrit içeriğiyle zengin sebzeler (roka, pancar, vs) alınması sonucu mide asidiyle tepkimeye girerek nitrozaminleri oluşturur. Bu besinlerin maternal kullanımı ile çocuklarda artmış SSS tümör insidansı gösterilmiştir ³⁹.

Sigara ile SSS tümörleri arasında belirgin ilişki gösterilememiş ancak sigaranın diğer etkileri bilindiği için sekonder olarak sebep olabileceği öngörülmüştür. Altı kohort ve 11 vaka kontrol çalışmasının incelendiği bir meta analizde sigara dumanı maruziyetinin riski arttırdığı gösterilmiş. Ancak maruziyet süresi miktarı ve zamanın kesin olmayışı en büyük kısıtlılık olarak belirtilmiştir ⁴⁰.

Hayvan deneyleri SSS tümörleri ile ilişkili olabilecek birtakım virüsleri göstermiştir. Retrovirüsler, polimaviruslar, adenovirüsler ve SV40 virüsü ile artmış beyin tümörü insidansı mevcuttur. Varisella ve herpes grubu ile ilişki gösterilmemiştir. Maternal maruziyetin de tümör insidansı ile ilişkisi bulunamamıştır. Son çalışmalarda CMV’nin glioblastom ile birlikteliği göze çarpmaktadır ⁴¹.

SSS tümörleri ile hormonlar arasındaki ilişki ilk olarak üreme çağındaki kadınlarda daha sık görülen menengioma olgularından yola çıkılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalar, hormonların rolünün açıkça ortaya konduğu bir hastalık olan menenjiom ve meme kanseri arasında da bir ilişki olduğunu göstermiştir. Erişkinde yapılan bir çalışmada meme kanserinde yapılan hormon replasman tedavisinin glioma riskini azalttığı gösterilmiş ve menapoz döneminde de gliom riskinin arttığını göstermiştir ⁴². İn vitro çalışmalar, progesteron ve östrojene maruz kaldıklarında meningioma hücrelerinin çoğaldığını ve östrojene maruz kaldıklarında glioma hücresinde apoptozisin inhibisyonuna sebep olduğu gösterilmiş. Hormon reseptörlerinin rolü halen tartışmalıdır ve şu anki hormon tedavileri SSS tümörlerinde etkili değildir.

Pestisitler ile SSS tümörleri arasındaki ilişki ilk olarak İskandinav ülkelerinde yapılan bir çalışmada değinilmiştir. Normalde çiftçi popülasyonda genele göre daha az kanser insidansı bulunurken belirli bazı tümörler için genel popülasyona oranla yüksek insidans bulunmuştur. IARC çiftçilikte kullanılan arsenik içermeyen pestisitleri; glikofozot, diazinon ve malation gibi maddeleri kanserojen olarak sınıflamıştır ⁴³.

Benzer şekilde boyalar, solvent, ağır metaller, NSAİİ grubu ilaçlar, bazı anti epileptikler, travma, hipertansiyonun SSS tümörleri ile ilişkisi araştırılmaktadır. Ancak kesin tanımlanmış veri yoktur ⁴⁴.

2.2.4 SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Santral sinir sistemi tümör ailesi oldukça geniş, farklı histopatolojik ve moleküler özellikler gösteren bir gruptur. Geçmişte bu grubun sınıflandırılması daha çok mikroskopik patolojik özelliklerine dayanan farklı histolojik ve boyanma paterni göstermesine göre yapılmaktaydı. Gelişen teknolojik imkanlar ile bu tümörlerin sadece makro ve mikro özelliklerine göre değil ayrıca moleküler ve genetik farklılıklarına göre de sınıflandırılması gerektiğini gösterdi. Dünya sağlık örgütü tarafından oluşturulan en güncel yayın ile (2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System) uluslararası kabul görmüş sınıflama sistemi oluşturulmuştur ⁹.

2016 yılında toplanan WHO neredeyse bir asırdır kullanılan tümör sınıflandırılmasını değiştirdi. Tümörler histopatolojik, moleküler ve genetik özelliklerine göre sınıflandırıldı.

Böylece hastalara uygulanacak tedavilerde tümör tipinin genetik faktörleri de göz önüne alınabilmektedir. Tümör sınıflandırılmasının önemi hastalığa multidisipliner yaklaşımda yapılacak olan tedavinin doğru uygulanması için ciddi bir önem teşkil etmektedir. Bu yeni sınıflama düzenin hastalık tedavisinde büyük katkıları olacağı beklenmektedir. Toplam 17 ana grupta incelenmiştir. Alt gruplarla beraber 130'dan fazla tümör tanımlanmıştır. WHO 2016 SSS tümörleri sınıflaması tabloda gösterilmiştir.



Tablo 2: Who 2016 SSS Tümörleri Sınıflaması

WHO classification of tumours of the central nervous system

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	Gangliocytoma	9492/0
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9400/3	Ganglioglioma	9505/1
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)	9493/0
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9401/3	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
Giant cell glioblastoma	9441/3	<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>	
Gliosarcoma	9442/3	Central neurocytoma	9506/1
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	9440/3	Extraventricular neurocytoma	9506/1
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*	Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Glioblastoma, NOS	9440/3	Paraganglioma	8693/1
Diffuse midline glioma, H3 K27M–mutant	9385/3*	Tumours of the pineal region	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3	Pineocytoma	9361/1
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3	Pineoblastoma	9362/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3	Papillary tumour of the pineal region	9395/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3	Embryonal tumours	
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3	Medulloblastomas, genetically defined	
Other astrocytic tumours		Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Pilocytic astrocytoma	9421/1	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype	9471/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	<i>Medulloblastoma, group 3</i>	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	<i>Medulloblastoma, group 4</i>	
Ependymal tumours		Medulloblastomas, histologically defined	
Subependymoma	9383/1	Medulloblastoma, classic	9470/3
Myxopapillary ependymoma	9394/1	Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Ependymoma	9391/3	Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Papillary ependymoma	9393/3	Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Clear cell ependymoma	9391/3	Medulloblastoma, NOS	9470/3
Tanycytic ependymoma	9391/3	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion–positive	9396/3*	<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>	9478/3
Anaplastic ependymoma	9392/3	Medulloepithelioma	9501/3
Other gliomas		CNS neuroblastoma	9500/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
Angiocentric glioma	9431/1	CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Astroblastoma	9430/3	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
Choroid plexus tumours		<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	9508/3
Choroid plexus papilloma	9390/0	Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	Schwannoma	9560/0
Choroid plexus carcinoma	9390/3	Cellular schwannoma	9560/0
		Plexiform schwannoma	9560/0

Tablo 2: Who 2016 SSS Tümörleri Sınıflaması Devamı

Melanotic schwannoma	9560/1	Osteochondroma	9210/0
Neurofibroma	9540/0	Osteosarcoma	9180/3
Atypical neurofibroma	9540/0		
Plexiform neurofibroma	9550/0	Melanocytic tumours	
Perineurioma	9571/0	Meningeal melanocytosis	8728/0
Hybrid nerve sheath tumours		Meningeal melanocytoma	8728/1
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3	Meningeal melanoma	8720/3
Epithelioid MPNST	9540/3	Meningeal melanomatosis	8728/3
MPNST with perineurial differentiation	9540/3		
Meningiomas		Lymphomas	
Meningioma	9530/0	Diffuse large B-cell lymphoma of the CNS	9680/3
Meningothelial meningioma	9531/0	Immunodeficiency-associated CNS lymphomas	
Fibrous meningioma	9532/0	AIDS-related diffuse large B-cell lymphoma	
Transitional meningioma	9537/0	EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, NOS	
Psammomatous meningioma	9533/0	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Angiomatous meningioma	9534/0	Intravascular large B-cell lymphoma	9712/3
Microcystic meningioma	9530/0	Low-grade B-cell lymphomas of the CNS	
Secretory meningioma	9530/0	T-cell and NK/T-cell lymphomas of the CNS	
Lymphoplasmacyte-rich meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive	9714/3
Metaplastic meningioma	9530/0	Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative	9702/3
Chordoid meningioma	9538/1	MALT lymphoma of the dura	9699/3
Clear cell meningioma	9538/1		
Atypical meningioma	9539/1	Histiocytic tumours	
Papillary meningioma	9538/3	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Rhabdoid meningioma	9538/3	Erdheim–Chester disease	9750/1
Anaplastic (malignant) meningioma	9530/3	Rosai–Dorfman disease	
		Juvenile xanthogranuloma	
		Histiocytic sarcoma	9755/3
Mesenchymal, non-meningothelial tumours		Germ cell tumours	
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma**		Germinoma	9064/3
Grade 1	8815/0	Embryonal carcinoma	9070/3
Grade 2	8815/1	Yolk sac tumour	9071/3
Grade 3	8815/3	Choriocarcinoma	9100/3
Haemangioblastoma	9161/1	Teratoma	9080/1
Haemangioma	9120/0	Mature teratoma	9080/0
Epithelioid haemangi endothelioma	9133/3	Immature teratoma	9080/3
Angiosarcoma	9120/3	Teratoma with malignant transformation	9084/3
Kaposi sarcoma	9140/3	Mixed germ cell tumour	9085/3
Ewing sarcoma / PNET	9364/3		
Lipoma	8850/0	Tumours of the sellar region	
Angiolipoma	8861/0	Craniopharyngioma	9350/1
Hibernoma	8880/0	Adamantinomatous craniopharyngioma	9351/1
Liposarcoma	8850/3	Papillary craniopharyngioma	9352/1
Desmoid-type fibromatosis	8821/1	Granular cell tumour of the sellar region	9582/0
Myofibroblastoma	8825/0	Pituicytoma	9432/1
Inflammatory myofibroblastic tumour	8825/1	Spindle cell oncocytoma	8290/0
Benign fibrous histiocytoma	8830/0		
Fibrosarcoma	8810/3	Metastatic tumours	
Undifferentiated pleomorphic sarcoma / malignant fibrous histiocytoma	8802/3		
Leiomyoma	8890/0	The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [742A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia; and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.	
Leiomyosarcoma	8890/3	*These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.	
Rhabdomyoma	8900/0	<i>Italics:</i> Provisional tumour entities. **Grading according to the 2013 WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.	
Rhabdomyosarcoma	8900/3		
Chondroma	9220/0		
Chondrosarcoma	9220/3		
Osteoma	9180/0		

Tablo 3: Who 2016 SSS Tümörlerinin Derecelendirilmesi

WHO grades of select CNS tumours			
Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours			
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	I
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III	Papillary glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV	Rosette-forming glioneuronal tumour	I
Glioblastoma, IDH-mutant	IV	Central neurocytoma	II
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV	Extraventricular neurocytoma	II
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II	Cerebellar liponeurocytoma	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III		
Other astrocytic tumours		Tumours of the pineal region	
Pilocytic astrocytoma	I	Pineocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	II or III
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II	Pineoblastoma	IV
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III	Papillary tumour of the pineal region	II or III
Ependymal tumours		Embryonal tumours	
Subependymoma	I	Medulloblastoma (all subtypes)	IV
Myxopapillary ependymoma	I	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	IV
Ependymoma	II	Medulloepithelioma	IV
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	II or III	CNS embryonal tumour, NOS	IV
Anaplastic ependymoma	III	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	IV
Other gliomas		CNS embryonal tumour with rhabdoid features	IV
Angiocentric glioma	I		
Chordoid glioma of third ventricle	II	Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Choroid plexus tumours		Schwannoma	I
Choroid plexus papilloma	I	Neurofibroma	I
Atypical choroid plexus papilloma	II	Perineurioma	I
Choroid plexus carcinoma	III	Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	II, III or IV
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours		Meningiomas	
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	I	Meningioma	I
Gangliocytoma	I	Atypical meningioma	II
Ganglioglioma	I	Anaplastic (malignant) meningioma	III
Anaplastic ganglioglioma	III	Mesenchymal, non-meningothelial tumours	
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	I	Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma	I, II or III
		Haemangioblastoma	I
		Tumours of the sellar region	
		Craniopharyngioma	I
		Granular cell tumour	I
		Pituicytoma	I
		Spindle cell oncocyoma	I

2.2.5 KLİNİK

Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinde belirgin patognomik semptom yoktur. Semptomlar tümör lokalizasyonuna, tümör tipine, büyüme hızına, hastanın yaşına bağlı olarak geniş bir yelpazede izlenir. İlk değerlendirmede ayrıntılı bir hikaye ve detaylı bir fizik muayene çok önemlidir. Özellikle yaşa uygun nörolojik muayene önemlidir. Çocuklarda anamnez almanın güçlüğü, eşlik eden başka hastalıkların olması (GİS bozuklukları, migren, davranış bozuklukları gibi) sebebiyle tanı güçleşir ⁸.

Semptomlar sıklıkla, bası ile oluşan nörolojik defisitler ile serebrospinal sıvının (BOS) akımında oluşan aksaklıklar sonucu oluşan kafa içi artmış basınç sendromudur (KİBAS). Hastanın yaşına ve süturların açık kapalı olmasına göre KİBAS'ın görülme süresi değişkendir. Tümörler bulundukları yere göre çok geniş yelpazede nörolojik semptomlar gösterebilirler. Bazı durumlarda hayatı tehdit edici semptomlarla bile gelebilirler.

Baş ağrısı yapılan çalışmalarda en sık SSS tümörü kliniğidir. Non spesifik bir klinik olmasına rağmen küçük çocuklarda kısa süreli baş ağrılarının bile altta yatan SSS neoplazmi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Tümörün çevre dokuya ve meninkslere yaptığı bası sonucu ortaya çıkar. KİBAS'ın da bir bulgusudur. Meninkslerdeki gerilme sonucunda semptom verir. Beyin dokusunda ağrı duyusu bulunmadığı için parankim yerleşimli tümörlerde tümör büyüüp bası ve KİBAS ile semptom verinceye kadar görülmeyebilir. Valsalva manevrası ve düz yatmak gibi BOS basıncını arttıran durumlarda ağrı artar ⁴⁵.

Bulantı ve kusma özellikle süt çocuklarında ve infantlarda sık rastlanan kliniklerdir. Ancak tüm yaş gruplarında görülür. Gece ve sabah erken saatlere olan kusma, bulantı olmadan olan kusma veya fışkırır tarzda yineleyen kusmalar KİBAS'ın önemli bulgularından biridir. Kusma merkezi olan area postrema BOS basınç değişimlerine oldukça duyarlıdır. Bazen bu bölgenin tümörlerinde KİBAS olmadan sıklık kusmalar görülebilmektedir ⁴⁶.

Posterior fossa yerleşimli tümörlerde ataksi, el becerilerinde bozulma ve koordinasyon güçlükleri görülebilmektedir. Yürüyüş bozuklukları spinal kanal yerleşimli tümörlerde de görülmektedir. Genelde sinsi başlangıçlı semptomlardır ⁴⁷.

Düşük gradeli supratentoriyal yerleşimli tümörlerde sık görülen bir klinik nöbettir. Tek başına görülebildiği gibi diğer bası bulgularıyla da kendini gösterebilir ⁴⁸. Temporal yerleşimli tümörler de sıktır. Komplike parsiyel nöbetlerle kendini gösterir.

Nörolojik defisitler ve kafa çifti felçleri tümör yerleşimi ile doğrudan ilgilidir. Çift görme, fasyal paralizi, yutma güçlükleri beyin sapı yerleşimli tümörlerde ilk bulgu olabilir. Frontal lob tümörlerinde kişilik değişiklikleri ve nöbet, talamik yerleşimli tümörlerde motor-duyu kayıpları, spinal kord yerleşimlilerde idrar-gaita inkontinansı, suprasellar yerleşimli olanlarda görme ile ilgili defektler izlenmektedir ⁴⁹.

Hipotalamik-pituiter aksı içeren ya da bası bulgusu yapan tümörlerde çeşitli endokrin problemler görülebilir. Çok su içme, çok idrara çıkma, serum sodyum değerlerindeki dalgalanmalar, adrenal yetmezlik, hipotiroidi, diabetes insipitus görülebilir. Erken ya da gecikmiş puberte, büyüme sorunları beyin tümörlerinin diğer başvuru şekilleri olabilir ⁴⁶.

KİBAS çoğu SSS tümörlerinde görülen bir bulgudur. Kafa içi basıncını beyin parankimi, BOS ve kan akımı oluşturur. Çocuklarda normal 12 – 18 cmH₂O'dur. Bunun üzerindeki değerler KİBAS olarak nitelendirilir ⁵⁰. KİBAS'ın sebepleri arasında parankimal

beyin hasarı, travmaya bağlı veya kitle etkisiyle bozulmuş BOS akımı, vazojenik ödem, serebral vaskülitler, serebrovasküler artmış CO₂ aktivitesi ve doğrudan kitle etkisi sayılabilir. Bilinç değişiklikleri, baş ağrısı, kusma sık izlenir. İleri dönemde beyin parankiminin kafatasında herniye olmasıyla hayatı tehdit eden durumlar ortaya çıkar. Ani gelişen KİBAS durumunda cushing triadı denilen; artmış kan basıncı, solunum paterninde düzensizlik ve bradikardi görülür. Foraminal, tentoryal ve subfalksian herniler izlenir. Yenidoğan döneminde ve kraniyal süturların açık olduğu durumlarda artan BOS basıncına rağmen beyin saran yapıların esnekliğinden dolayı KİBAS geç görülebilmektedir. Bu çocuklarda yakın baş çevresi takibi önemlidir. Papil ödem KİBAS olgularının yaklaşık %15'inde görülür. Artan BOS basıncı sebebiyle optik diskte şişme halidir. Posterior fossa yerleşimli tümörlerde sık olmakla birlikte çoğu SSS tümöründe görülebilir⁵¹. BOS akım bozukluklarına bağlı KİBAS ve hidrosefali gelişen olgularda şant cerrahisi sık yapılan durumdur. Akut hidrosefali ve spinal kord basısı acil bir durum olup hızlı müdahale edilmelidir.

Tümörün yerleşim yerine spesifik bir takım klinik sendromlar mevcuttur. Aşırı zayıflık, öfori, kusma, şiddetli açlık hali diensafalik sendrom denilen bu bölge tümörlerinde izlenir⁵². Tümörü pineal bölge veya üst beyin sapı bölgesinde olanlar parinaud sendromu denilen; yukarı bakış kısıtlılığı, akomodasyona reaktif ancak ışığa reaktif olmayan dilate pupiller, nistagmus, şaşılık bulgularıyla gelirler⁵³.

2.2.6 HİSTOPATOLOJİ

Çocukluk çağında SSS tümörlerinin büyük çoğunluğu nöroepitelyal hücreler veya bunların primitif formlarından köken alır. Glial kaynaklı tümörlerde daha çok erişkinlerde görülmekle beraber çocuklarda da görülebilmektedir. Tümörlerin patolojik grade'leri WHO 2016 kılavuzuna göre yapılmaktadır. Embriyonel tümörler WHO 2016 kılavuzunda grade 4 kabul edilmiştir.

2.2.7 TANI

Klinik olarak şüphelenilen her olgu vakit kaybetmeden değerlendirilmelidir. SSS tümörlerinde tanı radyolojik görüntülemeler öne çıkar. Histopatolojik tanı genellikle cerrahi tedavi ile birlikte yapılabilmektedir. İyi bir öykü, tam fizik muayene ve radyolojik

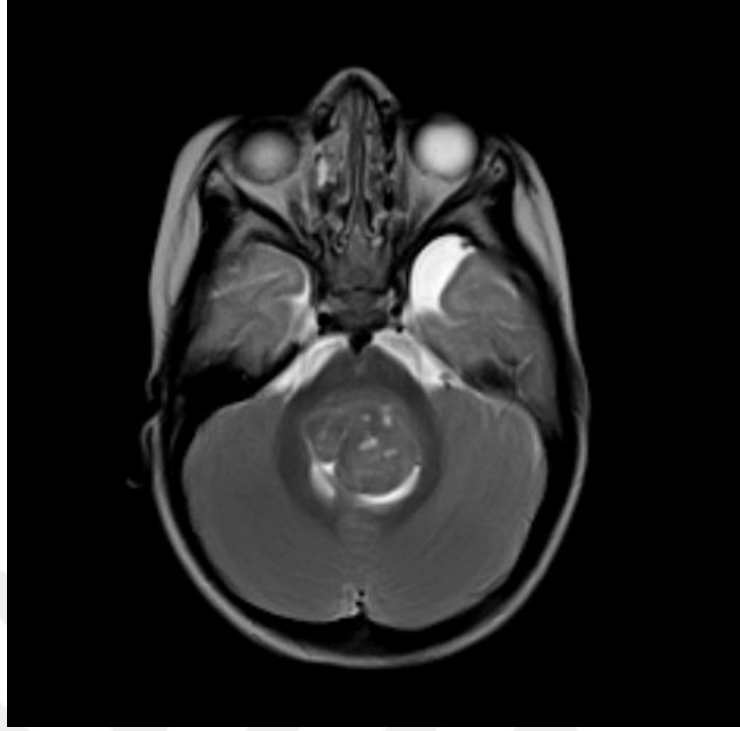
görüntüleme ilk basamağı oluşturur. Yapılan araştırmalar çoğu merkezde ilk başvurudan tanıya kadar geçen sürenin 2 hafta – 2 ay arasında değiştiğini göstermiştir ^{45, 54, 55}.

Hastalığın tanısında birçok radyolojik yöntem kullanılmaktadır. Kontrastlı ve kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) sık kullanılır. BT daha hızlı ve erişilebilirlik açısından eğer hastanın durumu stabil değilse ilk tercih olabilir. Ancak MRG daha iyi sonuçlar vermektedir. MRG'nin yaygınlaşması ile artık ilk yöntemin MRG olması konusunda giderek artan görüş birliği mevcuttur. BT'nin MRG'ye üstünlükleri menenjiom, kraniofarenjiom gibi kalsifikasyonun gösterilmesi gereken durumlardır. Kemik metastazını ve damar tutulumunu daha iyi gösterir ⁵⁶.

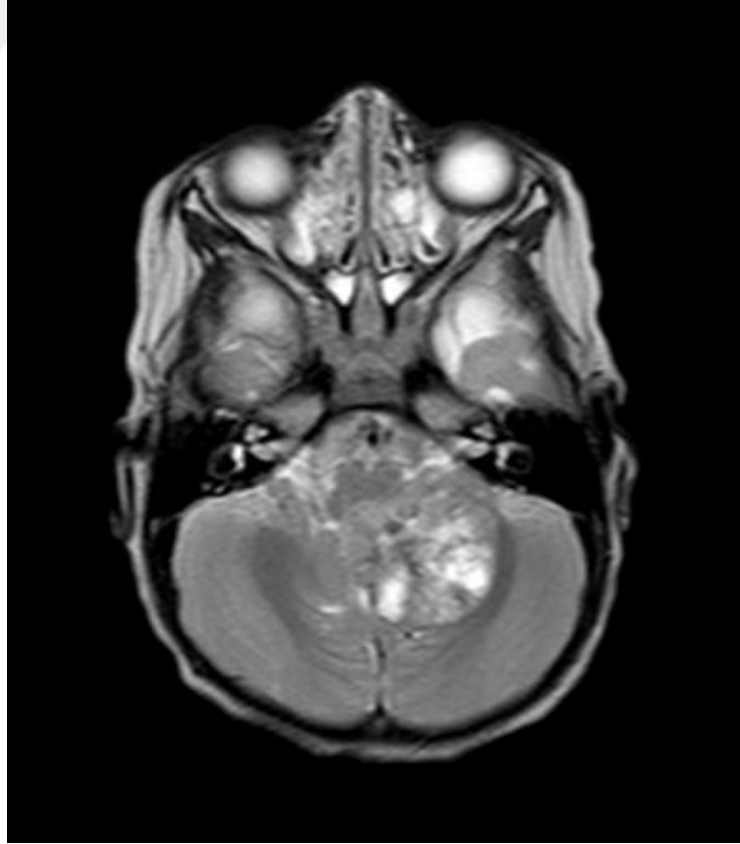
MRG; SSS tümörlerinin gösterilmesinde oldukça başarılı bir tekniktir. Büyüklük, lokalizasyon, kitle bası etkisi, ödem, nekroz, intrakraniyal basınç gibi bilgileri yüksek çözünürlük ve detayla sağlar. MRG görüntülemelerde T1 ağırlıklı değerlendirmeler anatomiye incelerken bakılır. Kan damarlarını ve beyin yağ dokusunu daha iyi gösterir. T2 ağırlıklı incelemelerle de dokular daha parlak gösterilir. Artmış sıvı tutumunda ve aktivitede parlaklık artar. SSS tümörleri genelde T1'de hipointens, T2'de hiperintens izlenir. Diffüzyon MRG ve MR SPECT tümörün çevre dokulara etkisi ve aktivitesi açısından sık kullanılan yöntemlerdir⁵⁷. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) MRG ile yapılan ileri araştırmadır. Ödem, nekroz ve tümör dokusunun morfolojik özelliklerini belirler. Ayrıca normal MRG'de görülmeyen tümör infiltrasyon alanlarını gösterir. Fonksiyonel MRG beynin farklı bölgelerindeki kan kımını ve doku aktivitesi ölçer. Normal doku tümör dokusu ayırımında yararlı bilgiler verir ⁵⁸.

Pozitron emüsyon tomografisi (PET) tümör hakkında fizyolojik bilgi verir. Aktivite tayininde, ödem rekürrens farkı belirlemede işe yarayabilir, ancak hassasiyeti ve özgüllüğü SSS tümörleri için düşük olduğu için çok tercih edilmez ⁵⁹.

SSS tümörlerinde kesin tanı tümörün cerrahi rezeksiyon sonrası yapılan histopatolojik incelenmesiyle konulur.



Şekil 1: Posterior Fossada 3x3cm kitle



Şekil 2: Posterior Fossa Yerleşimli, Yaygın İnvazyon Yapmış Kitle

2.2.8 TEDAVİ

SSS tümörlerinin tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tedavinin temelinde cerrahi rezeksiyon vardır. Cerrahi başarı ile sağ kalım doğrudan ilişkilidir ⁶⁰. Cerrahide amaç; tümörün rezidü bırakılmadan çıkarılması, histopatolojik tiplendirme için doku örneği alınması ve BOS drenajındaki defektlerin düzeltilmesidir. Ancak acil cerrahi gerektiren akut hidrosefali, spinal bası bulguları ya da tümörün yerleşim itibarıyla cerrahiye riskli bölgelerde olması (beyin sapı, vs) gibi durumlarda debulking cerrahi yapılabilir. Operasyondan önce ve sonraki süreçte MRG incelenmesi rezidü tümör dokusu açısından değerli bilgiler verir. Operasyondan sonra ilk 48-72 saatte bakılan MRG'nin rezidü açısından hatalı bilgi verebilmesinden dolayı operasyondan sonra 2-3. haftalarda değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verir ⁶¹. Hastalarda oluşabilecek hidrosefali ve KİBAS'ın engellenmesi için BOS drenajını düzenleyici eksternal ventriküler drenaj, ventrikülostomi ve ventriküloperitoneal şart (VP) yapılabilir ⁶².

Radyoterapi bu hastalık grubunda tamamlayıcı ve önemli bir tedavidir. Postoperatif rezidü tümör varlığında tedavinin ana kolunu oluşturur. Tümörün histopatolojisine, hasta yaşına ve KT rejimlerine göre planlanır. 3 yaş altındaki çocuklarda nörokognitif yan etkilerden dolayı RT uygulanması tartışmalıdır ⁶³. Çoğu merkez 3 yaş altına RT verilmesini desteklememektedir. İnfantlar için belirli SSS tümörlerinde RT çalışmaları yapılmış olsa da üzerinde kabul görmüş infant RT protokolü yoktur ^{64, 65}. Konvansiyonel RT'ye alternatif olarak proton terapisi son yıllarda öne çıkmaktadır. Gelişen tedavi modaliteleri ile yaşam süreleri artan hastalarda farkedilen ileriki dönemde RT'ye bağlı yan etkilerin artmasıyla proton tedavisi tüm dünyada üzerinde araştırma yapılan bir konu haline gelmiştir. Hedefe özgüllüğü ve çevre dokulara çok az radyasyon maruziyeti ile göze çarpar ⁶⁶. Radyoterapiye bağlı akut, subakut ve geç raksiyonlar tedavideki en önemli kısıtlılıkları oluşturur. Erken dönemde baş ağrısı, ateş, halsizlik görülürken geç dönemde KİBAS, nörolojik defisitler, MRG'de psödoprogresyon, nörokognitif bozulmalar izlenmektedir ⁶⁷.

SSS tümörlerinde cerrahi ve RT ile birlikte kemoterapinin önemi son yıllarda artmıştır. KT ajanlarının SSS içerisindeki dağılımının farklı olması, kan beyin bariyerini geçişlerin çoğunda az olması tedavinin kısıtlılıklarıdır. BOS geçişlerinin az olması sebebiyle doğrudan intratekal verilen ajanların da parankim yerleşimli tümörlerde yetersiz olduğu anlaşılmıştır ⁶⁸. KT yanıtı tümörün histopatolojisiyle doğrudan ilgilidir. Embriyonel tip SSS tümörleri, düşük

dereceli gliom ve optik gliomlar kemoterapiye diğer SSS tümörlerine göre daha duyarlıdır. KT kullanımı farklı amaçlarla yapılmaktadır. Yavaş büyüyen veya büyümesi duraklamış düşük grade tümörlerde uzun periyotlar halinde hastalığı kontrol etmek amaçlı verilebilir ⁶⁹. Radyoterapi ve cerrahinin başarı şansını arttırmak için yüksek dozlarda adjuvan veya neo adjuvan verilebilir ⁷⁰. Süt çocuklarında, RT'nin nörokognitif yan etkilerinden çekinilen küçük çocuklarda RT'yi ertelemek ve RT alabilecek yaşa gelene kadar hastalığı kontrol etmek amaçlı yüksek dozlarda kullanılabilir ⁷¹. Lomustin, vincristin, prokarbazin, etoposid, siklofosfamid, ifosfamid, temozolamid, sisplatin gibi ajanlarla oluşturulmuş KT rejimleri günümüzde güncel olarak kullanılmaktadır ⁶³.

Konvansiyonel kemoterapotiklerin yanı sıra günümüzde daha spesifik ve hedefe yönelik biyolojik ajanlar da tedaviye eklenmiştir. Retinoik asit, bevacizumab gibi antianjiyojenik ve tümör matürasyonunu yavaşlatıcı ajanlar tedavi protokollerine girmiştir ⁷². ⁷³. İmmun sistem üzerinden vücudun kanser yanıtını tetiklemeyi hedefleyen immunoterapikler son yıllarda üzerinde durulan bir araştırma konusudur. Nivolumab ve pembrolizumab ile ilgili umut vaat eden çalışmalar mevcuttur ⁷⁴. SSS tümör risk faktörlerinden kabul edilen CMV için hali hazırda yapılan faz 2 aşısı çalışması mevcuttur ⁷⁵.

2.3 ÇOCUKLUK ÇAĞI SANTRAL SİNİR SİSTEMİ EMBRİYONEL TÜMÖRLERİ

Primer beyin tümörleri çocukluk çağında en sık görülen solid tümör grubunu oluşturmaktadır. En güncel olarak immunohistokimyasal analizler, sitogenetik markerlar ve moleküler genetik bulgulara göre sınıflandırılmaktadır ⁹.

Pediyatrik SSS embriyonel tümörleri WHO 2016 kılavuzunda en çok değişikliğe uğramış gruptur. Eski WHO 2007 kılavuzunda embriyonel tümörler morfolojiye göre sınıflandırılmışken yeni kılavuzda morfolojiye ek olarak moleküler genetik veriler eklenmiştir ⁷⁶. Özellikle embriyonel tümörlerde belirli histogenetik tiplerin tedavi farklılıkları ve duyarlılıkları göze çarpar. Moleküler genetik bulgular aynı zamanda risk sınıflandırması ve tedavi planlaması için de kullanılmaktadır ⁷⁷. Eski sistemde embriyonel tümörler üç ana başlık altında izlenirken yeni sistemde 11 ana başlık altında toplandı ^{9, 78}. Eski kılavuzda olan primitif nöroektodermal tümör (PNET) yeni kılavuzda yoktur. Bu grup moleküler farklılıklarına göre yeniden dağıtılmıştır. Yakın zamana kadar embriyonel tümör kabul edilen

pineoblastoma da bu gruptan çıkarılmıştır. Pineal parankimal tümör grubuna alınmıştır. Tedavisi embriyonel tümörlere çok benzemesi sebebiyle halen tartışmalı bir konudur ⁷⁹.

Embriyonel tümörler, SSS boyunca BOS yoluyla yayılma eğilimini paylaşan biyolojik olarak heterojen lezyonların bir topluluğudur. Önemli farklılıklar olsa da, histolojik olarak bu tümörler birlikte gruplanır, çünkü bu grup tümörler yoğun şekilde toplanmış ve yüksek derecede mitotik aktivite gösteren az miktarda sitoplazmaya sahip hiperkromatik hücrelerden (standart boyamada mavi hücre tümörleri) oluşur. Bu tümörleri tanımlamak için belirgin hücresel dönüşüm derecesi gibi diğer histolojik ve immünohistokimyasal özellikler bir dereceye kadar kullanılabilir. Moleküler genetik faktörlerin de tespit edilmesiyle hastalık gruplaması daha detaylı yapılabilmektedir ⁸⁰.

Tablo 4: Who 2016 Embriyonel Tümör Sınıflaması

Embryonal tumours	
Medulloblastomas, genetically defined	
Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -mutant	9476/3*
Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -wildtype	9471/3
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH <i>Medulloblastoma, group 3</i> <i>Medulloblastoma, group 4</i>	9477/3*
Medulloblastomas, histologically defined	
Medulloblastoma, classic	9470/3
Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Medulloblastoma, NOS	9470/3
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>	9478/3
Medulloepithelioma	9501/3
CNS neuroblastoma	9500/3
CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	9508/3

Embriyonel tümörler için prognoz; tanı anında tümör çapı ve yaygınlığı, tanı yaşı, rezeksiyondan sonra kalan rezidüel doku, tümörün histopatolojisi ve biyolojik/moleküler karakterine göre değişir⁸¹.

Özellikle medulloblastomlarda prognoz tümörün moleküler özellikleriyle de ilgili olduğu giderek belirginleşmiştir, ancak bu diğer embriyonal tümörler için kesin olarak gösterilememiştir. Genel sağkalım oranlarına bakılacak olursa medulloblastomun moleküler alt tipine, tanı sırasındaki yayılma derecesi ve rezeksiyon derecesi gibi faktörlere bağlı olarak %40 ile %90 arasındadır^{82, 83}. 5 yıl hayatta kalan çocuklar kür olarak kabul edilir. Diğer embriyonal tümörler için hayatta kalma oranları genellikle %5 ile %50 arasında değişir ve kötüdür⁸.

Tüm çocukluk çağı SSS tümörlerinin %20 ile %25 arası embriyonel tiptedir. Pediatrik grupta her yaşta görülebilir ancak yaşamın erken dönemlerinde daha sık izlenir. Erişkinlere göre insidansı 5 ile 10 kat fazladır⁸⁴. 5 yaş altında milyonda 11, 5-9 yaş arasında milyonda 7 ve 10-19 yaş arasında milyonda 3-4 görülür⁵.

Çocukluk çağı embriyonel tümörlerinin klinik özellikleri tümörün konumuna ve başvuru anındaki çocuğun yaşına bağlıdır. Embriyonal tümörler hızlı büyüyen tümörler olma eğilimindedir ve genellikle semptomların başlamasından sonraki ilk 3 ay içinde teşhis edilirler⁸⁵.

2.3.1 MEDULLOBLASTOMA

2.3.1.1 EPİDEMİYOLOJİ:

En sık karşılaşılan çocukluk çağı primer beyin tümörü medulloblastomadır. En sık görülen embriyonel tip SSS tümörüdür. Tüm pediatrik beyin tümörlerinin %20 ile %25'ini oluşturur⁸⁶. Irksal olarak belirgin fark yoktur. Tüm pediatrik yaş gruplarında görülebilmektedir, ancak 3-5 yaş arasında görülme sıklığı pik yapar. 9 yaş altındaki en sık primer beyin tümörüdür. Tüm medulloblastoma vakalarının %80'i 15 yaşının altında tanı almaktadır. Erişkinlerde ender görülen bir gruptur. 20-44 yaş arasında daha sık görülmektedir. Erkek çocuklarda belirgin olarak daha sık izlenmektedir⁸⁷. İlk olarak 1925'te Bailey ve Cushing tarafından gliomdan farklı bir tümör olarak tanımlanmıştır. Posterior fossanın küçük, yuvarlak, mavi hücreler içeren, agresif ve invaziv primitif nöral ektodermal tümörüdür. Bazı genetik bozuklukların; Gorlin sendromu (PTCH1), Turcot sendromu (APC), Li-Fraumeni

sendromu (p53), Rubinstein-Taybi sendromu (CBP), ataksi-telenjektazi (ATM) gibi medulloblastoma gelişim riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinse de çoğu medulloblastomalı hastada etiyoloji bilinmemektedir⁸⁸. Histolojik olarak klasik, desmoplastik, büyük hücreli/anaplastik üç grupta incelenir. Hastalığın tanımlamasında yapılan çalışmalar 5 farklı genetik alt grup tespit etmiştir. Bu gruplar hastalığın prognozunu, tedavi yaklaşımını, klinik özelliklerini etkilemektedir. Bu alt gruplar; WNT aktif, sonic hedgehog (SHH) aktif, WNT/SHH inaktif grup 3 ile grup 4, bunların dışında tanımlanamayan gruptur⁹. Bu alt gruplar önemli prognostik değerlere sahiptir ve metastaz veya kötü histolojinin varlığından bağımsız olarak sağkalımı etkiler. Halen üzerinde araştırmalar yapılmasına rağmen sigara, yapay tatlandırıcılar, aspartan, gebelikte alkol ve sigara gibi çevresel risk faktörlerinin hastalık etiyolojisinde rolü gösterilmemiştir⁸⁹.

2.3.1.2 KLİNİK VE TANI

Hastalığın en sık başvuru şikayetleri baş ağrısı, kusma ve ataksidir. Genelde hidrosefaliye bağlı semptomlar görülür. Bulantı olmadan kusma, 6.kraniyal sinir felci, çift görmeve ileriki dönemde artan BOS basıncına bağlı papil ödem izlenebilir. Çoğu tümör belirli büyük boyuta ulaşp BOS akımını bozduktan sonra tanı alır. Sabah artan kusma, motor becerilerde azalma, küçük çocuklarda sürekli başını bir tarafa eğme görülebilir. Spesifik olmayan semptomlarla da gelebilir⁸⁶. İnfantlarda açık sütürlere bağlı olarak makrosefali görülebilir. Bu yaş grubunda letarji, iritabilite, gergin fontaneller, gözlerde batan güneş manzarası görülebilir. Tümör çapı fazla olan infantlar beyin sapı basısıyla bozulmuş solunum paterni ve hayatı tehdit edici durumda başvurabilirler⁸⁷. Hastalarda bozulmuş BOS akımı sebebiyle çoğunda BOS akımına yardımcı teknikler kullanılmaktadır. Yaklaşık %10 ile %40 hastada ileriki dönemde BOS akımı düzenleyiciye ihtiyaç duyar. Kalıcı hidrosefali mevcut olduğunda ventriküloperitoneal şant veya endoskopik üçüncü ventrikülostomi düşünülebilir⁶².

Tanı anında %40 olarak metastaz görülebilmektedir. Sinir köklerine ve omuriliğe yayılım sıktır. BOS yoluyla yayılabilen bir tümördür. Bu yüzden tanı almış tüm hastalarda BOS örnekleme yapılır. SSS dışına yayılım nadirdir⁹⁰.

Çoğu medulloblastoma sporadik olmasına rağmen bazı herediter sendromlar tabloda tanımlanmıştır.

Tablo 5: Eşlik Eden Herediter Sendromlar

Hastalık	Gen	Açıklama
Basal Hücreli Nevus Sendromu	PTCH1 SMO SUFU PTCH2	Gorlin sendromu olarak bilinir. Otozomal dominant kalıtılır. Bazal hücreli karsinomlar, iskelet anormallikleri, odontojenik keratosistler ve artmış medulloblastom riski ile birlikte ortaya çıkar. Her 100 çocuktan 5’inde medulloblastom riski mevcuttur
Fanconi anemisi	BRCA2 FANCD2 PALB2 FANCC FANCA	Fanconi Anemia (FA), klinik olarak ilerleyici kemik iliği yetmezliği, iskelet deformasyonları ve lösemiye yatkınlık ve çeşitli kanserler ile karakterize nadir görülen otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Etkilenen çocuklar genellikle 8 ila 9 yaşları arasında ciddi aplastik anemi geliştirir
Li-fraumeni sendromu	P53	Nadir görülen kalıtsal bir otozomal dominant hastalık, özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde, çeşitli kanser türlerinin gelişme riskini büyük oranda arttırmaktadır. Li-Fraumeni sendromu ile ilişkili en sık görülen kanser türleri meme kanseri, osteosarkom ve yumuşak doku sarkomlarıdır.
Rubinstein- Taybi sendromu	CREBBP EP300	Geniş baş parmakları, sindaktili, zekâ geriliği, gaga burun, kısa üst dudak, alt dudak sıkma ile karakterize otozomal dominant bir kromozomal bozukluktur. Hastalarının yaklaşık% 5’i malignite veya benign tümör geliştirir
Turcot sendromu	MLH1 PMS2 APC MSH2 MSH6	Kolonda ailesel polipozis mevcuttur. Merkezi sinir sistemi (çoğunlukla astrositomlar ve medulloblastom) malign tümörleri ile karakterizedir.

Başlangıçta medulloblastom tanısı genellikle kontrastsız BT ve ardından MRG ile konulur. Kontrastsız bir BT taramasında, medulloblastom tipik olarak vazojenik ödemle çevrili hipodens orta hat kitlesidir. Kontrastın uygulanmasından sonra homojen bir şekilde dansite yükselir. Lateral serebellar medulloblastomlar genellikle desmoplastik histolojidendir. Hastaların en az %95'inde ilk BT taramasında hidrocefali mevcuttur. Medulloblastom için BT bulguları spesifik değildir ve ependimoma veya ATRT'den ayırt edilmesi zordur ⁹¹. Posterior fossa tümörlerinde tanıda tercih edilen metot gadolinyumlu MRG'dir. T1 ağırlıklı serilerde hipointens, gadolinyum verilmesinden sonra hiperintens olur. T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens izlenmektedir. Diğer posterior fossa tümörlerinden ayırt etmede diffüzyon ağırlıklı görüntülemeler yardımcı olur. Medulloblastom yuvarlak, küçük hücreli, az sitoplazmalı olduğundan diffüzyon kısıtlılığı vardır. Ancak ependimom ve ATRT'de bu kısıtlılık genellikle görülmez ⁹².

Medulloblastomum tanı anında %40 metastatik olması sebebiyle kraniyospinal görüntüleme önem kazanır. Hastalığın evrelemesi için yayılım tespiti önemlidir. Postoperatif oluşacak yalancı pozitifliklerin engellenmesi için operasyondan sonra en erken 72 saat ile 2 hafta sonra bakılmalıdır. Çünkü 1.5 cm²'den daha fazla bir rezidüel tümör bırakılmışsa, 3-14 gün arasında yapılan MRG yanlış pozitiflik verebilir ⁹³. Lumbar BOS örnekleme her hastada önerilir. Lumbar örnekleme cerrahi sırasında yapılan ventriküler örneklemeye göre daha duyarlıdır. Cerrahi sırasında tümör hücreleri BOS'a dökülüp yanlış pozitiflik verebilir. Ancak kesin karar için hem cerrahi sırasında ventrikülden hem de cerrahiden 2 hafta sonra lumbar BOS örnekleme yapılır ⁹⁴. Pozitif tümör sitolojisi kötü prognozla ilişkilidir.

Ektranöral metastazdan şüpheleniyorsa FDG-PET kullanışlı olabilir. Bu hastalarda PET bulgularına desteklemek için kemik iliği biyopsisi önerilmektedir. Ektranöral hastalık genellikle geç rekürrens durumunda izlenmektedir ⁹⁵.

2.3.1.3 HİSTOPATOLOJİ:

Mikroskopik patolojik inceleme medulloblastom için kesin tanıdır. Karakteristik mikroskopik görünüm, supratentoryal PNET'lerden veya pineoblastomlardan morfolojik olarak ayırt edilemeyen küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerdir. Bu tümör grubu histolojik ve moleküler olarak sınıflandırılmaktadır.

2.3.1.3.1 HİSTOLOJİK SINIFLANDIRILMASI:

Histolojik olarak üç ana medulloblastom tipi vardır: klasik, desmoplastik ve büyük hücre/anaplastik olarak incelenir.

2.3.1.3.1.1 Klasik tip

Klasik medulloblastom küçük mavi hücrelerden oluşan, dar sitoplazmalı, az differansiye hücrelerden oluşur. Palizatlanma, rozet formasyonları ve perivasküler aselüler alanlar görülebilir. Bazı olgularda fibriller veya nöroblastik rozetler (Homer-Wright) görülebilir. Nekroz yaygın olarak görülmektedir. Hiperkromatik tümör çekirdekleri mevcuttur ve yer yer nükleer kalıplanma (molding) gösterir. Bazen tümör hücreleri ependimomlardaki gibi kan damarlarının çevresine dizilerek yalancı rozet formasyonu oluşturabilirler. Önceden tedavi edilmiş olgulardan alınan örneklerde küçük mavi hücrelerden büyük, olgun ganglion hücreleri görülebilir. Bunlar KT ve RT rejimleri sonucunda rezidüel medulloblastoma hücrelerinin olgunlaşması sonucu oluşmaktadır. Proliferasyon hızları çok düşüktür. Rezidüel olarak rapor edilmezler. Klasik tip en yaygın görülen histolojidir. Tüm olguların neredeyse %80'ini oluşturmaktadır.⁹⁶

2.3.1.3.1.2 Desmoplastik/nodüler tip

Desmoplastik histoloji bebeklerde ve yetişkinlerde daha yaygındır ve en sık SHH yolu aktivasyonu ile ilişkilidir. Artmış nöronal farklılaşma odakları içeren hastalığı tarif eder. Fibriler nöropil zemininde az sayıda tümör hücreleri içeren sınırları belirgin yuvarlak, retikülinden fakir yoğun tümör hücre dizilerinden oluşmaktadır. Tüm olguların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır. Genelde posterior fossada sınırlı kalır ve düşük metastaz oranları gösterir.⁹⁶

2.3.1.3.1.3 Büyük hücreli/anaplastik tip

Büyük hücreli/anaplastik medulloblastom yüksek atipi ve büyük hücre boyutuyla klasik tipten ayrılır. Artmış mitoz, artmış apoptoz ve bunların birbirini sardığı paternler izlenir. Nükleuslar belirgin ve bol sitoplazmalıdır. Sinaptofizin ve kromogranin pozitifliği sık görülür. MYC ve MYCN amplifikasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Agresif ve prognozu kötüdür. Tüm olguların yaklaşık %4'ünü oluşturur.⁹⁶

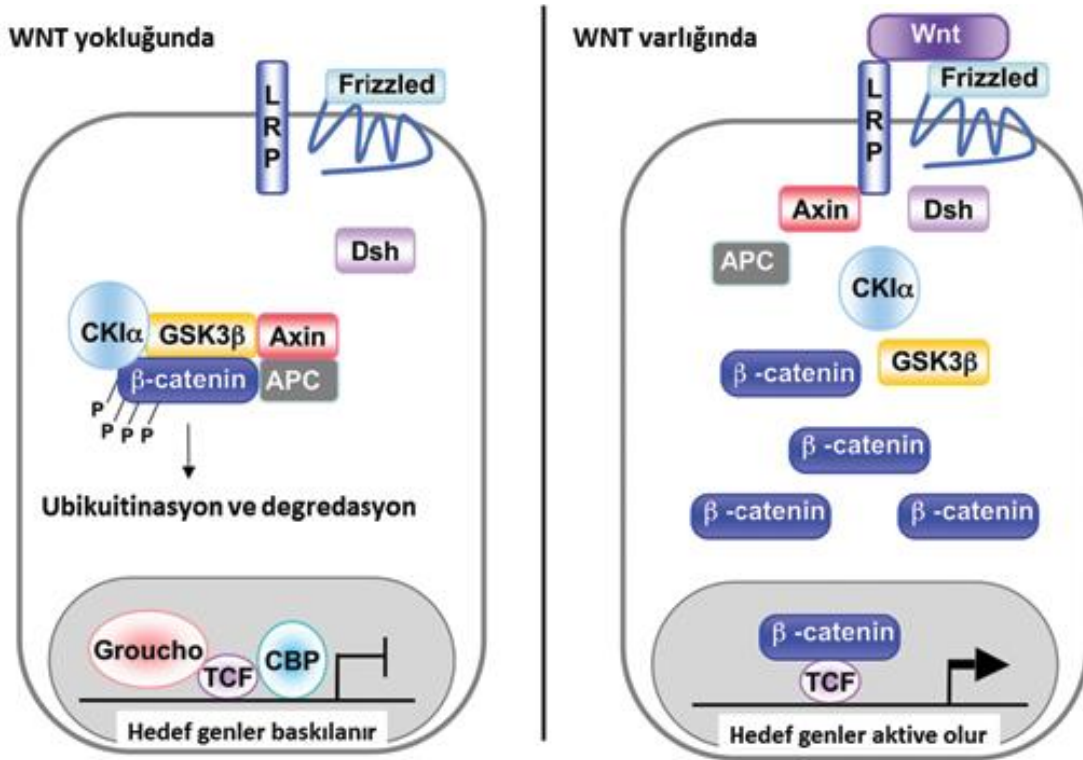
2.3.1.3.2 MEDULLOBLASTOM MOLEKÜLER SINIFLAMASI

Genetik araştırmaların artmasıyla medulloblastomlarda 4 farklı genetik alt grup tespit edilmiştir. Her grup kendine özgü tedavi ve hastalık seyri sunar.

2.3.1.3.2.1 WNT yolağı aktif medulloblastom

WNT alt grubu, WNT yolunun aktivasyonu ile karakterizedir. WNT sinyal yolağının embriyonik gelişim, hücre akıbetinin tanımlanması, hücre çoğalması, hücre göçü ve vücut aks şekillenmesi gibi olaylarda temel rolü vardır. Gelişmekte olan beyinde WNT yolağının nöronal olgunlaşma ve sinaps oluşumu üzerinde genel düzenleyici etkisi vardır. Bu yolak WNT ligandının Frizzled reseptörüne bağlanmasıyla aktive olur ve sonraki basamakta sinyal çekirdeğe CTNNB1'in salınması ile iletilir. Bu yolağın önemli negatif düzenleyicilerinden ikisi CTNNM1'in normalde çekirdek içerisinde birikmesini engelleyen APC ve SUFU'dur. WNT yolağının aşırı aktivasyonuna yol açan ana genetik problem β -katetin proteinini kodlayan CTNNB1 geninde sporadik somatik mutasyonun oluşmasıdır. Bu protein hücrenin hücreye yapışmasını kontrol eden önemli bir transkripsiyon faktörüdür. Nadiren germ hücre seviyesinde APC genindeki mutasyonlar da bu yolağın aşırı aktivasyonuna yol açar. WNT yolağının aşırı anormal aktivasyonu ile β -katetin stabilize olur ve hücre çekirdeğinde birikir. WNT alt grubu medulloblastom patogeneğinde mutasyona uğradığı görülen diğer genler DDX3X (%50), SMARCA4 (%26) ve TP53 (%13) olup, bu genlerin de çekirdekteki β -katetin ile etkileşim içinde olduğu bilinmektedir. Diğer bir karakteristik genetik bulgu, kromozom 6'nın heterozigot delesyonudur. Tüm hastaların yaklaşık %10'u bu gruptadır. Kız erkek oranı

eşittir. WNT sinyal yolağı hücre proliferasyonu, farklılaşması ve nöron diferansiyasyonu ile sinaps oluşumunda görev alır. Bu alt grubun tamamı klasik histolojiye sahip olup, tüm medulloblastomların %10'unu oluştururlar. En iyi prognoza sahip alt grup olarak, tüm tedaviler altında 5 yıl yaşam beklentisi %90'dır. İleri yaş çocuk ve adölesan grupta görülürler. Beyin omurilik sıvısı ile yayılım %5-10'dur.⁹⁷⁻⁹⁹

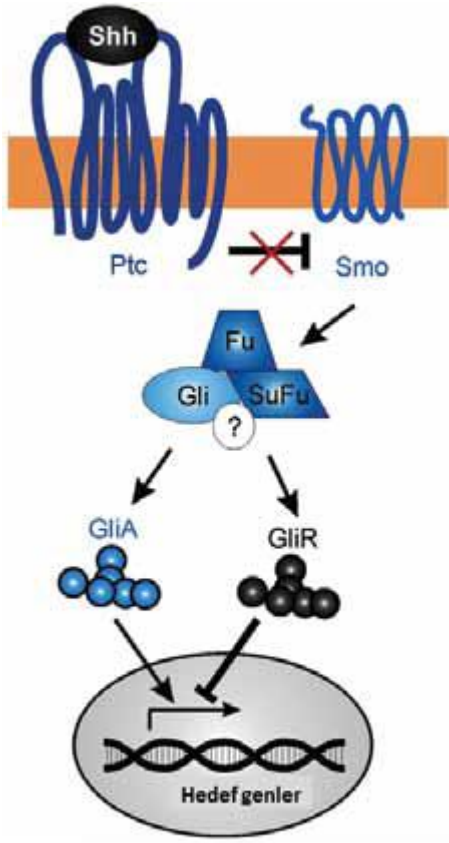


Şekil 3: WNT Yolağı Aktivasyonu Ve Etkileri

2.3.1.3.2.2 SHH yolağı aktif medulloblastom

Erken serebellar gelişim evresinde, Purkinje hücreleri SHH glikoproteinleri salgılar ve çoğalmayı ve neticesinde granül hücrelerinin internal hücre tabakasına göçünü uyarırlar. SHH aktivitesinde artışa yol açan en yaygın gen mutasyonları PTCH1, SMO ve SUFU'dur. Erişkinlerde bu alt grupta yapılan tüm genom kopya sayısı değişkenliği analizlerinde birçok kromozomal değişiklik gözlenmiş olup, PTCH1 lokusunu da barındıran kromozom 9q delesyonu en sık karşılaşılanıdır. Erişkin ve çocuk SHH medulloblastoma alt grupları arasında genetik farklılıklar bulunabilir. PTCH1 gen mutasyonları eşit olarak görülmekle beraber,

SMO gen mutasyonları erişkinlerde, SUFU gen mutasyonları hemen hemen sadece



Şekil 4: SHH Yolağı Aktivasyonu ve Etkileri

infantlarda görülür. Diğer taraftan 3 yaşını aşan çocuklarda TP53 mutasyonları ile beraber MYCN ve GLI2 amplifikasyonları görülür ki, bu değişimler infant ve erişkinlerde nadirdir. Çocuk SHH medulloblastomu daha çok vermiste, erişkin SHH medulloblastomu ise serebellar hemisferde yerleşmektedir. Yerleşim yerine olan bu yatkınlığın, tümör oluşumunu başlatan farklı mutasyonlardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. SHH alt grubu, medulloblastomların yaklaşık %30'unu oluşturur. Olguların 2/3'ü 3 yaşından küçük veya 16 yaşından büyüktür. Metastatik yayılım olguların %15-20'sinde görülür. Yaşam beklentisi 5 yıl için %75'tir ve ortalama prognoza sahiptir. Bu alt grup tüm histolojik alt tiplerde görülebilir. İlginç bir bulgu, desmoplastik ve nodüler histolojik alt tiplerin neredeyse tamamı bu alt grupta olmasıdır.^{98, 100, 101}

2.3.1.3.3 Grup 3 medulloblastom

Bu grupta majör sinyal yolağı değişimleri bulunamamıştır. Moleküler tanı genellikle transkripsiyonel profil kümelerine dayandırılarak yapılır. Bu gruptaki medulloblastomların genomları çok dengesizdir ve birçok kromozomal ve genetik değişiklikler içerir. Bu tümörlerin yaklaşık %30'u GFI1 ve GFI1B onkogenlerinin aşırı aktivasyonuna yol açan enhansır bölge değişimlerine götüren genomik değişiklikler gösterir. Bunlara ilave olarak MYC, PVT1 ve OTX2 genlerinde yüksek oranda amplifikasyon görülür. Bu grup tümörlerin %25'inde izokromozom 17q'ya rastlanmaktadır. Medulloblastomların yaklaşık %25'i bu gruptandır. Grup 3, tüm alt tiplerin en kötü yaşam beklentisine sahip olup 5 yıl için bu oran %50'dir ve genellikle infant ve çocuklarda bu alt gruba rastlanılır. Histolojik olarak bu grubun çoğu klasik medulloblastom patolojisine sahiptir ve olguların %45'inde metastaz görülür^{98, 102}.

2.3.1.3.2.4 Grup 4 medulloblastom

Bu grup tümörlerde en sık karşılaşılan (%80) genetik değişiklik izokromozom 17q'dur. En sık karşılaşılan mutasyonlar ise KDM6A genindedir. Bu gen histon demetilaz (H3K27) enzimini kodlar ve epigenetik olarak gen transkripsiyonunda rol almaktadır. Bu genin X kromozomunda yerleşmiş olması bu grup medulloblastomların erkeklerde daha fazla görülmesini açıklar. Tüm medulloblastomların yaklaşık %35'ini bu grup oluşturur. Grup 4 tüm tedaviler yapıldığında ortalama prognoza sahiptir ve infantlarda nadir görülüp, çocuk medulloblastomlarının %50'sini, erişkin medulloblastomlarının ise %25'ini oluşturur. Histolojik olarak bu grup tümörlerin çoğu klasik veya geniş hücreli/anaplastik medulloblastom patolojisine sahiptir ve olguların %30-40'ında leptomeningeal metastaz görülür. Erkeklerde 3 kat fazladır.^{98, 102}.

2.3.1.4 İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE MOLEKÜLER BELİRTEÇLER

Medulloblastoma nöronal farklılaşma gösteren bir tümör olmasına rağmen nöron dışı protein ekspresyonu izlenebilir. Sinaptofizin nöropil benzeri alanları boyanması ve desmoplastik tipte de nodülleri belirginleştirmektedir. NeuN, NSE, NCAM, MAP2'de sinaptofizin gibi kullanılabilir. GFAP klasik tip medulloblastomada yaklaşık %10 kadar pozitifdir. Ancak küçük hücreli astrositik tümörlerde de pozitiflik izlenebilir. Ayırıcı tanıda dikkatli olunmalıdır.^{96, 98}.

Desmoplastik tip medulloblastomada nodül periferinde yüksek Ki-67 proliferasyonu ve retikülin boyama belirgin retikülogenez izlenmektedir. Nodül içerisinde ise retikülogenez izlenmez ve Ki-67 oldukça düşüktür. SHH aktif grupta sık görülen bir bulgu olup p53 mutasyonu açısından araştırılmalıdır.

β -katetin WNT aktif tipler için karakteristiktir. Bu pozitifliğin %5-10 hücrede gösterilmesi bu yolak için anlamlı bulunmuştur. Hem nükleer hem de sitoplazmik eksprese edilebilir. Fazlası ubiquitin-proteasom yoluyla inaktive edilir. Birikmeye başlarsa proliferasyon ve apoptozisi olumsuz etkiler.

YAP1 proteini, YAP1 geni tarafından üretilen 65 kDA ağırlığında bir proteindir. Hemostaz, gelişme ve büyümede rol oynar. Kansere tedavisinde potansiyel tedavi hedeflerinden biridir. SHH ve WNT aktif gruplarda bu protein gösterilmiştir.

GAB1 aynı isimli gen tarafından üretilen protein dallanmasında mediatör bir proteindir. Hücresel büyüme ve transformasyonda rol oynar. Bazı medulloblastomlarda eksprese edildiği bilinmektedir. SHH aktif grup birlikteliği ile görülebilmektedir.

Flamin A, FLNA geni tarafından eksprese edilen hücre iskeleti, migrasyonu, hücre şekli modülasyonunda rol alan proteindir. Flamin A aşırı üretimi medulloblastomalarla birlikte çeşitli malignite tiplerinde gösterilmiştir. WNT ve SHH aktif grupla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Tp53 tümör baskılayıcı bir gendir. Li-Fraumeni hastalığında bu gende defektler görülür. Hücre proliferasyonunu durduran p53 protein kompleksini oluşturur. Medulloblastomalarda yaklaşık %10 oranında Tp53 mutasyonu mevcuttur. SHH aktif grupta doğrudan kötü prognozla ilişkilidir.

N-myc, MYCN geninde kodlanan gelişmekteki beyinde yüksek ekspresyona sahip proto-onkogendir. En sık nöroblastom olgularında %25 izlenmektedir. Medulloblastomalarda %5 oranında yüksek derecede amplifikasyonu gösterilmiştir. Agresiflik ve kötü prognozla ilişkilidir. SHH aktif grup ve grup 4 medulloblastomada daha sık izlenir^{96, 98}.

2.3.1.5 EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI

Hastalığın yönetiminde evreleme ve risk sınıflandırılması yapılması büyük öneme sahiptir. Evreleme esas olarak tanı anındaki tümörün yerleşim yerine, yayılımına ve cerrahi rezeksiyon miktarına göre yapılmaktadır. Retrospektif çalışmalar göstermiştir ki; tümörün histolojik ve biyolojik parametreleri de hastalığın seyri ve prognozu açısından önemli bilgiler vermektedir. Tam ve etkin bir evreleme yapılabilmesi için pre ve post operatif beyin omurilik görüntülemeleri (MRG tercih edilir), özellikle tümör bölgesinin postoperatif MRG görüntüleri ve BOS örnekleme yapılmalıdır^{82, 94, 103}.

Hastalar modifiye Chang evreleme sistemine göre evrenir¹⁰⁴. Chang tarafından ilk defa 1969 yılında tanımlanan yıllar içerisinde modifiye edilen bir sistemdir. Halen medulloblastoma evrelemesinde kullanılmaktadır. Ancak son yıllardaki giderek artan biyolojik ve genetik çalışmalar sonucunda, bu sisteme ek olarak prognostik faktörler belirlenmiştir. Modifiye Chang evreleme sistemi tabloda gösterilmiştir;

Tablo 6: Modifiye Chang Evreleme Sınıflaması

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

Risk sınıflandırılması tedavi rejimlerinin planlanmasında yer alır. Güncel literatürde Pediatric Oncology Group (POG) tarafından oluşturulan risk skalası kullanılmaktadır. Buna göre hastalar yaş, rezidü tümör yükü ve yayılımına göre standart risk ve yüksek risk olarak ayrılır. Her iki grup için farklı KT ve RT rejimleri kullanılmaktadır. Üç yaş altındaki tüm hastalar yüksek riskte kabul edilmektedir. Bu hastalarda yeterli rezeksiyonun yapılamaması ve RT rejimlerinin kısıtlılığı hastalığın yönetimindeki sorunlardır. Postoperatif görüntülemeler ile 1,5 cm²'den büyük rezidü tümör bulunanlar da yüksek riskte kabul edilir. Hastalığın M evresi tek başına risk grubunda ve prognozda en önemli yeri tutar. Mikro ve makro metastazları bulunan olgular yüksek riskte değerlendirilir. CCG-921 çalışması M1 hastalığı olan çocuklarda beş yıllık EFS'yi %57 olarak tespit etmiş ve bu oran M0 hastalığı olanlara göre belirgin düşüktü^{63, 70}. Hastalığın risk skorlaması tabloda gösterilmiştir;

Tablo 7: POG Medulloblastom Risk Grupları

	Standart risk	Yüksek risk
Tanı yaşı	> 3 yaş	≤3 yaş
Rezeksiyon	< 1,5 cm ² rezidü tm	≥1,5 cm ² rezidü tm
Metastaz	Evre M0	Evre ≥ M1

Hastalar Chang evresine, yaşına, tümör rezeksiyon ve rezidü miktarına göre standart ve yüksek risk grubu olarak ayrılır. 3 yaş altındaki hastalar yüksek risktedir. 3 yaş üzerinde, M0 ve rezidü tümör miktarı 1,5 cm²'den düşük olanlar standart risk grubunda değerlendirilir.

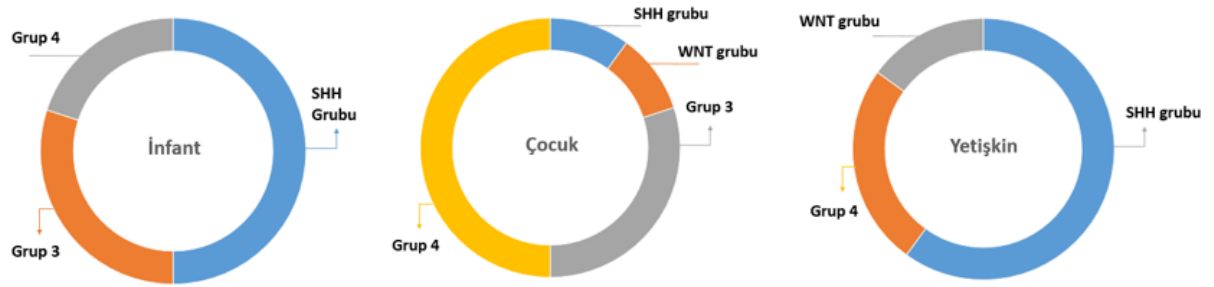
Histopatolojik sınıflama hastalığın prognozunda önemli yer tutsa da yapılan araştırmalar giderek artan genetik ve moleküler sınıflamanın etkisini göstermektedir. Büyük hücreli ve anaplastik tip olguların prognozları kötüdür. P53 mutasyonu prognozu kötü etkilemektedir. Sık metastaz göze çarpar. WNT aktif grup ve yenidoğanlarda SHH aktif grubu daha iyi prognoza sahipken, grup 3 ve MYC-N amplifikasyonu kötü prognoza sahiptir. Grup 4 ve yenidoğan dışı SHH aktif grup nispeten orta prognozdadır. Moleküler subtiplerin prognoza etkisi tabloda gösterilmiştir.

Tablo 8: Moleküler Subtipler

Moleküler subgrup	WNT grubu	SHH grubu	Grup 3	Grup 4
Prognoz	Çok iyi	İnfanlarda iyi, diğer yaşlarda orta	Kötü	Orta
Ana sinyal yolağı	WNT	SHH, PI3K	TGF-β, photoreseptor/ GABAergic	NF-κB
Metastaz	Nadir	Orta	Çok sık	Sık
Karakteristik özelliği	CTNNB1 mutasyonu	SMO/PTCH/SUFU mutasyonları	MYC amplifikasyonu	CDK6 amplifikasyonu
MYC durumu	+	+	+++	Minimal yada negatif

Tablo 9: Demografik Veriler

Demografik Veriler



Planlanan KT rejimleri ve RT dozları risk gruplarına göre verilir. 3 yaşından büyük standart risk grubu hastalarında 5 yıllık sağkalım %85 civarırken, 3 yaşından büyük ve yüksek riskli grupta 5 yıllık sağkalım %70 civarındadır. 3 yaşından küçük hastalarda tümörün histopatolojisi doğrudan sağ kalımla ilişkilidir ⁷⁰.

2.3.1.6 TEDAVİ:

Medulloblastom için en sık kullanılan başlangıç tedavisi primer posterior fossa kitlesinin suboksipital kraniyotomi ile total rezeksiyonudur. Cerrahi rezeksiyonun amacı, tümörü tamamen çıkarmak veya bu mümkün değilse, tümörü güvenli bir şekilde mümkün olduğu kadar rezeke etmektir. Operasyonda tümörün beyin sapına invazyonu tayini için mutlaka 4.ventrikül tabanı değerlendirilmelidir. Bu bölgenin rezeksiyonlarında ciddi kraniyal sinir felçleri görülebilir ¹⁰⁵. Operasyonun 72.saatine çekilen MRG ile rezeksiyon derecesi ve postoperatif oluşabilecek BOS tıkanıklıkları incelenir. Cerrahi sonrası en sık görülen komplikasyon posterior fossa sendromudur. Konuşmada azalma, mutizm, serebellar disfonksiyonlar ve apati ile karakterizedir. Operasyondan 24-48 saat sonra ortaya çıkar. Yarisında idrar ve gaita inkontinansı görülebilir. Mutizm bazen 8 haftaya kadar görülebilir. Ataksik ve dizatrik hareketler genellikle kalıcıdır. %95 hastada konuşma bozukluğu devam eder. Beyin sapı invazyonu bilinen tek risk faktörüdür ¹⁰⁶.

Medulloblastoma radyosensitif bir tümördür. Uzun yıllar hastalığın standart tedavisi post operatif bütün subaraknoid alana (kraniyospinal) radyasyon verilmesiydi. Literatürde güncel olarak POG-CCG çalışmasına uygun dozlarda ışınlama yapılmaktadır. Standart risk

grubundaki olan 3 yaşından büyük hastalar, primer tümörün cerrahi rezeksiyonundan sonra tümör yatağına düşük dozda (23,40 Gy) kranyospinal ışınlama ile tedavi edilir. Ek olarak posterior fossaya 54 ila 55,8 Gy'lik ışınlama yapılabilir. Bu grupta RT ile birlikte sisplatin bazlı adjuvan KT rejimleri ile %85'lik 5 yıllık sağkalım elde edilmiştir. Yüksek risk grubundaki hastalar 35.2-44.0 Gy kranyospinal ışınlama ile tedavi edilir ve tümör yatağına ve lokal metastazlara da 53.2-54.4 Gy ışınlamaya ilaveten sisplatin ve etoposid ile adjuvan tedavi edilir. Ameliyat sonrası 28 günden daha uzun süre radyoterapiyi geciktirmek negatif prognostik etkiye sahiptir ⁶³. Üç yaşın altındaki hastalara RT ciddi nörokognitif yan etkiler sebebiyle verilmez. Sık görülen RT yan etkileri; ototoksiste, tiroid disfonksiyonu, büyüme geriliği ve radyasyon nekrozudur. Uzun dönemde nörolojik defisitler göze çarpar ⁶⁷.

Kemoterapi tüm hasta grupları için verilen standart tedavidir. Üç yaş altındaki hastalarda ana tedaviyi oluşturur. İnfant medulloblastoma farklı yaklaşımlar mevcuttur. İnfantlar için KT rejimleri; sistemik indüksiyon tedavisi ve otolog kök hücre nakli, sonrasında lokal relapları önlemek için RT ya da kombine sistemik ve intraventriküler KT rejimleri ya da sistemik KT ve lokal komformal RT yapılabilmektedir ^{63, 70}. Beş yıllık yaşam tüm gruplarda %50-70 arasındadır. Güncel olarak kullanılan CCG ve POG çalışmalarına göre tedavi rejimleri planlanmıştır. Etoposid, VCR, ifosfamid, karboplatin içeren 21 günlük 5 kürden oluşan indüksiyon tedavisinden sonra, 30 günlük 8 kürden oluşan etoposid, VCR, karboplatin siklofosfamid içeren idame tedavisi ile devam edilir ^{63, 70, 107}.

Yüksek riskli grupta Sisplatin 90mg/m² ve etoposid 150 mg/m²'den üç siklus halinde dört haftada bir verilir. Her gün bir ajan verilecek şekilde ilk gün sisplatin, üçüncü ve dördüncü gün etoposid verilir. Renal fonksiyonlara göre doz ayarlaması gerekmez. Uygun kan sayımına ulaşıncaya kadar KT protokolü ertelebilir. KT'nin konsolidasyon fazı RT'den üç hafta sonra veya kan tablosu düzelince başlanmaktadır. Yedi siklustan oluşan ve her dört haftada bir verilen siklofosfamid 1000mg/m² ve vincristin 2mg/m²'den oluşur. Her siklusta birinci gün VCR, siklofosfamid ve mesna 360mg/m² verilir. İkinci gün siklofosfamid ve mesna verilir. Mesna siklofosfamidin yol açabileceği hemorajik sistit için verilmektedir. Nötropenik hastalar için doz düzenlemesine ihtiyaç duyulmaz, ancak platelet sayısı 20 000/ul'den dirençli düşük giden hastalar için siklofosfamid dozları %25 azaltılabilir. TMP-SMX tedavi süresince profilaksik verilir. Bu tedavi modalitesinde beş yıllık olaysız yaşam hızı %65-70 civarındadır⁷⁰. İnfantlarda medulloblastomada hastalar yüksek doz KT rejimleriyle üç yaşına kadar izlenip sonrasında RT planlanmıştır ⁶³.

Standart risk grubunda RT aldığı süre boyunca haftalık VCR verilir. En güncel POG-CCG çalışmasında hastalar iki farklı tedavi modalitesinde değerlendirilmiş ve bu modalitelerin sonuçları arasında belirgin fark bulunamamıştır. İlk modele göre; RT tamamlandıktan sonra sekiz siklus halinde sisplatin, lomustin ve VCR verilebilmektedir. İkinci modele göre de yine sekiz siklus halinde siklofosfamid, sisplatin ve VCR verilebilmektedir. Her iki tedavi grubunda da beş yıllık yaşam %80 civarındadır. Yapılan çalışmalar RT'yi geciktirmenin olaysız yaşam hızına olumsuz etkilediğini göstermiştir. HIT 91 çalışması M1 ve rezidü tümörü olan hastaları standart risk grubunda almış RT öncesi ve sonrası KT rejimlerini değerlendirmiştir. RT öncesi prokarbazin, ifosfamid, etoposid, yüksek doz MTX, ARA-C, sisplatin verilmiştir. Tümör yanıtı kötü olanlara RT'den sonra karboplatin, VCR ve lomustinden oluşan rejimler verilmiştir. Beş yıllık yaşam %65 civarında tespit edilmiştir ^{63, 107}.

Hedefe yönelik tedaviler son yıllarda giderek artan araştırma konusudur. Topoizomeras I-II enzimi inhibisyonu ile DNA'nın replikasyonunda süper sarmalları açan enzim hedeflenir. Böylece replikasyonda esnasında ağır hasarlanan DNA ile hücre apoptoza gider. İrinotekan ve topotekan FDA onaylı dünya genelinde kullanılan örnekleridir. Medulloblastoma tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Topotekan kan beyin bariyerinden rahatça geçer ve serum proteinlerine bağlanmaz. İndenoizokinolin bileşikleri topoizomer inhibisyonu ve düşük toksiteye sahiptir. İndimitecan'ın faz 1 çalışmaları halen devam etmektedir ¹⁰⁸. Hedgehog sinyal yolağı inhibitörlerinden olan siklopamin bileşikleri tedavide büyük umut doğurmuştur. Vismodegib, saridegib, erismodegib ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Vismodegib bazal cell karsinomlarda ve medulloblastoma olgularında başarılı sonuçlar vermiştir. Özellikle SHH aktif grupta belirgin tümör regresyonu ve diğer KT ajanlarına yanıtta olumlu sonuçlar vardır ¹⁰⁹. Tirozin kinaz fosforilasyon yolağı hücre proliferasyonu, sinyal iletimi, hücre büyümesinde görevlidir. Trozin kinaz inhibitörlerinden imatinib ile medulloblastoma tedavisinde olumlu sonuçlar alınmaktadır. Doğrudan bcr-abl, her2, EGFR, VEGFR, FGF, IGF-1 gibi onkogenler üzerinden inhibisyon yapar. Medulloblastomda hücre migrasyonunu ve invazyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir ¹¹⁰. PI3K/AKT sinyal yolağı hücre hareketlerinde, proliferasyonunda önemli yol oynar. Bu yolağa karşı geliştirilen anti-IGF-1R antikörlerinin medulloblastomda etkili olduğu anlaşılmıştır. Diğer bir araştırma konusu olan medulloblastomların yoğun kanlanmasıdır. WNT ve SHH yolakları VEGF yoluna etkiler. Mebendazol ile bu yollar inhibisyonu fare deneylerinde uzamış yaşam süreleri sağlamıştır ¹⁰⁸.

Bevacizumab doğrudan VEGF inhibisyonu ile çalışan antikordur. Antianjiyojenik tedavide kullanılmaktadır. Antineoplastik aktiviteye sahip bir triazen dakarbazin analogu olan temozolamid tedavide kullanılabilir. Özellikle refrakter ve relaps hastalıkta etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur ¹⁰³.

Relaps medulloblastoma çok problemli ve tedavi rejimleri oldukça tartışmalıdır. Üzerinde en sık durulan sisplatin, karboplatin, siklofosfamid ve etoposid bazlı rejimlerdir. Bu hastalarda temozolomid kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Bu rejimlerin etkinliği tartışmalıdır⁷⁰. Bu KT rejimleri sonrasında yaklaşık %50-80 hastada tümörde radyolojik olarak yanıt ve küçülme izlenir ancak genellikle geçici bir durumdur. Kurtarma tedavisi ile KT verilen relapslı olguların büyük çoğunluğunda yine tekrar birkaç ay içerisinde relaps gözlenmiştir. Bu yüzden yüksek doz KT rejimleri, RT tekrarları, otolog kök hücre nakli veya kök hücre tedavisi üzerinde durulan konulardır. Melfalan, siklofosfamid, busulfan, tiotepa, karboplatin ve etoposid en çok kullanılan kurtarma tedavileridir. Tiotepa bazlı tedavilerde en iyi yanıt alındığını gösteren çalışmalar mevcuttur¹¹¹

2.3.1.7 PROGNOZ

Tüm bu tedavi rejimlerine rağmen medulloblastoma hastalarının prognozu oldukça değişkendir. Tüm pediatrik medulloblastoma olgularında beş yıllık yaşam %60 civarındadır. Standart risk grubunda beş yıllık yaşam %80'in üzerindeyken, yüksek risk grubunda % 30-55 arasındadır. Histolojik olarak medulloblastoma tanısı alan ancak posterior fossa dışı yerleşimli tümörler de yüksek risk grubu gibi kötü prognoza sahiptir. İnfant medulloblastomu en kötü prognozdadır. Farklı tedavi modelleri halen denemesine karşın beş yıllık yaşam infantlarda %30'u geçmez. Çocuklarda EFS'yi etkileyen en önemli olay progresyondur, nüks çok gözlenmez. Erişkinlerde genelde tedavi bitiminden ilk iki yılda nüks gözlenir. Çocuklarda tedavi sonrası beş yıl hayatta kalanlar kür kabul edilir ⁸. Bu hastalıkta tümörün moleküler ve genetik alt gruplarının da bulunmasıyla prognoz değişkenlik gösterir. WNT aktif grup en iyi, SHH ve grup 4 ortalama, grup 3 ise en kötü prognozda izlenmektedir ⁹⁶.

Yaşayan yüksek risk grubu medulloblastoma olgularında farklı sistemleri tutan sekeller gösterilmiştir. En önemli sebebi kraniyospinal radyoterapidir. Buna ek olarak hastaların pre operatif nörokognitif durumları, başlangıçta hidrosefali olup olmaması,

operasyon esnasındaki komplikasyonlarda sekel oluşumunda rol oynar. Nörokognitif bozukluklar daha çok üç ve yedi yaş arasında tedavi edilmiş hastalarda izlenmektedir. Üç veya beş yaşında tanı almış ve 36 Gy radyoterapi almış hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada aynı grupta sekiz yaşında ve sonrasında tanı alıp tedavi görmüş hastalar karşılaştırıldığında 20 ile 30 puanlık IQ'de düşüklük tespit edilmiştir. Hafızada sorunlar, öğrenme güçlüğü, görme ve konuşmada defektler en sık görülen nörokognitif bozukluklardır¹¹². Hastalarda tedavi sonrası nörolojik defisitler sık izlenir. Kraniyal sını felçleri ve serebellar disfonksiyon en sık görülen nörolojik defisitlerdir. Sisplatine bağlı ototoksisite izlenebilir. Büyüme hormonu yetersizliği en sık görülen endokrinopatidir. Hipotalamik alana 24 Gy'den fazla radyoterapi alan hastalarda sık izlenir. Bununla birlikte diğer hipotalamik-hipofizer bozukluklar da görülebilir.

2.3.2 MEDULLOBLASTOMA DIŞI DİĞER EMBRİYONEL TÜMÖRLER

2.3.2.1 EPİDEMİYOLOJİ

WHO 2016 en güncel beyin tümörü sınıflaması yaparken medulloblastoma olmayan embriyonel tümörleri, atipik teratoid rabdoid tümör ve multilayer rosetli tümörler hariç, immunohistolojik olarak sınıflandırmıştır. Tanım olarak bu tümörler serebral yarımkürede, beyin sapında veya omurilikte ortaya çıkar ve az diferansiye nöroepitelyal hücrelerden oluşur. Bu grubun çoğu önceden PNET olarak anılmaktaydı. WHO 2016 genel olarak eskiden PNET olarak bilinen tümörleri iki ana grupta incelemiştir; ETMR (multilayer rosetli embriyonel tümörler) C19M-değişken ve genetik olarak tanımlanamayan grup olarak ayrılmıştır. Ancak immunhistolojik farklılıkların tespit edilmesiyle PNET grubu dağıtıldı⁹.

Çok ender görülen oldukça agresif ve kötü prognoza sahip bir tümör grubudur. Tüm pediatrik SSS tümörlerinin %5'inden azını oluştururlar. Düşük insidans ve az bilinen biyolojileri nedeniyle bu grup genellikle yüksek risk medulloblastoma gibi tedavi edilmektedir. Son yıllardaki gelişmelere rağmen beş yıllık yaşam %30'u geçmez^{113, 114}.

2.3.2.2 KLİNİK VE TANI

Klinik olarak bulunduğu yere göre semptomlar verir. Çoğu posterior fossa yerleşimli olsa da supratentorial yerleşimli olan tipler de mevcuttur. Nörolojik defisitler, bulantı, kusma, baş ağrısı, KİBAS semptomları sık görülür. Genellikle 2 hafta – 2 ay arasında tanı alırlar. Görüntüleme bulguları non-spesifiktir. Bazı tipleri oldukça heterojen, kistik kalsifik, hemorajik olabilmektedir. Görüntü itibarıyla diğer beyin tümörlerinden ayırt edilmezler. Kesin tanı tümörün histopatolojik incelenmesiyle konulmaktadır. Farklı tedavi modelleri denenmesine rağmen prognoz kötüdür. Tedavi en geniş rezeksiyon, yüksek doz KT ve RT rejimlerinden oluşmaktadır ^{113, 114}.

Multilayer rosetli embriyonel tümör (ETMR), medulloepitelyoma, SSS nöroblastomu, SSS ganglionöroblastomu, atipik teratoid rabdoid tümör, rabdoid özellikli SSS tümörleri, ETMR c19mc aktif grup, diğer ETMR gibi alt grupları vardır. Farklı nöronal diferansiyonlarından gelen tümörler SSS nöroblastomları, eğer ganglion hücreleri mevcutsa SSS ganglionöroblastomları olarak anılır. Pineoblastoma histolojik olarak medulloblastoma benzer ancak histogenetik farklılıklar sebebiyle bu grupta yer almaz ⁹.

2.3.2.3 HİSTOPATOLOJİ

Genel olarak iyi sınırlı kitleler şeklinde makroskopik izlenir. Heterojen, kistik kalsifik, hemorajik olabilmektedir. Küçük, yuvarlak hücreli, hiperkromatik oval çekirdekli, sık mitoz izlenen mikroskobik yapıya sahiptir. Medulloblastoma dışı embriyonel beyin tümörleri histolojik olarak birbirine benzese de genetik olarak oldukça heterojen bir gruptur. 17q mutasyonu medulloblastomda sık izlenirken bu grupta çok yoktur. 14q ve 19q mutasyonları bu grupta izlenirken medulloblastomda izlenmez. 1p, 13q, 14q, 19q, 16p, 19p kaybı ile 1p ve 9p delesyonu bu grupta tespit edilmiştir.

2.3.2.3.1 MULTİLAYER ROZETLİ EMBRİYONEL TÜMÖRLER:

Önceden bu grup morfolojik olarak sınıflandırılmaktaydı. Çoğu medulloepitelyoma olarak değerlendirilmekteydi. Histogenetik alt tiplerin belirlenmesi ve kromozom 19'da miRNA bloğunda yoğun ampfikasyon (C19MC-altered) gösterilmesi üzerine hepsi bu başlık

toparlandı. Bu mutasyon genetik olarak instabiliteye sebep olup onkogen gibi davranmaktadır. Konvansiyonel tedavilere nerdeyse hiç yanıt vermez. Yüksek risk medulloblastoma gibi tedavi edilmektedir. Üç yaşın altındaki hastalarda üç yıllık yaşam %10'n altındadır. Üç yaş üzerinde tedavide RT ile birlikte %40 civarındadır. CM19MC etkilenmesi göstermeyen (ETMR, NOS) histolojik olarak multilayer rozetli tümörlerde de tedavi ve prognoz aynıdır ¹¹³.

2.3.2.3.2 ATİPİK TERATOİD RABDOİD TÜMÖRLER:

Oldukça nadir ve agresif seyirli tümörlerdir. Tüm pediatrik SSS tümörlerinde %1'den az görülür. Üç yaş altında %20'lik kısmını oluşturmaktadır. Genelde posterior fossada görülmesine rağmen supratentorial de olabilir. Erkeklerde daha sıktır. Histolojide yoğun rabdoid hücrelerle çevrili küçük nükleuslu yapı göze çarpar. Geniş nekroz, kalsifikasyon ve hemoraji sıktır. Neredeyse hastaların yarısında tanı anında leptomeninkslere yayılım mevcuttur. Kromozom 22'de delesyonlar %98 vakada mevcuttur. SMARCB1 proteini yapımı bozulmuştur. Kromatin remodeling protein olan bu yapı hücre farklılaşmasında ve bölünmesinde rol oynar. Farklı tedavi modelleri ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da geniş rezeksiyon, yüksek doz KT/RT rejimleri denenmektedir. IRS-4 protokolü (VCR, aktinomisin, siklofosfamid) ve yüksek doz alkilleyici ajanlar ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) kullanılmaktadır. Prognozu oldukça kötüdür. Sık relaps yapar. Ortalama yaşam 18 ayı geçmez ^{63, 114}.

2.3.2.3.3 SSS NÖROBLASTOMU

Nöroepitelyal hücrelerden köken alan az diferansiye bir tümördür. Ganglion hücresi içerirse ganglionöroblastomu adını alır. Oldukça ender görülmektedir. Homer Wright rozetleri, nörositik veya ganglion hücresi olgunlaşma odakları, yoğun sinaptofizin ekspresyonu ve MYC/MYCN amplifikasyonlarının varlığı ile karakterize edilir. Tüm pediatrik SSS tümörlerinin %1'inin altındadır. Genelde supratentorial yerleşir. Frontalde daha sıktır. Bu grupta FOXR2 aktivasyonu gösterilmiştir. CNS NB-FOXR2 olarak da anılır. Büyük kitlelerle tanı alırlar. Solid ve kistik kompanenti mevcuttur. Üzerinde kesin kabul görmüş tedavi protokolü yoktur. Geniş rezeksiyon, yüksek doz KT/RT rejimleri denenmektedir. HIT-

SIOP-PNET çalışmalarına göre VCR, lomustin, sisplatin, etoposid içeren ajanlar verilebilmektedir. Metastatik olgularda yüksek doz MTX, temozolamid, etoposid ve sisplatin içeren protokoller mevcuttur¹¹⁵. Tüm bu tedavi modellerine rağmen çoğu hastada prognoz kötüdür. Beş yıllık yaşam %30'u gemez¹¹⁴.

2.3.2.3.4 MEDULLOEPİTELYOMA

Medulloepitelyoma histolojik olarak gelişmekte olan nöral tüpe benzeyen dış sınırlayıcı bir zarla çevrili papiller ve tübüler yapılar ile karakterizedir. Bu yapılar bazen medulloepitelyal rozetler olarak da adlandırılır. Dahası, bazı medulloepitelyomaların da ependymoblastik rozetler gösterdiği de bildirilmiştir. Genetik analizler sonucunda daha önceden multilayer rozetli embriyonel tümör, ependimoblastoma özellikleri gösteren ve medulloepitelyoma tanısı almış tümörlerde C19MC'de 19q13.42 ampfilikasyonları tespit edilmiřtir¹¹⁶.

Diğer sınıflandırılmayan embriyonel tümörler hem vaka azlığı hem de histopatolojik olarak diğer beyin tümörleri ile karıştığı için üzerlerinde yapılan çalışmalar yetersizdir. Hepsi yüksek risk grubunda kabul edilir. Tedavide yüksek risk medulloblastomalar gibi KT/RT rejimleri tekrarlı cerrahiler denenmektedir. Prognozları ktdr¹¹³.

2.3.2.4 TEDAVİ

Tümörün tam rezeksiyonu tercih edilir, ancak tümörün vasküler yapısının yüksek oluşu ve korteks invazyonu genelde buna müsaade etmez. Bazı tipler supratentorial ve çok büyük boyutlara ulaşabilir. Yine de çıkarılabilen en fazla miktarda tümör rezeke edilmeye çalışılır.

Radyoterapi tedavide önemli ye tutar. Üç yaş üzerinde hastalarda kraniyospinal ışınlama yapılır. Post operatif kraniyospinal 35 Gy ve tümör yatağına 55 Gy ek ışınlama yapılır. Bu SIOP-UKCCSG PNET3 alışması 5 yıllık yaşam oranını %47 olarak tespit etmiştir. Çoğu alışma bu grubu yüksek risk gibi kabul edip medulloblastoma gibi dozları ayarlamaktadır. SJMB96 alışması M0 ve total rezeke edilen olgularda düşük dozda kraniyospinal ışınlama (23,4 Gy) ve 55,8 Gy ek ışınlama ile beş yıllık yaşam oranını %88 tespit etmiřtir¹¹⁷.

Kemoterapi rejimleri yüksek risk medulloblastomada kullanılan rejimlerdir. KT yanıtları oldukça değişkendir. Santral sinir sistemi nöroblastomunda HIT-SIOP-PNET çalışmalarına göre VCR, lomustin, sisplatin, etoposid içeren ajanlar verilebilmektedir. Metastatik olgularda yüksek doz MTX, temozolamid, etoposid ve sisplatin içeren protokoller mevcuttur¹¹⁵. Atipik teratoid rabdoid tümörlerde IRS-4 protokolü (VCR, aktinomisin, siklofosfamid) ve yüksek doz alkilleyici ajanlar ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) kullanılmaktadır⁶³.

2.3.2.5 PROGNOZ

Medulloblastom dışı embriyonel tümörler genellikle kötü prognoza sahiptir. Kemoterapi ve radyoterapinin kombine rejmlerine rağmen üç yıllık yaşam %50'yi geçmez. İnfant grubu en kötü prognozdadır. Relaps sık görülür. İnfant olguların üç yıllık yaşam hızı %20-30 civarındadır¹¹³.

3. HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.E.U.T.F.) Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı aldıktan sonra Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda 1987-2018 yıllarında takip ve tedavi edilmiş olan santral sinir sistemi embriyonel tümörü tanılı 0-18 yaş arası hasta kayıtları incelendi. Merkezimizde takip ve tedavi edilen 1190 hastadan 77'si santral sinir sistemi embriyonel tümörü tanısı ile izlenmekteydi. Bu hasta kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada kullanılan verilerin toplanmasında hasta dosyalarındaki bilgilere ek olarak gerek görüldüğü durumlarda hastaların kendileri ve aileleri ile telefon görüşmesi yaparak eksik bilgiler tamamlandı.

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. OS ve EFS hesaplanırken bilgimiz dahilinde olmadan takipten çıkan 6 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olgularda hastalığın tanısı patolojik olarak gösterildi. Tanı tarihi için patoloji raporunun kesin sonuçlandığı tarih esas alındı. Kanseri sınıflaması WHO 2016 sınıflamasına göre yapıldı. Hastalığın evresi modifiye Chang evreleme sistemine göre yapıldı. Risk skalası POG tarafından belirlenen kriterlere göre yapıldı^{63, 104}.

Veriler sisteme SPSS 24.0 paket programda değerlendirildi. Sayılabilen değerleri ki kare ve korelasyon analizi ile çoklu analizi lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Sağkalım analizleri ki kare, Kaplan Meier analizi ile yapıldı. Sağkalım eğrileri Log renk testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan 15/03/2018 tarihli 2018/07-10 karar nolu etik kurul onayı alınmıştır.

4. BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda 1987-2018 yıllarında takip ve tedavi edilmiş olan santral sinir sistemi embriyonel tümörü tanılı 0-18 yaş arası hasta kayıtları incelendi. Toplamda 77 hasta Santral Sinir Sistemi Embriyonel tümörü tanısı ile izlenmişti.

Olguların 44'ü erkek (%57,1), 33'ü kız (%42,9) idi. Kız erkek oranı 1,33/1 idi. Ortalama tanı yaşı 76 ay (2ay- 199ay) idi. Klinik şikayetlerden tanıya kadar geçen süre ortalama 1 ay (2 hafta-2 ay) idi. Üç yaş ve altında 16 (%20,7), 0-5 yaş arasında 31 (%40,2), 5-10 yaş arasında 31 (%40,2) ve 10 yaş üzerinde 15 (%19,6) hasta mevcuttu.

Olguların başvuru anındaki klinik semptomları incelendi. En sık rastlanan klinik bulgular kusma ve baş ağrısıydı. 50 hastada (%64,9) başvuruda kusma, 36'sında (%46,8) baş ağrısı, 26'sında (%33,8) ataksi, 17'sinde (%22) kraniyal sinir felçleri, 10'unda (%13) nöbet, 3'ünde (%3,9) kişilik değişiklikleri, 2'sinde (%2,6) baş dönmesi mevcuttu. Tanı anında belirtilen semptomlardan bir ya da birkaçını gösteren hastalar mevcuttu. En sık izlenen klinik bulgular tabloda belirtildi;

Tablo 10: Semptom ve belirtiler

Bulgular ve Belirtiler	Toplam N = 77 (%)
Kusma	50 (64,9)
Baş ağrısı	36 (46,8)
Ataksi	26 (33,8)
Kraniyal Sinir Felçleri	17 (22)
Nöbet	10 (13)
Kişilik Değişimleri	3 (3,9)
Baş Dönmesi	2 (2,6)

Hastaların 25'i (%32,5) tanı konmadan başvurmuştu. 47'si (%61) dış merkezde patoloji tanısını alıp birimize başvurmuştu. 5 hasta (%6,5) nüks ile başvurmuştu.

Posterior fossa yerleşimli 70 hasta (%90,9) ve diğer santral sinir sistemi yerleşimli 7 hasta (%9,1) vardı. Ortalama tümör boyutu 42mm (10mm-80mm) idi.

Tüm hastaların histopatolojik değerlendirmesi mevcuttu. Patolojik inceleme sonucunda medulloblastoma tanısı alan 65 hasta (%84,4), PNET/SSS nöroblastomu tanısı alan 10 hasta (%13), atipik rabdoid teratoid tümör tanısı alan 2 hasta (%2,6) vardı. Tüm hastalar patolojik olarak grade 4 grupta incelenmekteydi. Ortalama tümör boyutu 42mm (10-80mm)'idi. Tümör boyutu 3 cm'den küçük 15 (%19,4), 3 cm'den büyük 62 (%80,6) hasta mevcuttu.

Tablo 11: Epidemiyolojik ve klinik özellikler

Erkek / Kız	44 / 33 (1/1,33)	
Yaş grupları	0-5 yaş	31
	5-10 yaş	31
	10 yaş üzeri	15
Tümör boyutu	3 mm >	12
	3-6mm	57
	6 mm <	8
Cerrahi tip	Grosstotal	65
	Subtotal	12
Patolojik tip	Medulloblastoma	65
	PNET/SSS nöroblastomu	10
	ATRT	2
Risk grubu (medulloblastoma)	Standart	20
	Yüksek	40

1 hastada (%1,3) ilişkili sendrom olarak NF mevcuttu.

Tüm hastaların tanı anında beyin BT'si mevcuttu. 52 hastanın (%67,5) tanıda beyin MRG görüntülmesi vardı. Tanı anında MRG ile değerlendirilen hastaların 34'ünde (%44,2) spinal inceleme de yapılmıştı.

21 hastaya (%27,3) ilk operasyon öncesi LP ile örnekleme yapılmıştı. 66 hastanın (%85,7) primer cerrahi sonrası LP örnekleme mevcuttu. BOS içerisinde tümör hücresi 7 hastada (%25,9) gözlenmişti.

Hastaların tümüne cerrahi işlem uygulanmıştı. 65 hastaya (%84,4) gross total rezeksiyon, 12 hastaya (%15,6) subtotal rezeksiyon yapılmıştı. 34 hasta (%44,2) primer cerrahisini Dokuz Eylül Üniversitesinde yapılmıştı. 43 hasta (%55,8) primer cerrahi işlemini dış merkezde yapıp tedavi devamı için tarafımıza başvurmuştu.

Primer cerrahi sonrası 13 hastaya (%16,9) ilk 72 saatte kraniyospinal MR ile değerlendirilmişti. 40 hastaya (%51,9) primer cerrahi sonrası iki üç hafta içerisinde kraniyospinal MR incelenmesi yapılmıştı. Takip eden sürede 65 hastanın (%84,4) spinal MRG incelenmesi mevcuttu.

69 hastada (%90) kraniyal görüntüleme sonucunda hidrosefali tespit edilmişti. Tüm hastaların 23'üne (%30) BOS akımını düzenleyici enstrüman yerleştirilmişti.

27 hastada (%33,9) spinal metastaz bulguları mevcuttu. Spinal metastaz tespit edilen hastaların 7'si (%25,9) mikroskopik düzeyde metastaz, 20'sinde (%74,1) makroskopik metastaz bulguları mevcuttu.

POG Medulloblastom Risk Skorumu sistemine göre üç yaşından küçük, 1,5 cm²'den fazla rezidü tümör dokusu bulunan ve mikro/makrometastaz (M+) tespit edilen olgular yüksek riskte incelenmişti. Medulloblastoma vakalarının (n:60) 20'si (%33,3) standart riskte, 40'ı (%66,6) yüksek riskte değerlendirilmişti.

Uygulanan tedaviler cerrahi, KT ve RT kombinasyonlarından oluşmaktaydı. 13 hastaya (%16,9) sadece cerrahi uygulanmış, 4 hasta (%5,2) cerrahi ile KT rejimleri almış, 20 hastaya (%26) cerrahi ile RT uygulanmış, 40 hasta (%51,9) cerrahi, RT ve KT rejimleri ile tedavi edilmişti. 6 hastaya (%7,8) beyne sekonder cerrahi ihtiyacı olmuştu. Sekonder cerrahi yapılan hastaların 4'üne tekrardan gross total, 2'sine subtotal rezeksiyon yapıldı.

Toplamda 44 hastaya (%57,1) KT rejimleri verilmişti. Cerrahi sonrası ile KT rejimleri arasındaki süre ortalama 72 gündü (18-172 gün). Cerrahi sonrası RT arasındaki süre ortalama 69 gündü (21-730 gün). Cerrahi sonrası RT ile eşzamanlı 24 hastaya (%31,4) KT verilmişti. Bu gruptaki olgulara haftalık VCR dozları verilmişti. Yine KT almış 44 hastadan 32'sine de (%41,6) cerrahi ve RT'den sonra KT rejimleri verilmişti. 5 hastaya (%6,5) metronomik tedavi

verilmişti. KT rejimleri zaman içerisinde oldukça değişkenlik göstermişti. Hastalara tanı anında dünyada kabul gören tedavi protokolleri uygulanmıştı. Platin grubu, alkileyici ajanlar ve etoposid kombinasyonlarını içeren rejimler ağırlıklı olarak verilmişti. VCR, siklofosfamid, ifosfamid, sisplatin, karboplatin, etoposid, CCNU, VBL, aktinomisin, temozolamid, bevacizumab, prokarbazin, doksorubisin, epirubisin, topotekan, dakarbazin, nimatuzumab ve selekoksib gibi oldukça heterojen KT ajanları içeren rejimleri uygulanmıştı. Uygulanan protokoller; POG-9031, POG-9033, CCG-9921, SIOP PNET STUDY-3, NOPP, BEBE-SIOP, TPOG 2009 HR gibi yayınlandıkları yıllarda tüm dünyada kabul görmüş tedavi protokolleriydi. Tüm KT alan vakalar değerlendirilecek olursak beş olguda (%11,4) CCNU içeren KT protokolü verilmişti. Bu olguların biri standart diğerleri yüksek riskte değerlendirilmişti. 28 olgu (%63,9) platin bazlı KT rejimleri almıştı. Bu olguların 24'ü yüksek riskte, 4'ü standart riskte değerlendirilmişti. Beş olguya VBL, temozolamid ve bevacizumab içeren metronomik tedavi verilmişti.

Toplam 58 hasta (%75,3) RT almıştı. RT alan 58 hastanın 30'u (%38,9) Dokuz Eylül Üniversitesinde RT tedavisini almıştı. RT bizde uygulanan hastaların verileri DEU Radyasyon Onkoloji AD arşivinden alındı.

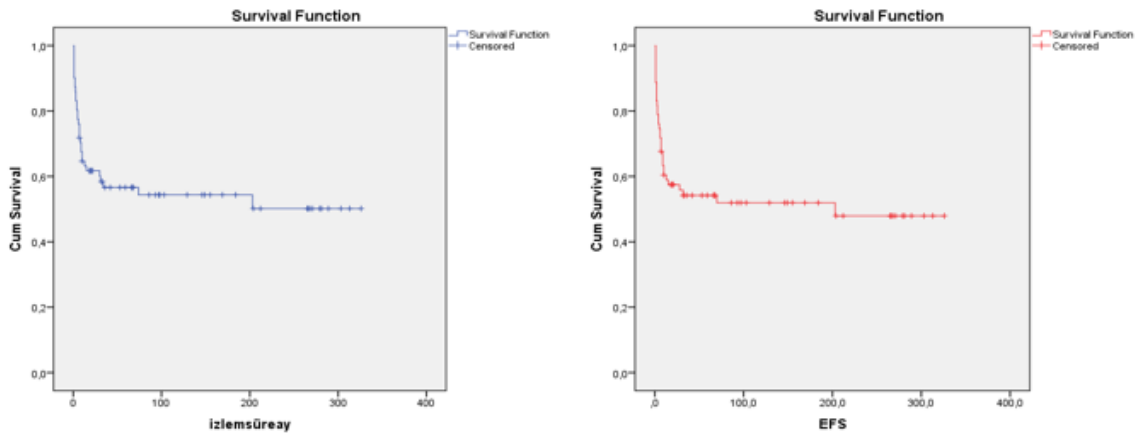
Olgulara ortalama 49 gün boyunca (33-71 gün) RT verilmişti. Kranial ortalama 35 Gy (23,4-50,4 Gy) RT uygulanmıştı. Çoğu olgu kranial 36 Gy RT almıştı. Buna ilaveten posterior fossaya ortalama 53,1 Gy (39,6-60,0 Gy) boost uygulanmıştı. Çoğu posterior fossaya ek CSI 54 Gy'idi. Spinal ortalama 35,3 Gy (23,4-50,4 Gy) RT uygulanmıştı. Standart risk grubuna düşük dozda ortalama 23,40 Gy CSI verilmişti. Buna ek olarak posterior fossaya genelde 54 Gy ışınlama yapılmıştı. Yüksek riskli grupta 35.2-44.0 CSI verilmişti. Buna ek olarak tümör yatağına 53.2-54.4 Gy ışınlamaya yapılmıştı.

Relaps, refrakter, progresyon ve ölüm olay olarak kabul edildi. 43 hastada (%55,8) tanımlanmış bir olay mevcuttu. 7 hastada (%9,1) relaps hastalık gelişmişti. 4 hastada (%5,2) hastalık progresyonu saptandı. 2 hasta (%2,6) tedavi rejimlerine rağmen refrakter hastalık bulguları göstermişti. 8 hasta (%10,4) tedavisini başka merkezlerde devam ettirdi. 6 hasta (%10,4) tarafımıza başvurusundan sonra bilgi vermeden izlemimizden çıkmıştı. Bu 6 hastaya sonradan ulaşılamadı. Hasta ve hasta yakınlarından sistemdeki bilgilerinden telefon ile ulaşılmaya çalışılarak pediatik dönem sonrasındaki son durumları hakkında bilgi alındı. 39 hasta (%54,9) yaşamaktaydı. 32 hasta (%45,2) ölmüştü. Tüm ölen hastaların 21'ü (%65,6)

progresyon sebebiyle, 7 hasta (%21,8) relaps hastalık sebebiyle, 2 hasta (%6,2) tedavi toksititesi, 2 hasta da (%6,2) diğer sebeplerden ölmüştü.

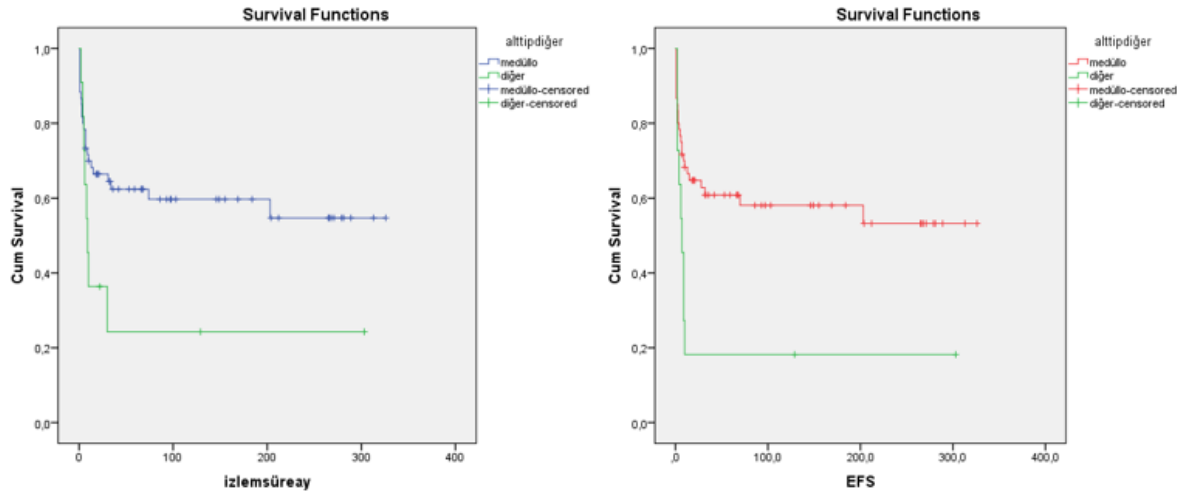
Uygulanan tedavilere bağlı birtakım nörolojik ve endokrin sekeller gelişmişti. 36 (%46,7) olguda tanımlanmış sekel bulunmaktaydı. Platin grubu kullanan 28 olgunun 8'inde ototoksisite gelişmişti. 8000 Hz'in üzerindeki seslerde başlayan ve ilerleyici tipte işitme kaybı ototoksisite olarak tanımlanmıştı. VCR almış bir hastada VCR polinöropatisi tespit edilmişti. Çoğu nörolojik sekel cerrahi operasyona bağlı görülmekteydi. Kraniyal sinir felçleri, duyu motor bozuklukları, ataksi, disdiadokinezi, nistagmus, yutma disfonksiyonu, solunum disfonksiyonu dismetri, konuşma bozuklukları en sık izlenen cerrahi sekellerdi. 12 (%15,5) olguda görme ile ilgili problemler mevcuttu. En sık bakış kısıtlılıkları, strabismus, nistagmus mevcuttu. 15 olguda (%19,4) ataksi, dismetri, disdiadokinezi, nistagmus gibi serebellar bozukluklar mevcuttu. İki olgu erken postoperatif dönemde sepsis sebebiyle yoğun bakımda kaybedilmişti. Bir olguda tedavi bitiminden yaklaşık 2 yıl sonra tiroid ca ve osteokondrom saptanmıştı. 10 (%12,9) vakada hipotiroidi, boy kısalığı, hipertansiyon, obezite, elektrolit imbalansı gibi endokrinolojik sekeller mevcuttu.

Kliniğimize başvuran 77 olgunun ulaşılamayan ve son durumları öğrenilemeyen 6 hasta genel yaşam hızı (OS) ve olaysız yaşam hızı (EFS) hesaplanırken çalışma dışı bırakıldı. Ortalama izlem süresi 81 aydı (1-326 ay). Tüm SSS embriyonel tümör tanılı vakalarda 1 yıllık OS %64, 5 yıllık OS %56, 10 yıllık OS %54'idi. Yine aynı vakalarda 1 yıllık EFS %60, 5 yıllık EFS %54, 10 yıllık EFS %51'idi



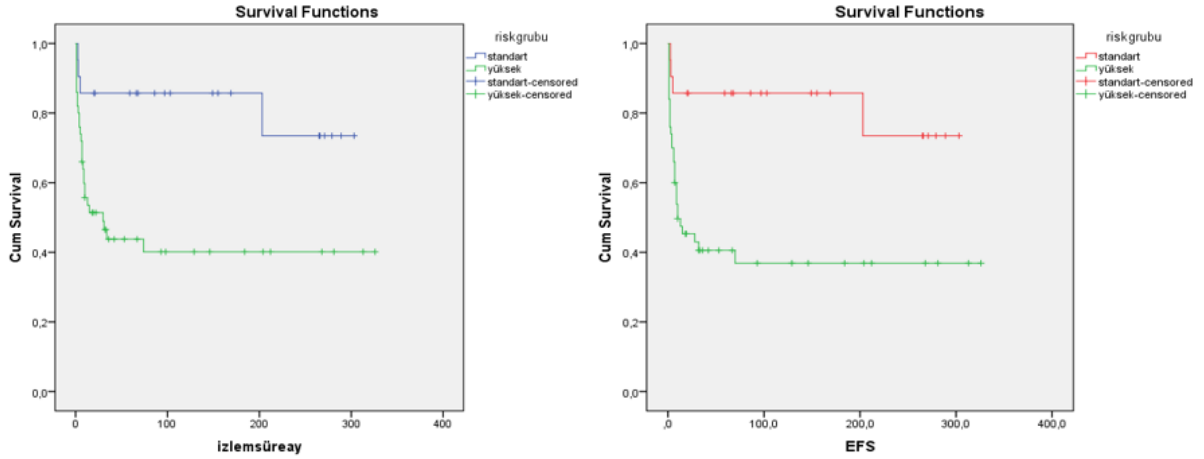
Şekil 5: SSS Embriyonel tümörlerinde OS ve EFS

Olgular medulloblastoma ve medulloblastoma dışı embriyonel tümörler olarak iki gruba ayrıldı. Medulloblastoma tanılı 60 olgunun 1 yıllık OS %69, 5 yıllık OS %62’idi. Medulloblastoma dışı embriyonel tümör tanılı 11 olgunun 1 yıllık OS %36, 5 yıllık OS %24’idi. İki grup arasında anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,05$). Medulloblastoma tanılı olguların 1 yıllık EFS %68, 5 yıllık EFS %60, 10 yıllık EFS %58’idi. Medulloblastoma dışı embriyonel tümör grubunda 1 yıllık EFS %18’idi. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). Medulloblastoma dışı hasta sayımızın az olması bu grupta 5 ve 10 yıllık OS ve EFS değerlerini anlamsız kılmıştır.



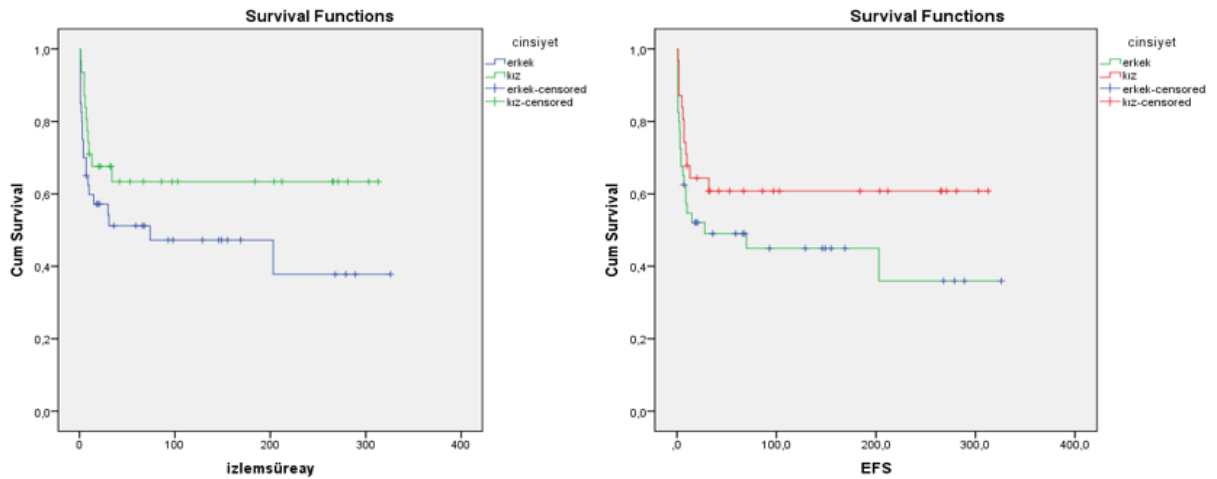
Şekil 6: Medulloblastoma ve medulloblastoma dışı SSS embriyonel tümörlerinde OS ve EFS

Medulloblastoma tanılı olguların standart riskte izlenen 20 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %85, %85 ve %73’idi. Yüksek riskte izlenen 40 hastanın 1,5 ve 10 yıllık OS değerleri %62, %50 ve %45’idi. Standart riskte izlenen hastaların 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %85, %80 ve %73’idi. Yüksek riskte izlenen hastaların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %49, %40 ve %36’idi. İki grup arasında OS ve EFS değerleri anlamlı derecede farklıydı ($p < 0,05$).



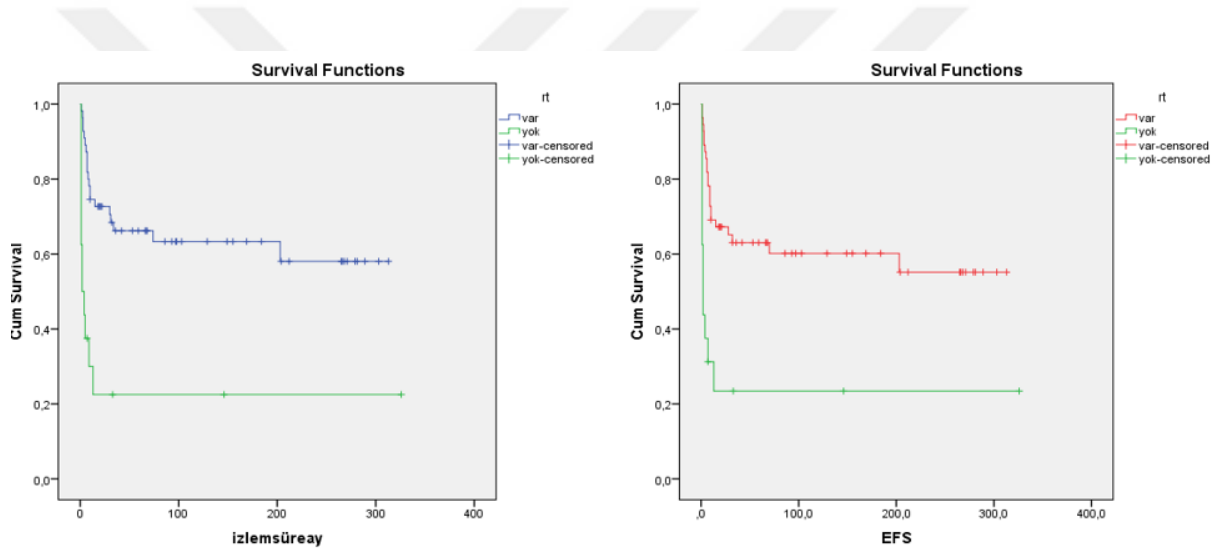
Şekil 7: Standart ve yüksek riskteki olguların OS ve EFS

Cinsiyete göre hastalar değerlendirildiğinde 40 erkek olgunun 1, 5 ve 10 yıllık OS sırasıyla %59, %51 ve %47’idi. 31 kız olgunun 1,5 ve 10 yıllık OS değerleri %71, %63 ve %63’idi. Erkek olguların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %54, %49 ve %44’idi. Kız olguların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %71, %60 ve %60’idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu.



Şekil 8: Kız ve erkek olguların OS ve EFS

RT almış 55 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %74, %66 ve %63' idi. RT almamış 16 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %30, %22 ve %22' idi. RT almış hastaların 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %69, %63 ve %60' idi. RT almamış hastaların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %31, %23 ve %23' idi. RT alamayan 16 olgunun; 8'i üç yaş altında olup KT başlanmış ancak ilerleyen dönemde tıbbi durumlarının uygun olmaması veya ölüm sebebiyle RT alamamıştı. Diğer üç yaş üzerindeki 8 olgunun ise cerrahi sonrası genel tıbbi durumları RT almaya uygun değildi. Her iki grup arasında OS ve EFS değerleri anlamlı farklılık göstermekteydi. ($p<0.05$)

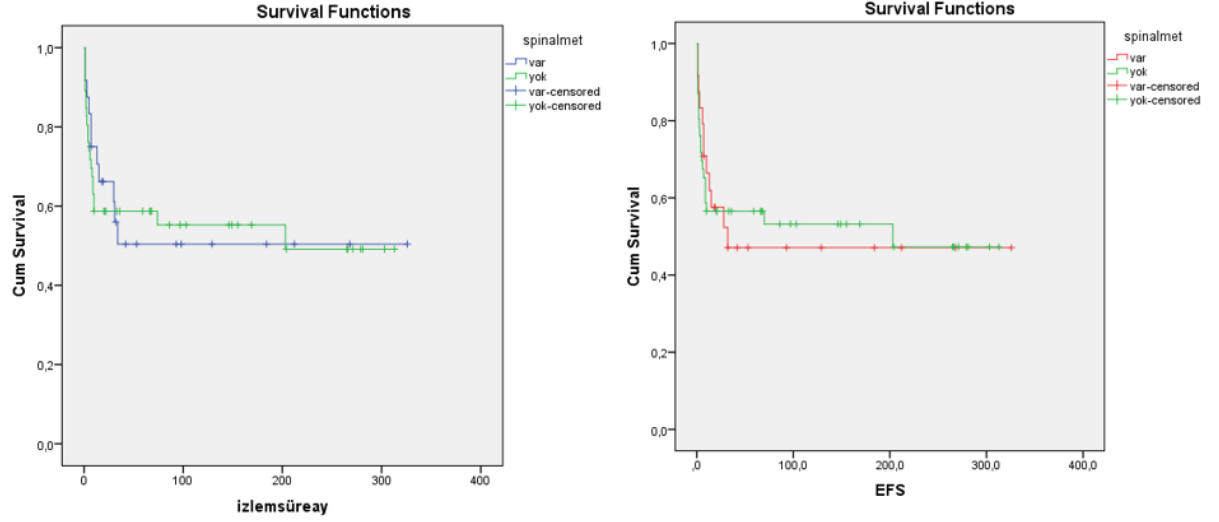


Şekil 9: RT alan ve RT alamayan olguların OS ve EFS

İki ana KT rejimi gruplanmıştı. Platin bazlı ve CNU bazlı olarak değerlendirildi. CCNU alan 5, platin bazlı rejim alan 27 hasta vardı. Platin bazlı KT alan olguların 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %81, %60 ve %51' idi. CNU alan vakaların 1 yıllık OS değeri %40' idi. Hasta sayımızın az olması sebebiyle CNU grubu ile platin bazlı grup arasında anlamlı fark yoktu.

Spinale 24 hastada metastaz tespit edilmişti. Bu vakaların 1 ve 5 yıllık OS değerleri %75 ve %50' idi. Spinal yayılımı olmayan 46 vakanın 1 ve 5 yıllık OS değerleri %58 ve %55' idi. Spinal yayılımı olan olguların 1 ve 5 yıllık EFS değerleri %62 ve %47' idi. Spinal

yayılımı olmayan vakaların 1 ve 5 yıllık EFS değerleri %56 ve %53' idi. İki grubun OS ve EFS değerleri arasında anlamlı fark yoktu



Şekil 10: Spinal metastaz bulunan ve bulunmayan olguların OS ve EFS

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserleri gelişmiş ülkelerde tüm yaşlardaki kanserlerin %2-4'ünü oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelere çocukluk çağı kanserleri tüm kanserlerin %3-10'unu oluşturur. Türkiye'de her yıl 2500-3000 yeni pediatrik kanser olgusu bildirilmektedir. Ülkemiz dahil dünyada tüm çocukluk çağı tümörlerinde SSS tümörleri, lenfomalardan sonra ikinci sıradadır. ¹

Beyin tümörleri 15 yaş altındaki çocuklarda en sık görülen solid tümörlerdir. 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. ¹¹⁸. Tüm pediatrik SSS tümörleri içerisinde de en sık görülen embriyonel tipteki SSS tümörleridir.

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. ⁴

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

Olguların 44'ü erkek (%57,1), 33'ü kız (%42,9) idi. Erkek kız oranı 1,33/1 idi. Bu veriler TPOG ve TPHD'nin yürüttüğü araştırmada cinsiyet dağılımı ile benzerdi. Söz konusu araştırmada erkek/kız oranı 1,32/1 olarak tespit edilmişti ¹⁶. Kliniğimizde ortalama tanı yaşı 76 ay (2ay- 199ay) idi. Klinik şikayetlerden tanıya kadar geçen süre ortalama 1 ay (2 hafta - 2 ay) olarak değerlendirilmişti. Cecen ve ark. ¹¹⁹ DEU'de yaptıkları 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, sonuçlarımız benzerdi. Daha büyük hasta popülasyonları ile Wilne ve ark. ¹²⁰ İngiltere'deki 139 vakalı çalışmasında ortalama tanı yaşı 8,1 yaş, erkek/kız oranı 1,4/1 ile veriler benzerlik göstermekteydi. Yine Türkiye'de 2008'de yapılan 203 pediatrik medulloblastoma olgulu bir çalışmada ortalama yaş 7 yıl, erkek/kız oranı 1,63/1 olarak tespit edilmişti. ¹²¹ Semptomdan tanıya geçen süre

teknolojideki gelişmeler ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin daha kolay ulaşılabilmesiyle giderek kısalmıştır. Erken tanı ve tedavi hastalığın seyrinde önemli yer tutar.

Başvuruda en sık kusma ve baş ağrısı gözlenen klinik bulgulardır. Hastaların 50'sinde (%64,9) kusma ve 36 hastada (%46,8) baş ağrısı şikâyeti en sık görülen semptomlardı. Hastaların 26'sı (%33,8) ataksi, 17'si (%22) kraniyal sinir felçleri, 10'u (%13) nöbet ile başvurmuştu. 3 hastada (%3,9) kişilik değişiklikleri mevcuttu. 2 hastada (%2,6) baş dönmesi mevcuttu. Johnson ve ark.¹²² 195 pediatrik SSS tümörlü olgu ile yaptığı çalışmada hastalarda gözlenen en sık klinik şikâyet kusma ve baş ağrısı olarak belirlenmişti. Görme problemleri, anoreksia, duyma problemleri, nöbetler sırasıyla yüksek görülmüştü. Çalışma tüm pediatrik SSS tümörlerini içerdiğinden yerleşim yerine bağlı olarak semptomların görülme sıklığı ve tipi bizim çalışmamızdan farklıydı. Wilne ve ark.⁵¹ yaptığı bir meta-analizde toplam 3702 pediatrik SSS tümörlü hasta popülasyonlu 61 çalışma değerlendirilmiş en sık baş ağrısı ve kusmayı klinik semptom olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki sıklık sıralamasından farklı olarak; nöbet oranı, kraniyal sinir felçlerinin görülme oranından yüksekti. Rajagopal ve ark.¹²³ Malezya'da 2016 yılında 51 pediatrik medulloblastoma hastası ile yaptıkları çalışmada en sık kusma ve baş ağrısı ilk görülen semptomdu. Semptomdan tanıya geçen süre 4 hafta olarak hesaplanmıştı. Veriler çalışmamızla benzerlik göstermekteydi. Pediatrik SSS embriyonel tümörleri en sık posterior fossa yerleşimli olarak izlenir. Literatürdeki çoğu büyük popülasyonlu çalışma tüm pediatrik SSS tümörleri üzerine yapıldığı için semptomların görülme sıklığı farklılık gösterebilmektedir. Ortak olan semptomlar kusma ve baş ağrısı gibi daha çok KİBAS etkisinde izlenir. Medulloblastomlardan sonra en sık görülen SSS tümörü olan astrositomlar daha çok beyin hemisfer yerleşimli olup yine kusma ve baş ağrısı ilk semptom olarak gözlenir. Ancak bunları sırasıyla nöbetler, kişilik değişiklikleri, motor ve duyu defisitleri takip eder. Genelde serebellar yerleşen ve beyin sapına doğrudan etki edebilen medulloblastonlarda ise kusma ve baş ağrısından sonra ataksi, kraniyal sinir felçleri sıklıkla izlenmektedir. Bu sebeplerden ötürü açıklanamayan, özellikle sabahları olan kusma, uzun süren baş ağrısı varlığında kraniyal görüntüleme mutlaka akla getirilmelidir.

Tanıdan tedavi başlangıcına ve devamında geçen sürede 69 hastada (%90) kraniyal görüntüleme sonucunda hidrosefali tespit edilmişti. Tüm hastaların cerrahi işlem sonrasında 23'üne (%30) BOS akımını düzenleyici enstrüman yerleştirilmişti. İngiltere'de Bhatia ve ark.¹²⁴ yaptığı bir çalışmada 59 posterior fossa tümörü ile opere edilmiş olgunun 43'ü (%72) tanısında hidrosefali tespit edilmiş, bunlardan 37'sine (%63) BOS akımı düzenleyici

yerleştirilmişti. Yerleşim yeri sebebiyle embriyonel tip beyin tümörleri BOS akım yollarıyla doğrudan ilişkilidir. Agresif büyüme paterni göstermeleri, 3. ve 4. ventriküle sıklıkla bası yapmaları sebebiyle çoğu olgu yaşamının bir döneminde BOS akımı düzenleyici enstrüman kullanmak zorunda kalmaktadır.

SSS Embriyonel tümörü tanısı almış 77 hastamızın 70'i (%90,9) posterior fossa, 7'si (%9,1) posterior fossa dışı yerleşimliydi. Benzer sonuçlar 270 medulloblastomalı hasta popülasyonunda Rutkowski ve ark.⁸² yaptığı meta analizde %84 hastada orta hat, %16 hastada beyin hemisfer yerleşimli olarak tespit edilmişti. Pediatrik SSS embriyonel tümörleri en sık posterior fossa yerleşimli olması verilerimizi doğrulamaktaydı.

Histopatolojik olarak medulloblastoma tanısı alan 65 hasta (%84,4), PNET/SSS nöroblastomu tanısı alan 10 hasta (%13), atipik rabdoid teratoid tümör tanısı alan 2 hasta (%2,6) vardı. WHO 2016'da SSS Embriyonel tümörlerinin sınıflandırmasını moleküler genetik alt gruplara ayırmıştı; ancak çalışmamızda 2016 öncesindeki patoloji raporlarında bu moleküler genetik ayırma değinilmemekteydi. Güncel literatürde PNET grubu dağıtılıp moleküler genetik özelliklerine göre sınıflanmıştı. Tüm hastalar patolojik olarak WHO'nun belirlediği derecelendirmeye göre grade 4 grupta incelenmekteydi.⁹

POG Medulloblastom Risk Skorlama sistemine göre medulloblastoma vakalarının 20'si (%33,3) standart riskte, 40'ı (%66,6) yüksek riskte değerlendirilmişti. Hasta sayımız az olmasına rağmen veriler daha büyük popülasyonlarda yapılmış olan POG-CCG çalışmasıyla karşılaştırıldığında benzerdi.⁶³

Hastaların tümüne cerrahi işlem uygulanmıştı. 65 hastaya (%84,4) gross total rezeksiyon, 12 hastaya (%15,6) 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. Türkiye'de 2008'de Akyüz ve ark.¹²¹ yaptığı çalışmada %56,7 gross total, %38,3 subtotal rezeksiyon yapılmıştı. Cerrahi tekniklerin teknolojiye ayak uydurması ve multidisipliner yaklaşımlar, tümör cerrahisinde total tümör dokusun çıkarılabildiği geniş rezeksiyonlara olanak sağlamıştır.

27 hastada (%33,9) spinal metastaz mevcuttu. Spinal metastaz tespit edilen hastaların 7'si (%25,9) mikroskopik düzeyde metastaz, 20'sinde (%74,1) makroskopik metastaz

bulguları mevcuttu. Rutkowski ve ark.⁸² 2010 yılındaki meta-analizinde %37 oranında spinal metastaz bulguları mevcuttu. Medulloblastoma ve diğer embriyonel SSS tümörleri BOS yoluyla yayılım yapmayı seven tipte tümörlerdir. Tanı anında yaklaşık %40 olguda spinal yayılım çoğu olguda gösterilmiştir⁹⁰.

Kliniğimizde tüm SSS embriyonel tümör tanılı vakalarda 1 yıllık OS %64, 5 yıllık OS %56, 10 yıllık OS %54 idi. Yine aynı vakalarda 1 yıllık EFS %60, 5 yıllık EFS %54, 10 yıllık EFS %51 idi. POG-9031 çalışmasında 5 yıllık OS ve EFS %55 olarak tespit edilmişti⁷⁰. Yine CCG-9921 çalışmasında 5 yıllık OS ve EFS %55 olarak tespit edilmişti⁶³. Chen ve ark.¹²⁵ yaptığı çalışmada 5 yıllık OS ve EFS %54 civarında tespit edilmişti. Kliğimizdeki yaşam ve olaysız yaşam oranları diğer merkezlerle karşılaştırıldığında sonuçlarımız benzerdi.

SSS embriyonel tümörleri kabaca iki farklı grupta değerlendirilecek olursak; medulloblastoma ve medulloblastoma dışı embriyonel SSS tümörleri olarak ayrılır. Kliniğimizde 60 medulloblastoma ve 11 medulloblastoma dışı embriyonel tümör tanılı olgu mevcuttu. Medulloblastoma tanılı 60 olgunun 1 yıllık OS %69, 5 yıllık OS %62 idi. Medulloblastoma dışı embriyonel tümör tanılı 11 olgunun 1 yıllık OS %36, 5 yıllık OS %24 idi. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Bleil ve ark.¹²⁶ Brezilya'da 2016'da 69 medulloblastoma ile yapılan çalışmada beş yıllık OS/EFS %44/%36 olarak bulunmuştu. Bizim sonuçlarımızdan daha kötü prognostik değerleri olan çalışma bu bulguları sağlık hizmetlerinin yetersizliğine bağlamıştı. Polonya'da Pogorzala ve ark.¹²⁷ 2005'de yaptığı çalışmada medulloblastoma ve PNET hastalarının beş yıllık OS değeri %48 olarak bulunmuştu. POG-9031 çalışması üç yaş üzerindeki yüksek risk medulloblastoma olgularında beş yıllık OS/EFS değerlerini %68/%74 olarak göstermişti⁷⁰. Hastalığın tedavisinde RT önemli yer tutar. Bu yüzden üç yaş sınırı prognozu önemli ölçüde etkiler. POG-9031 çalışması üç yaş üzerindeki olgular ile yapıldığı için OS ve EFS verileri genel gruptan yüksekti. Üç yaş altında yapılan Baby POG-1 çalışması beş yıllık OS ve EFS değerlerini %39 ve %31 olarak göstermişti. Benzer bulgular CCG-9921 çalışmasında üç yaş altı gross total rezeke edilmiş ve M0 medulloblastoma olgularında beş yıllık OS ve EFS değerlerini %54 ve %32 olarak göstermişti⁶³. Genel literatürde üç yaş altındaki medulloblastoma olguları, RT'nin ciddi nörokognitif yan etkilerinden ötürü cerrahi ve KT rejimleri ile tedavi edilmekteydi. RT kullanılamayışı hastalık seyrinde olumsuz sonuçlara sebep olmaktaydı. Üç yaşından küçük ATRT tanılı 28 hasta ile yapılan CCG-9921 çalışmasında 2 yıllık OS/EFS %14 civarında bulunmuştu⁶³. Benzer şekilde St. Jude çalışmasında 22 ATRT tanılı olguda 2 yıllık OS/EFS

%11 civarında bulunmuştu¹²⁸. Tulla ve ark.¹¹⁴ 2015’de Almanya’da 1254 medulloblastoma, 315 PNET ve 137 ATRT tanılı olgu ile yapılan çalışmada 5 yıllık OS medulloblastoma grubunda %69, PNET grubunda %38, ATRT grubunda %32 olarak değerlendirilmişti. ATRT’nin genelde çok küçük çocuklarda görülmesi, çok agresif büyüme paterni izlemesi bu grubun tüm embriyonel tümörler içerisinde en kötü yaşam oranları sahip olmasına sebep olmuştur. WHO 2016’dan önce PNET olarak değerlendirilen grup moleküler ve genetik alt grupların tespit edilmesiyle dağıtılmıştı. Eski PNET grubunda oldukça heterojen ve farklı özellikler gösteren, bu sebeplerden dolayı farklı prognostik özelliklere sahip alt grupları mevcuttur. Literatürdeki SSS embriyonel tip tümörlerindeki çoğu çalışma eski PNET grubuyla yapılmış olup yeni sınıflandırmaya göre yapılan çalışmalar giderek artmaktadır. İspanyada 2018’de Rojas ve ark.¹¹³ 43 medulloblastoma dışı SSS embriyonel tümörlü vaka ile yaptığı çalışmada bu grubun üç ve beş yıllık OS %35/%30, üç yıllık EFS %31,9/%25 olarak tespit etmişti. Bu çalışma WHO 2016’ya göre hastalarını gruplandırmıştı. SSS embriyonel tümörleri ile ilgili son yıllardaki bütün gelişmelere rağmen ATRT ve eskiden PNET olarak adlandırılan grupların prognozları oldukça kötüdür. Düşük insidans oranları ve çoğu çalışmanın medulloblastomalar üzerine yapılması bu grubun yeterince aydınlatılamamasının en önemli sebepleridir.

Pediyatrik SSS embriyonel tümörlerinde tedaviyi cerrahi, KT ve RT kombinasyonları oluşturmaktadır. Embriyonel tip tümörlerin radyosensitif oluşu RT’nin tedavideki önemini gösterir. Üç yaş üzerindeki çocuklarda RT, cerrahi ile birlikte standart tedaviyi oluşturur. Ancak üç yaş altındaki olgularda RT’nin ciddi nörokognitif yan etkilerinden dolayı verilemez. Bu hem hastalık seyrinde hem de prognoza oldukça kötü etki etmektedir. Merkezimizde toplam 58 olgu (%73,3) RT almıştı. RT dozları o anki literatürde kabul görmüş dozlarda verilmişti. 224 medulloblastoma vakasıyla yapılmış POG-9031 çalışmasında standart risk grubuna 35,2 Gy kraniyospinal ve posterior fossaya 53,2 Gy ilave CSI uygulanmıştı. Yüksek risk grubuna 40 Gy kraniyospinal ve posterior fossaya 54,4 Gy ek CSI uygulanmıştı. Çalışmada önce KT verilmesinin, önce RT verilmesine prognostik olarak herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmişti⁷⁰. Packer ve ark.¹⁰⁷ yaptığı bir çalışmada standart riskteki olgulara RT dozları azaltılmış olarak tümör yatağına 23,4 Gy CSI ve posterior fossaya 32,4 Gy ek CSI uygulanmıştı. Beş yıllık OS/EFS değerleri %86/%81 olarak tespit edilmişti. RT öncesi KT verilmesinin ya da RT’yi geciktirecek durumların prognoza kötü etkileri olmaktaydı. Azaltılmış RT dozlarına rağmen 3-7 yaş arasında RT almış olguların hemen

hemen hepsinde okul başarısında düşüklükler ve kongenitif bozukluklar tespit edilmişti. Bu da RT dozlarının daha da düşürülmesi gerekliliğini ortaya koymaktaydı. HIT-SIOP-4 standart riskteki 340 hasta ile yapılan çalışmada konvansiyonel RT ile hiperfraksiyonel RT tedavisinin genel yaşam ve olaysız yaşam hızları karşılaştırılmış, bu gruptaki hastalarda 5 yıllık OS/EFS %87/%77 civarında bulunulmuştur. Çalışma iki farklı RT rejiminin tedavi başarısında anlamlı fark göstermemiştir¹¹⁵. Kliniğimizdeki tüm olgular konvansiyonel RT rejimleri ile tedavi edilmişti. Standart riskli grupta 5 yıllık OS/EFS değerleri %85 / %80 idi. Bulgularımız genel literatür ile benzerlik göstermekteydi. Yüksek riskli grupta önerilen RT dozları 35.2-44.0 Gy CSI ve tümör yatağına 53.2-54.4 Gy ışınlama önerilmekteydi. Kliniğimizde yüksek riskte kabul edilen olguların tamamı bu protokolde RT dozlarını almıştır. POG-9031 çalışması, RT verilebilecek yüksek riskli olgularda 5 yıllık OS/EFS değerlerini %68/%74 olarak göstermişti⁷⁰. Verilemizde aynı grubun 5 yıllık OS/EFS değerleri %66/%68 idi. Genel yaşam hızları benzerlik göstermekte ancak olaysız yaşam hızı bizim verilerimizde daha düşüktü. İki çalışma kıyaslandığında; cerrahi ve RT tedavisinden sonra takiplerine başka merkezlerde devam eden olgular sebebiyle sağlıklı EFS oranları elde edilememiştir.

Çalışmamızda üç yaş üzerinde önce KT sonra RT verilen olgumuz yoktu. Standart risk grubunda RT ile haftalık VCR dozları verilmişti. Çoğu vakamıza RT sonrasında uygun kan sayımına ulaşınca sisplatin, VCR ve siklofosamid içeren rejim verilmişti. Yüksek riskli vakalarda RT sonrası platin ve etoposid içerikli rejimlerle devam edilmişti. Yapılan çalışmalar RT alabilecek olgularda RT'yi geciktirmenin veya RT sonrası KT'yi geciktirmenin prognoza olumsuz etkili olduğunu göstermiştir⁶³. Çalışmamızda cerrahi ve RT arasındaki süre ortalama 69 gündü. Cerrahi sonrası ile ilk KT arası ortalama 72 gün tespit edilmişti. Literatürde platin bazlı rejimler ile CNNU bazlı rejimler arasında OS/EFS değerlerinde anlamlı fark gösterilmemiştir. POG-CCG standart riskli 379 olguyla yapılan çalışmada RT ile haftalık VCR tedavisinden sonra devam eden platin ve CNNU tedavilerinde 5 yıllık EFS %81±2 olarak göstermişti⁶³. Benzer şekilde standart riskli 383 hasta ile Packel ve ark.¹⁰⁷ yaptığı faz 3 çalışmada platin ve CNNU gruplarının 5 yıllık EFS değerini %81±2,1 olarak göstermişti. Cinsiyet, ırk, tanı yaşı ve BOS yayılımının EFS üzerine etkisi olmadığını tespit etmişti. Çalışmada CCNU ile tedavi edilenlerde daha sık elektrolit anomalileri, siklofosamid ile tedavi edilenlerde ise enfeksiyonlar daha fazla görülmekteydi. Lannering ve ark.¹¹⁵ 340 standart riskli olgu ile yaptıkları çalışmada tüm olgular RT ile birlikte haftalık VCR

tedavisinden sonra CCNU, platin ve VCR içerikli rejimle tedavi edilmişti. 5 yıllık OS/EFS değerleri %85/%78 idi. Standart riskte izlediğimiz olgularımızda 5 yıllık OS değerimiz %85 idi ve literürdeki çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Akyüz ve ark.¹²¹ Türkiye’de yaptıkları çalışmada platin bazlı rejimlerde CCNU, ya göre daha iyi sonuçlar elde edilmişti. CCNU verilen grubun 5 yıllık OS %41 iken, platin grubunun 5 yıllık OS değeri %44,9 idi. Rajagopal ve ark.¹²³ yaptığı çalışmada 11 standart riskli olgu sisplatin, CCNU ve VCR içerikli rejimlerle tedavi edilmiş, 5 yıllık EFS %68 bulunmuştu. Yüksek riskteki 32 olguya da CCNU ve platin içeren KT verilmiş 5 yıllık EFS %45 olarak gösterilmişti. Genel literatürden düşük verileri sağlık hizmetlerindeki yetersizliğe bağlamışlardı. POG-9031 çalışmasında üç yaş üzeri yüksek riskli ve sisplatin, siklofosfamid ve VCR ile tedavi edilen olguların 5 yıllık OS ve EFS değerlerini %74±2 ve %68±2 idi. Çalışma hastaları önce RT verilen ve önce KT verilen iki gruba almıştı. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu⁷⁰. CCG çalışmasında üç yaş altında 284 medulloblastoma vakası değerlendirilmiş; olgular VCR, sisplatin, siklofosfamid, etoposid verilen ve VCR, karboplatin, ifosfamid, etoposid verilen olarak iki grupta izlenmişti. Her iki grubun 5 yıllık OS/EFS değerleri %43/%27 idi. Farklı KT rejimlerinin etkinliği arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların %40’ından azı planlandığı şekilde RT alabilecek yaşa gelebilmişti. HITSKK92 çalışması üç yaş altı metastazı olmayan 21 vakayı karboplatin, etoposid, siklofosfamid, MTX ve intraventriküler MTX ile tedavi etmişti. Beş yıllık OS/EFS değerleri %93/%82 idi. Literatürdeki en yüksek OS ve EFS değerlerine sahip olan bu çalışmanın en büyük sorunu hastaların büyük çoğunda yüksek doz MTX’e bağlı lökoensefalopati görülmekteydi. Aynı çalışma M+ vakaların 5 yıllık OS/EFS değerlerini %38/%33 olarak göstermişti. Metastaz varlığı tek başına prognozu kötü etkilemekteydi⁶³. Gajjar ve ark.¹²⁹ Amerika’da yaptığı üç yaş üzerinde yüksek riskte izlenen 48 olgu içeren çalışmasında VCR, sisplatin ve siklofosfamid içeren KT rejimi verilmiş, 5 yıllık OS/EFS %70 olarak bulmuştu. Üç yaş üzerindeki vakalara RT verilebiliyor olması prognozda olumlu sonuçlara yol açmaktaydı. Beş yaş altında Rutkowski ve ark.⁸² 270 vaka ile yapılan çalışmada olgular RT, sisplatin ve CCNU içerikli KT rejimleri, relaps olgularda otolog kök hücre nakli ile tedavi edilmişti. 8 yıllık EFS’yi %55 olarak göstermişti. Dhall ve ark.¹³⁰ üç yaş altında metastazı olmayan 21 vaka ile yaptıkları çalışmada; olgular sisplatin, siklofosfamid, etoposid ve VCR ile tedavi edilmiş 5 yıllık OS/EFS değerleri %52/%70 idi. Çalışmada metastatik olmayan olgularda oldukça başarılı OS sonuçları elde edilse de yüksek oranda KT toksititesi görülmüştü. Kliniğimizde yüksek riskte tedavi görmüş olgular sisplatin,

karboplatin, etoposid, siklofosfamid, ifosfamid, VCR gibi heterojen KT rejimleri tedavi edilmişti. Klimizdeki OS ve EFS değerlerimiz literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdi. Yüksek riskli grupta RT tedavisi alabiliyor olmak ve metastaz olmaması prognozda olumlu etkili en önemli bulgulardır. Üç yaşın altındaki vakaların çoğunda, yeni keşifler ve tedavilere rağmen, KT ile hastalık kontrolü ve üç yaşından sonra RT rejimleri planlanmasına rağmen verilememektedir. Çoğu hasta bu süreçte relaps, progresyon veya ölüm sebebiyle üç yaşına ulaşamamaktadır. Kliniğimizde üç yaş altı sınırlı sayıda hasta olması bu grupta OS ve EFS değerlerini anlamlı kılmamıştır. Refrakterlik gösteren beş olguya temozolamid, bevacizumab ve VBL içeren tedavi uygulanmıştı. Le Teuff ve ark.¹³¹ yaptıkları çalışmada refrakter veya relaps medulloblastoma olgularında temozolamid ile başarılı tümör yanıtı almıştı. Schiavetti ve ark.¹³² 12 relaps veya refrakter beyin tümörlü (9'u medulloblastoma) vakada bevacizumab, temozolamid ve irinotecan tedavisi ile düşük toksik yan etkilerle beraber artmış tümör yanıtını göstermişlerdir. Bevacizumab'ın tümör üzerinde anti-anjiyogenik etki ile literatürde umut vadeden sonuçları mevcuttur. SSS embriyonel tip tümörlerinde yeni moleküler genetik yolların keşfedilmesi ile doğrudan hedefe yönelik tedaviler ile ilgili araştırmalar artmaktadır. Vismodegib, saridegib, erismodegib gibi hedgehog sinyal yolağı inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri, topotekan gibi topoizomeraaz inhibitörleri üzerinde araştırma yapılan ilaçlardır.

SSS embriyonel 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 36 olguda sekel geliştiği gözlenmişti. En sık görülen sekeller cerrahi operasyon sonrası gelişen nörolojik sekellerdi. Kranial sinir felçleri, BOS akışı bozuklukları, serebellar disfonksiyonlar sık izlenmekteydi. KT'ye bağlı ototoksisite ve polinöropatiler görülebilmekteydi. RT ve cerrahi tedaviye bağlı yaşamın ileriki dönemlerinde endokrin bozukluklar göze çarpmaktaydı. Macedoni-Luksic ve ark.¹³³ 88 beyin tümörü ile tedavi edilmiş yaşayan olguda yaptıkları çalışmada motor-duyu bozuklukları ve kranial sinir felçleri en sık görülen sekellerdi. Medulloblastoma vakalarında en sık kranial sinir felçleri göze çarpmaktaydı.

Çocukluk çağı SSS embriyonel tümörleri pediatrik grupta sık görülen solid beyin tümörleri olması, hayatın erken dönemlerinde sık görülme özellikleri ve giderek artan tedavideki başarılı sonuçlarıyla son yıllarda üzerinde durulan bir konudur. Tıbbi imkanlara

ulaşının artması, bilinçlenen hekim ve aileler ile erken tanı oranları artmaktadır. Medulloblastoma grubu üzerinde en çok araştırma yapılan SSS embriyonel tümörleridir. Yeni tedavi rejimleri ve multimodal yaklaşımlar ile prognoz giderek düzelmektedir. Medulloblastoma dışı tipteki tümörler üzerine yapılan araştırmalar; az görülme oranları ve oldukça heterojen yapıları sebebiyle oldukça azdır. Farklı tedavi rejimleri denenmesine rağmen klinik yanıtları oldukça kötü bir grup olarak kalmaktadır. Bu konuda üzerine çok merkezli ve geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Tıbbi ve teknolojiadaki 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

1. Toplam 77 hasta analiz edildi. Olguların 44'ü erkek (%57,1), 33'ü kız (%42,9) idi. Kız erkek oranı 1,33/1 idi. Erkeklerde SSS embriyonel malignite riski fazla bulunmuştu.
2. Ortalama tanı yaşı 76 ay (2ay- 199ay) idi. Klinik şikayetlerden tanıya kadar geçen süre ortalama 1 ay (2 hafta-2 ay) idi. Ortalama izlem süresi 81 aydı (1-326 ay). Üç yaş ve altında 16 (%20,7), 0-5 yaş arasında 31 (%40,2), 5-10 yaş arasında 31 (%40,2) ve 10 yaş üzerinde 15 (%19,6) hasta mevcuttu.
3. Patolojik inceleme sonucunda medulloblastoma tanısı alan 65 hasta (%84,4), PNET/SSS nöroblastomu tanısı alan 10 hasta (%13), atipik teratoid rabdoid tümör tanısı alan 2 hasta (%2,6) vardı. Tüm hastalar patolojik olarak grade 4 grupta incelenmekteydi. Ortalama tümör boyutu 42mm (10-80mm) idi. Tümör boyutu 3 cm'den küçük 15 (%19,4), 3 cm'n büyük 62 (%80,6) hasta mevcuttu.
4. Başvurudaki klinik semptomlarına göre hastaların 50 hastada (%64,9) kusma, 36'sında (%46,8) baş ağrısı, 26'sında (%33,8) ataksi, 17'sinde (%22) kraniyal sinir felçleri, 10'unda (%13) nöbet, 3'ünde (%3,9), 2'sinde (%2,6) baş dönmesi mevcuttu. Tanı anında belirtilen semptomlardan bir ya da birkaçını gösteren hastalar mevcuttu.
5. Posterior fossa yerleşimli 70 hasta (%90,9) ve diğer santral sinir sistemi yerleşimli 7 hasta (%9,1) vardı. Ortalama tümör boyutu 42mm (10mm-80mm) idi.
6. POG Medulloblastom Risk Skorlama sistemine göre medulloblastoma vakalarının 20'si (%33,3) standart riskte, 40'ı (%66,6) yüksek riskte değerlendirilmişti.
7. 65 hastaya (%84,4) gross total rezeksiyon, 12 hastaya (%15,6) subtotal rezeksiyon yapılmıştı.
8. 27 hastada (%33,9) spinal metastaz mevcuttu. Spinal metastaz tespit edilen hastaların 7'si (%25,9) mikroskopik düzeyde metastaz, 20'sinde (%74,1) makroskopik metastaz bulguları mevcuttu.
9. 44 hasta (%57,1) KT rejimleri verilmişti. Cerrahi sonrası ile KT rejimleri arasındaki süre ortalama 72 gündü (18-172 gün). Cerrahi sonrası RT arasındaki süre ortalama 69 gündü (21-730 gün). Cerrahi sonrası RT ile eşzamanlı 24 hastaya (%31,4) KT verilmişti. Yine KT almış 44 hastadan 32'sine de (%41,6) cerrahi ve RT'den sonra KT rejimleri verilmişti. 5 hastaya (%6,5) metronomik tedavi verilmişti.

10. 58 hasta (%75,3) RT almıştı. Olgulara ortalama 49 gün boyunca (33-71 gün) RT verilmişti. Kraniyal ortalama 35 Gy (23,4-50,4 Gy) RT uygulanmıştı. Çoğu olgu kraniyal 36,0 Gy RT almıştı. Buna ilaveten posterior fossaya 53,1 Gy (39,6-60,0 Gy) boost uygulanmıştı. Çoğu posterior fossa boost CSI 54 Gy'idi. Spinale ortalama 35,3 Gy (23,4-50,4 Gy) RT uygulanmıştı. Standart risk grubuna düşük dozda ortalama 23,40 Gy CSI verilmişti. Buna ek olarak posterior fossaya genelde 54 Gy ışınlama yapılmıştı. Yüksek riskli grupta 35.2-44.0 CSI verilmişti. Buna ek olarak tümör yatağına 53.2-54.4 Gy ışınlamaya yapılmıştı.
11. Tüm SSS embriyonel tümör tanıli vakalarda 1 yıllık OS %64, 5 yıllık OS %56, 10 yıllık OS %54'idi. Yine aynı vakalarda 1 yıllık EFS %60, 5 yıllık EFS %54, 10 yıllık EFS %51'idi.
12. Medulloblastoma tanıli 60 olgunun 1 yıllık OS %69, 5 yıllık OS %62'idi. Medulloblastoma dışı embriyonel tümör tanıli 11 olgunun 1 yıllık OS %36, 5 yıllık OS %24'idi. Medulloblastoma tanıli olguların 1 yıllık EFS %68, 5 yıllık EFS %60, 10 yıllık EFS %58'idi. Medulloblastoma dışı embriyonel tümör grubunda 1 yıllık EFS %18'idi. Her iki grubun OS ve EFS değerleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu
13. Standart riskte izlenen hastaların 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %85, %85 ve %73'idi. Yüksek riskte izlenen hastanın 1,5 ve 10 yıllık OS değerleri %62, %50 ve %45'idi. Standart riskte izlenen hastaların 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %85, %80 ve %73'idi. Yüksek riskte izlenen hastaların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %49, %40 ve %36'idi. Her iki grubun OS ve EFS değerleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu
14. RT almış 55 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %74, %66 ve %63'idi. RT almamış 16 hastanın 1, 5 ve 10 yıllık OS değerleri %30, %22 ve %22'idi. RT almış hastaların 1, 5 ve 10 yıllık EFS değerleri %69, %63 ve %60'idi. RT almamış hastaların 1,5 ve 10 yıllık EFS değerleri %31, %23 ve %23'idi. RT alamayan 16 olgunun; 8'i üç yaş altında olup KT başlanmış ancak ilerleyen dönemde tıbbi durumlarının uygun olmaması veya ölüm sebebiyle RT alamamıştı. Diğer üç yaş üzerindeki 8 olgunun ise cerrahi sonrası genel tıbbi durumları RT almaya uygun değildi. Her iki grup arasında OS ve EFS değerleri anlamlı farklılık göstermekteydi. (p<0.05)
15. 24 hastada spinal metastaz tespit edilmişti. Bu vakaların 1 ve 10 yıllık OS değerleri %75 ve %50'idi. Spinal yayılımı olmayan 46 vakanın 1 ve 5 yıllık OS değerleri %58

ve %55'idi. Spinal yayılımı olan olguların 1 ve 5 yıllık EFS değerleri %62 ve %47'idi. Spinal yayılımı olmayan vakaların 1 ve 5 yıllık EFS değerleri %56 ve %53'idi.

16. Bütün tümör alt gruplarında sağ kalım oranları literatür ile karşılaştırıldığında benzer bulundu.
17. Uygulanan tedavilere bağlı birtakım nörolojik ve endokrin sekeller gelişmişti. 36 (%46,7) olguda tanımlanmış sekel bulunmaktaydı. Platin grubu kullanan 28 olgunun 8'inde ototoksosite gelişmişti. VCR almış bir hastada VCR polinöropatisi tespit edilmişti. Kranial sinir felçleri, duyu motor bozuklukları, ataksi, disdiadokinezi, nistagmus, yutma disfonksiyonu, solunum disfonksiyonu dismetri, konuşma bozuklukları en sık izlenen cerrahi sekellerdi. 12 (%15,5) olguda görme ile ilgili problemler mevcuttu. En sık bakış kısıtlılıkları, strabismus, nistagmus mevcuttu. 15 olguda (%19,4) ataksi, dismetri, disdiadokinezi, nistagmus gibi serebellar bozukluklar mevcuttu. İki olgu erken postoperatif dönemde sepsis sebebiyle yoğun bakımda kaybedilmişti. Bir olguda tedavi bitiminden yaklaşık 2 yıl sonra tiroid ca ve osteokondrom saptanmıştı. 10 (%12,9) vakada hipotiroidi, boy kısalığı, hipertansiyon, obezite, elektrolit imbalansı gibi endokrinolojik sekeller mevcuttu.

7. KAYNAKÇA

1. R. K. Pediatric Oncology in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2012 Mar; 34 Suppl 1:S12-4.
2. Or ÖD, Güney YY, Dizman A, ve ark. Medulloblastoma ve Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Acta Oncologica Turcica*, 46: 32-38.
3. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. *Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, 2014; 43.
4. Goldsby RE, Taggart DR, Ablin AR. Surviving childhood cancer: the impact on life. *Paediatr Drugs*, 2006; 8: 71-84.
5. Sites A. SEER cancer statistics review 1975-2011. *Bethesda, MD: National Cancer Institute*, 2014.
6. Heath JA, Zacharoulis S, Kieran MW. Pediatric neuro-oncology: Current status and future directions. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2012; 8: 223-31.
7. Mueller S, Chang S. Pediatric brain tumors: current treatment strategies and future therapeutic approaches. *Neurotherapeutics*, 2009; 6: 570-86.
8. Glod J, Rahme GJ, Kaur H, ve ark. Pediatric brain tumors: current knowledge and therapeutic opportunities. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2016; 38: 249.
9. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, ve ark. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*, 2016; 131: 803-20.
10. Morris EB, Gajjar A, Okuma JO, ve ark. Survival and late mortality in long-term survivors of pediatric CNS tumors. *Journal of clinical oncology*, 2007; 25: 1532-38.
11. Wells EM, Packer RJ. Pediatric brain tumors. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 2015; 21: 373-96.
12. Stewart B, Wild CP. World cancer report 2014. 2014.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, ve ark. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018; 68: 394-424.
14. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, ve ark. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer*, 2005; 103: 1457-67.
15. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, ve ark. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist*, 2007; 12: 20-37.
16. Kutluk MT, Yesilipek A, Group TPO, ve ark. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). 2013.
17. Stewart BWKP, and Christopher P. Wild. World cancer report 2014. 2014.
18. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, ve ark. Childhood cancer predisposition syndromes—A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2017; 173: 1017-37.
19. Dawson S, Charles AK, Bower C, ve ark. Risk of cancer among children with birth defects: a novel approach. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2015; 103: 284-91.
20. Roth J, Constantini S, Rosenfeld JV. Management of brain tumors in the pediatric patient. İçinde: *Brain Tumors*, Elsevier, 2012: 329-46.
21. Wrensch M, Minn Y, Chew T, ve ark. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology*, 2002; 4: 278-99.
22. M T. Cancer Control in Turkey. *Turkish Republic Ministry of Health*, 2008; 2:159-166.
23. Pouchieu C, Baldi I, Gruber A, ve ark. Descriptive epidemiology and risk factors of primary central nervous system tumors: Current knowledge. *Rev Neurol (Paris)*, 2016; 172: 46-55.
24. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, ve ark. Epidemiology of brain tumors. *Neurologic clinics*, 2007; 25: 867-90.
25. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *The American journal of pathology*, 2007; 170: 1445-53.
26. McCarthy BJ, Kruchko C. Consensus conference on cancer registration of brain and central nervous system tumors. *Neuro-oncology*, 2005; 7: 196-201.
27. Baldi I, Gruber A, Alioum A, ve ark. Descriptive epidemiology of CNS tumors in France: results from the Gironde Registry for the period 2000–2007. *Neuro-oncology*, 2011; 13: 1370-78.
28. Johnson KJ, Cullen J, Barnholtz-Sloan JS, ve ark. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2014; 23: 2716-36.
29. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, ve ark. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncology*, 2014; 16: iv1-iv63.
30. Harder T, Plagemann A, Harder A. Birth Weight and Subsequent Risk of Childhood Primary Brain Tumors: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology*, 2008; 168: 366-73.

31. Ostrom QT, and H. Gittleman, Stetson L, Virk SM and Barnholtz-Sloan JS: Epidemiology of glioma. *Cancer Treat Res*, 2015; 163, 1-14.
32. Wang M, Chen C, Qu J, ve ark. Inverse association between eczema and meningioma: a meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 2011; 22: 1355.
33. Sun G, Wang X, Shi L, ve ark. Association between polymorphisms in interleukin-4R α and interleukin-13 and glioma risk: A meta-analysis. *Cancer epidemiology*, 2013; 37: 306-10.
34. Ostrom QT, Barnholtz-Sloan JS. Current state of our knowledge on brain tumor epidemiology. *Current neurology and neuroscience reports*, 2011; 11: 329-35.
35. Ron E, Modan B, Boice Jr JD, ve ark. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *New England Journal of Medicine*, 1988; 319: 1033-39.
36. Longstreth Jr W, Phillips LE, Drangsholt M, ve ark. Dental X-rays and the risk of intracranial meningioma: A population-based case-control study. *Cancer*, 2004; 100: 1026-34.
37. Santos MV, Furlanetti L, Valera ET, ve ark. Pediatric meningiomas: a single-center experience with 15 consecutive cases and review of the literature. *Child's Nervous System*, 2012; 28: 1887-96.
38. Eichholz GG. Non-ionizing radiation, part 1: Static and Extremely Low-Frequency (ELF) electric and magnetic fields. *Health Physics*, 2002; 83: 920.
39. Huncharek M, Kupelnick B. A Meta-Analysis of Maternal Cured Meat Consumption during Pregnancy and the Risk of Childhood Brain Tumors. *Neuroepidemiology*, 2004; 23: 78-84.
40. Mandelzweig L, Novikov I, Sadetzki S. Smoking and risk of glioma: a meta-analysis. *Cancer Causes & Control*, 2009; 20: 1927-38.
41. Dziurzynski K, Chang SM, Heimberger AB, ve ark. Consensus on the role of human cytomegalovirus in glioblastoma. *Neuro-Oncology*, 2012; 14: 246-55.
42. Cowppli-Bony A, Bouvier G, Rué M, ve ark. Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological literature. *Cancer Causes & Control*, 2011; 22: 697-714.
43. Khuder SA, Mutgi AB, Schaub EA. Meta-analyses of brain cancer and farming. *American Journal of Industrial Medicine*, 1998; 34: 252-60.
44. Daugherty SE, Moore SC, Pfeiffer RM, ve ark. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Glioma in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *Cancer Prevention Research*, 2011; 4: 2027-34.
45. Wilne S, Koller K, Collier J, ve ark. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. *Archives of disease in childhood*, 2010; 95: 534-39.
46. Fleming AJ, Chi SN. Brain tumors in children. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 2012; 42: 80-103.
47. Lin CT, Riva-Cambrin JK. Management of posterior fossa tumors and hydrocephalus in children: a review. *Childs Nerv Syst*, 2015; 31: 1781-9.
48. Taylor M, Couto-Silva A-C, Adan L, ve ark. Hypothalamic-pituitary lesions in pediatric patients: endocrine symptoms often precede neuro-ophthalmic presenting symptoms. *The Journal of pediatrics*, 2012; 161: 855-63. e3.
49. Wilne S, Walker D. Spine and spinal cord tumours in children: a diagnostic and therapeutic challenge to healthcare systems. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 2010; 95: 47-54.
50. Avery RA, Shah SS, Licht DJ, ve ark. Reference range for cerebrospinal fluid opening pressure in children. *New England Journal of Medicine*, 2010; 363: 891-93.
51. Wilne S, Collier J, Kennedy C, ve ark. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *The lancet oncology*, 2007; 8: 685-95.
52. Yazici N, Varan A, Akalan N, ve ark. Diencephalic tumors in children: a 30-year experience of a single institution. *Child's Nervous System*, 2011; 27: 1251-56.
53. Feroze KB, Patel BC. Parinaud Syndrome. İçinde: *StatPearls*, Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
- StatPearls Publishing LLC., 2019.
54. Stocco C, Pilotto C, Passone E, ve ark. Presentation and symptom interval in children with central nervous system tumors. A single-center experience. *Childs Nerv Syst*, 2017; 33: 2109-16.
55. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, ve ark. Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011; 33: 605-9.
56. Butowski NA. Epidemiology and diagnosis of brain tumors. *Continuum (Minneapolis)*, 2015; 21: 301-13.
57. Lequin M, Hendrikse J. Advanced MR Imaging in Pediatric Brain Tumors, Clinical Applications. *Neuroimaging Clin N Am*, 2017; 27: 167-90.

58. Bruno F, Arrigoni F, Mariani S, ve ark. Advanced magnetic resonance imaging (MRI) of soft tissue tumors: techniques and applications. *Radiol Med*, 2019; 124: 243-52.
59. Purandare NC, Puranik A, Shah S, ve ark. Common malignant brain tumors: can 18F-FDG PET/CT aid in differentiation? *Nucl Med Commun*, 2017; 38: 1109-16.
60. Albright AL, Sposto R, Holmes E, ve ark. Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery*, 2000; 47: 879-87.
61. Belhawi SM, Hoefnagels FW, Baaijen JC, ve ark. Early postoperative MRI overestimates residual tumour after resection of gliomas with no or minimal enhancement. *European radiology*, 2011; 21: 1526-34.
62. Ramanan M, Chaseling R. Paediatric brain tumours treated at a single, tertiary paediatric neurosurgical referral centre from 1999 to 2010 in Australia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2012; 19: 1387-91.
63. Gottardo NG, Gajjar A. Chemotherapy for malignant brain tumors of childhood. *Journal of child neurology*, 2008; 23: 1149-59.
64. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, ve ark. Treatment of young children with CNS-primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas in the prospective multicenter trial HIT 2000 using different chemotherapy regimens and radiotherapy. *Neuro-oncology*, 2013; 15: 224-34.
65. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, ve ark. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro Oncol*, 2009; 11: 201-10.
66. Gondi V, Yock TI, Mehta MP. Proton therapy for paediatric CNS tumours - improving treatment-related outcomes. *Nat Rev Neurol*, 2016; 12: 334-45.
67. Hutchinson AD, Pfeiffer SM, Wilson C. Cancer-related cognitive impairment in children. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2017; 11: 70-75.
68. Ruggiero A, Conter V, Milani M, ve ark. Intrathecal Chemotherapy With Antineoplastic Agents in Children. *Paediatric Drugs*, 2001; 3: 237-46.
69. Packer RJ, Ater J, Allen J, ve ark. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery*, 1997; 86: 747-54.
70. Tarbell NJ, Friedman H, Polkinghorn WR, ve ark. High-risk medulloblastoma: a pediatric oncology group randomized trial of chemotherapy before or after radiation therapy (POG 9031). *J Clin Oncol*, 2013; 31: 2936-41.
71. Geyer JR, Sposto R, Jennings M, ve ark. Multiagent chemotherapy and deferred radiotherapy in infants with malignant brain tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of clinical oncology*, 2005; 23: 7621-31.
72. Trevisan E, Bertero L, Bosa C, ve ark. Antiangiogenic therapy of brain tumors: the role of bevacizumab. *Neurol Sci*, 2014; 35: 507-14.
73. Partap S, Fisher PG. Update on new treatments and developments in childhood brain tumors. *Current opinion in pediatrics*, 2007; 19: 670-74.
74. Gorsi HS, Malicki DM, Barsan V, ve ark. Nivolumab in the Treatment of Recurrent or Refractory Pediatric Brain Tumors: A Single Institutional Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2019; 41: e235-e41.
75. Batich KA, Reap EA, Archer GE, ve ark. Long-term survival in glioblastoma with cytomegalovirus pp65-targeted vaccination. *Clinical Cancer Research*, 2017; 23: 1898-909.
76. Sahm F, Reuss DE, Giannini C. WHO 2016 classification: changes and advancements in the diagnosis of miscellaneous primary CNS tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018; 44: 163-71.
77. Pfister S, Remke M, Benner A, ve ark. Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN loci. *J Clin Oncol*, 2009; 27: 1627-36.
78. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, ve ark. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta neuropathologica*, 2007; 114: 97-109.
79. Parikh KA, Venable GT, Orr BA, ve ark. Pineoblastoma-The Experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Neurosurgery*, 2017; 81: 120-28.
80. Pomeroy SL, Tamayo P, Gaasenbeek M, ve ark. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression. *Nature*, 2002; 415: 436-42.
81. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, ve ark. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 2625-34.
82. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, ve ark. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 4961-8.
83. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, ve ark. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 1924-31.
84. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci*, 2012; 19: 1541-4.

85. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
86. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2012; 19: 1541-44.
87. Quinlan A, Rizzolo D. Understanding medulloblastoma. *Jaapa*, 2017; 30: 30-36.
88. Villani A, Malkin D, Tabori U. Syndromes predisposing to pediatric central nervous system tumors: lessons learned and new promises. *Current neurology and neuroscience reports*, 2012; 12: 153-64.
89. Ness KK, Leisenring WM, Huang S, ve ark. Predictors of inactive lifestyle among adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*, 2009; 115: 1984-94.
90. Gerber N, Mynarek M, Von Hoff K, ve ark. Recent developments and current concepts in medulloblastoma. *Cancer treatment reviews*, 2014; 40: 356-65.
91. MBL FM. NEURO-ONCOLOGY. *Neuro-Oncology*, 2014; 16: i71-i96.
92. Brandao LA, Young Poussaint T. Posterior Fossa Tumors. *Neuroimaging Clin N Am*, 2017; 27: 1-37.
93. Meyers SP, Wildenhain SL, Chang JK, ve ark. Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine: contrast-enhanced MR findings, CSF cytologic analysis, timing of disease occurrence, and patient outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000; 21: 1757-65.
94. Terterov S, Krieger MD, Bowen I, ve ark. Evaluation of intracranial cerebrospinal fluid cytology in staging pediatric medulloblastomas, supratentorial primitive neuroectodermal tumors, and ependymomas. *J Neurosurg Pediatr*, 2010; 6: 131-6.
95. Gururangan S, Hwang E, Herndon JE, 2nd, ve ark. [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with medulloblastoma. *Neurosurgery*, 2004; 55: 1280-8; discussion 88-9.
96. N S. Medulloblastoma. PathologyOutlines.com website. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/cnstumormedulloblastoma.html>. Accessed May 13th, 2019. 2019.
97. Fattet S, Haberler C, Legoix P, ve ark. Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2009; 218: 86-94.
98. Kool M, Korshunov A, Remke M, ve ark. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta neuropathologica*, 2012; 123: 473-84.
99. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, ve ark. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature*, 2012; 488: 49.
100. Northcott PA, Hielscher T, Dubuc A, ve ark. Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta neuropathologica*, 2011; 122: 231-40.
101. Ohli J, Neumann JE, Grammel D, ve ark. Localization of SHH medulloblastoma in mice depends on the age at its initiation. *Acta neuropathologica*, 2015; 130: 307-09.
102. Shih DJ, Northcott PA, Remke M, ve ark. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *Journal of clinical oncology*, 2014; 32: 886.
103. Bautista F, Fioravanti V, de Rojas T, ve ark. Medulloblastoma in children and adolescents: a systematic review of contemporary phase I and II clinical trials and biology update. *Cancer Med*, 2017; 6: 2606-24.
104. Packer RJ, Rood BR, MacDonald TJ. Medulloblastoma: present concepts of stratification into risk groups. *Pediatr Neurosurg*, 2003; 39: 60-7.
105. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, ve ark. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 832-45.
106. Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, ve ark. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg*, 2006; 105: 444-51.
107. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, ve ark. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 4202-8.
108. Kumar V, Kumar V, McGuire T, ve ark. Challenges and recent advances in medulloblastoma therapy. *Trends in pharmacological sciences*, 2017; 38: 1061-84.
109. Robinson GW, Orr BA, Wu G, ve ark. Vismodegib Exerts Targeted Efficacy Against Recurrent Sonic Hedgehog-Subgroup Medulloblastoma: Results From Phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032. *Journal of Clinical Oncology*, 2015; 33: 2646-54.
110. Abouantoun TJ, MacDonald TJ. Imatinib blocks migration and invasion of medulloblastoma cells by concurrently inhibiting activation of platelet-derived growth factor receptor and transactivation of epidermal growth factor receptor. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2009; 8: 1137-47.

111. Osorio DS, Dunkel IJ, Cervone KA, ve ark. Tandem thiotepa with autologous hematopoietic cell rescue in patients with recurrent, refractory, or poor prognosis solid tumor malignancies. *Pediatr Blood Cancer*, 2018; 65.
112. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, ve ark. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *The lancet oncology*, 2004; 5: 399-408.
113. de Rojas T, Bautista F, Flores M, ve ark. Management and outcome of children and adolescents with non-medulloblastoma CNS embryonal tumors in Spain: room for improvement in standards of care. *J Neurooncol*, 2018; 137: 205-13.
114. Tulla M, Berthold F, Graf N, ve ark. Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors. *Pediatrics*, 2015; 136: e623-32.
115. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, ve ark. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *Journal of clinical oncology*, 2012; 30: 3187-93.
116. Korshunov A, Sturm D, Ryzhova M, ve ark. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR), ependymoblastoma, and medulloepithelioma share molecular similarity and comprise a single clinicopathological entity. *Acta Neuropathol*, 2014; 128: 279-89.
117. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, ve ark. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer*, 2005; 41: 727-34.
118. Pinho RS, Andreoni S, Silva NS, ve ark. Pediatric central nervous system tumors: a single-center experience from 1989 to 2009. 2011; 33: 605-09.
119. Cecen E, Gunes D, Mutafoğlu K, ve ark. The time to diagnosis in childhood lymphomas and other solid tumors. 2011; 57: 392-97.
120. Wilne S, Collier J, Kennedy C, ve ark. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. 2012; 171: 87-93.
121. Akyuz C, Varan A, Kupeli S, ve ark. Medulloblastoma in children: a 32-year experience from a single institution. *J Neurooncol*, 2008; 90: 99-103.
122. Ansell P, Johnston WT, Simpson J, ve ark. Brain Tumor Signs and Symptoms: Analysis of Primary Health Care Records From the UKCCS. *Pediatrics*, 2009; 125: 112-9.
123. Rajagopal R, Abd-Ghafar S, Ganesan D, ve ark. Challenges of Treating Childhood Medulloblastoma in a Country With Limited Resources: 20 Years of Experience at a Single Tertiary Center in Malaysia. *J Glob Oncol*, 2017; 3: 143-56.
124. Bhatia R, Tahir M, Chandler CL. The Management of Hydrocephalus in Children with Posterior Fossa Tumours: The Role of Pre-Resectional Endoscopic Third Ventriculostomy. *Pediatric Neurosurgery*, 2009; 45: 186-91.
125. Chen SH, Liu LY, Jaing TH, ve ark. Multivariate survival analysis of children with medulloblastoma--a single-center experience. *Pediatr Hematol Oncol*, 2008; 25: 647-54.
126. Bleil CB, Bizzi JWJ, Bedin A, ve ark. Survival and prognostic factors in childhood medulloblastoma: A Brazilian single center experience from 1995 to 2016. *Surg Neurol Int*, 2019; 10: 120.
127. Pogorzala M, Styczynski J, Wysocki M. Survival and prognostic factors in children with brain tumors: long-term follow-up single center study in Poland. *Anticancer Res*, 2014; 34: 323-6.
128. Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S, ve ark. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 1491-9.
129. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, ve ark. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*, 2006; 7: 813-20.
130. Dhall G, Grodman H, Ji L, ve ark. Outcome of children less than three years old at diagnosis with non-metastatic medulloblastoma treated with chemotherapy on the "Head Start" I and II protocols. *Pediatr Blood Cancer*, 2008; 50: 1169-75.
131. Le Teuff G, Castaneda-Heredia A, Dufour C, ve ark. Phase II study of temozolomide and topotecan (TOTEM) in children with relapsed or refractory extracranial and central nervous system tumors including medulloblastoma with post hoc Bayesian analysis: A European ITCC study. *Pediatr Blood Cancer*, 2019; e28032.
132. Schiavetti A, Varrasso G, Mollace MG, ve ark. Bevacizumab-containing regimen in relapsed/progressed brain tumors: a single-institution experience. *Childs Nerv Syst*, 2019; 35: 1007-12.
133. Macedoni-Luksic M, Jereb B, Todorovski L. Long-term sequelae in children treated for brain tumors: impairments, disability, and handicap. *Pediatr Hematol Oncol*, 2003; 20: 89-101.

EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı -1

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI			
ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU		
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR		
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58		
FAKS	0 232 412 22 43		
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr		

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	3852-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Merkezimizde Tedavi Edilen Santral Sinir Sistemi Embriyonel Tümör Özellikleri ve Yaşam Oranları	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Nur Olgun Onkoloji Enstitüsü	
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-	
	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 ☐

Ek 1: Etik Kurul Onayı -2

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/07-10	Tarih:15.03.2018				
	Prof.Dr. Nur Olgun'un sorumlusu olduğu "Merkezimizde Tedavi Edilen Santral Sinir Sistemi Embriyonel Tümör Özellikleri ve Yaşam Oranları" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. -Çalışma adının "Merkezimizde Tedavi Edilen Santral Sinir Sistemi Embriyonel Tümörleri ve Prognostik Özellikleri" olarak değiştirilmesi önerilir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BILGIN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

Ek 2: Veri Kayıt Formu Örneği

Çocukluk Çağı Embriyonel SSS Tümörleri

Veri Toplama Formu

0-18 yaş arası çocukluk çağı embriyonel santral sinir sistemi tümörü tanısı

Alan hastaların dosyaları incelenerek, retrospektif olarak verilerin her hasta için bu formda toplanması amaçlanmıştır.

1. POM no:
2. Protokol no:
3. Hasta adı, soyadı:
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 KIBAS Hidrosefali Nörolojik defisit Şant Nöbet

Hormonal bozukluk

9. Tanı yaşı (ay):
10. Başvurudan tanıya dek geçen süre (ay):
11. Tümör yeri açık:

19. Tanı BT
☐ Var
☐ Yok
20. Tanı MR
☐ Var
☐ Yok
21. Tanı spinal MR
☐ Var
☐ Yok
22. Tanı LP
☐ Var
☐ Yok
23. Cerrahi sonrası ilk 72 saatte beyin MR
☐ Var
☐ Yok
24. Cerrahi sonrası 2-3 hafta sonra beyin MR
☐ Var
☐ Yok
25. Cerrahi sonrası spinal MR
☐ Var
☐ Yok
26. Cerrahi sonrası LP
☐ Var
☐ Yok
27. Spinal metastaz
☐ Var
☐ Yok

12. Tümör boyutu (mm):
13. Tanı tarihi:
14. Tanı patolojik alt tipi:
☐ 1. Medulloblastom
☐ 2. Atipik rabdoid teratoid tümör
☐ 3. PNET/SSS nöroblastomu
☐ 4. Medulloepitelyoma
15. Patolojik Derece:
☐ 1. Grade 1
☐ 2. Grade 2
☐ 3. Grade 3
☐ 4. Grade 4
☐ 5. Belirtilmeyen
16. Risk grubu:
☐ 1. Düşük
☐ 2. Yüksek
☐ 3. Belirtilmeyen
17. İlişkili sendrom:
☐ NF
☐ Li Fraumeni
☐ Diğer
18. Hasta başvuruda
☐ 1. tanı konmadan başvuru
☐ 2. primer tanı ile başvuru
☐ 3. nüks ile başvuru
☐
28. Spinal metastaz tipi
☐ Mikroskopik
☐ Makroskopik
29. Uzak metastaz durumu:
☐ Var
☐ Yok
30. Uzak metastaz varsa yeri:
31. Biyolojik belirteç
☐ Var
☐ Yok
32. Tanı yöntemi
☐ Klinik + radyoloji
☐ Biyopsi
☐ Cerrahi
33. Primer cerrahi
☐ Var
☐ Yok
34. Cerrahi tipi
☐ Gros total rezeksiyon
☐ Subtotal rezeksiyon
35. Cerrahi merkez
☐ DEÜ
☐ Diğer
36. Tedaviye başlama yeri
☐ 1. DEÜ
☐ 2. Diğer

37.Tedavinin devam edildiği yer:

- ☐ 1.DEÜ
☐ 2.Diğer merkezler

38.Uygulanan tedavi

- ☐ Cerrahi
☐ KT
☐ Cerrahi+KT
☐ KT+RT
☐ Cerrahi+RT
☐ RT
☐ Cerrahi+KT+RT

39.Kemoterapi

- ☐ Var
☐ Yok

40.Kemoterapi protokolü:

41.Kemoterapi açık:

42.Cerrahi öncesi KT

- ☐ Yok
☐ Var

Kemoterapi protokolü:

Kemoterapi açık:

Kür sayısı:

43.Cerrahi sonrası KT

- ☐ Yok
☐ Var

Kemoterapi protokolü:

Kemoterapi açık:

Kür sayısı:

Cerrahi sonrası ve KT başlanması arasındaki süre (gün):

44.Cerrahi sonrası RT ile eş zamanlı KT

- ☐ Yok
☐ Var

Kemoterapi protokolü:

Kemoterapi açık:

Kür sayısı:

45.Cerrahi ve postop RT sonrası KT

- ☐ Yok
☐ Var

Kemoterapi protokolü:

Kemoterapi açık:

Kür sayısı:

46.Antikanser tedavi başlangıç zamanı

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

47.Antikanser tedavi bitiş zamanı:

48.Metronomik tedavi:

- ☐ Yok
☐ Var

49.Metronomik tedavi açık:

50.RT

Var 0

yok 1

51.RT Kurumu

DEÜ 0

DEÜ dışı 1

52.RT bölgesi

Kranyospinal + boost 0

Primer tm/tm yatağı ± boost 1

Tüm beyin + boost 2

Yalnızca tüm beyin 3

53.Cerrahi-RT arası süre (gün)

54.RT başlangıç tarihi

55.RT bitiş tarihi

56.RT toplam süresi (hafta sonları dahil)(başlangıcı ile bitiş arası)(g

57.RT toplam dozu tüm beyin (Gy)

58.RT fraksiyon dozu tüm beyin (Gy)

59.RT fraksiyon sayısı tüm beyin

60.RT enerji tüm beyin

Co60 1

6MVX 2

10MVX 3

15 MVX 4

18 MVX 5

25 MVX 6

61.RT toplam dozu spinal aks (Gy)

62.RT fraksiyon dozu spinal aks (Gy)

63.RT fraksiyon sayısı spinal aks

64.RT enerji spinal 1

Co60 1

6MVX 2

10MVX 3

15 MVX 4

18 MVX 5

25 MVX 6

6 MeVe 7

9 MeVe	8
12 MeVe	9
15 MeVe	10
21 MeVe	11

65.RT enerji spinal 2

Co60	1
6MVX	2
10MVX	3
15 MVX	4
18 MVX	5
25 MVX	6
6 MeVe	7
9 MeVe	8
12 MeVe	9
15 MeVe	10
21 MeVe	11

66.Boostbeyintip

6MVX	2
10MVX	3
15 MVX	4
18 MVX	5
25 MVX	6

Dual enerji 7

75.RT toplam dozu boostbeyin met (Gy)

76.RT fraksiyon dozu boostbeyin met (Gy)

77.RT fraksiyon sayısı boostbeyin met

78.RT enerji boostbeyin met

Co60	1
6MVX	2
10MVX	3
15 MVX	4
18 MVX	5
25 MVX	6

Dual enerji 7

79.RT toplam dozu boostspinal met (Gy)

80.RT fraksiyon dozu boostspinal met (Gy)

Post fossa	1
Post fossa sonrası pr tm/tmyatagi boost	2
Yalnızca pr tm/tmyatagi boost	3

67.RT toplam dozu boostPF (Gy)

68.RT fraksiyon dozu boostPF (Gy)

69.RT fraksiyon sayısı boostPF

70.RT enerji boostPF

Co60	1
6MVX	2
10MVX	3
15 MVX	4
18 MVX	5
25 MVX	6

71.RT toplam dozu boostPrTm (Gy)

72.RT fraksiyon dozu boostPrTm (Gy)

73.RT fraksiyon sayısı boostPrTm

74.RT enerji boostPrTm

Co60	1
------	---

81.RT fraksiyon sayısı boostspinal met

82.RT enerji boostspinal met

Co60	1
6MVX	2
10MVX	3
15 MVX	4
18 MVX	5
25 MVX	6
6 MeVe	7
9 MeVe	8
12 MeVe	9
15 MeVe	10
21 MeVe	11

83.RT toplam dozu pr tm/tm yatağı (Gy)

84.RT fraksiyon dozu pr tm/tm yatağı (Gy)

85.RT fraksiyon sayısı pr tm/tm yatağı

86.RT enerji pr tm/tm yatağı

Co60	1
6MVX	2
10MVX	3
15 MVX	4
18 MVX	5
25 MVX	6

87.RT toplam dozu pr tm/tm yatağı boost1 (Gy)

88.RT fraksiyon dozu pr tm/tm yatağı boost1 (Gy)

89.RT fraksiyon sayısı pr tm/tm yatağı boost1

90.RT enerji pr tm/tm yatağı boost1

Co60	1
6MVX	2
10MVX	3
15 MVX	4
18 MVX	5
25 MVX	6

91.RT toplam dozu pr tm/tm yatağı boost2 (Gy)

92.RT fraksiyon dozu pr tm/tm yatağı boost2 (Gy)

100. TeknikBoostPF

2-B	1
3-B Konformal	2
IMRT	3
VMAT	4

101. Teknik BoostPrTm

2-B	1
3-B Konformal	2
IMRT	3
VMAT	4

102. Teknik BoostBeyinmet

2-B	1
3-B Konformal	2
IMRT	3
VMAT	4

103. Teknik Spinalmet

2-B	1
3-B Konformal	2
IMRT	3

93.RT fraksiyon sayısı pr tm/tm yatağı boost2

94.RT enerji pr tm/tm yatağı boost2

Co60	1
6MVX	2
10MVX	3
15 MVX	4
18 MVX	5
25 MVX	6

95.RT toplam doz KSI+boost ile PrTm (Gy)

96.RT toplam doz KSI+boost ile beyinmet (Gy)

97.RT toplam doz KSI+boost ile spinalmet (Gy)

98.RT toplam doz boost(lar) ile PrTm (Gy)

99.TeknikKSI

2-B	1
3-B Konformal	2
IMRT	3
VMAT	4

VMAT 4

104. Teknik PrTm/TmYat

2-B	1
3-B Konformal	2
IMRT	3
VMAT	4

105. Teknik PrTm/TmYat Boost1

2-B	1
3-B Konformal	2
IMRT	3
VMAT	4

106. Teknik PrTm/TmYat Boost2

2-B	1
3-B Konformal	2
IMRT	3
VMAT	4

107. RT ciddi geç yan etki
Var 1
Yok 0
108. RT ciddi yan etki açıklama
109. Beyine sekonder cerrahi:
☐ Var
☐ Yok
110. Beyine sekonder cerrahi tipi:
☐ Gros total rezeksiyon
☐ Subtotal rezeksiyon
111. Steroid kullanımı:
☐ Var
☐ Yok
112. Antiepileptik kullanımı:
☐ Var
☐ Yok
113. Kullanılan antiepileptik:
114. Nörolojik disfonksiyon son:
☐ Var
☐ Yok
☐ Bilinmiyor
115. Endokrin disfonksiyon son:
☐ Var
116. Tedavi komplikasyonu açık:
117. Olay:
☐ Var
☐ Yok
118. Olay ne:
☐ Relaps
☐ Progresyon
☐ Refrakter
☐ Ölüm
☐ Lost
☐ Başka merkeze gitti
119. Olay tarihi:
120. Olay süre (ay):
121. Yineleme:
☐ Var
☐ Yok
122. Yineleme tarihi:
123. Yineleme süre (ay)(HSK):
124. Ölüm nedeni açık:
125. Son izlem tarihi:
126. İzlem süre (ay) (GSK):
127. Son durum (GSK):
☐ Yaşıyor
☐ Ex
☐ Kayıp
128. Son durum:
☐ Ölü
☐ Yaşıyor
129. Sekel:
☐ Yok
☐ Var
130. Sekel ne:
131. Diğer: