

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

**ÇOCUKLARDA**  
**DİENSEFALİK YERLEŞİMLİ**  
**SANTRAL SİNİR SİSTEMİ**  
**TÜMÖRLERİ**

**Dr. Nalan YAZICI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof Dr. Münevver Büyükpamukçu**

**ANKARA**

**2002**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM**  
**BAŞKANLIĞI**  
**TEZ YERLEŞİMİ**

## ÖZET

Çocuklarda Diensefalik Yerleşimli Santral Sinir Sistemi Tümörleri

N. Yazıcı, M. Büyükpamukçu, N. Akalın, F. Söylemezoğlu, F. Zorlu, C. Akyüz,  
T. Kutluk, B. Yalçın, A. Varan.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji, Beyin Cerrahisi, Patoloji,  
Radyasyon Onkolojisi

06100

Sıhhiye/ ANKARA

**Giriş:** Diensefalon beyinde anatomik olarak derin bir bölge olup pek çok histopatolojik tipte tümörlerin yerleşebildiği bir bölgedir. Bu tümörlerin klinik davranış, tedavi biçimleri ve prognozları histolojileriyle ve yerleşim yerleri ile ilişkili olarak birbirinden oldukça farklıdır.

**Hastalar ve metot:** Retrospektif olarak 1971 - 2002 yılları arasında bir referans merkezi olan hastanemize başvurmuş olan diensefalonda tümörü bulunan toplam 165 vaka tesbit edildi. Bütün hastaların demografik özellikleri, tümör histopatolojik tipleri klinik uygulamaları ile bir grup vakanın genel ve hastalısız yaşam hızı analizleri ortaya konarak bu bölge tümörlerinin daha iyi anlaşılıp izlem ve tedavilerinin gözden geçirilmesi amaçlandı.

**Bulgular:** Tüm hastaların yaş ortalaması  $7.7 \pm 4.4$  yıl, Erkek/ Kız oranı 1.1'di. Düşük 'grade'li glial tümörlerin, diensefalik tümörlerin %41.2'sini oluşturduğu görüldü. Hastaların %22.4'ünde doku tanısı yoktu. Tümörlerin %40.6'sı optik sinir, optik kiazma ve optik traktuslardan oluşan optik yollarda yerleşmişti. Hastaların %17.6'sında nörofibromatozis tip 1 vardı. Vakaların %29.1'ine kemoterapi, %52.4'üne radyoterapi, %78.2'sine değişik rezeksiyon derecelerinde cerrahi uygulanmıştı. Yüzkırkiki hasta yaşam analizine uygun bulunmuş olup bunların 10 yıllık genel yaşam hızı %76.8, 10 yıllık hastalısız yaşam hızı ise %42.2 olarak hesaplandı. Düşük "grade"li glial tümörlerin 10 yıllık genel ve hastalısız yaşam hızları sırasıyla %98 ve %52.7 idi. Yüksek 'grade'li glial tümörlerde beş yıllık genel yaşam hızı % 21.6 iken hastalısız yaşam oranı % 0 olarak tesbit edildi. Yerleşim yeri gruplarına göre optik

yollarda yerleşmiş olan tümörler için 10 yıllık genel ve hastalısız yaşam hızları sırasıyla %92.7 ve %55.5 olarak bulundu.

**Sonuç:** Bu bölgede en fazla düşük 'grade'li glial tümörlerin bulunduğu ve öncelikli olarak optik yollarda yerleştiği görülmüştür. Hastaların önemli bir kısmında derin yerleşimli bir bölge olması nedeniyle doku tanısına gidilmediği saptanmıştır. Yaşam analizlerinde histopatolojik gruplar arasında belirgin istatistiksel fark saptanmış olup bunun nedeni olarak bu bölgede benign ve malign nitelikli değişik tümör gruplarının heterojen olarak bulunması düşünülmüştür. Bu histopatolojik gruplar içerisinde düşük gradeli glial tümörler için cerrahi dışında uygulanmış tedaviler literatürle benzerlik göstermekte olup bu grup hastaların tüm dünyada tedavisi halen tartışmalıdır.



## ABSTRACT

Diencephalic Central Nervous System Tumors of childhood.

Yazıcı N., Büyükpamukçu M., Akalın N., Söylemezoğlu F., Zorlu F., Akyüz C., Kutluk T., Yalçın B., Varan A.

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology, Department of Neurosurgery, Department of Pathology, Department of Radiation Oncology.

06100

Sıhhiye/ ANKARA

**Introduction:** Diencephalon is a deep seated region in the central nervous system where many histopathological types of tumors may occur. The clinical behaviour of these tumors are different from each other affected mainly by their histopathological type and the site of origin.

**Materials and Method:** It had been aimed to investigate retrospectively the histopathological types, demographic properties, clinical management and outcome of the patients with diencephalic tumors who admitted to Hacettepe University Faculty of Medicine between 1971-2002. The median age of the patients was  $7.7 \pm 4.4$  years, male to female ratio was 1.1. The ratio of low 'grade' glial tumors was 41.2% in the whole group of 165 diencephalic tumors. The tumors in the optic-chiasmatic-hypothalamic region were about 40.6% of all. The 17.6% of all patients had neurofibromatosis type 1. Chemotherapy and radiotherapy had been applied to 29.1% and 52.4% of all patients respectively. Survival analyses has been made to 142 eligible patients of all histopathological types. Ten-year overall survival was %76.8, and the 10-year event-free survival was 42.2% for the whole group. In the case of high grade glial tumors the five year overall and the event free survival rates were 21.6% and 0% respectively. Ten year-overall and event free survival rates were 92.7% and 55.5% respectively in the tumors of the optic, chiasmatic and hypothalamic region.

Conclusion: It had been observed that low grade gliomas were the most common type of tumors in optic pathways of the diencephalic region. Histopathological confirmation could not be made in the majority of the cases because the diencephalon is a deep seated region anatomically. In the survival analyses a statistically significant relationship had been found between the histopathological groups because the diencephalon is a region where many types of benign and malignant tumors might occur. Although we know that the current management of these tumors are still controversial, in the case of low grade gliomas the treatment strategies were similar with the literature except surgery.



# İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.2 RİSK FAKTÖRLERİ VE ETİYOLOJİ.....	5
2.3 SSS TÜMÖR BİYOLOJİSİ, TÜMÖR GENETİĞİ VE SİTOGENETİK.....	8
2.4 SSS TÜMÖRLERİNİN KLASİFİKASYONU.....	9
2.5 KLİNİK PREZENTASYON.....	13
2.6 SSS TÜMÖRLERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ .....	15
2.7 DİENSEFALON .....	18
2.8 DİENSEFALİK TÜMÖRLER.....	23
2.8.1 Supratentoriyal primitif nöroektodermal tümör (Spnet).....	23
2.8.2 Ependimom.....	25
2.8.3 Pineal bölge tümörleri.....	26
2.8.4 Kraniofarinjom.....	29
2.8.5 Koroid pleksus tümörleri.....	31
2.8.6 Supratentorial yüksek 'grade'li gliomlar.....	31
2.8.7 Supratentorial düşük 'grade'li glial tümörler.....	32
HASTALAR VE METOT.....	38
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA.....	58
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	73
KAYNAKLAR.....	75

## TABLULAR

	Sayfa
Tablo.2.1 Rorke tarafından WHO sınıflaması gözden geçirilmiş modifiye çocukluk çağı nöroepitelyal tümörleri .....	10
Tablo 2.2. Piloitik ve pilomiksoid astrositomların patolojik farkları.....	35
Tablo 4.1. Hastaların tümör histolojisine göre dağılımı.....	41
Tablo 4.2. Diensefalonda yerleşim yerlerine göre tümörler.....	42
Tablo 4.3. Diensefalonda yerleşmiş tümörlerin histopatolojik gruplara göre dağılımı.....	43
Tablo 4.4 Histopatolojik grupların yaş ve cinsiyete göre dağılım özellikleri.....	44
Tablo 4.5. Diensefalik tüm gliomların yerleşim yerlerine göre dağılımı.....	44
Tablo 4.6. Yerleşim yerlerine göre hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları.....	45
Tablo 4.7. Tümör Yerleşim yerlerine göre tanı yöntemleri.....	46
Tablo 4.8. Histopatolojik gruplara göre tanı yöntemleri.....	47
Tablo 4.9. Tüm hastaların histopatolojik grup ve tedavi yöntemlerine göre dağılımı.....	47
Tablo 4.10. Tüm hastaların yerleşim yeri ve tedavi yöntemine göre dağılımı.....	48
Tablo 4.11. Tüm hastaların histolojik gruba ve radyoterapi-kemoterapi birlikteliğine göre dağılımı.....	49
Tablo 4.12. Tüm hastaların yerleşim yeri ve kemoterapi-radyoterapi birlikteliğine göre dağılımı.....	49
Tablo 4.13. Tüm hastaların yaşlara ve kemoterapi-radyoterapi birlikteliğine göre dağılımı.....	50
Tablo 4.14. Yerleşim yerlerine göre cerrahi rezeksiyon dereceleri.....	50
Tablo 4.15. Histolojik gruplara göre cerrahi rezeksiyon Dereceleri.....	51
Tablo 4.16. Primer tümör yeri grubuna göre rekürrens dağılımı.....	51
Tablo 4.17. Histolojik gruplara göre rekürrens yerleri dağılımı.....	52

## ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 2.1. Çocuklarda tüm SSS tümörlerinin sıklıklarına göre dağılımı.....	4
Şekil 2.2 Bailey ve Cushing'in normal hücre ve nöro-epitelyal tümörlerin gelişimini gösteren şeması.....	9
Şekil 4.1. Hastaların yaşlara göre dağılımı.....	40
Şekil 4.2. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	41
Şekil 4.3. Diensefalik tümörlerin patolojik 'grade'lerine göre dağılımı.....	42
Şekil 4.4. Diensefalonda yerleşimli tümörü olan hastalarda genel yaşam.....	55
Şekil 4.5. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda hastaliksız yaşam.....	55
Şekil 4.6. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda histolojik gruplarda genel yaşam hızları.....	56
Şekil 4.7. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda histolojik gruplarda hastaliksız yaşam hızları .....	56
Şekil 4.8. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda tümör yerleşim yerlerine göre genel yaşam hızları.....	57
Şekil 4.9. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda tümör yerleşim yerlerine göre hastaliksız yaşam hızları.....	57



## SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD: Amerika Birleşik Devletleri  
AFP: Alfa-fetoprotein  
AIDS: Akkiz kazanılmış immün yetmezlik sendromu  
ark. : Arkadaşları  
AT/RT: Atipik teratoid rabdoid tümör  
BCNU : Carmustine  
BEP: Bleomisin, etoposid, sisplatin.  
BOS :Beyin omurilik sıvısı  
BT: Bilgisayarlı tomografi  
CCG: Children's Cancer Group  
CCNU : Lomustine  
DIG:Desmoplastik infantil gangliogliom  
DNA: Deoksiribonükleik asit  
DNET :Disembriyoplastik nöroepitelial tümörler  
DWI: Difüzyon ağırlıklı inceleme  
GBM :Glioblastom multiforme  
GFAP: Glial fibriler asidik protein  
HCG: İnsan koryonik gonadotropin  
kb : Kilobaz  
KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu ,  
LMS : Leptomeninkslere yayılım  
LOH: loss of heterozygosity  
MOPP: nitrogen mustard, vicristin,prokarbazin, prednizolon.  
MRG:Manyetik rezonans görüntüleme  
mRNA: messenger ribonükleik asit  
MRS:manyetik rezonans spektroskopisi  
NF : Nörofibromatozis  
PET: Positron emission tomography  
PNET: Primitif nöroektodermal tümör  
SMA:Düz kas aktin

**SPECT** :Single photon emission computerised tomography

**SS**: Standart sapma

**SSS**: Santral sinir sistemi

**s PNET** :supratentorial primitif nöroektodermal tümör

**TPVCD**: 6 - tioguanin, prokarbazin, dibromodulsitol, CCNU, vinkristin

**WHO**: Dünya Sağlık Örgütü



# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocuklarda santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, değişik histolojik tipleri ve klinik davranışları nedeniyle çeşitliliği olan tümörler olup tüm çocukluk çağı kanserleri içinde Türkiye’de üçüncü en sık, ABD ve dünyanın pekçok gelişmiş ülkesinde ikinci en sık görülen pediatrik malignansi grubunu oluşturmaktadır. SSS tümörlerinde tümör histolojisi, yerleşim yeri, çocuğun yaşı, uygulanan tedavi yöntemi prognozda belirgin rol oynamaktadır. Özellikle son otuz yılda tedavi yaklaşımlarında belirgin gelişmeler nedeniyle malign hastalıklardan kurtulup uzun dönem yaşayan ve erişkin yaşlara ulaşan hasta sayısı artmaktadır. Bu da kanser tedavisinin tıbbi ve tıbbi olmayan sonuçlarının ve tedavi geç etkilerinin önem kazanmasına neden olmuştur.

Santral sinir sistemi tümörlerinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiye bağlı olan fiziksel ve entellektüel geç etkiler oldukça önemli derecededir. Bu nedenle SSS’de görülen çok değişik histopatolojik tiplerde ve yerleşimlerde olan tümörlerin doğru tanı ve tedavi edilmesi gereklidir.

Beyinde diensefalon bölgesi; pek çok ana merkez ve iletim yollarına komşuluğu olan ve derin yerleşimli bir bölge olup hem tanıda hem tedavide konum nedeniyle çeşitli güçlülere yol açmaktadır. Tümörlerde histopatolojik tanı için cerrahi yaklaşım ilk basamaktır. Ancak bu bölgede özellikle total rezeksiyon amaçlı yaklaşımlar güç olmaktadır. Yüksek ‘grade’li ve malign tümörler için cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tedavileri kaçınılmazdır. Ancak bu bölgede yıllarca hamartamatöz yapılar gibi kabul görmüş bazı düşük “grade”li tümörler konusunda gerek histopatolojik tanıya gitmek gerekse tedavi planlamak nöronkologlar için tartışmalı olmuştur. Cerrahi olarak çıkarılamayan ve gelişmiş radyolojik görüntüleme yöntemleri ile oldukça tanısal bulgular gösteren tümörlerde, cerrahi girişim prognozu iyileştirmediği gibi önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye neden olmasından dolayı kaçınılan bir yaklaşımdır.

Bu bilgiler gözönünde bulundurularak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bölümü’ne 1971 - 2002 yılları arasında başvurmuş, diensefalik SSS tümörü olan tüm vakaların demografik özellikleri, tümör histopatolojik tipleri, diensefalondaki yerleşim bölgeleri ve klinik

uygulamaları ile, bir grup vakada genel ve hastalısız yaşam analizlerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu şekilde bu bölge tümörlerinin daha iyi anlaşılıp, izlem ve tedavilerinin gözden geçirilmesiyle ülkemizdeki mevcut hasta populasyonumuzun bir örneklemini görmek ve ülkemizle ilgili istatistik bilgilere katkıda bulunmak istenilmiştir.



## 2.GENEL BİLGİLER

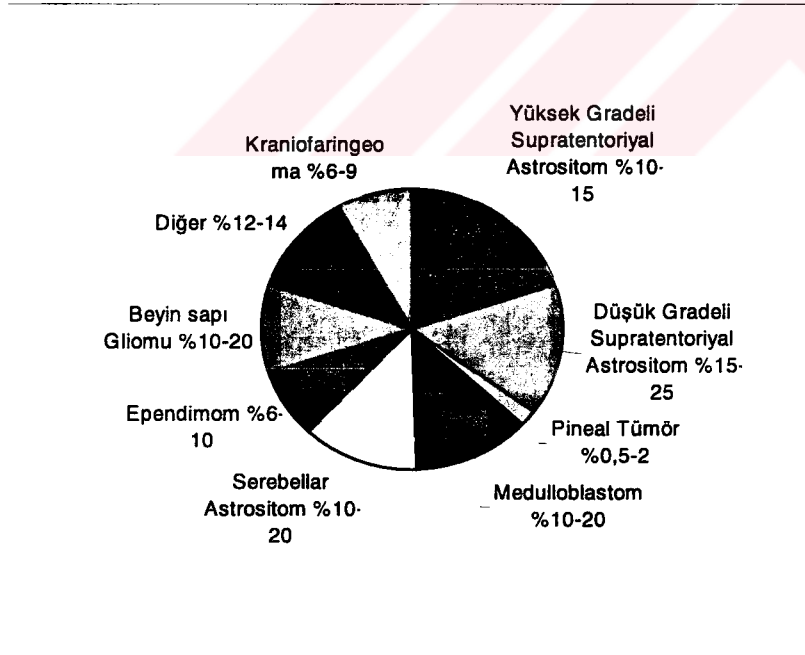
Tüm çocukluk çağı kanserlerine bakıldığında beyin tümörleri çocukluk çağında Türkiyede üçüncü en sık, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve dünyanın pek çok gelişmiş ülkesinde ise ikinci en sık görülen pediatrik malignansi grubunu oluşturmaktadır(1,2). Son yirmi yılda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapideki gelişmelere bağlı olarak beyin tümöründen yaşayan çocukların sayısı giderek artmaktadır. Günümüzde hemen hemen tüm beyin tümörlü çocukların ortalama %50'sinin 5 yıl yaşaması beklenmektedir. Fiziksel ve entellektüel geç etkiler açısından bakıldığında diğer çocukluk çağı kanserlerine oranla santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinde tedaviye bağlı morbidite daha fazla görünmektedir. Bu kanser nedeniyle ölüm tüm pediatrik kanser türleri arasında en üst sıradadır. Bu nedenle beyin tümörlü çocuklarda kür oranlarını yükseltmek için multidisipliner yaklaşım son derece önemlidir. Bu çocukların bakımı, tedavi disiplinleri yanısıra hemşire, psikolog, fizyoterapistler ile diyetisyenlerin de dahil olduğu geniş bir ekiple en iyi şekilde sağlanabilir.

### 2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Tüm dünyada lösemilerden sonran ikinci sırayı ülkemizde ve diğer gelişmekte olan ülkelerde ise lösemi ve lenfomalardan sonra üçüncü sırayı alan SSS tümörleri çocukluk çağında görülen en sık solid tümör tipidir. ABD'de tüm malign hastalıklar içinde beş yaşın altında %13, beş ve dokuz yaş arasında yaklaşık %25, on ve ondört yaş arasında %18, onbeş ve ondokuz yaş arasında ise %10 oranında görülmektedir(3). En üst yaş grubuna göre bakıldığında 1999 yılında SSS tümörü tanısı alan çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde 0-14 yaş arasında 1700 vaka, 0-20 yaş arasında ise 2200 vaka bu tanıyı almıştır(4). Kraniofarijom ya da koroid pleksus papillomlu vakalar da göz önünde bulundurulursa bu rakamlar artmaktadır. 1977-1981 yılları arasında ABD'de yılda yüzbin çocukta 2,7 vaka görülürken, 1990-1994 yılları arasında yılda yüzbinde 3,3 vaka görülmüştür(5). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve beyin sapı ile

supratentoriyal bölgelerden biyopsi olanaklarının artması bu sayıdaki artışı kesin kanıtlayamamakla birlikte yine de açıklayabilir. Beyin tümörlerinin insidansı hayatın ilk on yılında bir zirve yapıp sonraki dekatta azalma gösterirken, yedinci dekatta tekrar bir zirve yapmaktadır. İlk iki-üç yaş dışında ilk zirvede erkek hakimiyeti vardır. Bunun da nedeni genelde medulloblastom ve ependimomların erkek cinsiyette daha çok görülmesidir. Bunlar dışında diğer santral sinir tümörlerinde erkek ve kız oranları yaklaşık eşittir. İki yaşın altında ve adolesan yaş grubu dışındaki çocuklarda posterior fossa tümörleri üçte iki oranında görülürken, iki yaş altı ve adolesan yaş grubunda supratentorial ve posterior fossa tümörleri eşit oranlarda görülmektedir. On yaş altında SSS tümörleri en sık serebellumda izlenir(6). İlk onyıda erişkinlerin aksine embriyonal histolojili tümörler olan medulloblastom, supratentoriyal primitif nöroektodermal tümör (sPNET) ve pinealoblastomlar çocuk ve genç erişkinlerde daha fazladır. Yüksek 'grade'li gliomlar ve glioblastome multiforme ise bu yaş grubunda daha az görülür.

Şekil 1 de tüm SSS tümörlerinin sıklıklarına göre genel dağılımı verilmiştir.



Şekil 2.1. Çocuklarda tüm SSS tümörlerinin sıklıklarına göre dağılımı(7)

## 2.2 RİSK FAKTÖRLERİ VE ETİYOLOJİ

**Kalıtımsal sendromlarla ilişkiler:** Çocuklarda SSS tümörlerinin %10'dan azı kalıtımsal bir sendromla ilişkilidir. Cowden sendromunda serebellar displastik gangliositom; Li Fraumeni sendromunda astrositom, medullablastom/PNET, ependimom ile diğer bir çok beyin tümörü; Nörofibromatosis (NF) tip 1'de optik gliom ve astrositolar ile NF tip 2'de ise akustik nörinom ve periferal schwannomlar, meningiomlar ve spinal ependimomlar; nevoid basal hücreli karsinomlarda medulloblastom; tüberosklerozda subependimal dev hücreli astrositom; Turcot sendromunda medulloblastom/PNET ve astrositom; Von Hippel Lindau sendromunda da hemangioblastom gibi tümörler ve ilişkili olduğu gen bölgeleri tanımlanmıştır(7).

Nörofibromatosis tip 1 ( periferal nörofibromatosis ya da Von Recklinghausen Hastalığı) otozomal dominant geçişli olup 1 / 3500 oranında görülür(8). Aşağıdakilerden klinik olarak en az ikisi varsa NF tip 1 tanısı konabilir:

1. Prepubertal dönemde en az beş adet 5 milimetrenin üzerinde ya da post-pubertal dönemde en az 6 adet 15 milimetrenin üzerinde café aux lait varlığı,
2. Aksiller ya da inguinal çillenme,
3. İriste iki veya daha fazla Lisch nodülü (%90'dan fazla NF tip 1 li hastada mevcuttur),
4. 2 veya daha fazla nörofibrom ya da bir adet pleksiform nörofibrom,
5. Kifoskolyoz, sfenoid kanat hipoplazisi ve pulsatil eksoftalmus, tibia ve fibulada çanaklaşma, psödoartroz gibi iskelet sistem anomalileri,
6. Optik glioma ( hastaların %15 inde görülebilir),
7. NF tip tanısı olan 1 derece akraba varlığı. (5)

NF tip 1 geni 17q11 üzerinde yerleşik 300 kilobaz(kb) genomik DNA içeren ve ayrıca EV12A, EV12B ve OMGP isimli üç ayrı geni de bulunduran bir gendir(8). NF Tip 1 ekspresyonunda bu üç genin rolü henüz tam olarak

anlaşılamamıştır. NF tip 1'li çocuklarda bu gendeki mutasyona bağlı olarak dermal ve pleksiform nörofibromlar, nörofibrosarkom, schwannomlarla birlikte astrositomlar ve meningeal tümörlerin riski artmıştır. Genellikle astrositomlar, optik kiazma, optik sinirler ve optik radyasyonlar boyunca tüm optik yollarda yerleşik olup düşük 'grade'lidirler. Serebral hemisferler beyin sapı ve serebellumda da yerleşebilirler. Bu gliomlar ve nörofibromlar malign transformasyon gösterebilirler. NF tip 1 ile ilişkili diğer SSS dışı malign hastalıklar olarak myeloid lösemi, rabdomyosarkom, feokromasitoma, nörofibrosarkom, schwannom oldukça nadir de osteosarkom ve Wilms tümörü izlenebilmektedir.

Schwannoma hücrelerinde çalışılan bu genin polipeptid ürünü olan NF 1 encoded protein ( nörofibromin) hücre bölünmesinde önemli bir sinyal iletilici olan Ras geninin negatif regülatörüdür(9). Nörofibromin tüm dokularda uniform olarak dağılmışken bu hasta grubunda beyin, spinal kord, periferik sinirler ve adrenal medullada kısıtlı olarak bulunur. NF tip 1' deki mutasyonlar protein zincirlerinin belirgin kısalmasına neden olur. NF tip 1'li hastalarda tümörlerde, tümör olmayan bölgelere göre daha fazla NF tip 1 mRNA olduğu gösterilmiştir(10). NF tip 1 mRNA yazılımı sırasında bir stop kodon ortaya çıkar. Diğer 'wild type allel'de bir inaktivasyon söz konusu olursa bu heterojenite kaybına (LOH, loss of heterozygosity) ve hastalığa neden olur. Aynı aileden gelen NF'den etkilenmiş bireylerde nörofibrom sayılarında ve ekspresyonunda farklılık olabilir bu da modifiye edici genler gibi diğer genetik faktörlerden etkilenebildiğini gösterir. Aynı şekilde tümör fenotiplerinde de bu şekilde fonksiyonel bir kompensasyon izlenebilir.

NF tip 2 ise diğerinden daha az oranda görülür. Yaklaşık 1/50,000-1/100,000 oranında rapor edilmiştir(8). NF tip 2'nin tipik belirtisi bilateral akustik nörinomdur. İki klinik alt tipi vardır:

1. Wishart tipi ; 25 yaşın altında nadir görülür ve 40 yaşın üzerinde ise yaşam hızları düşüktür.

2. Gardner tipi daha hafif olup yavaş büyüyen tümörler ile 50'li yaşlara kadar genel yaşam hızı uzayabilir.



NF tip 2 geni 22q12 de yerleşmiştir. NF tip 2 meningiomlar, daha çok medulla spinalise yerleşim gösteren gliom ve ependimomlarla da ilişkili olabilir.

**İyonizan radyasyon** : SSS tümörleri için iyi tanımlanmış bir nedendir. 1940'lı yıllarda tinea capitis nedeniyle iyonizan radyasyon ile tedavi edilmiş çocuklarda gliom, meningiom ve kılıf tümörleri ortalama 22 - 34 yıl sonra artmış riskde bulunmuştur. Akut lenfositik lösemilerde ise profilaktik kraniyal radyoterapi sonrası da SSS tümörlerinin ortaya çıktığı son zamanlarda tanımlanmıştır(11,12).

**Diğer kanser ve kanser türleri ile ilişki**: SSS tümörleri multiple endokrin neoplazilerin bir bileşeni olarak hipofiz adenomları, 'trilateral retinoblastom sendromu' içerisinde pinealoblastom, malign rabdoid böbrek tümörleri ile birlikte görülebilmektedir.

**İmmunosupresyon**: Wiscot Aldrich sendromu, ataksi telenjektazi sendromu ve akkiz kazanılmış immun yetmezlik sendromu (AIDS) ile organ transplantasyonlarından sonra primer beyin lenfomasının topluma oranla daha sık görüldüğü bilinmektedir.

**Çevresel etkiler**. Pek çok çalışmada SSS tümörleri ile diyet dahil pek çok çevresel etkenin birliktelik açısından ilişkisiz olduğu sonucuna varılmış olmakla birlikte polisiklik aromatik hidrokarbonların PNET ve glial tümör riskini artırdığı, aynı şekilde kimya endüstrisinde çalışanların çocuklarında SSS tümör riskinin arttığından şüphelenilmiştir. Ayrıca evde kullanılan kimyasal pestisitler de suçlanmıştır. N-nitroso bileşiklerinin Ras onkogen aktivasyonuna yol açtığı ve astrositomlarda da Ras onkogen mutasyonunun gösterildiği belirtilmiştir. Vitamin C, E ve mineraller ile folik asitin antioksidan olduğu ve serbest radikallere karşı koruyucu olduğu bilinen bir gerçektir(13).

Şu ana kadar etiyolojik araştırmalarda pediatrik kanserler tek bir antite olarak düşünülmüş olup pediatrik SSS tümörleri ayrı olarak incelenmemiştir. Etiyolojisi multifaktoriyel olarak düşünülmüş ve faktörlerin ayrı ayrı histolojik tipleri değişik derecelerde etkilediği düşünülmüştür. Ayrıca genel popülasyonda pediatrik beyin tümörleri nadir olup bu nedenle de araştırma metodolojisi etkilenmektedir.

## 2.3 SSS TÜMÖR BİYOLOJİSİ, TÜMÖR GENETİĞİ VE SİTOGENETİK

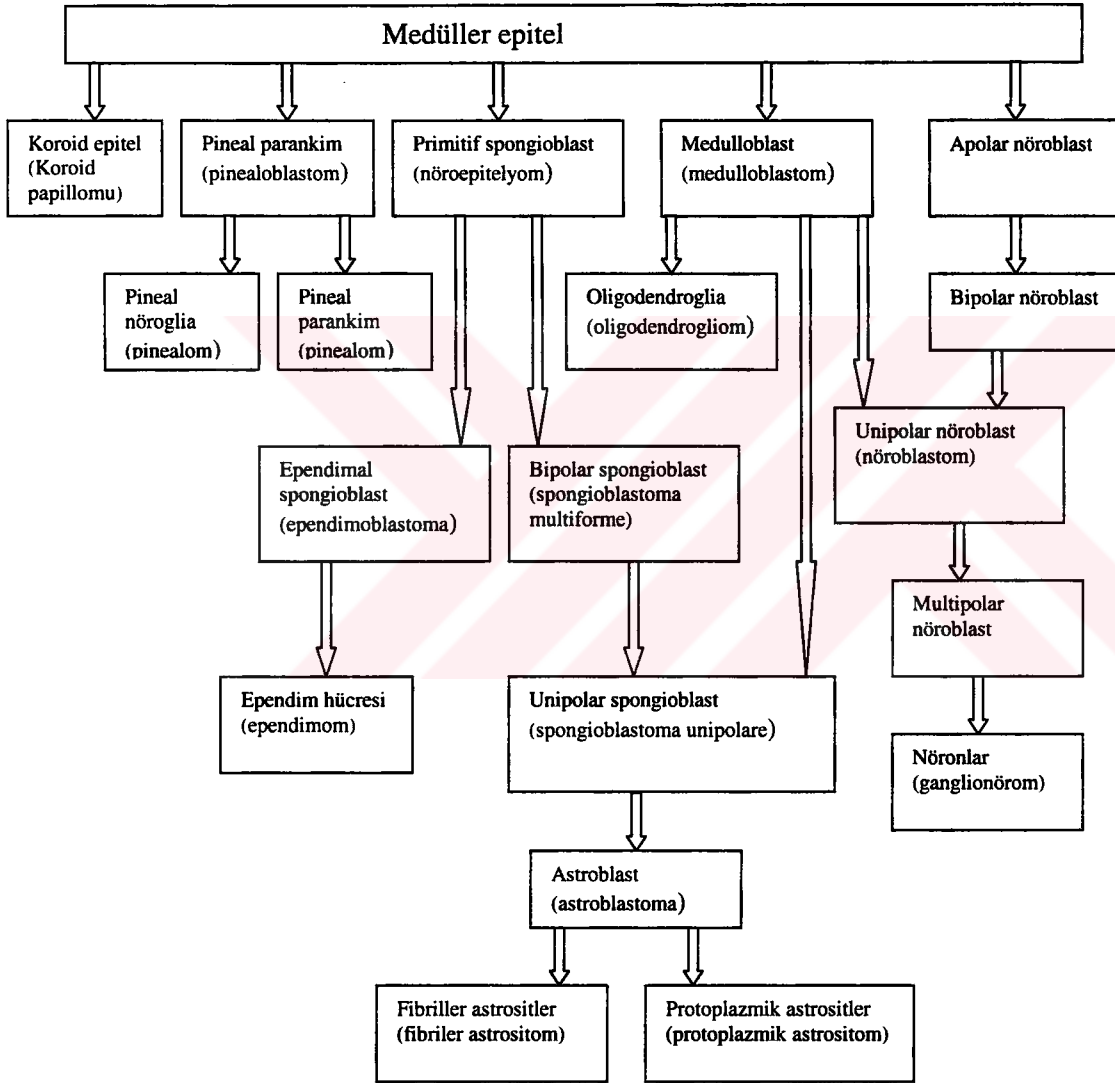
Beyin tümörlerinin bir çoğunun altında yatan somatik mutasyonların nedenleri bilinmese de çocukluk ağında SSS tümörleri ile tipik ilişkili genetik anormallikler giderek artan kanıtlarla karakterize edilmiştir. Floresan antikör tekniği ile hücre çalıŐmaları ve direkt kromozom incelemelerinde düşük 'grade'li gliomlarda, meningiomlarda ve pitüiter adenomlarda 'unimodal diploid DNA' içeriğinin olduğu gösterilmiştir(14). Buna karşın daha agresif ve malign tümörlerde, anaplastik astrositom ve glioblastome multiforme (GBM)'de olduğu gibi, sıklıkla garip Őekilli (bizarre) kromozomal aberasyonlar, triploid ve tetraploid hücreler gözlenmiştir. Heterozigotluk kaybı ile giden kromozomal anormallikler, komparatif genomik hibridizasyon ve floresan insitu-hibridizasyonu içeren moleküler genetik yöntemler ile gösterilmektedir. En belirgin genetik anormallikler medulloblastom ve PNET ile atipik teratoid rabdoid tümörlerde gösterilmiştir (rneğin 17p delesyonu, trisomi 7, 9q delesyonu, ve PTCH reseptör mutasyonu gibi)(15-21).Yine medulloblastom, ependimom ve atipik teratoid rabdoid tümörlerde monosomi 22; ependimomlarda da 6q delesyonu ile birliktelik saptanmıştır. 22q11.2 geni (HSNF5 INI 1 geni) santral sinir sistemi dışı atipik teratoid rabdoid tümörlerde tesbit edilmiştir(19,21).

Düşük 'grade'li tümörlerin yüksek 'grade'li tümörlere progresyonunda da bazı genetik olayların rolü mevcuttur. 10. Kromozomun kaybı, 9p,17p kaybı; EGF ve MDM2 gen amplifikasyonları, PTEN ve TP53 mutasyonları gibi genetik anomaliler bu durumda tanımlanmıştır. Bazı glial tümörlerde P53 mutasyonları ile bazı astrositomlarda da Ras onkogen mutasyonu gösterilmiştir(22-24).

SSS tümörlerinin malign progresyonu bazı genetik anomalilerin birikimi ile bazı multiple dominant onkogenlerin aktivasyonu ya da resesif tümör supresor genlerin inaktivasyonu sonucu gelişen çok basamaklı bir olaydır. Özellikle astrositomlarda tümör geliŐimi onkogenlerin aktivasyonu sonucu oluŐabildiĐi gibi çocuklarda çoğunlukla tümör supresor genlerin kaybı ile ortaya çıkmaktadır(25-27).

## 2.4 SSS TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Bailey tarafından geliştirilen hücre orijinine dayalı ilk sınıflama sonra geliştirilenlere örnek olarak işlev görmüştür(28). Bu hücre orijinine dayalı sistem Şekil 2'de özetlenmiştir.



**Şekil 2.2** Bailey ve Cushing'in normal hücre ve nöro-epitelyal tümörlerin gelişimini gösteren şeması.

SSS tümörlerinde şu ana kadar pek çok sayıda sınıflama kullanılmıştır. Bunlardan en önemli olanları Kernohan ve ark., Russel ve Rubinstein ile Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) geliştirmiş olduğu sınıflamalardır(29-31). Rorke ve ark.'nın çocuklardaki beyin tümörleri için WHO'nun yaptığı klasifikasyonu yeniden düzenlemeleri sonucunda nöroepitelyal tümörler için günümüzde kullanılan bir sınıflama elde edilmiştir(Tablo 2.1)(32,33).

**Tablo.2.1** Rorke tarafından WHO sınıflaması gözden geçirilmiş modifiye çocukluk çağı nöroepitelyal tümörleri

Nöroepitelyal doku tümörleri	WHO 'grade'
<b>A.Glial tümörler</b>	
1.Astrositik tümörler	
a.Astrositom	
Pilositik	I
Nonpilositik(fibriller,protoplazmik,gemiostatik, ,gigantoselüler)	II
b.Anaplastik astrositom	III
2.Oligodendrogliyal tümörler	
a.Oligodendrogliom	II
b.Anaplastik oligodendrogliom	III
3.Ependimal tümörler	
a.Ependimom	II
b.Miksopapiller ependimom	I
c.Subependimom	I
d.Anaplastik Ependimom	III
4.Koroid pleksus tümörleri	
a.Koroid pleksus papillomu	I
b. Koroid pleksus adenomu	
c. Koroid pleksus karsinomu	III
5.Mikst gliomlar	
a.Oligoastrositom	II
1.Anaplastik oligoastrositom	III
b.Ependimoastrositom	II
1.Anaplastik ependimoastrositom	III
c. Oligoastroependimom	II
1.Anaplastik oligoastroependimom	III
d.Gliofibrom	
6.Glioblastomatöz tümörler	
a.Glioblastome multiforme	IV
b.Giant-cell glioblastom	IV
c.Gliosarkom	IV

7.Gliomatosis serebri	III-IV
<b>B.Mikst glial-nöronal tümörler</b>	
1.Gangliogliom	I-II
a.Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör(DNET)	I
2.Süperfişiyal serebral astrositom-desmoplastik infantil gangliogliom	I
3.Pleomorfik ksantoastrositom	II
4. Subependimal dev hücreli tümör( tüberoskleroz)	I
5.Anaplastik gangliogliom	III
a.Anaplastik süperfişiyal serebral astrositom-desmoplastik infantil gangliogliom (DIG)	III
b. Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	III
<b>C. Nöral tümörler</b>	
1.Gangliositom	
a. Anaplastik gangliositom	
2.Nörositom	
a.Anaplastik nörositom	
<b>D.Embriyonal tümörler</b>	
1.Primitif nöroektodermal tümör(PNET)	
a.PNET, spesifiye edilmemiş	
b.PNET, glial diferansiasyonu olan	
c.PNET, endimal diferansiasyonu olan	
d. PNET, nöronal diferansiasyonu olan	
e. PNET, retinal diferansiasyonu olan	
f. PNET, mezenşimal diferansiasyonu olan	
g. PNET, melanositik diferansiasyonu olan	
h.PNET, multiple diferansiasyonu olan	
2.Medulloepitelyom	
a.Medulloepitelyom, glial endimal nöronal retinal mezenşimal melanositik ve multipl diferansiasyonu olan	
3.Atipik teratoid-rabdoid tümör	
<b>E. Pineal hücreli tümörler</b>	
1. Pineositom	

Morfolojik klasifikasyon şemaları yanında histogenetik kavramlar da kanserin genetik bir hastalık olması nedeniyle önemlidir. Çünkü kanser hücreleri zamanla ve tedaviyle histolojik özelliklerini değiştirerek genotipik bir instabilite gösterir. Bu nedenle Bailey ve Cushing'in söylediği şekilde hücreler benzer hatta aynı diferansiasyon paternleri gösterebilirler de ortak bir embriyogenez göstermeyebilirler(28). Bu yüzden hücrelerin progenitor hücrelerini belirlemek her zaman mümkün değildir. Ayrıca bir ya da birkaç

histolojik özelliği klinik davranış açısından ele alıp diğer faktörleri ( örneğin tümörün yerleştiği bölge gibi ) gözardı etmek doğru değildir.

Histogenetik kavramlara alternatif bir sınıflama da fenotipik yaklaşımdır. Hücre tiplerini belirleme de immunohistokimya ve moleküler biyolojik teknikler kullanılır. Bu daha objektif bir tanımlama getirir. Hücre iskeleti, membran proteinleri, hormonal polipeptitler ve nörotransmitterler gibi spesifik antijenlere yönelik monoklonal antikörlerin kullanımı yararlı olmuştur(34,35). Örneğin bu tarz bir fenotipik yaklaşım, özellikle atipik teratoid rabdoid tümörün(AT-RT), PNET/medulloblastomdan ayırımında oldukça yardımcı olmuştur(36). Özellikle rabdoid tümörler benzer şekilde oval, orta boy, tipik eksantrik nukleuslu hücrelere sahiptir. PNET, medulloblastom ve nadiren de koroid pleksus karsinomu gibi tümörlerden immunhistokimya ile vimentin, epitelyal membran antijeni, SMA, NFP, GFAP ve keratin ekspresyon etmesiyle ayırımı sağlanabilmiştir. Immunoperoksidaz tekniklerinin kullanılması ile de astrositomlar grubunda subependimal dev hücreli astrositom, pleomorfik ksantoastrositom ve süperfisiyal serebral astrositom gibi subtipler spesifik olarak tanımlanmıştır.

SSS tümörlerinde tanıda immunohistokimyasal olarak sık kullanılan tümör belirleyicileri:

*Glial fibriler asidik protein (GFAP):* Astrositom, ependimom, mikst gliom, gliosarkom, gangliogliom, glioblastoma multiforme, gliofibrom; nadiren oligodendrogliom, kapiller hemanjioblastom ve koroid pleksus papillomu ve PNET, AT/RT'de;

*Nörofilament:* Gangliogliom, gangliositom, PNET, nörositom, subependimal dev hücreli astrositom, AT/RT'de;

*Vimentin:* Mezenşimal tümörler, meninjiomlar, sarkomlar, melanomlar, lenfoma, ependimom, astrositom, gliofibrom, kordoma, schwannom, hemanjioblastom, karsinom, PNET, AT/RT'de;

*S100 ve nöron spesifik enolaz:* Nöral ve nöral dokudan olmayan birçok normal ve neoplastik hücrede pozitif olup diagnostik amaçlı kullanımı fazla kolaylık sağlamaz.

*Desmin:* Kas dokusu içeren tümörler ( Rabdomyosarkom, teratom, vs.), PNET'de;

*Sitokeratin:* Kordoma, koroid pleksus tümörleri, menijiom, bazı anaplastik gliomlar, nongerminatöz germ hücreli tümörler, PNET, AT/RT'de;

*Epitelyal membran antijen:* Meninjiom, ependimom, epitelyal teratom alanları, AT/RT'de:

*Sinaptofizin:* PNET, gangliogliom, gangliositom, santral nörositom, nöroendokrin tümörler.

*Düz kas aktin (SMA):* Kas içeren tümörler, AT/RT'de;

*Retinal S- antijen :* Pineal parankimal tümörler, PNET, retinoblastomda;

*Alfa-fetoprotein:* Embriyonal karsinom, endodermal sinüs tümörü,

İnsan koryonik gonadotropin (HCG): Germinom, koryokarsinom.

*Plasental alkalin fosfataz.* Germ hücreli tümörlerde pozitifdir.

## 2.5 KLİNİK PREZENTASYON:

Çocukluk çağı SSS tümörlerinde tanı için hiçbir patognomonik klinik bulgu yoktur. Hastalığın başlangıcı ve seyri sırasında nörolojik ve sistemik fonksiyon bozuklukları değişkendir. Prezantasyon çoğunlukla tümör yerine çocuğun yaşına, gelişme düzeyine ve tümör tipine bağlı olarak değişir.

*Kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS):* Artmış kafa içi basıncına ait semptomlar normal santral sinir sistemi yapılarına direkt infiltrasyon, bası yada indirekt olarak beyin omurilik sıvısında (BOS) obstrüksiyon ile non-kominike hidrosefali yaratarak ortaya çıkabilir. Başlangıç belirtileri nonspesifik lokalize edilemeyen ve sinsidir. Okul çocuklarında okul başarısında azalma, yorgunluk, aralıklı başağrıları, giderek sabah olan başağrıları, kusma, letarji gibi belirtiler vardır. Belirtilerin hızlı progresyonu nadirsede böyle olduğu görülürse orta hat ya da posterior fossa tümörlerinden şüphe edilmelidir. Tümör nedenli intrakranial basıncın artışına bağlı başağrısının karakteri migren ya da gerilim tipi başağrısından farklıdır. Gece uyandırıcı, çoğu zaman sabah ilk kalkışta mevcut olan, kusma ile ağrının hafiflediği, sabah uyandıktan sonra ayağa kalkma ile hafifleyen, giderek ağrının şiddet ve frekansının artma gösterdiği, oksipital ve frontal bölgelerde belirgin; valsalva manevrası ile artma gösteren, öyküde yakın zamanda ortaya çıkmış ve devam etmekte olan ağrı söz konusudur. Zaten



altı aydan daha uzun süreli öykülerde beyin tümörü durumunda nörolojik araz da çıkmış olacaktır. Küçük çocuklarda ve infantlarda KİBAS'ın iritabilite, iştahsızlık, büyüme ve gelişme geriliği en erken semptomlar olarak izlenir. Diğer KİBAS bulguları ise makrosefali, nörojenik ağlama, göz dibinde optik solukluk, gün batımı manzarası, Parinaud sendromu ( yukarı bakış kısıtlılığı, pozitif akomodasyon, negatif ışık refleksi, konverjan bakışta nistagmus, 4. Sinir paralizi ve servikal tilt), tortikollis ( kafa içi basınç artışına bağlı ense sertliği ve servikal kök basısı sonucu), horizontal diplopi ve 6. Sinir paralizi olarak karşımıza çıkar.

*Lokalize edici semptom ve bulgular:* Supratentorial tümörlerde hemiparezi, hemisensöriyel kayıp, hiperrefleksi, konvulsiyon, görme problemleri; özellikle optik sinirin tutulduğu tümörlerde, okulda görme problemleri, gözlük ihtiyacı, mono-oküler görme kaybı, kompleks görme alan kayıpları ve kiazmatik lezyonlarda özellikle görme keskinliğinde azalma, daha posterior optik yol, optik radyasyon, lateral genigulat çekirdek ve oksipital korteks lezyonlarında izlenen bazı tür hemianopsiler, marcus gunn relatif affrent pupil defekti, unilateral ve bilateral pandüler nistagmusla birlikte infantlarda baş sallama şeklinde spasmus mutans izlenebilir

Hipotalamik tümörlerde gelişme geriliği, zayıflama ile paradoks olarak iştah artışı ve öforik duyu durumu izlenebilir. Diensefalik bölge tümörlerinde kiazmatik hipotalamik gliomların seyri sırasında normal kalorik alıma karşın kütanöz adipoz dokunun kaybı, lökomotor hiperaktivite, öfori ve uyanıklık şeklinde tanımlanmış bu ('diensefalik sendrom') infantlarda nedeni açıklanamayan gelişme geriliğinde hipotalamik bölgede yer işgal eden lezyonlar yönünden uyarıcı olmalıdır(37,38). Ayrıca hipotalamik pitüiter lezyonlarda kilo kaybı yanında kilo alımı, erken ya da geç puberte, büyüme geriliği, uykuya meyil, otonomik disfonksiyon izlenebilir.

*Nöbet:* SSS tümörlerinde tüm basit, kompleks parsiyel ve jeneralize nöbetler olabilir. İlk nöbetten sonra bilgisayarlı tomografide (BT) ancak %1 oranında SSS tümör tanısı konabilir. İzleyen nöbetlerde konvulsiyon karakterinde değişiklik, ilk nöbette status epileptikus, postiktal paralizin uzun olması antiepileptik tedaviye direnç, fokal semptom ve defisit varlığı



izlenebilir. Geçirilmiş nöbet durumlarında önceki BT normal olsada tümöral bir hadisenin MRG ile ekarte edilmesi gerekir.

Erken sağ el ya da sol el dominansı ya da bunun değişimi lateralize hastalık bulgusu olarak karşımıza çıkabilir.

Infratentorial tümörlerde ise ataksi, kranial sinir paralizileri, serebellar disfonksiyon, kraniospinal yolları ilgilendiren fonksiyon kayıpları izlenir.

*Lokalizasyon belirtmeyen semptom ve bulgular.*

Kilo alımı ya da kaybı, iştahsızlık, enerji durumu davranış ve motivasyon değişiklikleri, uykuya meyil, büyüme geriliği, otonomik semptomlar, 4. ventrikül tabanında yer alan 'area postrema'nın direkt bası altında kalması ya da KİBAS nedeniyle etkilenmesi sonucu kusma, tanıda yaygın hastalıkla gelme şansı yüksek olan SSS tümörlerinde ekilim metaztazlarına bağlı medulla spinalis basısına sekonder belirtiler de izlenebilmektedir.

*Bazı tümörlere özgü semptomlar.*

Optik yol, hipotalamik tümörlerde daha çok görme alan kayıpları, nistagmus, diensefalik sendrom, üçte ikisinde endokrin semptomlar; Kraniofarinjomlarda optik semptomlar ve kısa boy, diabet insipit gibi endokrinolojik semptomlar, hipotalamik germ hücreli tümörlerde endokrinolojik anomaliler, büyüme geriliği, davranış ve duygusal problemler, pineal bölge germ hücreli tümörlerinde Parinaud sendromu ve fokal motor defisitler; posterior fossa kitlelerinde intrakraniyal basınç artışı, ataksi ve uzun kraniospinal yolları ilgilendiren fonksiyon kayıpları ile kranial nöropatiler; hemanjioblastomlarda hemoglobin artışı; düşük 'grade'li gliomlar ile gangliogliom, oligodendrogliom ve disembriyoplastik nöro-epitelyal tümörlerde uzun süreli nöbet ve dirençli epilepsiler; koroid pleksus tümörlerinde basınçlı hidrosefali; makrosefali ve nöbetlerin birlikteliği disembriyoplastik gangliogliomlar, konjenital olarak ortaya çıkan tümörler, malign astrositom, teratom, embriyonal tümörler ve koroid pleksus tümörlerinde izlenir.

## 2.6 SSS TÜMÖRLERİNDE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:

Preoperatif olarak tümörün tip ve yaygınlığının değerlendirilebilmesi tümörün anatomik lokalizasyonuna, doku özelliklerine, boyanma paternine ve klinik öyküsüne bağlıdır.

*Manyetik rezonans görüntüleme:* Üç ortogonal düzlemde hastayı hareket ettirmeksizin ve X ışını vermeksizin bilgisayarlı tomografiye oranla daha iyi yumuşak doku kontrastı sağlayarak pediatrik SSS tümörlerinde üstün bir yöntem olup, tümör çevresi ödemde metataz varlığını teknik olarak tesbit edebileceğimiz bir yöntemdir. MRG sekansları T1 ağırlıklı, gadolinum sonrası T2 ağırlıklı ve protein dansitesinde olmak üzere 4 tipde çekilir. Kontrastlı tetkikler tümörün kendisini, beyaz cevher boyunca yayılımını, subaraknoid aralığa geçişini ayrıca da vaskülarite ile birlikte kan beyin bariyerindeki bozulmayı gösterir. MRG radyoterapi tedavi planlamasında fokal tedaviyi tam hedeflemede ve de frameless stereotaksi buluşu ile de cilt üzerine yerleştirilen üç adet prob ile tümörü üç boyutlu ve volümetrik olarak görüntülemesi ilede preoperatif planlama da BT'ye oldukça üstün bir tekniktir(7).

Pediatrik santral sinir sistemi tümörlerinde konvansiyonel anjiografinin yerini MR anjiografi almıştır. Çok vasküler bir tümör beklentisi varsa primer tümörün rezeksiyonundan önce kan akımını azaltmak amacıyla konvansiyonel anjiyografi uygulanabilir.

*Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS):* İncelenen dokudaki metabolitlerin ölçümünü sağlar. Pediatrik beyin tümörlerinde ölçülen üç önemli parametre vardır. Bunlar N-asetil aspartat, kreatinin fosfokreatinin ve kolindir. N-asetil aspartat nöronal ve aksonal bütünlüğü, kreatinin enerji metabolizmasını, kolin de tümörlerde artmış olan hücre membran turnoverını, demyelinizasyonu ve inflamasyonunu ölçer. Bu metabolitler yaştan etkilenirler. Myelinizasyonun tamamlanmadığı küçük çocuklarda yaş karşılaştırmalı kontrol datası ile birlikte kullanılması gerekir. Diğer bazı kullanılan parametrelerden lipid laktat iskemi ve nekrozu belirlemede, <sup>31</sup>P-MRS( fosfor 31) baş ve boyun tümörleri ile lenfomada, florine MRS tümör ilaç farmakodinamisinin anlaşılmasında kullanılır(7).

*Difüzyon ağırlıklı inceleme (DWI):* Su moleküllerinin rasgele hareketine dayalı bir yöntemdir. Beynin intraselüler, ekstraselüler alanlarında yer alan makromoleküller proteinler, intraselüler organeller, hücre duvarları ve myelin kılıfları değişik yönlerde difüzyonu yavaşlatır ya da kısıtlar. Bu kısıtlama verilen beyin bölgelerinde yeni difüzyon yönleri oluşmasına neden olur. Bu yönelme en hızlı myelinize beyaz cevherde olup 3 ortogonal düzlemde (aksiyal, koronal, sagittal) düzlemde imaj alınabilir(7).

*Manyetik rezonans perfüzyon görüntülemesi:* Gadolinum ile tümörlerin vaskülaritesini değerlendirme amacıyla yapılır. Serebral kan hacmi, belirli bölgeye olan kan akımının semi kantitatif analizi, relatif kan akımı ile tümör 'grade' arasındaki pozitif korelasyonu hakkında bilgi veren ve tümör biyopsi odaklamasına, neovaskülarizasyon ve anjiogenez inhibisyonu çalışmalarına yardımcı olan bir tekniktir(7).

*SPECT ve PET (Single photon emission computerised tomography ve Positron emission tomography):* Pediatrik beyin tümörlerinde Thallium-201'in kullanımı ile ilişkili az sayıda yayın mevcut olmakla birlikte beyin saptı gliomlarında persistan ya da rekürren tümörü radyasyon nekrozundan ayırmada daha anlamlı bir teknik olduğu savunulmaktadır. PET ile de 3-4 mm kalınlığında daha yüksek resolüsyonla beyin dokusu uygun traserlar ile metabolik değişikliklerin taranması mümkün olabilmektedir. Florodeoksiglukoz ve diğer izotoplar kullanılarak uygun endikasyonlarda MRI ile birlikte klinik kullanıma girmekte olan bir tekniktir(7).

*Supratentorial SSS tümörlerinin görüntüleme özellikleri:*

Özellikle supratentorial tümörlerden düşük 'grade'li hipotalamik gliomların ve juvenil pilositik astrositomların solid komponenti BT de hiperdens, T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise hiperintens olup gadolinum sonrasında ise belirgin kontrast madde tuttuğu bilinmektedir. DWI da ise bu tümörler kistik özellikleri nedeniyle difüzyon imajlanmasına müsaittirler. Manyetik rezonans spektroskopisinde ise N-asetil aspartat da orta derecede azalma ile kolinde hafif yükselme ile görüntülenirler.

Supratentorial tümörlerden gogliogliomlar, disembriyoblastik nöroepitelial tümörler (DNET) yüzeysel yerleşme eğiliminde olup temporal lobu

tutarlar. Hipotalamik hamartomlar, kontrast tutmayan, puberte prekoks, hormonal imbalans ya da dirençli nöbetlere yol açan lezyonlardır. Gangliogliomlar yine kistik ve az kontrast tutan lezyonlardır. DNET ise kraniumda iç tabulada yavaş büyümeleri nedeniyle 'remodeling' oluşturma eğiliminde olup kontrast tutmazlar. Ekstraaksiyel sellar ve pineal bölge tümörlerinde ve menengiomlarda ise kan beyin bariyeri bozulmuş olup çok çabuk kontrast tutarlar. MRS de metabolik özelliklerine göre bu parasellar bölge kitleleri birbirinden iyi ayrılabilir.

Hipofiz adenomlarında MRS'de nöronal doku olmadığı için N-asetil aspartat izlenmeyip, kolin miktarı artmış olarak izlenir.

NF tip 1 de MRG'de T2 ağırlıklı kesitlerde fokal alanların sinyal intensitesi izlenir. Tipik görüntü özellikleri etkilenmiş küçük çocuklarda T2 de basal ganglionlarda dentat nükleuslardan geri dönen genç erişkin dönemde kaybolan parlak sinyaldir. Histopatolojik olarak bu görünüm 'spongiform displazidir'. Ancak bu sinyal intensitesinin fokal alanları büyüüp boyanmaya başladığında sıklıkla düşük 'grade'li gliom tanısı alırlar. NF tip 1'li hastalarda saptanan tümörler çoğunlukla beyin sapı optik kiazma, hipotalamus ve daha az sıklıkla tentorium altında izlenir. Düşük 'grade'li astrositomlarla beraber korpus kallosum anomalileri de NF tip 1'li hastalarda izlenebilir. Proton MRS' de NF tip 1'de MRI'da görülen bu sinyal intensitesinin fokal alanlarının özellikleri yüksek kolin, düşük kreatinin ve kolin kreatinin oranının 1.3 den yüksek oluşu ile N-asetil aspartat düzeyinin normal oluşudur. Kolin kreatinin oranı 2 den büyük olan ve N asetil aspartat göstermeyen diğer tümörlerden farklıdır. Lipid ya da laktat sinyali yoktur. MRS de konvansiyonel MRI sekanslarında olduğundan daha yaygın olarak izlenirler. Üç boyutlu yöntemle metabolik olarak tümörün yaygınlığı, volümü, tedavinin etkileri gösterilebilir. NF tip 1'li asemptomatik çocukların tarama görüntülemeleri klinik gidiş açısından çok önemli değildir ancak seri oftalmolojik inceleme oldukça önemli olup eğer bunlarda bir anomali söz konusu olursa kranial ya da orbital inceleme faydalı olur. Nörofibromatosisde görülen genelde juvenil pilositik astrositomlar olup gadolinum sonrası sekanslarda boyanma izlenebilir.

## 2.7 DIENSEFALON

Beyinde diensefalon bölgesi anatomik olarak 3. ventrikül ve onu oluşturan yapılardan meydana gelir(39). Simetrik sağ ve sol yarısı olan orta hat yapısıdır. Posteriora aqua ductus cerebri, anterior kesimde interventriküler foramina, alt yüzde hipotalamus, optik kiazma, optik traktuslar, infundibulum, tuber cinereum; üst tarafta forniks, hipokampus, talamus; tavanda koroid plexus; yan yüzlerde bilateral internal kapsüller tarafından oluşturulur.

Diensefalon başlıca 4 bölümde incelenebilir:

- 1.Talamus
- 2.Subtalamus
- 3.Epitalamus
- 4.Hipotalamus

**Talamus:** Büyük oval diensefalonun büyük kısmını oluşturan gri cevher kitlesidir. Fonksiyonel olarak önemli bir bölgedir ve olfaktor yol dışında tüm duyu sistemlerinin hücre istasyonu olarak işlev görür. 3. ventrikülün iki yanında yer alır. Talamusun gri maddesi stratum zonale, eksternal medüller lamina ve internal medüller lamina adı verilen beyaz cevherler ile ön, orta ve yan bölümlere ayrılır. Her üç bölümde de talamik nükleuslar bulunur. Ana duyu traktuslarını alıp bilgiyi entegre ederek kortekse ve diğer subkortikal yapılara yönlendiren bir istasyondur. Visseral ve somatik fonksiyonların integrasyonunda da önemli rol oynar. Primitif duyu merkezi olarak kabul edilebilir. Talamus lezyonlarında; yüzeysel dokunma, taktil lokalizasyon ve diskriminasyon ile eklem hareketlerinin kontrolü bozulur. Talamik sendrom olarak da bilinen spontan ya da hafif dokunma ya da soğuk ile şiddetli ağrı, koreoatetoz ve ataksi ile beraber anormal istemsiz hareketler, karşı taraf elde talamik el denilen bileğin içe dönük ve fleksiyonda olduğu, metakarpofalangeallerin fleksiyonda olduğu, interfalangeallerin ekstansiyona geçtiği parmakların yavaş kullanılabildiği bir durum meydana gelir.

**Subtalamus:** Talamusun altında talamus ile orta beynin tegmentumu arasında yer alıp üst medialde hipotalamusla komşuluğu olan bir yapıdır. Yapısı oldukça karmaşık olup nuclei rubranın kranial uçlarını, subtantia

nigrayı ve subtalamik nükleusu içerir, corpus striatumla doğal olarak da kas kontrolü ile ilişkilidir. Ayrıca subtalamusta tegmentumdan talamik nükleuslara geçen medial, spinal ve trigeminal lemniscuslar gibi önemli yolların kranial uçları bulunur. Subtalamik lezyonlarda bu bölgenin ekstrapiramidal motor bir nükleus olduğu ve globus pallidusla yakın ilişkisi düşünülürse bu bölge lezyonlarına ani, kuvvetli istemsiz karşı ekstremiteleri ilgilendiren koreiform ( sıçrayıcı) ya da ballistik (sert) hareketler meydana gelebilir.

**Epitalamus:** Habenular nükleuslar ve onların bağlantıları ile pineal bezden meydana gelir. Habenular nükleusların olfaktör, visseral ve somatik afferent yolların integrasyon merkezi olduğu düşünülmektedir. Pineal bez ise küçük koni şeklinde pineal sap ile diensefalona tutunmuş orta beyin arkasına doğru uzanan bir yapıdır. Mikroskopik olarak kapsülden bezin parankimine doğru uzanan bağ dokusu septaları ile tam olarak bölünmemiş lobüllerden oluşur. Pinealositler ve glial hücreler olarak iki tip hücreden meydana gelir. Kalsifiye materyal birikimi olan ve yaşla biriken beyin kumu ( brain sand) pineal bez içinde toplanır. Pineal bez içerisinde sinir hücresi bulunmaz ancak adrenerjik sempatik lifler superior servikal sempatik gangliondan gelip bezin içine girerek kan damarları boyunca ve pinealositler çevresinde bulunurlar. Pineal bez önceleri fonksiyonel olarak önemsiz gibi düşünülmüşse de daha sonradan hipofiz, pankreasın Langerhans adacıkları, paratiroidler, adrenaller ve gonadlar gibi endokrin bezlerin aktivitesini etkileme gücüne sahip bir endokrin bez olduğu anlaşılmıştır. Pineal bez salgılarını hedef organlarına kan ve bos yolu ile ulaştırır. Pineal bez salgıları ya direkt olarak hormon salgılanmasını engelleyerek ya da hipoalamus üzerinden salgılatıcı faktörleri inhibe ederek primer inhibitör fonksiyona sahiptir. Hayvan deneylerinde pineal bezin aktivitesinin sirkadyen ritim gösterdiği ve bunun ışıktan etkilendiği saptanmıştır. Karanlık esnasında maksimum aktivite gösterdiği bulunmuştur. Muhtemel sinirsel ileti yolunu retinadan hipotalamik suprakiazmatik nükleusuna oradan orta beyin tegmentumuna, retikulospinal yolla da spinal kordun toraks bölümündeki sempatik çıkışına gitmektedir. Melatonin ve serotonin pineal bez içinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Sempatik uçlardan norepinefrin salınımı pinealositlerden bu hormonların salınımını uyarır. Epitalamus lezyonlarında



primer olarak pineal bez etkilendir ve pineal bezi tutan tümörlerde yapılan klinik gözlemlerde pineal glandın antigonadotropik fonksiyonları olduğudur.

**Hipotalamus:** Optik kiazma bölgesinden mamiller cisimciklerin kaudal sınırına kadar uzanan diensefalon parçasıdır. 3. Ventrikülün yan duvarında yer alan hipotalamik sulkusun altında yer alır. Hipotalamus otonom sinir sistemi ve endokrin sistemlerin fonksiyonlarını kontrol ve entegre eden vücut homeostazisini sağlama da hayati önem taşıyan bölgedir. Vücut ısısının, vücut sıvılarının, yeme içme davranışlarının, cinsel duygu ve davranışların düzenlenmesi gibi aktivitelerle ilişkilidir. Hipotalamusun ön tarafında optik kiazmadan lamina terminalis ve anterior komissüre uzanan preoptik alan adı verilen bir alan mevcuttur. Kaudalde hipotalamus orta beynin tegmentumuna girer. Üstte talamus ve inferolateralde de subtalamik bölge vardır. Hipotalamusun ilişkide olduğu alanlar önden arkaya doğru optik kiazma tuber cinereum ve infundibulum ile mamiller cisimciklerdir.

Optik kiazma: 3. Ventrikülün ön duvarı ile tabanın arasında yer alan sinir lif demetlerinden oluşan düz bir yapıdır. Üst yüzde lamina terminalis, altta diafragma sella ile ayrıldığı hipofiz bezi mevcuttur; anterolateral köşelerden optik sinirler, posterolateral köşelerden de optik traktuslar olarak devam eder. Üst yüzde 3. ventrikülün optik resesusu mevcuttur. Optik sinir lifleri retinanın gangliyonik tabakasında yer alan hücrelerin aksonlarından oluşur, optik diskde toplanarak merkezin 3-4 mm nasal tarafından optik sinir olarak globdan dışarı çıkmaktadır. Optik sinir SSS içinde bir yol olduğu için schwann hücrelerinden çok oligodendroglomlar tarafından oluşturulmuş myelinle kaplıdır. Orbital kaviteyi optik kanal yolu ile terk ederek karşı taraftan gelen optik sinirle birlikte kiazmayı oluşturur. Kiazmada retinanın ve makülanın nasal yarısından gelen lifler orta hattı çaprazlayıp karşı taraf optik traktusuna dahil olarak yol alırken retinanın temporal yarısından ve makülanın temporal yarısından gelen lifler aynı taraf optik traktus içinde arka tarafa geçerler. Optik traktuslar optik kiazmadan çıkarak serebral pedinküllerin posterolateralinden geçerler. Pek çok sinir hücresi lateral genikülat cisimde sinaps yaparak sonlanır. Lateral genikülat cisim talamusun posterior kısmından küçük bir uzantıdır. Buradaki liflerin küçük bir kısmı pretektal nükleusa ve orta beyin superior colliculusuna geçerek ışık

refleksinin oluşumu ile ilgili işlev görür. Optik radyasyon lateral genikülat cisimdeki nöronların internal kapsülün retrolentiküler kısmının arkasından geçerek vizüel kortekste sonlanan aksonları tarafından oluşturulmuş sinir lif demetleridir. Vizüel korteks (17 numaralı alan) serebral hemisferlerin medial yüzlerinde var olan kalkarin sulkusların alt ve üst dudaklarıdır. 18 ve 19 numaralı alanlar ise visseral asosiasyon korteksi olup objelerin tanınması ve rengin algılanmasından sorumludur.

Tubercinereum: Konveks bir gri cevher olup hipotalamusun alt yüzünde olan infundibulum ile devamlılık gösterir. Infundibulum ise hipofizin posterior lobu ile devam eder. Median eminens ise tuber cinereumun infundibulumuna yapışan kalkık kısmı olup orta lobu infundibulum ve median eminens birlikte nörohipofizi yaparlar.

Mamiller cisimler: İki adet yarım küre şeklinde yanyana tubercinereumun arasında yer alan santral bir gri cevheri çevreleyen myelinize sinir liflerinden oluşan bir kapsüle sahip bir yapıdır. Pek çok yapı ile sinir bağlantıları vardır. Mamiller cisimlerin arkasında posterior perforan bulunup posterior serebral arterlerin pek çok santral dallarının geçişine olanak sağlar.

Hipotalamus görüldüğü üzere beyin relatif küçük bir alanı olmasına rağmen limbik sisteme, talamusa, hipofize, asendan ve inen yollara yakın yerleşimi nedeniyle stratejik bir noktadadır. Fizyolojik olarak vücutta hipotalamus tarafından etkilenmeyecek hiçbir aktivite yoktur. Mikroskopik olarak hipotalamus birbirinden tam ayrılamayan gruplar ve nükleuslar halinde küçük nöronlardan meydana gelmiştir. Hipotalamik nükleuslar parasagittal hayali bir düzlemde medial ve lateral zone olarak ikiye ayrılırlar. Medialde önden arkaya doğru preoptik nükleus, paraventriküler nükleus, dorsomedial nükleus, ventromedial nükleus, infundibular nükleus ve posterior nükleus olarak; lateralde ise supraoptik, talamik, tüberomamiller, talamik tüberal nükleuslar olarak sıralanırlar. Asendan visseral ve somatik duyu yolları ile afferent lifler önce serebral korteks, olfaktör yollar orta beyin ve limbik sistemden çıkan afferent lifler hipotalamusa ulaşır. Efferent lifler alt merkezlere otonom sinir sisteminin periferik kısımlarını etkilemek üzere geçerler. Diğer lifler hipofize ulaşarak vücudun endokrin sistemlerini



düzenlemede işlev görür. Hipotalamus lezyonlarında genital hipoplazi veya atrofi; diabet insipit, obezite, uyku bozuklukları, irregüler pireksi, zayıflama ile bunlardan birkaçının bir arada görülmesi ile de adipozo-genital distrofi sendromu izlenebilir.

**3.Ventrikül:** 2 talamus arasında ön beyin vezikülünden oluşmuş olan yarık şeklinde bir yapıdır. Interventriküler foramina vasıtasıyla lateral ventriküller ile aqueductus serebri vasıtasıyla da 4. Ventrikül ile devamlılık gösterir. Ependim ile döşeli olup ön, arka, lateral, superior ve inferior duvarlardan oluşur. Ön duvar ince bir gri cevher-lamina terminalis tarafından oluşturulup karşısında da anterior komissür vardır. Anterior komissüra fornixin ön kolonlarının önünde yer alan yuvarlak bir sinir lif demetidir ve sağ ve sol tempoaral lobları birleştirir. Arka duvardan serebral aqueductus açılır, bunun üzerinde posterior komissura, pineal boşluk ve pineal bezin sapı onun üst kısmında da habenular komissura yer alır. Yan duvarlar üstte talamusun medialleri alt tarafta da hipotalamus tarafından oluşturulur. Lateral duvarlar intertalamik bağlantı ile birbirine bağlıdır. Üst duvarda ince tabakalı ependim ile iki tabakalı 3. Ventrikülün tela choroidea'sı vardır. Vasküler tela choroidea orta hattın iki yanından aşağı doğru inerek 3. Ventrikül choroid pleksusunun ependimal çatısını yaparlar. Tela choroideanın içinde internal serebral venler vardır. 3. Ventrikül tavanında da fornix korus kallosum bulunur. Alt duvar optik kiazma, tuber cinereum, infundibulum ve mamiller cisimler tarafından oluşturulur. Bu yapıların ardından tegmentum gelir.

## **2.8 DİENSEFALİK TÜMÖRLER**

### **2.8.1 Supratentorial primitif nöroektodermal tümör (sPNET):**

PNET terimi ilk kez 1973 yılında Earl ve Hart(40) tarafından kullanılmış olup bütün bir grup histolojileri benzer ancak eskiden beri isimlendirilmeleri tartışmalı olmuş tümörleri kapsamaktadır. Bu tümörlerin farklı adlandırılmaları tümör orijini ve diferansiasyon dereceleri esas alınarak yapılmıştır. Supratentorial primitif nöroektodermal tümörler serebral ve santral nöroblastom, serebral medulloblastoma ve pinealoblastoma olarak da isimlendirilir. Ependimoblastom da sıklıkla sPNET kategorisine dahil edilmiştir. Medulloblastom ise posterior fossa PNET lerinin ismidir. Demografik

özelliklerine bakıldığında bu tümör grubu nadir olup bazı SSS tümör serilerinde %2.5 ile %6.6 olarak belirtilmiştir(41-45). Ortalama yaş olarak bir kaç ay ile bir-iki yaş ve erkek kız oranı 2:1 olarak belirtilmektedir(43,46-48). Tümörlerin 2/3'ünde glial, nöronal, ependimal değişik derecelerde diferansiasyon izlense de yine de mikroskopik olarak primitif ve iyi diferansiye olmamış bir görünümü vardır. Tümörün lokal yayılımı sık olup difüz leptomeningeal yada spinal subaraknoid yayılımı tanıda üçte bir oranında görülebilmektedir(46). Relapsta bu oran %70 olabilmektedir. Sistemik metaztazlar nadiren kemik ve akciğere olabilmektedir. Prognozları medulloblastoma göre daha kötü izlenmektedir. Children Cancer Group(CCG) 921 çalışmasına göre radyoterapi ve kemoterapi birlikteliği ile primer tümör yeri, yaş ve metaztaz yokluğu gibi faktörler yaşam oranları ile ilişkili gibi görünmektedir(49). Pineal orijinli büyük yaş grubu çocuklarda diğer bölgelerdekine göre yüksek yaşam oranları izlenirken infant ve pineal yerleşimli olan çocuklarda prognoz daha kötüdür. Bu çalışmada üç yıllık progresyonsuz yaşam oranları non-metastatik hastalıkta %50 iken metastatik durumda %0 olarak izlenmiştir. Postoperatif MRG 'de rezidü görülmeysi bazı serilerde iyi prognozu telkin ederken bazı çalışmalarda belirgin ilişki gösterilememiştir(47,50-54). Özellikle az görülmesi ve cerrahi riskler nedeniyle pineal yerleşimli sPNET lerde bu bölgeden tümör rezeksiyonunun faydalarının değerlendirilmesi güç olmaktadır. Tedavide sıklıkla büyük, vasküler, çevre fonksiyonel kortekse oldukça invazif olması nedeniyle totale yakın ya da total çıkarılması medulloblastomlara göre daha güç olmaktadır. Diğer serebral malign tümörlere benzer şekilde gros total rezeksiyon tedavi için oldukça yararlı bir yaklaşım olmakla birlikte kitle etkisini minimuma maksimum güvenle indirilmesini sağlayacak cerrahi yaklaşım esastır. Radyoterapi bu tümörlerde standard tedavi biçimidir. Genelde tüm kranial-spinal 3600 cGy, tümör alanına 5400 cGy şeklinde uygulanır. Postoperatif adjuvan tedavide yalnız başına radyoterapi kullanılmış iki retrospektif çalışmada yalnızca bir vaka 2 yıldan daha uzun yaşamış olup, kombine tedavilerde bazı çalışmalarda progresyonsuz yaşam oranları %30'lara çıkarılmıştır(42,49,50,52,). Üç yaşın altında çocuklarda kranispinal 2400 cGy total ve 4500 cGy boost dozlar kullanılmaktadır. Bu yaş grubundaki kötü

prognozun nedeni düşürülmüş radyoterapi dozları olabileceği gibi daha agresif ve tanıda daha yaygın tümörler de olabilir. Kemoterapi de bu tümörlerde kombine ya da tek ajan kemoterapi rejimleri uygulanabilmektedir. CCG 921 in çalışmasında radyoterapi ile birlikte neoadjuvan '8-in -1 day' protokolü ( CCNU, vinkristin, hidroksiüre, prokarbazin, sisplatin, sitozin arabinosid ve siklofosamid ) ile CCNU ile vincristinden oluşan kemoterapi protokolü karşılaştırıldığında 3 yıllık progresyonsuz yaşam hızları ve genel yaşam hızları sırasıyla tüm grup için % 45 ve % 57 olarak bildirilmiş olup 2 protokol arasında anlamlı bir fark izlenmediği bildirilmiştir(49). Cerrahi rezeksiyon derecesi ve residüel hastalığın prognostik açıdan değerlendirilemediği belirtilmiştir. Bir çalışmada da platin, vincistin, siklofosamid ve etoposidden oluşan bir intensif doz kemoterapi protokolünün indüksiyonu ardından verilen radyoterapi ile 27 aylık hastalıksız yaşam hızını %78 olarak bildirmişlerdir(55). Mason ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da cerrahi sonrası myeloablatif kemoterapi ve otolog kemik iliği transplantasyonu ile 2 yıllık hastalıksız yaşam hızı %30 ve 2 yıllık genel yaşam hızı %60 olarak belirtilmiştir(56).

**2.8.2 Ependimom:** Ventrikül içi yüzeyini ve medulla spinaliste spinal kanalı döşeyen ependimal hücrelerden köken alıp %90'ı kranial olup yaklaşık bunların 2/3'ü de posterior fossada yerleşim gösteren tümörlerdir. Çocukluk çağında ilk yedi yaşta sık olup erkek:kız oranı yaklaşık 1.3-2 gibi belirtilmiştir(57-60). SV40 poliomavirus ile aynı DNA sekansları ve bazı tümör hücrelerinde 'viral large T antijeni' bazı maymun ve memeli hayvan deneylerinde gösterilmiş olup bunların ependimom ve koroid pleksusu tümörlerini indükleyebildiği belirtilmiştir(61). Selüler, epitelyal ve papiller olarak klasifiye edilebilirler. Komşuluğundaki beyin dokusuna lokal invazif tümörlerdir. Spinal ve subaraknoid yayılım tüm bölge ependimal tümörleri için %7-12 oranında verilmiştir(62). Özellikle yüksek 'grade'li posterior fossa tümörlerinde daha çok olmakla birlikte bu tümörlerde üst spinal kord ve beyin sapı tutulumuda fazladır(60,63). Bu tümörlerde en önemli prognostik faktör tümör rezeksiyon miktarıdır. Gros total ve totale yakın tümör rezeksiyonu sonrası yaşam oranları değişik serilerde sırasıyla % 66 - % 75 ve % 0-% 11 gibi rakamlarla belirtilmiştir(64,65). Yaş ve lokalizasyona göre prognoza

bakıldığında, küçük çocuklar ve posterior fossa lezyonlarında prognoz, spinal yerleşimli ve büyük çocuklarda görülen tümörlere göre daha kötüdür. Anaplastik histoloji bazı çalışmalarda daha kötü prognozu yansıtmışken diğerlerinde iki grup arasında belirgin fark göstermemiştir(58,63,64). Tedavide cerrahi en önemli yaklaşımdır. Supratentorial ependimomlarda ise sıklıkla subkortikal yerleşik olup glial tümörlerde olduğu gibi görüntüleme altında kritik bölgelerin belirlenerek rezeksiyon derecesinin belirlenmesi esastır. Gros total rezeksiyon supratentorial tümörlerde daha kolaydır. Lokal postoperatif radyoterapi yaşam hızlarını % 15-25'lerden % 35 - 65'lere kadar yükseltmiştir(7). Supratentorial lezyonlarda 5000 - 5500 cGy'e kadar radyoterapi verilebilir. Subependimal yolla yayılım olduğu için ventriküler duvarları da içerecek şekilde tedavi alanı belirlenmelidir. İlk tanıda rutin kraniyospinal ışınlama yapılması açısından pek çok araştırmacıya göre soru işaretleri mevcuttur. Eğer tanıda subaraknoid hastalık bulgusu yoksa profilaktik ışınlamanın yeri olmadığı yönünde pek çok görüş vardır. Kemoterapide platin bazlı protokollerin en fazla etkili olduğu gösterilmiştir.

**2.8.3 Pineal bölge tümörleri:** Tüm SSS tümörleri içerisinde çocukluk çağında % 0.4-2 arasında görülmektedir. 3 ana grup tümör bu bölgede en sık izlenmektedir. Bunlar germ hücreli tümörler, pineal parankimal tümörler ve astrositomlardır. Kombine klinik çalışmalarda astrositomlar %15, pineal parankimal tümörler %17, germ hücreli tümörler ise %40-65 oranında bu bölgede izlenirler(7). SSS de görülen germ hücreli tümörlerin de yaklaşık 2/3'ü bu bölgede yerleşme eğilimindedir(66,67). Pineal parankimal tümörler 1. dekatta ve kız ile erkeklerde eşit oranda izlenirken germ hücreli tümörler daha çok 10 - 14 yaş arası ve erkeklerde daha sık oranda görülür. Astrositomlar ise 2 - 6 yaş ile 12 - 18 yaş arasında sık olup erkek kız oranı 2:1'dir.

*Pinealoblastoma*, primitif indifferansiye pineal parankimal tümörlerin yaklaşık yarısını yapan tümör olup lokalizasyon dışında medulloblastomdan farkı yoktur. Oldukça selüler, sık mitoz ve fokal nekroz alanları içerir. Flexner-Wintersteiner rozetlerinin varlığı retinoblastoma doğru diferansiasyonu gösterir. Pinealomun histolojik görünümü pinealoblastoma benzese de hücreler genellikle daha büyük ve kan damarları ile yakın ilişkide olup gerçek

rozetler nadirdir. Bunlarda astrositik, nöronal veya ganglion hücre diferansiasyonu sık olabilir(68).

*Germ hücreli tümörler* embriyonal neoplaziler ile teratomları içine alan geniş bir yelpazeden oluşan bir tümör grubu olup embriyogenesis sırasında kranial orta hat boyunca migrasyona uğramış multipotent germ hücresinden köken aldığı düşünülmektedir. Ancak germinomlar bu grubun % 60'ını oluşturur. Germinomlar büyük primitif hücreler ile onların arasındaki küçük yuvarlak lenfoid hücrelerden oluşur. Teratomlar ve mikst germ hücreli tümörler çeşitli matür immatür elemanlardan oluşup pineal yerleşimli diğer germ hücreli tümörlerin % 30'unu oluşturur. Diğer kısmı ise malign embriyonal karsinom, koriokarsinom ve endodermal sinus tümörleri tarafından meydana gelir. Bu tümörleri histolojik yapısı SSS dışındaki tümörlerle aynıdır. Teratomlar genel olarak kapsüllü ve iyi sınırlıdır. Daha primitif elemanlardan oluşanları daha agresif klinik gidişle tüm SSS boyunca yayılabilirler. Glial olmayan pineal bölge tümörlerinde nöral aks boyunca yayılım % 20 olarak rapor edilmiştir(69-72). Bunun yanında pinealomlar lokal infiltratif olsada fazla oranda leptomeningeal yayılım yapabilirler. Nadiren pineal parankim ya da germ hücreli tümörlerden kemik, akciğer ve lenf nodu metastazı olabilir. Tümör histolojisi bu bölge tümörlerinde prognostik açıdan önemlidir. Germinom ve düşük 'grade'li astrositomlarda prognoz en iyidir. Germinomlarda 5 yıllık yaşam % 95'lere kadar çıkarken diğer germ hücreli tümörlerde % 20 - 76 olarak verilen rakamlar vardır(73-75). Hipotalamus ve leptomeninkslerin invazyonu ve küçük yaş kötü prognozu gösterir.

Pineal bölge tümörlerinde biyopsi tedavi planlama açısından esas olmakla birlikte intrinsik benign tektal tümörler ile kan ve BOS'ta  $\alpha$ FP ile  $\beta$ HCG nin yüksek olduğu tümörlerde biyopsi tanısı şart değildir. Son nöro-cerrahi yöntemler stereotaktik ve açık biyopsileri pek çok hastada mümkün kılmaktadır. Bu bölgede en önemli kısıtlayıcı sorunlar görme ile ilgili morbiditedir. Stereotaktik biyopsiler daha çok yakın derin ven komşuluğu nedeniyle riskli olması nedeniyle görüntüleme teknikleri ile biyopsiler daha çok tercih nedeni olmaktadır. Daha düşük seviyeden frontal stereotaktik biyopsiler internal serebral venlerin altında yerleşik tümörler için BOS elde edilmesine de olanak sağladıklarından son zamanlarda tercih edilmektedir.

Endoskopik 3. ventrikülostomi ile hem shunt hem de biyopsi aynı anestezi altında gerçekleştirildiğinden tercih edilen bir diğer yöntem olmaktadır. Bu yöntemler konvansiyonel yöntemlere oranla daha az morbidite nedenidir. Ancak patolojik olarak örneklem hatasını da beraberinde getirebilir. Bazı germ hücreli tümörlerde %15 mikst histoloji gösterdiğinden yeterli tümör ve BOS örnekleme önem taşır. Eğer stereotaktik ya da endoskopik biyopsi yetersiz olursa ya da iyi sınırlı bir tümörden şüpheleniliyorsa konvansiyonel cerrahi yaklaşımla total rezeksiyona gidilebilir. Bu bölge tümörleri genelde radyoterapi ve kemoterapiye duyarlı olmaları nedeniyle debulking amaçlı subtotal çıkarılmaları ya da yalnızca biyopsi ile birlikte hidrosefalinin giderilmesi yüksek morbidite ve mortalite ve tedavi sonuçlarını belirgin etkilememesi sebebi ile agresif cerrahiye tercih edilmektedir. Ayrıca yeni pek çok tedavi protokolünde germinom dışı germ hücreli tümörlerde açık ya da stereotaktik biyopsi ve intensif neoadjuvan kemoterapi sonrası second look cerrahi ile residünün çıkarılması ya da biyopsi yapılması gündeme gelmiştir(74,76,77). Pinealoblastomlar, PNET grubu tümörler olup tedavileri ve sonuçları yüksek riskli medulloblastomlarla karşılaştırılabilir. Ancak bu tümörler nadir olması nedeniyle tam rezeksiyonlarının tedavi sonuçlarını etkileyip etkilemediği önceki çalışmalarda limitli hasta sayıları nedeniyle tam olarak ortaya konamamıştır. Pinealoblastomlar için medulloblastomlarda olduğu gibi kraniospinal 3600 cGy , tümöre de yaklaşık 5400-5600 cGy tam olarak rezeke edilememiş tümörlerde endikedir.

Germinomlar oldukça radyosensitif olup cerrahi ile birlikte radyoterapi uygulandığında 10 yıllık genel yaşam hızları % 90 civarında belirtilmektedir(66,71-73). Leptomeningeal yayımlı vakalara ise 4500-5000cGy kraniospinal radyoterapi uygulanır. Yine tanıda leptomeningeal tutulum olmayan vakalarda da retrospektif bakıldığında spinal radyoterapi uygulananla uygulanmayan gruplar arasında anlamlı farklar gösterilememiştir(78,79). Bu bölge ışınlamasında suprasellar bölge,3. ventrikül tabanı, lateral ventrikül hornlarında bu bölgelerde primer tümör odakları olabileceğinden sahaya dahil olmalıdır. Ayrıca platin bazlı kemoterapilerden sonra tümör cevabının iyi olduğu ve radyoterapi dozlarının bu bölge için 3000 - 4000 cGy'e düştüğü bilinmektedir. Matür teratom dışında



germinom dışı tümörlerde de kemoterapi ile beraber kraniospinal radyoterapi önerilmektedir. Lepto-meningeal yayılımı olmayan vakalarda kemoterapi ile beraber lokal radyoterapi ile kraniospinal radyoterapinin yaklaşık eşit yaşam hızları verdiği ve genel olarak % 50'yi geçtiği belirtilmiştir(73,77).

Platin bazlı kemoterapiler daha düşük radyoterapi dozları ile oldukça etkin olup radyoterapinin kognitif ve davranış bozuklukları, endokrin problemler, radyasyon nekrozu, Moya Moya hastalığı ikincil beyin tümörleri gibi subakut ve geç yan etkilerini azaltmada yararlı olmuştur.

Germinomlar yeni tanı hastalarda sisplatin, karboplatin, siklofosamid ile vinblastin veya vinkristin bleomisin etoposid gibi ajanlar ile % 90 tam ya da parsiyel remisyon gösterip kemosensitif olduklarını göstermişlerdir(74). Ancak yerleşim yeri nedeniyle diabet insipit gibi bir endokrin sorunla birlikte görülebildiğinden sıvı elektrolit imbalansı kemoterapi sırasında önemlidir.

Germinom dışı tümörlerde de benzer kemoterapötik ajanların kullanımı ile cesaretlendirici bazı sonuçlar alınmıştır(80,81). Bu çalışmalarda tam ve parsiyel cevap oranları %80'lere ulaşmış olup tanıdan sonra iki yıllık yaşam oranları %48-80 arasında verilmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi bu tümörlerde de birlikte önerilmekte özellikle non germinatöz tümörlerde de lokal radyoterapi yapıldığında relaps hızları yüksek olması nedeniyle kraniospinal ışınlama önerilmektedir. Pinealoblastomlarda da kemoterapi prensibi sPNET'lerdeki gibidir.

**2.8.4 Kraniofarinjiom:** Orta yaşlarda ve çocukluk çağında da 8-10 yaşlar arasında en sık görülür. 2 yaş altında nadirdir(82). Kız ve erkeklerde eşit oranda görülür. Özellikle pitüiter sap ve hipotalamusu ilgilendiren suprasellar tümörler olmalarına karşın sella içinde yada üçüncü ventrikülde de izlenebilirler. Emriyonik hipofizyofaringeal kanal artıklarının pitüiter bez içerisinde squamöz metaplazi ile neoplastik transformasyonu söz konusudur. Kistik ve solid komponentleri olan lobule büyük solid tümörlerdir. Kist sıvısı jelatinöz veya yağsı kolesterolden zengin vasıftadır. Kist rüptürü olursa kimyasal menenjit görülebilir. Kalsifikasyon sıklıkla vardır. Hem kist duvarı hemde tümörün kendi solid kısmı squamöz epitelden oluşur. Histopatolojik benign ve iyi diferansiye olmasına rağmen lokalizasyon nedeniyle malign klinik gidiş gösterebilir. Kalın glial bir yapı tümörü çevreleyebilir ve çevre

dokulara doğru bu glial doku üzerinde epitel adacıkları bulunabilir. Bazen bu total rezeksiyonu imkansız kılabilir.

Intrakranial basınç artışı semptomları yanısıra gecikmiş puberte, görme kaybı, boy kısalığı, davranış anomalileri ve hidrosefali ile gelirler. Homonimus hemianopsi ve bitemporal hemianopsi şeklinde görme alan defektleri oldukça spesifiktir. Büyüme hormonu eksikliği ve diyabet insipit gibi nöroendokrin bozukluklar tanıda hastaların yaklaşık % 90'ında mevcuttur. BT ve MRG 'den önce çekilen direkt kafa filmlerinde sellar bölgede genişleme ve kalsifikasyon varlığı tanıyı şiddetle akla getirir. Tümör rezeksiyon derecesi en önemli prognostik faktördür. Subtotal rezeksiyon yada sadece biyopsiye göre gros total rezeksiyona gitmiş hastaların daha uzun yaşam süreleri olduğu gözlenmiştir. Ancak bazı çalışmalar subtotal rezeksiyonla radyoterapi kombinasyonunun da sadece gros total rezeksiyonla tedaviye benzer sonuçları olabildiğini göstermiştir(83). Özellikle bu durumda total rezeksiyon açısından tümör büyüklüğü prognozda önemli gibi görünmektedir. Kistik lezyonu olanların daha solid tümörlere oranla ve 5 yaşın üstündeki hastaların daha küçüklere göre daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir.

Tedavisi esas olarak cerrahi olan bu tümörün özellikle endokrin bozukluklarla birlikteliği nedeniyle cerrahi öncesi ve cerrahi sırasında problemlerin iyi ele alınması gerekmektedir. Endokrin yetmezliği tümörün çıkarılması ile alevlendirebileceğinden cerrahi öncesi dönemde hidrokortizon başlanarak cerrahi sırasında ve postoperatif dönemde de özellikle postoperatif tümör ödemini azaltmak için deksametazonla birlikte kullanılması gereklidir. Bu tümörlerde hidrosefali önemli bir sorun olması nedeniyle tümör rezeksiyonu öncesi hidrosefalinin giderilmesi için ventrikülostomi ya da V/P shunt girişiminden sonra cerrahi ertelenebilir. Tam rezeksiyonla bu hastalardaki uzun süreli hastaliksız yaşam hızları % 80 - 90'larda izlenmiştir(84). Ancak tam rezeksiyonla bu hastaların % 30'unda belirgin nörolojik morbidite, hafıza ve kognitif fonksiyonlarda kayıp ile davranışsal bozukluklar; % 0 - 5 oranlarında mortalite ve % 90 panhipopituitarizm bildirilmiştir. Daha konservatif cerrahi ile morbidite azaltıldığı durumlarda da radyoterapi olmaksızın hastalık rekürrensının yaklaşık 2 - 5 yıl içerisinde geliştiği yönünde yayınlar vardır(83). Subtotal tümör rezeksiyonu ile eksternal



radoterapinin birlikte kullanıldığında yine de komplet rezeksiyona oranla genel yaşam hızlarının daha aşağıda kaldığını gösteren çalışmalarda vardır(85). Rekürrens durumlarında cerrahi uygulanabilmekle birlikte ilk cerrahiye göre daha fazla morbidite ve mortalite riski taşır. Radyoterapi bu tümörlerde inkomplet rezeksiyon sonrası rekürrensi azaltıp yaşam sürelerini uzatmaktadır. Subtotal tümör rezeksiyonuna radyoterapi eklenmesi ile yaşam oranları % 50 - 80 arası değişmektedir(7). Önerilen dozlar yaklaşık 5000-5500 cGy dir. Tam kontrollü çalışmalar olmamasına karşın inkomplet rezeksiyonu radyoterapinin takip ettiği hastalarda daha az oranda nöroendokrin fonksiyon bozukluğu ve motor-duyu ile görme alanı defisitleri izlenmiştir. Stereotaktik radiosurgery de son zamanlarda bazı seçilmiş hastalarda alternatif tedavi seçeneği olmaya başlamıştır(86). Kraniofarinjomlarda kemoterapinin belirgin bir yeri yoktur.

**2.8.5 Koroid pleksus tümörleri:** Koroid pleksus tümörleri yaklaşık %1-4 oranında çocuklarda görülür. Genelde iki yaşın altında görülürler. Koroid pleksus papillomları, benign sadece cerrahi ile tedavi edilen karsinomları ise malign formlarıdır. Genellikle lateral ventriküllerden köken alırlar. Sadece %10'u üçüncü ventrikülden köken almaktadır.

**2.8.6 Supratentorial yüksek 'grade'li gliomlar:** Çocukluk çağı yüksek 'grade'li gliomları; anaplastik astrositom, glioblastome multiforme (alternatif olarak 'grade' III veya IV astrositom olarak da adlandırılır), malign astrositik elemanları fazla olan mikst glial tümörlerinden, daha az görülen oligodendrogliom ve gangliogliom gibi tümörlerden oluşur. Çocukluk çağı tümörlerinde yaklaşık % 7-11 oranında görülmektedir(7). Primer beyin sapsı tümörleri çıkarıldığında bu tümörlerin %25'inin derin serebral yerleşimli olduğu, %15 posterior fossa yerleşimli olduğu, büyük kısmının ise hemisferik lezyonlar olduğu görülmektedir. Ortalama yaş 9-11 olup kız erkek oranları eşittir. Yüksek 'grade'li astrositomlar hiperselülarite, sitolojik ve nükleer atipi, endotelial proliferasyon, mitoz , nekroz ve diğer anaplastik özellikleri vasıtası ile düşük 'grade'li astrositomlardan ayrılarak bu ismi alırlar. Klinik olarak agresif, bölgesel invazif, nadiren özellikle erişkin yaş grupta SSS dışına da yayılım gösterebilen tümörlerdir. Orta hat derin yapılarda ve serebellumda yerleşme eğilimi gösteren düşük 'grade'li astrositomların aksine serebral

hemisferleri tercih ederler. Hızlı büyüyüp normal dokunun yerine geçen bu tümörlerin iyi sınırlı gibi görünmelerine karşın mikroskopik olarak sınırın birkaç santimetre içine kadar yayım yapabildiği bilinmektedir. Uzak nöroaksiyel yayılım nadir olarak düşünülmeyle birlikte tanı anında yada postmortem incelemelerde % 25 - 50 oranında gözlenmiştir(87). Histolojik olarak heterojen tümörlerdir bazı sahalarda daha düşük 'grade' morfolojisi gösterebilirler. Prognostik önemi olan faktörler cerrahi rezeksiyon derecesi, yerleşim yeri, cinsiyet ve yaş olarak gösterilmiştir. Gros total ya da totale yakın cerrahi, hemisferik yerleşim, kız cinsiyet ve küçük yaş daha iyi prognostik göstergelerdir. Anaplastik astrositomlar glioblastomlara oranla daha iyi prognoz sergilerler. Tedavide mümkün olabildiğince geniş rezeksiyonu takiben lokal ya da geniş saha radyoterapisi ile genel yaşam 1.5 yıl olarak düşünüldüğünde hastaların % 0 - 30'u 3 yılı geçebilmektedir(88). Progresyon için ortalama süreç 1 yıldır. Bu grup hastalara kemoterapi eklenmesi ile bu oranlar en yüksek % 45'e yükselmiştir(89). Özellikle ışınlanan tedavi volümü dikkate alındığında tüm beyin ve tümör ile çevresindeki 2 - 4 cm'lik alan ışınlanması arasında hasta serilerinde survival oranları yaklaşık eşit olarak bulunmuş olup bu tedavi volümü en iyi MRS ve PET gibi yeni görüntüleme yöntemleri ile efektif bir şekilde belirlenebilecektir.

Stereotaktik radiosurgery de daha noninvasif, radyonekroz şansı daha düşük daha yüksek lokal doza çıkılabilen bir teknik gibi görünüp çalışma halinde olan bir yaklaşımdır(7). Bu tümörlerde kemoterapi de CCNU, vincristin ve prednizolon veya prokarbazin radyoterapi sonrasında uygulanması daha yüksek yaşam oranlarına neden olmuştur. Sisplatin, carboplatin, siklofosfamid, ifosfamid, etoposid ve topotekan da çalışılmış tek ajanlar olup içlerinde CCNU ve siklofosfamid en çok umut verenleri olmuştur. Bir başka literatür özetinde de rekürren progresif gliomlarda komplet ve parsiyel remisyon oranları nitrosurea ve etoposid bazlı çalışmalarda sırasıyla % 20.5 ve % 23.5 olarak verilmiştir(90). BCNU -sisplatin ve siklofosfamid-etoposid pediatrik onkoloji grubu tarafından çalışılan diğer iki grup protokollerdir(91). Şimdilik CCNU ve vinkristin'e üstünlükleri gösterilememiştir.

**2.8.7 Supratentorial düşük 'grade'li glial tümörler:** Tüm çocukluk çağı SSS tümörleri içinde supratentoriyal yerleşimli düşük 'grade'li astrositomlar yaklaşık olarak %25 oranında ve erkeklerde daha sık izlenmektedir(92,93). Pediatrik yaş grubunda erişkine nazaran daha az oranda anaplastik ve glioblastom türü tümörler görülür. Gliomlar oldukça geniş heterojen ve klasifikasyon sorunu olan bir grup tümör olduğu için hem topografik hem de histolojik özellikleriyle kombine değerlendirme istemektedir. Gliomlar topografik olarak değerlendirildiğinde supratentorial ve infratentorial olarak ikiye ayrılırlar. Supratentorial olanlarını da hemisferik, derin yerleşimli ( çocuklarda temel olarak talamus), intraventriküler (3.ventrikül, primer intraventriküler ya da çevre tümörlerden invazyon sonucu), optik yollar ve hipotalamik gliomlar olarak gruplanabilir. Hemisferik yerleşimli gliomlar diğer bölge yerleşimlilere göre daha nadir olup non pilositik ise daha kötü prognoza sahiptirler. İyi sınırlı ise agresif bir cerrahiden fayda görürler.

Talamik bölge düşük 'grade'li tümörleri yüksek 'grade'li olanlarla eşit sıklıkta görülürler. Ancak bu bölgede yerleşim göstermiş düşük 'grade'li glial tümörlerin ise serebellar ya da hemisferik bölgede yerleşmiş olanlara göre daha kötü prognozlu olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada 19 vakadan 11 vakanın ortalama 5.3 yılda kaybedildiği 8 vakada uzun dönem genel yaşamın ortalama 7.2 yıl olduğu tesbit edilmiştir. Bir başka seride ise talamik tümörlerde 4 yıllık progresyonsuz yaşam düşük 'grade'li astrositomlarla bu bölge yüksek 'grade'li astrositomları karşılaştırıldığında %36+/- 12'ye %0; genel yaşam hızı ise % 52 +/- 12'ye yine % 0 olarak verilmiştir(13).

Optik ve hipotalamik bölge gliomları tüm çocukluk çağı SSS tümörleri içerisinde % 5 oranında görülürler(94). Diğer supratentoriyal düşük 'grade'li glial tümörlerden farklı olarak kız ve erkeklerde eşit oranda görülürler(7). Hipotalamik kiazmatik bölge tümörleri izole optik gliomlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Erişkinlerde oldukça kötü prognozlu olup, çocuklarda da her vaka için değişken olduğu bir gruptur. Bu bölge pilositik astrositomlarının hastalık seyri ve tedavi sonuçlarının, cerrahi rezeksiyonun derecesi, radyoterapi kullanıp kullanmaması, residü tümör varlığı, tümörün lokalizasyonu, yaygınlığı ve histolojisi ile direkt ilişkisi mevcuttur. Örneğin

sadece optik gliomlarda total rezeksiyon ile prognoz oldukça iyi olup büyük suprasellar tümörler için bu geçerli değildir. Çünkü tümörlerde bu tarz bir cerrahi yaklaşım ileri derecede görme ve endokrinolojik morbidite ile sonuçlanır. Tedavisi de tartışmalı olan bu grupta son 10 yılda adjuvan radyoterapinin malign transformasyonu indüklediği yönünde çalışmalar sayıca artınca, kemoterapi gündeme gelmiştir(95). Diğer taraftan radyoterapiye sekonder malignansilere bakıldığında astrositolar 3. sıklıkta olarak izlenmekte olup bu çalışmada rekürrenslerin de radyoterapi latans dönemi içinde ve sahasında geliştiği belirtilmektedir(95).

Kanamori ve arkadaşları tarafından kiazmatik, hipotalamik, yerleşimli gliomların ayrı bir klinikopatolojik antite olup, hızlı büyüyen ve yüksek selülarite ile vaskülarite gösteren bir grup tümör olabileceği tanımlanmıştır(96). Diensefalik bölge gliomların patolojisinin özellik taşıdığı düşünülerek bir grup yazar tarafından iyi sınırlı gliomlar ve infiltratif grup iki alt grupta incelenmesi uygun bulunmuştur. Burger ve arkadaşları tarafından bu bölge gliomları pilositik, fibriller, pilomiksoid ve bitalamik olarak incelenmiştir(97).

*Oligodendrogliom:* Koyu bir nükleusu çevreleyen açık bir sitoplazmadan oluşan perinükleer halo bu tümörler için karakteristik olan sahanda yumurta görünümünü verir. Genelde frontal ve temporal loblarda yerleşimi seven bu tümörlerin büyükçe kısmı mikst astrositik-oligodendrogliyal tümörlerin bir parçası olarak ortaya çıkmaktadırlar.

*Mikst nöronal-gliyal tümörler:* Ganglioglioma, gangliositoma, DNET ve desmoplastik infantil gangliogliom(DIG), düşük 'grade'li gliomlar altında gruplanırlar. Gangliogliomlar bunların en sık görülenidir. Glial doku içinde düzensiz ok şeklinde yerleşik çift nükleuslu ganglion hücreleri içerirler. Glial komponent genelde astrositik olup oligodendrogliyal de olabilir. Anaplastik olduğu durumda genelde anaplazi glial komponenttedir.

*Pilositik astrositom ve pilomiksoid astrositolar'ın patolojik özellikleri* ve birbirinden ayrılan yönleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

**Tablo 2.2. Piloitik ve pilomiksoid astrositomların patolojik farkları.**

Histolojik özellik	Piloitik	Monomorfik pilomiksoid
Selüler kompozisyon	Heterojen bifazik	Monomorfik-monofazik
Oligodendrom benzeri patern	Ara sıra	Yok
Piloitler	Belirgin	Belirgin
Protoplazmik hücreler	Var	Nadir
Miksoid ardaan	Fokal nadir	Diffüz belirgin
Rosenthal lifleri	Sık	Yok
Eozinofilik granüler cisimler	Sık	Nadir
Anjiosentrik patern	Nadir	Sık
Kalsifikasyon	Sık	Nadir

*Fibriler asrositom:* İnfiltratif, talamik ve unilateral heterojen görünümlü, WHO 'ya göre 'grade' II-IV olabilen malign progresyon gösteren, tedavisi oldukça tartışmalı olan cerrahisi güç olan radyoterapi ve / veya kemoterapinin uygulandığı bir gruptur. Ortalama genel yaşam süresi 73 hafta olarak bildirilmiştir (98).

*Bitalamik infiltratif astrositomlar:* Radyolojik olarak simetrik, basal ganglionlar ve orta beyne doğru yayılımı olan oldukça infiltratif iyi diferansiye olanları 'grade' II olup genel olarak 'grade' III-IV olan bir grup tümördür. Tedavide debulking cerrahileri çok güç olduğu için prognozları kötüdür. Bir seride bu grup hastaların tümü ortalama 2,5 yılda kaybedilmiştir(99).

*Diensefalik bölge düşük 'grade'li gliomların tedavi ve prognoz ilişkileri:* Genel olarak diensefalik bölge glial tümörlerinin tedavisinde cerrahi tek taraflı talamik tümörlerde daha çok mümkün olup, optik yol tümörlerinde morbidite nedeniyle sınırlıdır. Subtotal çıkarılan tümörlerin yada biyopsi sonrası adjuvan olarak radyoterapi yada kemoterapi uygulanan hastaların tümörlerinin uzun süre büyümeden kalabildiği görülmekle birlikte agresif radikal cerrahi uygulandığında bunun konservatif tedavi ile yaklaşılacak hastalarla en azından eşit genel yaşam hızlarını sağlamanın gerekli olduğu belirtilmiştir(100). Optik yol ve hipootalamik gliomların tam çıkarılmasının gerektiği dev tümörlerde morbidite oldukça ağır olacağından NF dışı vakaların seçilmesi, Cavitron USG aspiratörü kullanılması ve optik liflere paralel kesi yapılarak cerrahi uygulanması önerilmektedir(13).

1965-1983 yılları arasında Pennsylvania'dan verilen bir retrospektif incelemede sadece biyopsi ile tanı almış, ardından radyoterapi verilmiş optik-kiazmatik düşük 'grade'li astrositomu olan 25 hastada 5, 10, 15 yıllık tüm yaşam oranları sırasıyla % 96, % 90 ve % 90 verilmiştir(101). Laws ve arkadaşlarından bildirilen bir seride supratentorial düşük 'grade'li tümörlerin minimum 4000 cGy radyoterapi alanlarının düşük doz ya da hiç almayan gruba oranla daha yüksek genel yaşam hızı ( % 49 vs % 34, p=0.05) gösterdiği belirtilmiştir(102). Yine bir başka çalışmada da inkomplet rezeksiyon durumunda 5 yıllık rekürrensiz yaşam oranlarının radyoterapi almayan gruba göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir(103). NF tip 1'le ilişkili optik yol tümörlerinde ise radyoterapi ile vasküler bir fenomen olan Moya Moya sendromu alevlenebildiği için çok tercih edilmemektedir(7).

Kemoterapi yaklaşımına bakıldığında bu tür düşük 'grade'li tümörlerde tümör dokusunun normal beyin dokusuna benzerliği nedeniyle kan ve beyin bariyerinin bir kısıtlama oluşturduğu ve bu nedenden dolayı lipid çözünürlüğü yüksek olan ilaçların tercih edilmesi gerektiği, bu duruma uyan ilacın da nitrosylurea grubu olduğu bilinmektedir. Ancak vinkristin bu özelliği taşımasa da ampirik olarak beyin tümörlerinde etkinliği gösterilmiştir(104). Tek ajan kemoterapide karboplatin, siklofosamid, etoposid kullanılmış ve çeşitli oranlarda parsiyel cevap ve stabil hastalık elde edilmiş kemoterapötiklerdir. Aktinomisin D de, vinkristin ile kombine edilerek bazı serilerde kullanılmış ve klinik etkinliği izlenmiştir. Bununla beraber vinkristin-VP-16, karboplatin-vinkristin, 6 - tioguanin – prokarbazin – dibromodulsitol – CCNU - vinkristin'den oluşan TPDVC protokolü de uygulanmıştır. Bunlardan carboplatin vincristin kombinasyonu kabul edilebilir akut toksisite ile birlikte en etkin hastalık kontrolü sağlayan rejim gibi görünmektedir. Ancak tüm kemoterapi yaklaşımlarında olduğu gibi uzun dönem izlem gerekmektedir. (104,105) Diensefalik sendromla giden astrositomlarda kemoterapi bu hasta grubunun kilo alımına yardımcı olduğunu göstermiştir.

Diensefalonda yerleşen düşük 'grade'li glial tümörlerden bir kısmının spontan tedavisiz yok olabildiği bildirilmektedir. Bunun için bir takım açıklamalar ortaya atılmıştır. Parsiyel cerrahi ile vasküler desteğin azaldığı ve nekrozun indüklendiği, NF tip 1'in koruyucu etki gösterdiği ve bir çalışmada



ortaya atılan tümör volüm kinetiği prensibine göre belirli büyüklüğe ulaşan bir tümörün artık daha fazla büyümeyip parsiyel olarak regrese olduğu belirtilmektedir(106). Literatürde spontan regresyona uğramış yaklaşık 22 vaka bildirilmiştir(107,108). Ancak bu son çalışmada cerrahi sonrası, tekrar büyümenin sadece biyopsi alınıp bırakılmış rahatsız edilmemiş tümörlere oranla daha hızlı olduğu yönünde bir hipotez öne sürülmüştür(109).

Leptomeningeallere yayılım (LMS) yüksek 'grade'li tümörlerin primer özelliklerinden olup, düşük 'grade'li glial tümörlerde nadirdir. Bu tarz yayılım yapan tümörlerde genel yaşam hızları daha düşük olarak izlenmiştir. Bir çalışmada düşük 'grade'li tümörlerde LMS % 3.7 olarak rapor edilmiştir. Bunlardan bir vaka kiazma yerleşimli diğer vakalar serebellar, spinal, frontal lob yerleşimlidir(110). Literatürde fazla sayıda olmayan vaka raporları şeklinde LMS çeşitli lokalizasyonlarda bildirilmiş olup 3.ventrikül, kiazma ve optik bölgelerden olan yayılım diğer bölgelere, özellikle spinal bölgedekilere oranla daha az sayıda tanımlanmıştır(111). Mekanizma olarak ventriküllere, bazal sistemlere yakın yerleşimde olan tümörlerde bunun BOS yoluyla olduğu, cerrahi manipulasyon sonucu ya da adhezyon molekülleri, protezler, growth faktör yollarının aktivasyonu sonucu olabileceği gibi hipotezler öne sürülmüştür(111).

### 3.HASTALAR VE METOT

1 Ocak 1970 ile 31 Ağustos 2002 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Ünitesi'nde diensefalon yerleşimli SSS tümörü tanısıyla izlenen hastalara ait dosyalar retrospektif olarak incelendi. Veriler bölüm kayıtlarından, onkoloji dosyalarından ve hastane dosyalarından elde edildi.

Toplam 165 hastanın dosyası araştırmaya alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör bölgeleri, tümörlerin histopatolojik tipleri, yaş ve cinsiyete göre tümör dağılımları, başvuru belirti ve bulguları, NF tip 1 tanısı, uygulanan tedavi biçimleri gibi tanımlayıcı özellikler tüm hastalar için analiz edildi. Hastaliksız ve genel yaşam analizlerine bu vakaların 109 tanesi alındı. Bölümümüzde 3 aydan kısa süre ile takip edilmiş; dış merkezde tanı konulup tedavi uygulamaları yapılmış; hastanemizde postoperatif ilk bir ay içinde çeşitli nedenlerle kaybedilmiş ve 2002 yılı başından itibaren başvurmuş 56 vaka yaşam analizlerine alınmamıştır.

Veriler bilgisayar ortamına SPSS 10.0 Windows için versiyonu ile aktarıldı(SPSS Inc, Chicago IL, USA). Hastalık grubu, hastanın adı soyadı, dosya numarası, yıl olarak yaşı, cinsiyeti, geldiği il, tümör histopatolojik tipi, glial alt tipi, başvuru belirti ve bulguları, NF tip 1 varlığı , tümör patolojik "grade"i, diensefalonda tümör lokalizasyonu, ilk başvuru tarihi, tanı yöntemi, operasyon tarihi, operasyonda rezeksiyon derecesi, kemoterapi uygulamaları, radyoterapi uygulamaları, rekürrens zamanı, rekürrens ile ilgili bilgiler, son kontrol tarihi, genel ve hastaliksız yaşam durumları ve süreleri, exitus nedeni, spinal ekilim, son durumlar ve diğer bilgiler olarak kodlanıp kaydedildi.

Yukarda listesi verilen hasta verileri bir paket program aracılığıyla analiz edildi hastalarla ilgili tanımlayıcı istatistikler verildi. Hastalar tümör histopatoloji ve yerleşim yerlerine göre gruplandı.

Histopatolojik olarak;

1. Düşük 'grade'li glial tümörler bir grupta,
2. Yüksek gradeli glial tümörler olan evre III anaplastik glial tümörler ve glioblastom multiforme bir grupta,



3. Pinealom, pinealoblastom ve sPNET grubu vakalar bir grupta,
4. Germ hücreli tümörler bir grupta,
5. Kraniofarinjomlar bir grupta,
6. Meningiom, hipofiz adenomları, atipik teratoid rabdoid tümör, mikst glial nöronal tümörler gibi vaka sayıları az olan tümörler 'diğer'adı altında bir grupta toplandı.

Yerleşim yeri gruplamaları da;

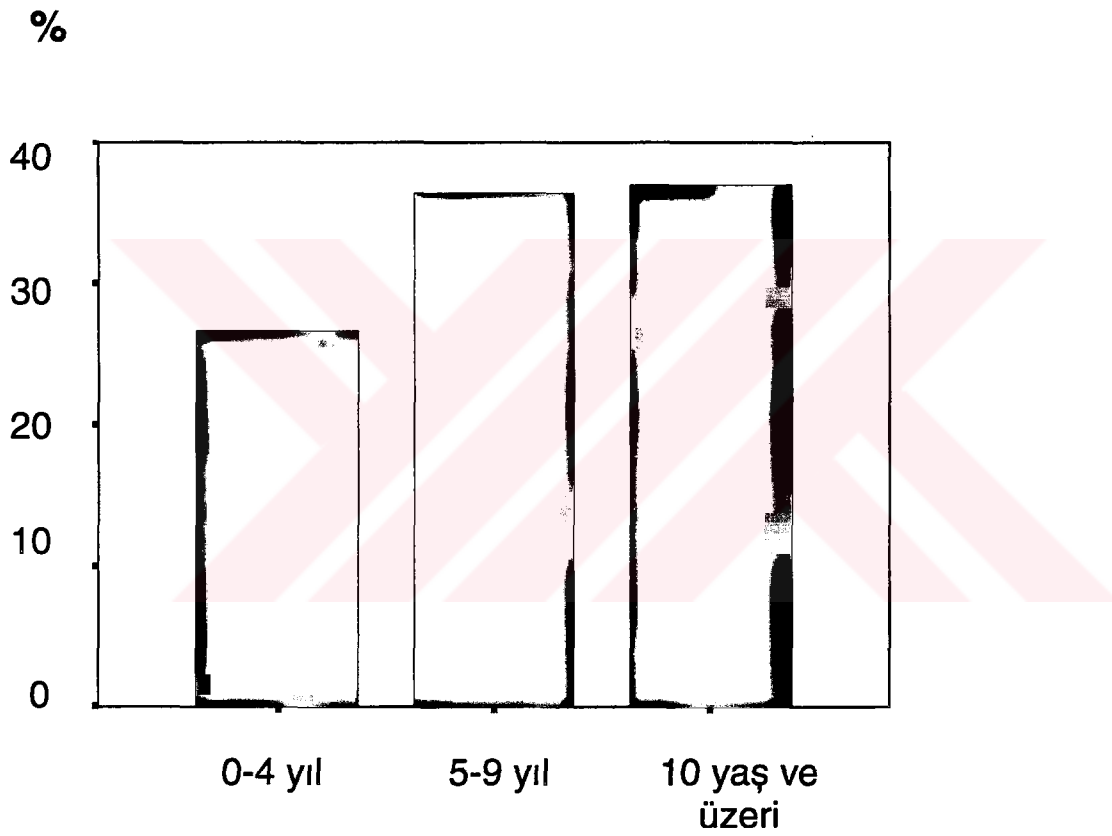
1. Optik sinir, optik kiazma, optik traktuslar ve hipotalamus bir grup;
2. Talamus,
3. Üçüncü ventrikül,
4. Pineal bölge
5. Yaygın diensefalon tutulumları olmak üzere 5 grupta incelendi.

Hastalara NF tip 1 tanısı bilinen klinik tanı kriterlere göre konulmuştu(3) .

Genel yaşam ve hastalısız yaşam hızları Kaplan-Meier metodu kullanılarak hesaplandı(112). Değişik grupların genel yaşam hızlarının karşılaştırılması log-rank testi kullanılarak yapıldı(113). Hastalısız yaşam analizi için 'event' hastalığın lokal ya da metastatik relapsı, hastalığın tedavi altında progresyonu, nedene bağlı ölüm olarak tanımlandı. Genel yaşam analizi için sadece ölüm dikkate alındı. Gruplar arası farklılıklara Chi Square testi ile bakıldı. Her durumda 0.05'in altında p değeri anlamlı kabul edildi.

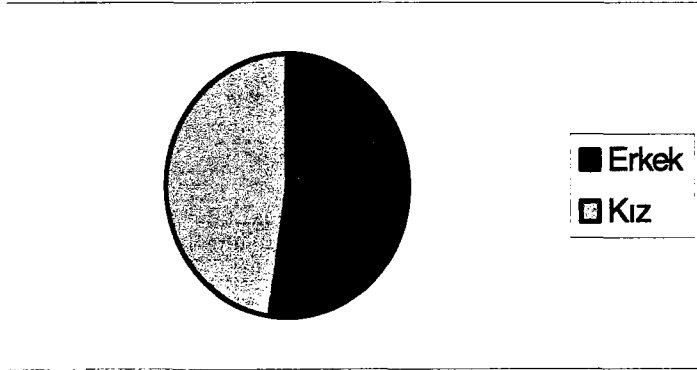
## 4.BULGULAR

1 Ocak 1971 ile 31 Ağustos 2002 arasında, hastanemize başvurmuş 165 vakanın yaşları, 0.1 – 18.5 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 7.7 yıl ( $\pm$  4.4), ortanca yaş 8 yıl idi. Hastaların yaşlara göre dağılımı Şekil 4.1'de verilmiştir. Hastaların 44'ü beş yaşın altında (%26.7), 61'i 5-10 yaş arasında (%36.3), 61'i 10 yaş ve üzerindeki (%29,1).



Şekil 4.1. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Tüm hastaların 86'sı erkek, 79'u kız olup Erkek / Kız oranı 1.1'di (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Tümör histolojisine göre hastaların dağılımı Tablo 4.1'de verilmiş olup hastaların % 41.2'si (n=68) düşük 'grade'li glial tümörlerden oluşmakta ve % 22.4'ünde (n=37) doku tanısı bulunmamaktadır.

**Tablo 4.1.** Hastaların tümör histolojisine göre dağılımı.

Tümör histolojisi	n	%
Doku tanısı yok	37	22,4
Düşük 'grade'li glial tümör	68	41,2
Yüksek 'grade'li glial tümör ve *GBM	10	6
Germ hücreli tümör	15	9,1
Kraniofarinjiom	12	7,4
**sPNET, pinealoblastom, pinealom	15	9,1
Hipofiz adenomu	3	1.8
Meningiom	1	0,6
Ependimom	1	0,6
Atipik teratoid rabdoid tümör	1	0,6
Mikst glial nöronal tümör	2	1,2
<b>Toplam</b>	<b>165</b>	<b>100</b>

\*GBM: Glioblastom multiforme, \*\*sPNET:supratentorial primitif nöroektodermal tümör.

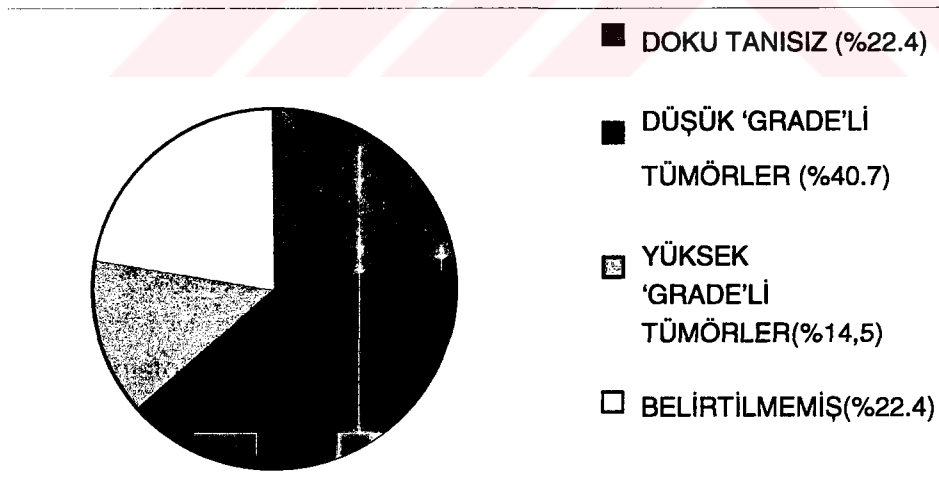
Tümörlerin genel olarak diensefalonda en fazla oranda optik sinir, kiazma ve optik traktuslardan oluşan optik yolları tuttuğu görülmektedir(n=67,

% 40.6). Tablo 4.2'de tüm tümörlerin yerleşim yerlerine göre dağılımı verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Diensefalonda yerleşim yerlerine göre tümörler.

Tümör yeri	N	%
<b>Optik sinir, optik kiazma, optik traktuslar</b>	67	40.6
<b>Hipotalamus</b>	3	1.8
<b>Sella, suprasellar bölge</b>	23	13.9
<b>Talamus</b>	22	13.3
<b>3. ventrikül</b>	29	17.6
<b>Pineal bölge</b>	15	9.2
<b>Tüm diensefalon yaygın</b>	6	3.6
<b>Toplam</b>	165	100

Tümör 'grade'lemesine göre hastaların dağılımına baktığımızda diensefalik bölgeye yerleşmiş bu tümörlerin yaklaşık % 40,6'sı histopatolojik inceleme sonucunda düşük 'grade'li glial tümörler olarak olarak tanımlanmıştır. Şekil 4.3'te hastaların patolojik 'grade'lerine göre dağılımı verilmiştir.



**Şekil 4.3.** Diensefalik tümörlerin patolojik 'grade'lerine göre dağılımı.

Tümör histopatolojik tipleri ve yerleri gruplandırıldığında düşük 'grade'li gliomaların en sık optik sinir, optik kiazma ve optik traktuslardan oluşan optik

yollarda, hipotalamus ve sella-suprasellar bölgede yerleşmiş olduğu görülmüştür(Tablo 4.3). Bu tümörlerin 37'sinde doku tanısı olmamasına rağmen % 59,5'inin optik yollarda yerleşmiş olması nedeniyle düşük grade olarak nitelendirilebileceği düşünülmüştür. Yerleşim yerlerine göre tümör histopatolojik gruplarının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur( $p<0.001$ ). (Tablo4.3)

**Tablo 4.3. Diensefalonda yerleşmiş tümörlerin histopatolojik gruplara göre dağılımı.**

	Optik yol, sella,			Pineal bölge	Diensefalon yaygın	Toplam
	Hipotalamus	Talamus	3. ventrikül			
Doku tanısı yok	22	8	3	2	2	37
Düşük 'grade'li gliom	47	7	12	1	1	68
Yüksek 'grade'li gliom	-	5	4	-	1	10
Germ hücre tümörü	7	-	2	6	-	15
Kraniofarinjomlar	11	-	1	-	-	12
*sPNET, pinealoblastom, pinealom	2	2	4	5	2	15
**Diğer	4	-	3	1	-	8
<b>Toplam</b>	<b>93</b>	<b>22</b>	<b>29</b>	<b>15</b>	<b>6</b>	<b>165</b>

$P<0.001$

\*sPNET : supratentorial primitif nöroektodermal tümör,

\*\*Diğer:ependimom 1 vaka,meninjom 1 vaka, atipik teratoid rabdoid tümör 1 vaka, mikst glial nöronal tümör 2 vaka, hipofiz adenomu 3 vaka

Doku tanısı olmayan hastalar dışarda bırakıldığında, germ hücreli tümörü olan 15 hastanın 10'unun erkek olduğu ( % 66.7), düşük 'grade'li gliomu olan 68 hastanın 40'ının kız olduğu ( % 58.8) görülmüştür. Histolojik gruplara göre cinsiyet dağılımında ise anlamlı bir fark görülmemiştir (  $p=0.47$ ). Doku tanısı olmayan 37 hastanın 23'ü erkek ( % 62.2), 14'ü ise kızdır(% 37.8). Histopatolojik gruplarda yaş gruplarına göre dağılımla birlikte cinsiyet dağılımları Tablo 4.4'te verilmiştir.

**Tablo 4.4 Histopatolojik grupların yaş ve cinsiyete göre dağılım özellikleri.**

	Düşük	Yüksek	Germ	**sPNET			Toplam
	'grade'li gliom	'grade'li gliom	Hücre tümörü	Kraniofarinjiom	Pinealoblastom Pinealom	**Diğer	
<b>Cinsiyet (n)</b>							
Kız	40	4	5	5	7	4	65
Erkek	28	6	10	7	8	4	63
<b>Yaş grupları(n)</b>							
0-4 yaş	21	1	2	4	6	2	36
5-9 yaş	24	5	7	2	7	-	45
10 yaş ve +	23	4	6	6	2	6	47
<b>Yaş(yıl)</b>							
Minimum	0.5	3.5	1.1	3	0.6	1	-
Maksimum	15	15	16	18.5	16	15	-
Ortalama± *SS	7.2±4.4	9.2±3.6	8.9±4	8.9±4.6	5.9±4.9	9.8±4.9	-
Ortanca	7	9	9	9.5	5	12	-

\*SS:standard sapma.

\*\*sPNET : supratentorial primitif nöroektodermal tümör

\*\*\*Diğer:Ependimom 1 vaka,meningiom 1 vaka, atipik teratoid rabdoid tümör 1 vaka, mikst glial nöronal tümör 2 vaka, hipofiz adenomu 3 vaka

Diensefalik glial tümörlerin histopatolojik alt tipleri pilositik , fibriller, anaplastik, glioblastom, mikst glial, mikst glial nöronal , dev hücreli (giant cell) subependimal astrositom ve ependimomdur. Bunlardan 59 vaka pilositik astrositom tanısı almıştır (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5. Diensefalik tüm gliomların yerleşim yerlerine göre dağılımı.**

	Optik yol			Diensefalon		Toplam
	sella				yaygın	
	Hipotalamus	Talamus	3. ventrikül	Pineal		
Pilositik	45	6	6	1	1	59
Fibriller	1	1	3	-	-	5
Anaplastik	-	2	4	-	1	7
Mikst	1	-	-	-	-	1
<b>Mikst glial</b>						
nöronal	1	-	-	1	-	2
Dev hücreli	-	-	3	-	-	3
Ependimom	-	-	1	-	-	1
<b>Toplam</b>	<b>48</b>	<b>8</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>77</b>

Tümör yerleşim yerlerine göre hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları Tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6. Yerleşim yerlerine göre hastaların cinsiyet ve yaş dağılımları.**

	Optik yol, Sella, Hipotalamus	Talamus	3. ventrikül	Pineal bölge	Diensefalon yaygın	Toplam
<b>Cinsiyet(n)</b>						
<b>Kız</b>	50	10	12	5	2	79
<b>Erkek</b>	43	12	17	10	4	86
<b>Yaş grupları(n)</b>						
<b>0-4 yaş</b>	29	5	6	4	-	44
<b>5-9 yaş</b>	33	8	7	8	4	60
<b>10yaş ve +</b>	31	9	16	3	2	61
<b>Yaş (yıl)</b>						
<b>Minimum</b>	0.1	2.5	0.6	1.1	5	-
<b>Maximum</b>	18.5	16	15	15	16	-
<b>Ortalama±*SS</b>	7.35±4.5	8.25±4.1	8.7±4.6	7.3±3.7	9.3±4.1	-
<b>Ortanca</b>	7	8.5	10	8	9.25	-

\*SS:standard sapma

Toplam 165 hastalarda, ilk başvuruda belirti ve bulgular sıklık sırasına göre kafa içi basınç artışı bulguları% 52.2 (n=86), görme problemleri % 32.7 (n=54), motor ve duyu kaybı % 17.5 (n=29), havale geçirme % 15.8(n=26); obesite, hirsutizm, diabetes insipidus gibi endokrinolojik sorunlar % 13.9 ( n=23 ); büyüme geriliği, kilo alamama, huzursuzluk gibi 'diensefalik sendrom' bulguları % 6.7( n=11 ) ve konuşamama, dengesizlik, algılama bozuklukları, nistagmus gibi diğer bulgular %7.2(n=12) olarak saptanmıştır. Diensefalik sendrom bulguları olan kilo alamama, büyümememe gibi yakınmalar daha fazla doku tanısı olmayan tümörler ve düşük 'grade'li astrositomlarda görülmüştür( n=8 ).

Tümör yerleşim yerlerine göre hastaların belirti ve bulgularına baktığımızda; optik yol ve hipotalamik yerleşimli tümörü olan vakalarda, görme ile ilgili bulgular ( n=47, % 50.5 ), KİBAS belirtileri ( n=31, % 33.3), endokrinolojik sorunlar ( n=20, % 21.5); pineal yerleşimli tümörlerde, KİBAS



belirtileri ( n=11,% 73.6); yine 3. ventrikül tümörlerinde KİBAS belirtileri ( n=25,% 86.2) en sık olarak izlenmiştir. Bazı hastalar birden fazla belirtiyile başvurmuş olup yerleşim yeri ve histopatolojik gruplara göre belirtilerin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( p=0.01 ).

NF tip 1 tanısı konulan 29 hastanın 18'i erkekti. Bu hasta grubunda yaş dağılımı 0.1 ile 15 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş  $7.8 \pm 3.5$  yıldır (ortanca 8 yıl). Doku tanısı olmayan 37 hastanın 16'sında ( % 43.2 ) ve düşük 'grade'li gliomu olan 68 hastanın da 13'ünde NF tip 1 olduğu görüldü (%19.1). Diğer tümör histopatolojik gruplarında NF tip 1'li vaka mevcut değildi. NF tip 1'li 29 hastanın 26'sında optik yolları ilgilendiren tümörler, 2'sinde talamik tümörler, 1 tanesinde de yaygın diensefalik tümör mevcuttu ve bu dağılım NF tip 1'i olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlıydı ( p=0.02 ).

NF tip 1 olan 29 vakanın 3'ünde spontan regresyon radyolojik olarak görülmüştür.

Tümör yerleşim yerlerine göre uygulanan tanı yöntemleri Tablo 4.7'de görülmektedir.

**Tablo 4.7. Tümör Yerleşim yerlerine göre tanı yöntemleri.**

	Tanı metodu				Toplam
	Sadece Radyolojik	Radyolojik + Cerrahi Patolojik	Radyolojik + Cerrahi Tümör belirleyici Patolojik	Radyolojik + Tümör belirleyici	
Optik yol, sella, hipotalamus	23	70	-	-	93
Talamus	8	14	-	-	22
3. ventrikül	3	26	-	-	29
Pineal bölge	1	10	3	1	15
Diensefalon yaygın	2	4	-	-	6
<b>Toplam</b>	<b>37</b>	<b>124</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>165</b>

Sadece radyolojik yöntemlerle tanı konmuş 37 vakada tümörler 23'ü optik bölge ve hipotalamus gibi cerrahi mortalite ve morbiditenin yüksek olduğu grupta izlenmiştir. Tümör belirleyicilerinin germ hücreli tümörlerden yalnızca 3 tanesinde yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. 1 vaka pineal

bölge yerleşimli olup radyoloji ve tümör marker ile germ hücreli tümör tanısı almıştır( % 25 ).(Tablo 4.8).

**Tablo 4.8. Histopatolojik gruplara göre tanı yöntemleri.**

	Tanı metodu				Toplam
	Sadece Radyolojik	Radyolojik + Cerrahi + Patolojik	Radyolojik + Cerrahi + Tümör belirleyici + Patolojik	Radyolojik + Tümör belirleyici	
Doku tanısı yok	36	-	-	1	37
Düşük 'grade'li gliom	-	68	-	-	68
Yüksek 'grade'li gliom	-	10	-	-	10
Germ hücre tümörü	-	12	3	-	15
Kraniofarinjiom	-	12	-	-	12
Pinealoblastom, *sPNET, pinealom	-	15	-	-	15
**Diğer	-	8	-	-	8
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>125</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>165</b>

. \*sPNET : supratentorial primitif nöroektodermal tümör

\*\*Diğer: Ependimom 1 vaka, meningiom 1 vaka, atipik teratoid rabdoid tümör 1 vaka, mikst glial nöronal tümör 2 vaka, hipofiz adenomu 3 vaka

Toplam 165 hastanın 48'ine ( % 29.1 ) kemoterapi uygulanmış olup 87'sine ( % 52.4 ) radyoterapi verilmiştir. Histopatolojik gruplara göre radyoterapi ve kemoterapi uygulamaları Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Düşük 'grade'li gliomların ancak % 23.6'sına kemoterapi verildiği, bu grubun tedavisinde daha çok radyoterapinin tercih edildiği görülmektedir( %54.4). Doku tanısı olmayan grubun da radyolojik ve klinik özellikleri dikkate alınarak % 16.2'sine ( 6/37 ) kemoterapi, % 35.1'ine de( 13/37 ) radyoterapi verilmiştir.

**Tablo 4.9. Tüm hastaların histopatolojik grup ve tedavi yöntemlerine göre dağılımı.**

	Kemoterapi			Radyoterapi		
	Verildi	Verilmedi	Toplam	Verildi	Verilmedi	Toplam
Doku tanısı yok	6	31	37	13	24	37
Düşük 'grade'li gliom	16	52	68	37	31	68
Yüksek 'grade'li gliom	6	4	10	10	-	10
Germ hücre tümörü	9	6	15	9	6	15
Kraniofarinjiom	-	12	12	4	8	12
Pinealoblastom, *sPNET, Pinealom	9	6	15	8	7	15
**Diğer	2	6	8	6	2	8
<b>Toplam</b>	<b>48</b>	<b>117</b>	<b>165</b>	<b>87</b>	<b>78</b>	<b>165</b>

\*sPNET : supratentorial primitif nöroektodermal tümör

\*\*Diğer: Ependimom 1 vaka, meningiom 1 vaka, atipik teratoid rabdoid tümör 1 vaka, mikst glial nöronal tümör 2 vaka, hipofiz adenomu 3 vaka

Tümör yerleşim yeri gruplarına göre uygulanan tedavi yöntemleri Tablo 4.10'da verilmiştir. Radyoterapi için hem histopatolojik hem de yerleşim yerine göre dağılım istatistiksel olarak anlamlıdır. Kemoterapide ise yerleşim yeri gruplarına göre anlamlı bir fark izlenmese de optik yollar, hipotalamus ve sella bölgesi tümörlerinde daha az oranda kemoterapi uygulandığı görülmüştür.

**Tablo 4.10.** Tüm hastaların yerleşim yeri ve tedavi yöntemine göre dağılımı.

	Kemoterapi			Radyoterapi		
	Verildi	Verilmedi	Toplam	Verildi	Verilmedi	Toplam
Optik yol, sella, hipotalamus	19	74	93	42	51	93
Talamus	8	14	22	14	8	22
3. ventrikül	11	18	29	15	14	29
Pineal bölge	7	8	15	10	5	15
Diensefalon yaygın	3	3	6	6	-	6
<b>Toplam</b>	<b>48</b>	<b>117</b>	<b>165</b>	<b>87</b>	<b>78</b>	<b>165</b>

Histopatolojik gruplara göre uygulanan kemoterapi protokolleri düşük 'grade'li gliomlarda genellikle MOPP ( nitrogen mustard, vincristin, prokarbazin, ve prednizolon ) ( n=10 ); PNET grubu tümörlere sisplatin ve etoposid ( n=5 ); germ hücre tümörlerine de BEP protokolü (bleomisin, etoposid ve sisplatin) ağırlıklı olarak uygulanmıştır( n=9 ).

Tümör yerleşim yeri gruplarına göre ise optik yollar ve hipotalamik bölge tümörleri ağırlıklı olarak MOPP ile tedavi edilirken, 3. ventrikül ile talamik tümörlerde genellikle sisplatin etoposid kullanılmış olup BEP protokolü pineal bölge ve optik-hipotalamik bölge tümörlerine eşit oranlarda kullanılmıştır.

Tümör histolojik tiplerine ve yerleşim yerlerine göre; öncesinde cerrahi uygulanan ya da uygulanmayan tüm hastalara, adjuvan ya da birincil tedavi yaklaşımı olarak hem radyoterapi hem de kemoterapinin birlikte ya da ayrı uygulanmasına göre hasta dağılımları Tablo 4.11 ve 4.12'de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** Tüm hastaların histolojik gruba ve radyoterapi-kemoterapi birlikteliğine göre dağılımı.

	Kemoterapi ve radyoterapi birlikteliği				Toplam
	Hiçbiri	Sadece kemoterapi	Sadece radyoterapi	Radyoterapi ve kemoterapi	
Doku tanısı yok	23	1	8	5	37
Düşük 'grade'li gliom	26	5	26	11	68
Yüksek 'grade'li gliom	-	-	4	6	10
Germ hücre tümörü	5	1	1	8	15
Kraniofarinjom	8	-	4	-	12
Pinealoblastom, *sPNET, pinealom	-	6	6	3	15
**Diğer	1	1	5	1	8
<b>Toplam</b>	<b>63</b>	<b>14</b>	<b>54</b>	<b>34</b>	<b>165</b>

\*sPNET : supratentorial primitif nöroektodermal tümör

\*\*Diğer: Ependimom 1 vaka, meningiom 1 vaka, atipik teratoid rabdoid tümör 1 vaka, mikst glial nöronal tümör 2 vaka, hipofiz adenomu 3 vaka

Bu grupta toplam 68 düşük 'grade'li gliom vakasının 26'sına sadece radyoterapi uygulandığı görülmüştür(%38.2). Yerleşim yerine göre ise toplam 93 hastanın 30'una sadece radyoterapi verilmiştir(%32.3).

**Tablo 4.12.** Tüm hastaların yerleşim yeri ve kemoterapi-radyoterapi birlikteliğine göre dağılımı.

	Kemoterapi ve radyoterapi birlikteliği				Toplam
	Hiçbiri	Sadece kemoterapi	Sadece radyoterapi	Kemoterapi ve radyoterapi birlikte	
Optik yol, sella, hipotalamus	44	7	30	12	93
Talamus	8	-	6	8	22
3. ventrikül	10	4	8	7	29
Pineal bölge	2	3	6	4	15
Diensefalon yaygın	-	-	3	3	6
<b>Toplam</b>	<b>64</b>	<b>14</b>	<b>53</b>	<b>34</b>	<b>165</b>

Kemoterapi ve radyoterapinin ayrı ayrı ve birlikte uygulanışının yaş gruplarına göre dağılımına bakılınca sadece radyoterapi verilen grupta 5 yaşın altında 10 vaka olduğu, en küçük radyoterapi verilme yaşının 0.8 yıl olup toplam 53 vakanın 43'ünün 5 yaş ve üzerinde radyoterapi aldığı görülmüştür (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13. Tüm hastaların yaşlara ve kemoterapi-radyoterapi birlikteliğine göre dağılımı.**

	Kemoterapi ve radyoterapi				Toplam
	Hiçbiri	Sadece kemoterapi	Sadece radyoterapi	Kemoterapi ve radyoterapi birlikte	
<b>Yaş grubu (n)</b>					
0-4 yaş	21	9	10	4	44
5-9 yaş	21	4	22	13	60
10 ve üstü	22	1	21	17	61
<b>Toplam</b>	<b>64</b>	<b>14</b>	<b>53</b>	<b>34</b>	<b>165</b>
<b>Yaş (yıl)</b>					
Minimum	0.1	0.6	0.8	2	-
Maksimum	18.5	12	16	16	-
Ortalama±SS	7.3±0.6	3.4±3.6	8.2±3.9	9.6±4	-
Ortanca	7	1.3	9	9.8	-

\*SS: standard sapma.

Cerrahi uygulanan hastaların 95 tanesine ( % 73.6 ) gros total ve subtotal rezeksiyon yapılmış olup vakaların 2'sine sadece biyopsi yapılmıştır ( % 24.8 ). Histolojik grup ve yerleşim yerlerine göre cerrahi rezeksiyon derecelerine bakıldığında optik yol ve hipotalamik lezyonların 49'una gros total ve subtotal rezeksiyon yapıldığı görülmüştür( % 52.7 ) (Tablo 4.14). Pineal bölge ve 3.ventrikül tümörlerinde bu oranlar sırasıyla % 72.4 ve % 66'dır.

**Tablo 4.14. Yerleşim yerlerine göre cerrahi rezeksiyon dereceleri.**

	Cerrahi rezeksiyon derecesi					Toplam
	Cerrahi yok	Gros total	Subtotal	Biyopsi	Bilinmeyen	
Optik yol, sella, hipotalamus	22	14	35	21	1	93
Talamus	8	4	8	2	-	22
3. ventrikül	2	10	11	5	1	29
Pineal bölge	2	4	6	3	-	15
Diensefalon yaygın	2	2	1	1	-	6
<b>Toplam</b>	<b>36</b>	<b>34</b>	<b>61</b>	<b>32</b>	<b>2</b>	<b>165</b>

Histopatolojik gruplardan en fazla total ve subtotal rezeksiyon hasta sayıları ile orantılı olarak bakıldığında yüksek 'grade'li gliyal tümörler ile kraniofarinjiomlara uygulanmıştır(Tablo 4.15).

**Tablo 4.15. Histolojik gruplara göre cerrahi rezeksiyon dereceleri.**

	Cerrahi rezeksiyon derecesi					Toplam
	Cerrahi yok	Gros total	Subtotal	Biyopsi	Bilinmeyen	
Doku tanısı yok	35	-	-	*1	**1	37
Düşük 'grade'li gliom	-	12	33	23	-	68
Yüksek 'grade'li gliom	-	5	4	1	-	10
Germ hücre tümörü	-	6	4	5	-	15
Kraniofarinjiom	-	1	11	-	-	12
Pinealoblastom,	-	-	-	-	-	-
***sPNET, pinealom	-	5	7	3	-	15
****Diğer	-	5	2	-	1	8
<b>Toplam</b>	<b>35</b>	<b>34</b>	<b>61</b>	<b>33</b>	<b>2</b>	<b>165</b>

\*,\*\* : doku tanısı olmayan grupta iki vakanın birinde cerrahi derecesi ile ilgili dosyasında yeterli kayıt

bulunamamıştır ve diğerinde ise yapılan biyopsi tanısız olmuştur.

\*\*\*sPNET : supratentorial primitif nöroektodermal tümör

\*\*\*\*Diğer: Ependimom 1 vaka, meningiom 1 vaka, atipik teratoid rabdoid tümör 1 vaka, mikst glial nöronal tümör 2

vaka, hipofiz adenomu 3 vaka

Toplam 165 hastadan 45'inde rekürrens görülmüş olup bunların 33'ü primer tümör yerindeydi (Tablo 4.16). Histopatolojik dağılıma göre rekürrens görülen toplam 45 vakanın 17'si düşük 'grade'li glial tümör grubunda olup bunların da 14'ü primer bölgede rekürrens göstermiştir. Bunlardan iki vaka kranium dışı ve intrakranial rekürrens göstermiştir. Histopatolojik gruplara göre rekürrens dağılımı Tablo 4.17'de özetlenmiştir. Primer tümör yerleşim yerine göre rekürrens yerlerinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı olup, histolojik tipe göre dağılım ise anlamlı değildir. ( $p < 0.001$  ve  $p = 0.08$ )

**Tablo 4.16. Primer tümör yeri grubuna göre rekürrens dağılımı.**

	Rekürrens yeri					Toplam
	Rekürrens yok	Primer Tümör yeri	Intrakranial primer dışı	Ekstrakranial	Intrakranial, ekstrakranial	
Optik yol, sella, hipotalamus	70	18	2	-	3	93
Talamus	14	6	-	2	-	22
3. ventrikül	25	4	-	-	-	29
Pineal bölge	10	3	-	1	1	15
Diensefalon yaygın	1	2	-	-	3	6
<b>Toplam</b>	<b>120</b>	<b>33</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>165</b>

Spinal ekilim metastazları toplam 165 hastanın 14'ünde saptanmış olup bunlardan 2'si doku tanısı olmayan grupta, 3'ü düşük 'grade'li glial

tümörlerde, 2'si yüksek 'grade'li glial tümörlerde, 2'si germ hücreli tümörlerde; 4'ü pinealoblastom, pinealom ve sPNET grubunda ve 1 tanesi de diğer grubundaydı. Yerleşim yerlerine göre bu 14 vakadaki tümörlerin 2'si optik yol-hipotalamik-sellar bölge, 2'si talamus, 2'si 3. ventrikül, 4'ü pineal bölge ve 4'ü de yaygın diensafalik yerleşimliydi.

**Tablo 4.17.Histolojik gruplara göre rekürrens yerleri dağılımı.**

	Rekürrens yeri					Toplam
	Rekürrens yok	Primer Tümör yerinde	İntrakranial primer dışı	Ekstrakranial	İntrakranial ekstrakranial	
Doku tanısı yok	33	2	1	-	1	37
Düşük 'grade'li gliom	51	14	1	-	2	68
Yüksek 'grade'li gliom	6	3	-	1	-	10
Germ hücre tümörü	10	3	-	1	1	15
Kraniofarinjiom	8	4	-	-	-	12
Pinealoblastom						
*sPNET, pinealom	8	3	-	1	3	15
**Diğer	4	4	-	-	-	8
<b>Toplam</b>	<b>120</b>	<b>33</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>165</b>

\*sPNET : supratentorial primitif nöroektodermal tümör

\*\*Diğer: Ependimom 1 vaka, meningiom 1 vaka, atipik teratoid rabdoid tümör 1 vaka, mikst glial nöronal tümör 2 vaka, hipofiz adenomu 3 vaka

Tüm hastaların 25'i ( % 15.2 ) eksitus olmuş olup 11 ( % 6.7 ) hasta hastaliksız, 44 ( % 26.7 ) hasta hastalıklı izlemde olup diğer hastalar hastalıklı ya da hastaliksız olarak izlemde çıkmıştır.

Halen hastalıklı izlemde olan 44 vakanın 29'u optik yollar-hipotalamik bölge yerleşimli tümörü olan hastalar olup hastalıklı terk eden 69 hastanın da 41'i bu grupta yer almaktadır. Hastalıklı eksitus olan 25 vakanın 12 si optik-hipotalamik ve talamik yerleşimli bölge tümörlerinden olmuştur.

Histopatolojik gruplara göre ise hastalıklı izlemde olan vakaların 22'si düşük 'grade'li glial tümör ve 15'i doku tanısı olmayan gruptan olup hastalıklı terkeden grubun 32'si düşük 'grade'li glial tümörü olanlar ve 16'sı da doku tanısı olmayan gruptandır. Hastalıklı eksitus olan 25 hastada doku tanısı olmayan 6 hasta, düşük 'grade'li glial tümörlü 1 vaka, yüksek 'grade'li glial tümörü olan 4 vaka, germ hücreli tümörü olan 4 vaka, kraniofarinjiomlu 1



vaka, pinealoblastom, pinealom ve sPNET grubundan 7 vaka, diğerlerinden ise 2 vaka mevcuttu.

Toplam 165 vakanın 142'si yaşam analizlerine alınmıştır. Dış merkezde tanı ve tedavi alan hastalar ile 2002 yılı başından itibaren başvurmuş olan 21 vaka yaşam analizi dışında bırakılmıştır. Diensefalik yerleşimli tüm histopatolojik subgruplardan olan ve doku tanısı olmayan 142 vakanın 10 yıllık genel yaşam hızı % 76.8 olup 10 yıllık hastaliksız yaşam hızı ise % 42.2'ydi (Şekil 4.4 ve 4.5). Cinsiyete göre 10 yıllık genel yaşam hızları kızlarda % 81.7, erkeklerde % 73.4 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. On yıllık hastaliksız yaşam hızları kızlarda % 36.7 ve erkeklerde % 41.8 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yüzkırkiki hastanın yaş gruplarına göre 10 yıllık genel yaşam hızları 0-4 yaş, 5-9 yaş, ve 10 yaş ve üstü gruplarda sırasıyla % 82.3, % 70.4 ve % 81.2 bulunmuştur. 10 yıllık hastaliksız yaşam hızları ise sırasıyla % 41.4, % 41 ve % 47.5 olarak bulunmuştur. Yaş grupları arasında genel ve hastaliksız yaşam hızları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

NF tip 1 tanısı olan ve olmayan hastalarda 10 yıllık genel yaşam hızları sırasıyla % 100 ve % 71.4 olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (  $p=0.01$  ). Hastaliksız yaşam hızları ise NF tip 1 tanısı olan ve olmayan hastalarda sırasıyla % 59.5 ve % 37.3 olup fark istatistiksel olarak yine anlamlı bulunmuştur(  $p=0.019$  ).

Doku tanısı olmayan hastalar dışarıda bırakıldığında histopatolojik tanılara göre 115 vakada genel yaşam hızları Şekil 4.6'da verilmiştir. Düşük 'grade'li gliyal tümörlerde 10 yıllık genel yaşam hızı % 98 olarak görülmüştür.

Histopatolojik tanılara göre 115 hastada hastaliksız yaşam hızları Şekil 4.7'de verilmiştir. Düşük 'grade'li gliyal tümörler için 10 yıllık hastaliksız yaşam hızı % 52.8 olup diğer histopatolojik gruplarla istatistiksel fark anlamlıdır.

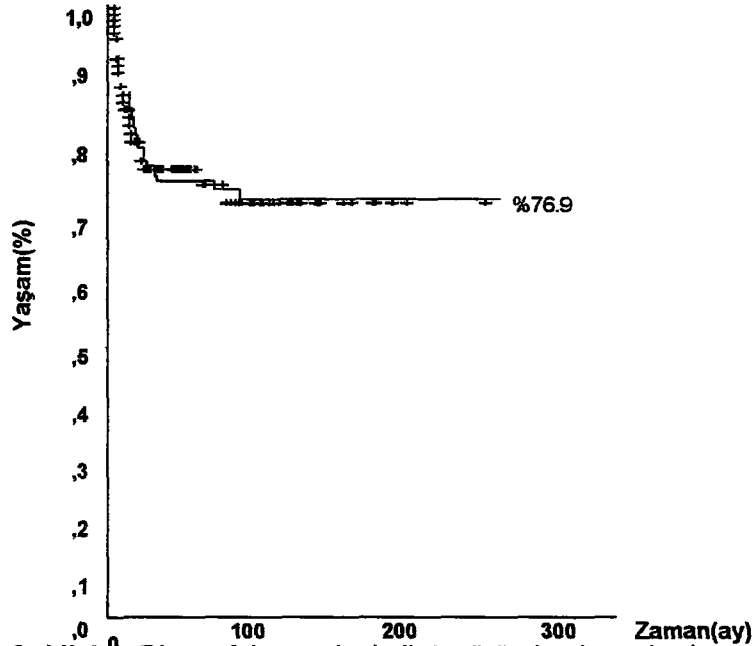
Doku tanısı olmayan hasta grubunda ise 10 yıllık genel yaşam hızı % 85.3 olup, hastaliksız yaşam hızı ise % 62.6 bulunmuştur.

Histopatolojik tanılarına göre gruplanmış hastalarda NF tip 1 tanısı olup olmamasına göre; doku tanısı olmayan, NF tip 1'li grupta (n=16) 10 yıllık genel yaşam hızı % 100, 10 yıllık hastaliksız yaşam hızı ise % 68.6'dır.

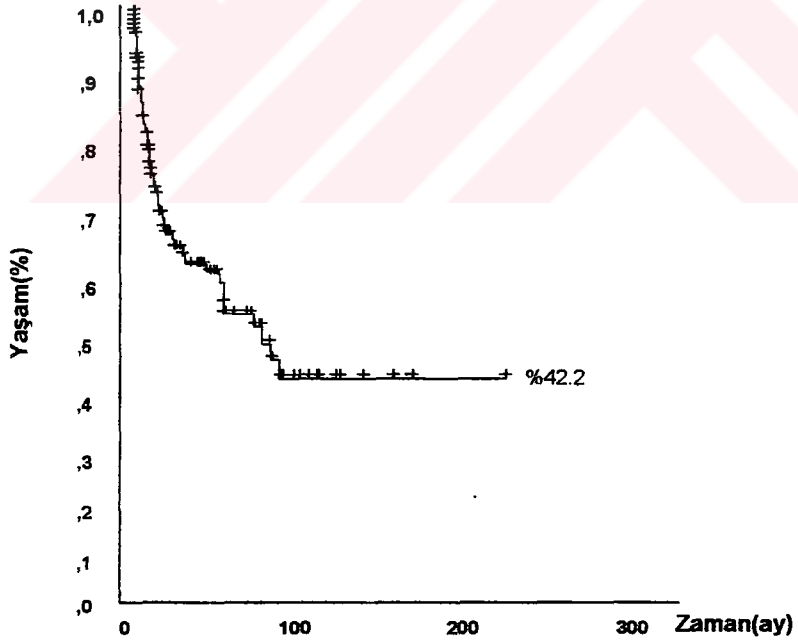
Düşük 'grade'li glial tümörlerde NF tip 1 varlığında tüm hastaların yaşadığı izlenmiştir. Tümör yerleşim yeri gruplarında NF tip 1 tanısı varlığına göre 10 yıllık genel yaşam hızı optik yollar, hipotalamus, sella bölgesi tümörlerinde % 100 olup NF tip 1 tanısı olmayan vakalarda % 89.7 saptanmıştır. 10 yıllık hastalısız yaşam hızı ise optik yollarda yerleşik ve NF tip 1 tanısı olan vakalarda % 64.7 olup NF tip 1 tanısı olmayan grupta 10 yıllık hastalısız yaşam hızı % 62.3 bulunmuştur.

Hastaların tümör yerleşim yeri gruplarına göre genel yaşam ve hastalısız yaşam hızları Şekil 4.8 ve 4.9'da verilmiştir. Optik yollar, hipotalamus ve sella bölgesi tümörü olan hastaların 10 yıllık genel yaşam hızı % 92.7, 10 yıllık hastalısız yaşam hızı ise % 55.5'tir.

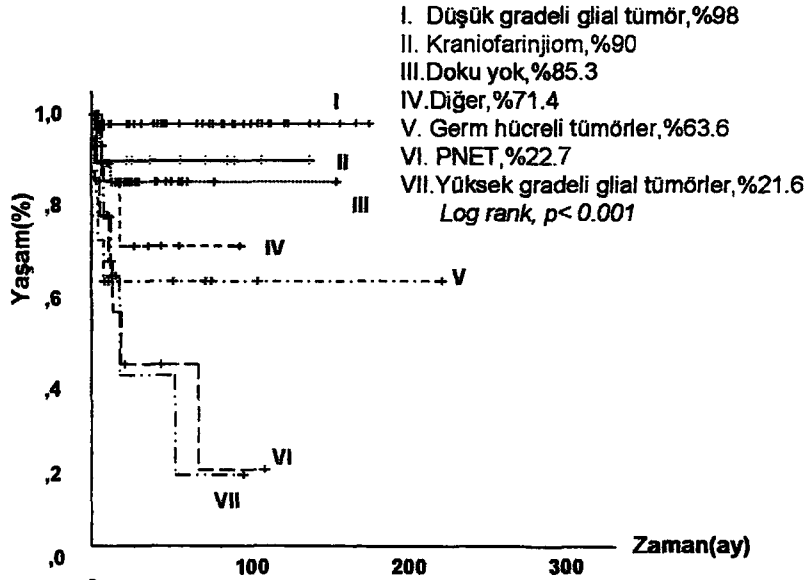




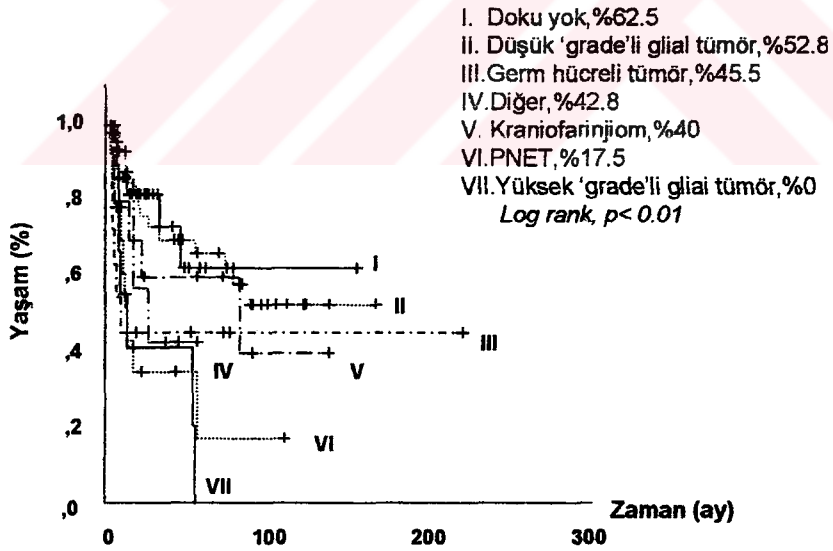
Şekil 4.4. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda genel yaşam.



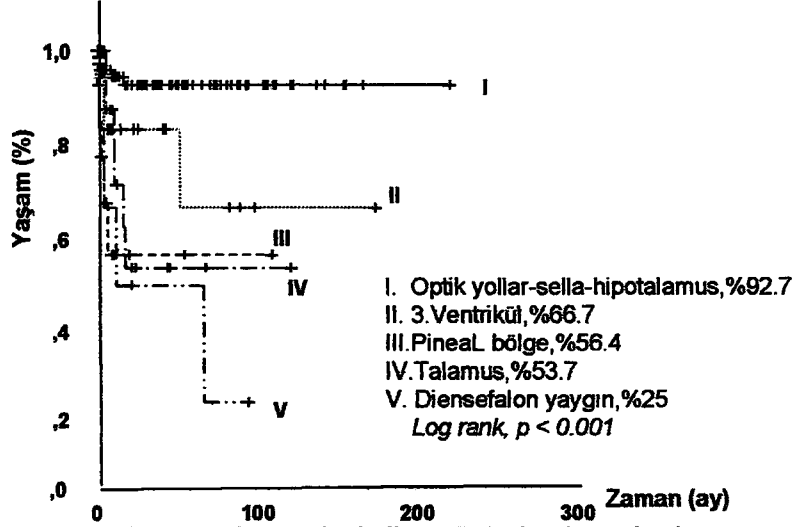
Şekil 4.5. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda hastaliksız yaşam.



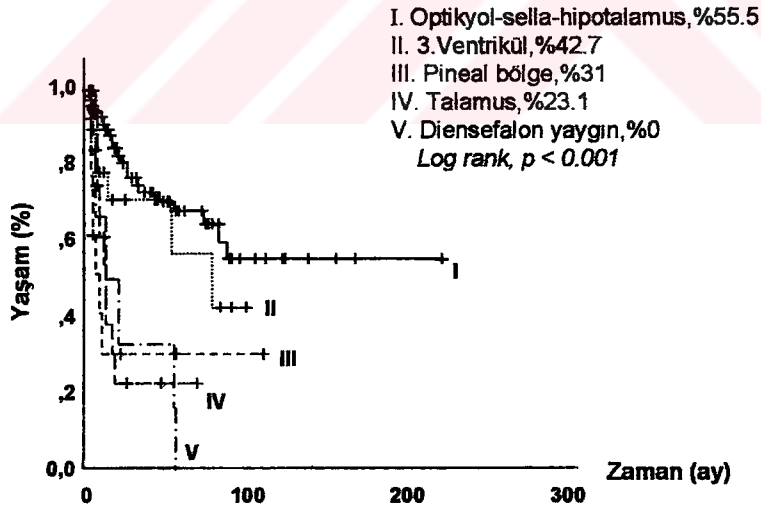
Şekil 4.6. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda histolojik gruplarda genel yaşam hızları.



Şekil 4.7. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda histolojik gruplarda hastaliksız yaşam hızları.



Şekil 4.8. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda tümör yerleşim yerlerine göre genel yaşam hızları.



Şekil 4.9. Diensefalon yerleşimli tümörü olan hastalarda tümör yerleşim yerlerine göre hastaliksız yaşam hızları.

## 5.TARTIŞMA

Diensefalon beyinde özel bir bölge olup bu bölge tümörlerine yaklaşım önem arz etmektedir. Genel olarak cerrahi morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu SSS tümörlerinin bu bölgeye has demografik, histopatolojik özellikleri, bölge içinde yerleşim yerleri, klinik izlem ve tedavi yöntemleri ile yaşam hızlarıyla ilgili bulgular bu bölümde yorumlanmaya çalışılacaktır.

### Demografik özellikler:

Bazı histopatolojik tipte tümörler beyinde diğer bölgelerde bulunabildiği gibi diensefalonda da yerleşim göstermektedir. Bu nedenle aynı histopatolojik tip tümör için yaş ve cinsiyet gibi bazı demografik özelliklerin yerleşim yerine göre değişmeyeceği düşünülebilir.

ABD'de tüm çocuklarda SSS tümörleri ilk 10 yaşta yüksek oranda görülür(6). Kanada Manitoba'dan yapılmış bir epidemiyolojik araştırma da da ilk 10 yaşta SSS tümörlerinin bir zirve yaptığı belirtilmiştir(114). Bizim bölümümüzden 1995 yılında yapılmış 318 SSS tümörlü çocuğun incelendiği çalışmada da hastaların en fazla tanıyı 4-8 yaş arasında aldığı saptanmıştır(115).

Diensefalonda yerleşmiş düşük 'grade'li gliomlar için Flickinger ve ark.'nın 36 vakalık çalışmasında yaş dağılımı 8 ay ile 17.7 yıl arasında rapor edilmiştir(101). Tihan ve ark.'ı ise 5 yaş altı grupta diensefalik gliomların daha fazla görüldüğünü belirtmiştir(116). Hoffman ve ark. tarafından yapılan 88 orta hat glial tümörler serisinde vakaların 2 ay ile 18 yaş arasında olduğu rapor edilmiştir(117).

Supratentorial yüksek 'grade'li glial tümörlerde ortalama görülme yaşı bazı çalışmalarda 9-10 yaş olarak belirtilmiştir(88,118).

Germ hücreli tümörlerin 10-14 yaş arasında sık görüldüğü bazı yayınlarda bildirilmiştir(66,67).

PNET grubu tümörlerin de ortalama birkaç ay ile ilk bir iki yaş arasında sık görüldüğü belirtilmektedir.(43,46-48)

Kraniofarinjiomlar en sık 8-10 yaş arasında rapor edilmiştir(85,86).

Bizim çalışmamızda tüm SSS tümörleri için ortalama yaş  $7.7 \pm 4$  yıldır. Düşük 'grade'li gliomlar için yaş ortalaması  $7.2 \pm 4.4$  yıl, yüksek 'grade'li gliomlar için  $9.2 \pm 3.6$  yıl, germ hücreli tümörler için  $8.9 \pm 4$  yıl, PNET grubu tümörler için  $5.9 \pm 4.9$  yıl ve kraniofarinjiomlar için  $8.9 \pm 4.6$  yıl bulunmuştur.

Tüm SSS tümörleri düşük 'grade'li glial, yüksek 'grade'li glial tümörler ve kraniofarinjioma için yaş bulgularımız literatürle paraleldir. Germ hücreli tümör grubunda hastalarımızın ortalama yaşının biraz düşük olduğu, PNET grubunda ise literatüre göre yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Her iki grupta da az sayıda hasta mevcut olup farkın bundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Medulloblastom ve ependimom dışında diğer SSS tümörleri kız ve erkeklerde yaklaşık eşit oranda görülmektedir(6). Bölümümüzde yapılan 1995 yılında tüm SSS tümörlerini ilgilendiren çalışmada Erkek:Kız oranı 1.4 olarak belirtilmiştir(115).

Düşük 'grade'li glial tümörler için literatürde verilen oranlar değişkenlik göstermektedir. Serebellar ve diğer supratentorial düşük 'grade'li glial tümörler genellikle erkeklerde daha sık(96), optik yolların gliomları ise erkeklerde ve kızlarda eşit olarak belirtilmiştir(7). Ancak Flickinger ve ark.'nın çalışmasında kızların hasta grubunun %72'sini oluşturduğu belirtilmiştir(101). Tihan ve ark.'nın serisinde ise erkek hastalar daha fazla görülmüştür(116). Hoffman ve ark.'nın 88 hastalık serisinde erkek ve kız oranı yaklaşık 1.3'e tekabül etmektedir(117).

Yüksek 'grade'li glial tümörlerde kız ve erkek oranları yaklaşık eşit olarak belirtilmektedir(88,119).

Germ hücreli tümörlerin ise adolesan yaş grubunda erkeklerde fazla görüldüğü rapor edilmiştir(66,67).

PNET grubunun erkeklerde daha sık olup, pinealoblastomda ise cinsiyet dağılımının eşit olduğu bildirilmiştir(41-45,118).

Kraniofarinjiomlarda kız ve erkeklerde görülme sıklığı eşit olarak verilmiştir(82,85).

Bizim yaptığımız çalışmada tüm diensefalik tümörler için Erkek:Kız oranı 1.1'dir.



Düşük 'grade'li glial tümörler kızlarda daha fazla görülmüştür ( Erkek : Kız = 0.7).

Yüksek 'grade'li glial tümörlerde 10 hastadan 6'sı erkek olarak saptanmıştır.

Germ hücreli tümör grubunda 15 hastanın 10'u erkek olup literatürle benzerlik görülmüştür.

PNET, pinealoblastom grubunda cinsiyet dağılımı yaklaşık olarak eşittir ve literatürle paraleldir ( Erkek : Kız = 1.1 ).

Kraniofarinjom grubunda ise Erkek : Kız oranı 1.4 olarak bulunmuştur.

Ependimom ve medulloblastom dışında SSS tümörlerinin eşit oranda görüldüğü düşünülürse diensefalik tümörlerin tümünde bu eşitlik görülmüştür. Hasta serimizde optik yol glial tümörlerinin kızlarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Bu konuda literatürde görüş birliği yoktur. Diğer histopatolojik alt gruplarda cinsiyet dağılımı literatürle yaklaşık olarak paraleldir. Kraniofarinjomlarda biraz daha fazla erkek hakimiyeti var gibi görünmekle beraber hasta sayımızın da düşük olduğu göz önüne alınmıştır.

### **Tümörlerin histopatolojik tipi ve diensefalonda yerleşim yeri:**

Philadelphia çocuk hastanesinde görülen toplam 227 gliom vakasının 54'ünün ( % 23.8 ) düşük 'grade'li, diensefalik yerleşimli glial tümör olduğu belirtilmiştir(104). Tüm SSS tümörleri içinde ise diensefalik bölge optik yol gliomlarının % 5 oranında görüldüğü rapor edilmiştir(94). Piloitik Astrositom grubunun beyinde serebellumdan sonra sık yerleştiği yerlerden birinin optik yollar olduğu literatürde belirtmektedir (7,96,117,120,121). Son yıllarda bu bölgede ayrı bir patolojik antite olarak pilomiksoid astrositomların tanımlandığı ve prognozun klasik pilositik astrositoma göre daha kötü seyrettiğini belirtilen bir çalışma da mevcuttur(116).

Yüksek 'grade'li glial tümörler genel olarak tüm SSS tümörleri içinde % 7-11 oranında izlenmektedir(7).

Tüm SSS tümörleri içinde germ hücreli tümörler, pineal bölgede yaklaşık 0.4-2 oranında görüldüğü belirtilmiştir(73). Diğer yandan pineal bölge yerleşimli tümörlerin de yaklaşık % 40- 60'ı germ hücreli tümörler

tarafından oluşturulmaktadır(66-67). SSS germ hücreli tümörlerinin yaklaşık 2/3'ünün de pineal bölgede bulunduğu rapor edilmiştir(67).

PNET grubu tümörler olan pinealblastomlar, tüm pineal bölge tümörleri içinde %17 oranında, sPNET grubu vakalarda tüm SSS tümörleri içinde %2.5-6 oranında bildirilmiştir(7,41,45).

Kraniofarinjiomlar ise tüm SSS tümörlerinde yaklaşık % 6 - 9 arasında görülmekte olduğu rapor edilmiştir(82).

Çalışmamızda bu bölgede yerleşmiş tümörlerin % 41.2 sinin düşük 'grade'li glial tümörlerden oluştuğu görülmüştür. Doku tanısı olmayan 37 hastanın tümörünün ( % 22.4), yerleşim yeri dağılımına göre yaklaşık % 60'ının optik yollar, sellar bölge ve hipotalamusta yerleştiği görülmüştür. Bu durumda, bu grupta en olası histopatolojik tanıları düşük 'grade'li glial tümörler ile germ hücreli tümörlerdir. Doku tanısı olmayan hastalara, radyolojik olarak; düşük 'grade'li glial tümör, pilositik astrostom ve optik glioma ön tanısı konarak tedavi verildiği görülmüştür. Bu hastalar da dikkate alındığında diensefalik tümörlerin yaklaşık %65'i düşük 'grade'li, optik yol, suprasellar bölge ve hipotalamus gliomlarından oluşmaktadır.

Diensefalik gliomların alt glial tiplerine bakıldığında toplam 77 vakanın 59'unun pilositik olduğu görülmüştür. Pilomiksoid histolojik patern tanımlanmamıştır.

Diensefalonda toplam 165 vakanın 10 tanesinin yüksek 'grade'li glial tümör olup ( % 6 ), ağırlıklı olarak 3. ventrikül ve talamusta yerleşmiş olduğu görülmüştür.

Tümör yerleşim bölgelerine göre dağılımda 15 germ hücreli tümör vakasınının 165 tane diensefalik tümör vakasının içinde %9.1 oranında olduğu görülmüştür. Bunlardan 6'sı pineal bölgede ( % 40 ), 7 si'de suprasellar bölgede yerleşmiştir ( % 46 ).

sPNET ve pinealblastom grubu 15 vakanın 165 diensefalon tümörünün içinde %9.1 oranında görüldüğü izlenmiştir. Bu tümörlerin yerleşim yerlerine göre dağılımına bakıldığında tümü pineal bölge ve üçüncü ventrikülde tespit edilmiştir. Onbeş pineal bölge tümörünün 5 tanesi pinealblastomdur (%30).

Kraniofarinjiomlar tüm diensefalon tümörlerinin %7.4'ünü oluşturmuştur.

Sonuç olarak; düşük 'grade'li glial tümörlerin diensefalonda en fazla yerleşen tümör olduğu görülmüştür. Tüm SSS tümörleri içinde düşük 'grade'li glial tümörlerin sıklığını daha önce bölümümüzde yapılmış bir çalışma yardımıyla hesaplamak doğru olacaktır(122).

Bölümümüzden yapılan çalışmada 1971-2000 yılları arasında kayıtlı 820 SSS tümörü vakası değerlendirildiğinde bizim çalışmamızdaki düşük 'grade'li glial tümörlerin tüm SSS içinde yaklaşık % 7.7 olarak izlendiği söylenebilir. Doku tanısı olmayan ve optik yollarda yerleşim gösteren vakalar da dahil edildiğinde bu yaklaşık %11.9 olarak hesaplanabilir. Literatürde optik yol gliomlarının tüm SSS tümörleri içinde %5 oranında rapor edildiği düşünüldüğünde bu rakamlar biraz daha yüksek olarak bulunmuştur(7). Serimizde bu lokalizasyondaki düşük gradeli glial tümörlerin daha fazla görülmüş olması merkezimizin gerek beyin cerrahisi gerekse radyolojik donanımlar açısından iyi olmasıyla yorumlanmıştır.

Anaplastik glial tümörler literatürle karşılaştırıldığında benzer sıklıkta görülmüştür. Germ hücreli tümörü olan hastalarda literatürde belirtilenin aksine suprasellar bölgede yerleşim daha fazla saptanmıştır.

Pinealoblastom, sPNET ve pinealom vakaları tek tek az sayıda olduğu için toplanarak gruplanmıştır. Tüm pineal bölge tümörleri içinde pinealoblastom %33 değeri ile literatürden daha sık oranda izlenmiştir.

Kraniofarinjiomlar ise sıklık olarak literatürle aynı bulunmuştur.

### **Belirti ve bulgular:**

Santral sinir sisteminde en sık kusma, baş ağrısı, iritabilite ve görme bulanıklığı gibi KİBAS belirti ve bulguları karşılaşılmaktadır(7). Hoffman ve ark.'nın 88 vakalık orta hat düşük 'grade'li glial tümörler serisinde 26'sının optik yollar ve hipotalamik bölgede yerleşmiş olduğu ve bu hastaların tümünde KİBAS ve hidrosefalinin belirti ve bulgularının olduğu görülmüştür(117). Buna karşılık Nishio'nun çalışmasında ise 16 vakanın 3'ünde KİBAS bulgularının mevcut olduğu belirtilmiştir(121).

Yerleşim yerine özel belirti ve bulgulardan olan görme problemleri optik yollardan esas köken alan glial tümörler yanısıra kraniofarinjom yada bu bölgeye yerleşen diğer tümörlerin de basısının neden olabileceği bir bulgudur(7). Sutton ve ark.'nın aynı lokalizasyondaki glial tümörlü hastaların incelenmesinde 33 vakanın 5'inin fonksiyonel olarak kör olduğu, geri kalan 28 vakanın çoğunun görme alan kayıplarının yeterli görmeyi engellemeyecek miktarda olduğu belirtilmiştir(100). Hoffman ve ark. ise 88 düşük 'grade'li glial tümör vakasından 28'inde görme alan defekti tesbit edildiğini, bunların 22'sinin optik, kiazmatik ve hipotalamik yerleşimli olduğunu belirtmiştir(117). Bir başka seride de toplam 16 optik-hipotalamik gliomu olan vakanın hepsinde görme problemi saptanmıştır(121).

Endokrinolojik belirti ve bulgular da tümör yerleşim yeri ile yakından ilişkilidir. Sutton'ın çalışmasında toplam 33 düşük 'grade'li, optik bölge glial tümör hastasından 16'sının tedavi öncesi yada sonrası endokrinolojik tedaviye ihtiyaç gösterdiği belirtilmiştir(100). Hoffman tarafından 88 orta hat düşük 'grade'li glial tümör vakasından 5'inin hem optik, kiazmatik bölge yerleşimli olduğu hem de büyüme gelişme geriliği ve puberte prekoks belirtileri gösterdiği rapor edilmiştir(117). Nishionun çalışmasında 16 vakadan 4'ünde diensefalik sendrom ve büyüme geriliği rapor edilmiştir(121).

Diensefalik sendrom Perilongo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada optik ve hipotalamik bölge glial tümörü olan 12 vakanın 3'ünde tesbit edilmiştir(38).

Primer nörohipofiz tümörü olan ve immatür germ hücresinin nöroaks boyunca anaormal migrasyonu sonucu gelişen kraniofarinjom ve germ hücreli tümörlerde de endokrinolojik problemlerin oldukça sık rastandığı belirtilmektedir(7).

Çalışmamızda diensefalik tümörü olan tüm vakaların % 52.2'sinde KİBAS belirti ve bulguları,% 32.7'sinde görme problemleri,% 13.6'sında endokrinolojik belirti ve bulgular ile %6.7'sinde diensefalik sendrom bulguları saptanmıştır.

Düşük 'grade'li glial tümör tanısı almış 68 hastanın 33'ünde görme problemleri (% 48.5 ), 33'ünde KİBAS (% 48.5 ), 8'inde endokrinolojik problemler ( % 11.8 ), 7'sinde diensefalik sendrom ( % 10.3 ), 14'ünde de motor-duyu kayıpları tesbit edilmiştir.

Yerleşim yerine göre ise optik,hipotalamik ve sella yerleşimli tümörlerin % 50.5'inde görme problemleri, % 33.3'ünde KİBAS belirti ve bulguları ve % 21.5'inde endokrinolojik problem izlenmiştir.

Diese falik sendrom izlenen 11 vakanın 9'u optik yollarda olup bunların 7'sinin tanısı düşük 'grade'li glial tümördür.

Optik hipotalamik ve glial tümörler dışarda bırakıldığında geri kalan endokrinolojik problemi olan 10 hastanın 6'sı germ hücreli tümör, 4'ü de kraniofarinjom olmuştur.

Sonuç olarak; düşük 'grade'li glial tümörlerde KİBAS literatürde verilen rakamlara göre oldukça yüksek saptanmıştır. KİBAS bulgularının daha fazla oranda görülmesi hastaların daha geç dönemde başvurduklarını düşündürmüştür. Görme ile ilgili problemlerde bazı serilere göre daha az oranda bazılarına göre ise daha yüksek oranda bu bulgu saptanmıştır. Ancak çalışmamızda geliş yakınmaları esas alındığından hastaya bağlı subjektif bir değerlendirme yapılmıştır. Bu nedenle sonucun etkilendiği düşünülmüştür. Endokrinolojik problemler ve diense falik sendrom yönünden ise bazı çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiş olduğu görülmüştür.

### **NF Tip 1 :**

NF tip 1'li hasta serilerinde optik yol gliomlarının % 28 oranında görüldüğü belirtilmiştir(123). Optik yol yerleşimli gliomların ise % 71'i NF tip ile ilişkili olabileceği Linernick ve ark. tarafından rapor edilmiştir(124).

Uzun dönem genel yaşam analizlerine bakıldığında NF tip 1'li hasta grubunda 10 yıllık genel yaşam hızının diğer düşük 'grade'li glial tümörlere göre biraz daha uzun olduğunu gösterir az sayıda çalışma vardır(106). Ayrıca literatürde bu vakalarda spontan regresyon tanımlanmıştır(106,107)

Bizim serimizde tüm hastalarımızda NF tip 1 oranı % 17.5, bu oran düşük 'grade'li glial tümörü olan hastalarımızda ise % 19; doku tanısı olmayan hastalarımızda ise % 43.2 olarak tesbit edilmiştir. Yerleşim yerine göre dağılıma baktığımızda ise optik yol ve hipotalamik bölge yerleşimli vakaların % 27.9'unda NF tip 1 tanısı olduğu görülmüştür.

29 NF tip I tanısı olan hastamızın 3'ünde takipte radyolojik olarak spontan regresyon tanımlanmıştır.

10 yıllık genel ve hastaliksız yaşam hızlarına bakıldığında Nörofibromatosis tip 1'li vakalarda sırasıyla % 100 ve %59.5 izlenmiştir.

Sonuç olarak; optik yol yerleşimli tümörlerde NF tip 1 literatürle aynı sıklıkta izlenmiştir. Doku tanısı olmayan grupta ise daha sık görülmüştür. Bu hastalara NF tip 1 varlığı nedeniyle cerrahi ile patolojik tanıya gidilmemiş olup tanısız ve tedavi amaçlı cerrahinin bu hasta grubunda yeri olmadığı düşünülmektedir. Düşük 'grade'li gliomlar için 10 yıllık hastaliksız yaşam hızının %54.6 olduğu düşünülürse NF tip 1 li hastalardan bu rakam daha yüksektir. Üç hastamızda da spontan regresyon izlenmiştir.

### **Tanı ve tedavi:**

Pek çok SSS tümörü için cerrahi yaklaşım doku tanısı elde etmek ve tedavi planı yapmak için birinci basamaktır. Bunların bazı istisnaları yukarıda da belirtildiği gibi NF tip1'li vakalarda optik, kiazmatik gliomlar ile beyin sapı difüz infiltratif gliomlarıdır. Bu iki tümörde de oldukça tanısız olabilecek MRG bulguları mevcuttur(125).

Son yıllarda bazı derin yerleşimli tümörlerde de konvansiyonel cerrahi yaklaşım yerine, BT ve MRG altında stereotaktik biyopsinin cerrahiye bağlı mortaliteyi %1'in, morbiditeyi de %5'in altına indirdiği belirtilmiştir(126).

Tümör belirleyiciler germ hücreli tümörlerde tanıda önemli olup bazı vakalarda radyolojik bulgularla birlikte tümör markerlarının pozitif olması tedavi planı için yeterli olup cerrahi morbidite ve mortalite nedeniyle biyopsi duruma bağlı kalmaktadır(7).

1987 yılına kadar olan bazı yayınlarda düşük 'grade'li gliomların mümkün olduğunca çıkarılması önerilirken Scanlon ve ark. tarafından 134 vakalık düşük 'grade'li glial tümör serisinde sadece biyopsi ve radyoterapi uygulamasının dekompresif cerrahi ve radyoterapi uygulamasına göre daha uzun genel yaşam hızı gösterdiği belirtilmiştir(104,125). Laws ve ark.'nın çalışmasında ise gros total cerrahi yaklaşımın daha uzun genel yaşam hızı ile ilişkili olduğu saptanmıştır(102). Nishio, optik ve kiazmatik 16 vakalık



serisinde hastaların %50'sine primer ya da diğer tedavilerle birlikte totale yakın cerrahi yapılmış olduğu bildirilmiştir(121). Sutton'ın çalışmasında 33 optik ve hipotalamik glial tümörlü vakanın 27'sinde tümörün %20'den daha azının çıkarıldığı, 5 vakaya ise subtotal rezeksiyon yapıldığı rapor edilmiştir(100).

Yüksek 'grade'li glial tümörler, sPNET- pinealoblastom grubu tümörler ve kraniofarinjiomlar için olabildiğince geniş rezeksiyon ve gros total cerrahi yaklaşımının en uzun genel yaşamla ilişkili olduğu çeşitli yayınlarda gösterilmiştir(47,50-54,83-85,88).

Bizim çalışmamızda 165 diensefalik bölge tümörü olan hastanın 37'sine sadece radyolojik ön tanı verilmiştir, 32 hastaya ise cerrahi yaklaşım olarak sadece biyopsi yapılmıştır. Bu 32 hastanın 21'inde tümörler optik yol-sella ve hipotalamik bölgede bulunmaktadır.

Tüm tümör grupları için 129 vakaya cerrahi uygulanmış olup 34'üne gros total rezeksiyon, 61'ine subtotal rezeksiyon yapılmıştır. Diğer histopatolojik gruplarda ise 10 yüksek 'grade'li glial tümör ve 12 kraniofarinjiomun tamamına, 15 PNET grubu hastanın 12'sine, 15 germ hücreli tümör vakasının da 10'una gros ve subtotal cerrahi uygulanmıştır.

### Radyoterapi:

Radyoterapinin düşük 'grade'li glial tümörleri etkin tedavi ettiğine dayalı kesin randomize klinik bir çalışma olmamasına rağmen 1987 yılına kadar radyoterapinin bu tümör grubunda ana tedavi seçeneği olduğu düşünülmekteydi(104,127). Sutton ve ark.'nın serisinde toplam 13 hastaya ilk tedavi olarak ya da rekürrenste radyoterapi verildiği belirtilmiştir(100). Hoffman ve ark. tarafından düşük 'grade'li glial tümörü olan ve hipotalamik bölgede yerleşim gösteren 25 vakadan 12'sine radyoterapi verildiği bildirilmiştir(117). Başka bir çalışmada vakaların %50'si değişik aşamalarda radyoterapi almıştır(121). Alvord ve ark. tarafından derlenen 623 vakalık literatür bilgilerinde 355 vakanın radyoterapi aldığı görülmüştür(120). Flickinger ve ark.'nın serisinde 36 optik ve hipotalamik bölge tümöründen 28'i radyoterapi almıştır(101).



Yüksek 'grade'li glial tümörlerde tedavide mümkün olduğunca geniş rezeksiyonu takiben radyoterapinin genel yaşamı uzattığına dair yayınlar vardır(88,89).

PNET tümörlerinin tedavisinde de radyoterapi standard yaklaşım olarak kullanılmaktadır(49,50,52).

Germ hücreli tümörlerin de tedavisinde cerrahi ile birlikte radyoterapi ve kemoterapinin rolünün kaçınılmaz olduğu pek çok yayında belirtilmiştir(66,71-73). Ayrıca bu hastalarda cerrahi morbiditenin daha az olması için öncelikle radyoterapi ve kemoterapi ile tümörün küçültülerek ikincil cerrahiyle de benzer genel ve hastaliksız yaşam hızları elde edilmiştir(73).

Esas tedavi biçimi cerrahi olan kraniofarinjomlarda ise subtotal rezeksiyon ve radyoterapi birlikteliğinin gros total cerrahi ile aynı genel yaşam hızlarını gösterdiği belirtilmiştir(83).

Bizim çalışmamızda 165 hastanın 78'ine radyoterapi verilmiştir.

Düşük 'grade'li gliom tanısı olan 68 hastanın 37'sine ( % 54.4 ); doku tanısı olmayan grupta da klinik ön tanılar ile 37 hastanın 13'üne radyoterapi uygulanmıştır ( % 35 ).

Yüksek 'grade'li glial tümörlerinin tamamı, 15 PNET grubu vakanın 9'una, 15 germ hücreli tümör vakasının 8'ine, 12 kraniofarinjom vakasının 4'üne radyoterapi uygulanmıştır.

Sonuç olarak; düşük 'grade'li glial tümörlerin literatürde pek çok yayında olduğu gibi yaklaşık %50'sine radyoterapi uygulanmıştır. Diğer tümör gruplarında yine tartışmasız olarak radyoterapi tedavi planının bir parçası olmuştur.

#### Kemoterapi:

Düşük 'grade'li glial tümörlerde son 10 yılda literatürde radyoterapinin anaplastik değişimi indüklediği yönünde yayınlardan sonra kemoterapiye daha fazla ağırlık verildiği görülmüştür(13,95). Ancak Krieger ve ark. tarafından rapor edilen ve sadece cerrahi uygulanmış olan hastaların % 11'inde kemoterapi ya da radyoterapi verilmeden uzun dönem izlemde anaplastik değişim olduğu belirtilmiştir(128). Optik hipotalamik yerleşimli düşük 'grade'li gliomlar için Sutton'ın serisinde 33 vakanın 18 hastaya yalnız başına kemoterapi, 14 hastaya radyoterapi ile birlikte kemoterapi verildiği

rapor edilmiştir(100). Tihan ve ark tarafından ise toplam 31 diensefalik gliomun 26'sı kemoterapi ile tedavi edilmiştir(116). Alvord'un literatür derlemesinde 623 vakanın 19'unun kemoterapi aldığı dikkati çekmiştir(120). Nishionun çalışmasında 16 optik-kiazmatik bölge tümörünün 4'üne radyoterapi verilmiştir(121). Literatürde düşük 'grade'li glial tümörlerde carboplatin, siklofosamid ve etoposid tekli ajanlar olarak; vinkristin-actinomisin D, etoposid-vinkristin ve TPDVC çoklu ajan tedavileri olarak uygulanmış kemoterapi protokolleri olup değişik oranlarda parsiyel ve minör cevap ile stabil hastalık oranları verilmektedir(105).

Yüksek 'grade'li glial tümörler , sPNET-pinealoblastomlar ile germ hücreli tümörlerde cerrahi ve radyoterapiye kemoterapinin eklenmesi durumlarında genel yaşam hızlarının nispeten daha yüksek olduğu belirtilmektedir (40-52,66,71-73,88,89). Kraniofarinjomlarda kemoterapinin etkinliği gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda diensefalik tümörü olan 165 hastanın 48'ine kemoterapi verilmiştir ( %29 ).

Düşük 'grade'li gliom grubunda 68 vakanın 16'sı ( %23.5 ),doku tanısı olmayan 37 hastanın da 6'sı ( % 16.2 ) kemoterapi almıştır. Düşük 'grade'li glial tümör grubunda yalnızca 1 vaka sadece kemoterapi ile tedavi edilmiştir.

Diğer histopatolojik gruplarda 10 yüksek 'grade'li glial tümör vakasının 6'sı radyoterapi ile beraber, 15 germ hücreli tümör hastasının 8'i radyoterapi ile beraber, 15 PNET grubu tümör hastasının 3'ü radyoterapi ile beraber kemoterapi almıştır.

Düşük 'grade'li glial tümörlerde en fazla uygulanan kemoterapi protokolü MOPP olup sisplatin- etoposid ve CCNU'lu protokolde 4 hastada kullanılmıştır.

Diğer histopatolojik tümör tiplerinden yüksek 'grade'li glial tümörlerde sisplatin ve etoposid , germ hücreli tümör grubunda BEP, PNET grubunda ise yine ağırlıklı olarak sisplatin ve etoposid kullanılmıştır.

Sonuç olarak; literatürde diğer histopatolojik grupların aksine düşük 'grade'li glial tümörlerde kemoterapinin kullanım sıklığıyla ilgili çelişkili rakamlar mevcuttur. Bazı çalışmalara göre, bizim çalışmamızda kemoterapi

daha az oranda kullanılmıştır. Düşük 'grade'li gliomlarda kemoterapi protokollerinde literatürdeki gelişmelere uygun olarak zaman içinde değişiklikler yapılmıştır.

### **Rekürrens, genel ve hastaliksız yaşam hızları:**

Nishio ve ark.'nın optik ve hipotalamik bölge düşük 'grade'li glial tümörleri serisinde 14 vakanın 4'ünde rekürrens geliştiği ve bu vakaların bu nedenle kaybedildiği rapor edilmiştir(121). Hoffman'ın 88 vakalık orta hat glial tümörleri serisinde 33 vakada rekürrens bildirilmiş olup bu vakaların 15'i optik bölge yerleşimli pilosirik astrositomdur(117). Alvordun derlediği 623 vakada 52 rekürrens belirtilmiştir(120). Nöroaks boyunca yayılan düşük 'grade'li tümörlerden literatürde nadir bahsedilmekte olup bunların bazal sistem ve ventriküllere yakın komşuluğu olan tümörlerde görüldüğü belirtilmiştir(114,129,130).

Yaşam analizleri yönünden literatüre bakıldığında Hoffman ve ark. tarafından yapılan çalışmada 88 orta hat düşük 'grade'li glial tümörün 10 yıllık genel yaşam hızı % 80 olarak verilmiştir(117). Sutton ve ark.'nın çalışmasında ise tanıdan sonra ortalama 10.9 yıl takip edilen toplam 33 vakanın 5'inin eksitus olduğu belirtilmiştir(100). Alvordu çalışmasında optik gliomlar için 20 yıllık hastaliksız yaşam % 72, 20 yıllık genel yaşam hızı % 97 olarak belirtilmiştir. Kiazmatik gliomlar için ise 20 yıllık hastaliksız yaşam % 35, 20 yıllık genel yaşam da % 65 olarak rapor edilmiştir(120). Flickinger ve ark.'nın çalışmasında optik gliomların 10 yıllık genel yaşam hızı % 100, hastaliksız yaşam hızı % 90; kiazmatik gliomlarında 10 yıllık genel yaşam % 88 ve 10 yıllık % 85 olarak bildirilmiştir(101).

Yüksek 'grade'li glial tümörlerin prognozu kötü olup gros total rezeksiyon ve radyoterapi ile genel yaşam 'grade' III hastalarda 31 ay, 'grade' IV hastalarda ise en fazla 1 yıl olarak verilmektedir(119).

Germ hücreli tümörlerde 5 yıllık genel yaşam germinatöz grupta % 95'e kadar çıkarken non germinatöz tümörlerde % 20-76 arasındadır.

sPNET grubu için 3 yıllık hastaliksız yaşam % 33, pinealblastomlar için % 61 olarak çalışmalarda bildirilmiştir(51,131).

Kraniofarinjomlar için ise literatürde uzun dönem hastaliksız yaşam % 80-90 olarak rapor edilmiştir(84).

Tüm SSS tümörleri için 1995 yılında bölümümüzden yapılan bir çalışmada 10 yıllık genel yaşam % 61, 10 yıllık hastaliksız yaşam ise % 39'dur.

Bizim çalışmamızda 68 düşük 'grade'li gliyal tümörlü hastanın 17'sinde ağırlıklı olarak primer bölgede rekürrens görülmüştür.

Diğer histopatolojik tiplerden 10 yüksek 'grade'li gliyal tümör grubunda 3 hastada, 15 germ hücreli tümör hastasının 4'ünde , 15 PNET-pinealoblastom grubu hastanın 3'ünde , 12 Kraniofarinjom hastasının da 4'ünde rekürrens izlenmiştir.

Yaşam analizlerine bakıldığında ;

Tüm hastalarda 10 yıllık genel yaşam hızı % 76.9, 10 yıllık hastaliksız yaşam hızı ise % 42.2 olarak tesbit edilmiştir.

Histopatolojik gruplara göre 10 yıllık genel yaşam hızı düşük 'grade'li gliyal tümörlerde % 98, 10 yıllık hastaliksız yaşam hızı % 52.8'dir.

Yüksek 'grade'li gliyal tümörlerde 5 yıllık genel ve hastaliksız yaşam hızı sırasıyla % 21.6 ve % 0'dır.

Germ hücreli tümörlerde 10 yıllık genel ve 10 yıllık hastaliksız yaşam hızı sırasıyla % 63.6 ve % 45.5'tir.

PNET grubu tümörler için 5 yıllık genel ve hastaliksız yaşam hızı sırasıyla % 22.7 ve % 17.5'tir.

Kraniofarinjomlar için 10 yıllık genel ve hastaliksız yaşam hızı sırasıyla % 90 ve % 40'dır.

Yerleşim yerlerine göre optik yollar sella ve hipotalamus bölgesinde tümörlerin genel ve hastaliksız yaşam hızı sırasıyla % 92.7 ve % 55.5'dir.

Sonuç olarak; diensefaolon gibi beyin küçük ama önemli bir bölgesinde, genel ve hastaliksız yaşam hızları, verilen tedavi şekilleri yanısıra primer olarak tümörün histopatolojik tipine bağlıdır. Çalışmalarımızda tam 10 değişik histopatolojik tipte tümör saptanmıştır. Bazı histopatolojik tiplerde az hasta sayısı olması nedeniyle bunlar 6 büyük grupta toplanmış ve analizler bu gruplar üzerinden yapılmıştır. Yaşam analizlerinde histopatolojik gruplar arası istatistiksel fark belirgin derecede anlamlıdır. Bunun nedeninin, bu

bölgede benign ve malign nitelikli değişik tümör gruplarının heterojen olarak bulunması düşünülmüştür.

Düşük 'grade'li gliyal tümörlü hastalar için hastaliksız yaşam hızları bizim çalışmamızda daha düşük izlenmiştir. Bunun nedeni 30 yıllık deneyimde destek ve primer tedavi olanaklarının değişkenliği olabilir.

Yüksek 'grade'li gliyal tümörlü hastalarda, literatüre benzer şekilde genel ve hastaliksız yaşam hızları düşüktür.

Germ hücreli tümörlü hastalarda genel yaşam hızları literatüre yakın olmakla birlikte düşük izlenmiştir. Bu germinomatöz ve non-germinomatöz tümörlerin hasta sayılarının bireysel olarak düşük olması nedeniyle aynı grupta incelenmesinden kaynaklanmış olabilir.

sPNET, pinealom ve pinealoblastom grubu hastalıklar, her birinin düşük hasta sayısı nedeniyle birleştirilerek incelenmiştir. Buna rağmen 10 yıllık genel yaşam hızı, literatürde görülen daha iyi prognozlu pineal bölge PNETleri ve daha kötü prognozlu diğer s PNET'lere göre daha düşük tesbit edilmiştir.

Yerleşim yerlerine göre genel ve hastaliksız yaşam hızları literatürde bazı çalışmalarda düşük 'grade'li gliyal tümörlerde optik sinir ve kiazma için ayrı incelenmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu grup tümörler birleştirilmiştir. Genel ve hastaliksız yaşam hızlarının farklı olması bundan kaynaklanabilir.

Hastalarımızın sosyo-kültürel ve ekonomik nedenlerden kaynaklanan, klinik izlemin çeşitli basamaklarında bırakılmasının önemli bir sorun olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar değerlendirilirken terk oranının yüksek olduğu dikkate alınmalıdır.

Terk sorunu ve bazı alt gruptaki hasta sayılarının azlığı nedeniyl izole ya da kombine tedavi analizleri yapılamamıştır.

## SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1971-2002 yılları arası SSS'de diensefalonda yerleşmiş tümörü olan hastaların retrospektif incelenmesiyle aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Diensefalik SSS tümörleri içinde, az sayıda hasta içeren germ hücreli tümörler daha küçük yaş grubunda (9 yaş altında), PNET grubu tümörler ise daha büyük yaş grubunda (5 yaş üstünde) sık görülmüştür.
2. Diensefalonda en fazla görülen tümör histopatolojik tipi düşük 'grade'li gliomlardır. Tüm SSS tümörleri içinde optik yol gliomlarının oranı % 7.7 olup literatüre göre biraz yüksektir.
3. Germ hücreli tümörler surasellar bölgede daha sık yerleşmiştir. Tüm pineal bölge tümörleri içinde pinealoblastom % 33 oranında olup daha sık görülmüştür.
4. Düşük 'grade'li glial tümörlerde KİBAS bulguları hastalarımızda daha sık görülmüştür. Bu sonuç hastalarımızın hastanemize daha geç başvurduğunu düşündürmektedir.
5. NF tip 1'li 3 vakamızda spontan regresyon izlenmiş olup bu grupta 10 yıllık hastaliksız yaşam hızı NF tip I tanısı olmayan diğer düşük 'grade'li glial tümörlü hastalarımızdan daha yüksek saptanmıştır.
6. Düşük 'grade'li glial tümörlü vakalarımıza literatüre göre daha fazla total ve subtotal cerrahi uygulanmıştır.
7. Düşük 'grade'li glial tümörlerde literatürle benzer oranlarda radyoterapi uygulanırken kemoterapi bazı çalışmalara göre daha az uygulanmış olup kemoterapi protokollerinde literatürdeki gelişmelere uygun olarak zaman içinde değişiklik yapılmıştır.
8. Yaşam analizlerinde histopatolojik gruplar arası belirgin istatistiksel fark saptanmış olup, bunun nedeninin bu bölgede benign ve malign nitelikli değişik tümör gruplarının heterojen olarak bulunmasından ileri geldiği düşünülmüştür.
9. Literatüre göre düşük 'grade'li glial tümörler için 10 yıllık hastaliksız yaşam hızı daha düşük bulunmuştur.

10. Supratentorial PNET, pinealoblastom ve pinealom grubunda 10 yıllık genel yaşam hızı literatürde sPNET ve pinealoblastomlar için belirtilen rakamlardan daha düşük saptanmıştır. Bu sonucun, gruplarda ki hasta sayılarının az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

11. Bu grup tümörlerde literatürdeki bilgilerin ışığında tedavi yaklaşımları açısından bir sonuç çıkarıldığında; özellikle hipotalamik-optik-kiazmatik yerleşimli düşük 'grade'li glial tümörlerde 'debulking' cerrahiden kaçınmanın, unilateral talamik ve izole optik gliomlarda cerrahi yaklaşımın uygun olacağını vurgulamak gerektiğini düşündürmektedir. Küçük ve radyoterapi şansı olmayan çocuklarda, NF tip1'li hastalarda, diensefalik sendromla giden ve progresif seyreden düşük 'grade'li astrositomlarda kemoterapinin yararını akla getirmelidir. Tartışmalara rağmen yine de biyopsi alınmış ya da subtotal çıkarılmış optik-kiazmatik gliomlarla, diğer bölgelerde yerleşik düşük 'grade'li tümörlerde objektif olarak tümör küçülmesi sağlayan ve hastaliksız yaşam oranlarını uzatan radyoterapiyi kullanmanın daha uygun olabileceğini düşünmemiz gerektiği sonucuna varılmıştır.



## KAYNAKLAR

1. Ian F Pollack. Brain tumors in Children. The New Eng J Med;331(22):1500
2. Büyükpamukçu M. Çocukluk çağı solid tümörlerinde epidemiyoloji. HÜ Sürekli Seminerleri 1994; Ankara.
3. Leventhal BG, Neoplasms and neoplasm like structures :In Behrman R E., Kliegman RM ,eds. Nelson Textbook of pediatrics 14<sup>th</sup> edition,1992:1291-1319
4. Gurney JG, Smith MA, Bunun GR. CNS and Miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. In Ries LAG, Smith MA, Gurney JG ve ark.,eds. Cancer incidence and survival among children and adolesants: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute,SEER program,1999:51-63
5. Ries LA, Kosary CL, ve ark., eds. SEER cancer statistics review, 1973-1994. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER program, 1997.
6. Bleyer WA. Epidemiologic impact of children with brain tumors. Childs Nerv Syst 1999;15:758-763
7. Strother RS, Pollack IF, Hunter JV, Fischer PG, Woo SY, Pomerov SL,Rorke LB. Tumors of the central nervous system, eds Pizzo & Pollack. Principles and practice of Pediatric Oncology. 4<sup>th</sup> Edition, 2002 by Lippincott Williams and Wilkins:752-825
8. Link PM. MD, The Pediatric Clinics of North America, Pediatric Oncology, August 1997,44;(4)791-809



9. Martin GA, Viskochil D, et al., The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* 1990, 63:843-849.

10. Cappione AJ, French BL, et al., A potential role for NF 1 mRNA editing in the pathogenesis of NF 1 tumors. *Am J Hum Genet* 1997,60:305-312

11. Kimball Dalton VM, Gelber RD, Li F et al. Second malignancies in patients treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 98;16:2848-2853.

12. Neglia JP, Madows AT, Robison LL, et al. Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Eng J Med* 1991;325:1330-1336.

13. Rilliet B., Vernet O. Gliomas in children : A review. *Childs nerv syst* 2000; 16:735-741

14. Bigner SH, Bjerkvig R, Laerum OD. DNA content and chromosomal composition of malignant human gliomas. *Neurol Clin* 1985;3:769-784.

15. Raffel C, Gilles F E, Weinberg K I. Reduction to homozygosity and gene amplification in central nervous system primitive neuroectodermal tumors of childhood. *Cancer Res* 1990 ; 50 : 587 - 59

16. Biegel JA, Burk CD, Barr FG, et al. Evidence for a 17p tumor related locus distinct from p53 in pediatric primitive neuroectodermal tumors. *Cancer Res* 1992;52:3391-3395.

17. Biegel JA, Rorke LB, Packer RJ, et al. Isochromosome 17q in primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Genes Chromosomes. Cancer* 1989;1:139-147.

18. Reardon DA, Michalkiewichz E, Boyett JM, ve ark. Extensive genomic abnormalities in childhood medulloblastoma by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1997;57:4042-4047.

19. Biegel JA, Zhou JY Rorke LB, ve ark. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res* 1999;59:74-79.

20. Seizinger BR, Martuza RL, ve ark. .Loss of genes on chromosome 22 in tumorigenesis of human acoustic neuroma. *Nature* 1986;322:644-.647.

21. Versteeg I, Sevenet N, ve ark. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric Cancer. *Nature* 1998;394:203-206.

22. Lang FF Miller DC, Koslow M, ve ark. Pathways leading to glioblastoma multiforme: a molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. *J Neurosurg* 1994;81:427-436.

21. Coons SW Johnson PC, Shapiro JR. Cytogenetic and flow cytometry DNA analysis of regional heterogeneity in a low 'grade' human glioma. *Cancer Res* 1995;55:1569-1577.

24. Pollack IF Hamilton RL, Finkelstein SD, ve ark. The relationship between TP53 mutations and overexpression of p53 and prognosis in malignant gliomas of childhood. *Cancer Res* 1997;57:304-309.

25. Thomas GA, Raffel C. Loss of heterozygosity on 6q,16q, and 17p in human central nervous system primitive neuroectodermal tumors. *Cancer Res* 1991;51:639--643.

26. James CD, He J, Carlom E, ve ark. Chromosome 9 deletion mapping reveals interferon alpha and interferon beta-1 gene deletions in human glial tumors. *Cancer Res* 1991;51:1684-1688.

27. Louis DN. A molecular genestic model of astrocytoma histopatology. Brain Pathol 1997;7:755-764.
28. Zulch KJ. Brain tumors: their biology and pathology,3rd ed. Berlin: Springer - Verlag,1986:1-26.
29. Kernohan JW Mabon RF Svien HJ, ve ark. Pro Staff Mayo Clinic 1949;71-75.
30. Kelihues P.Cavane WK . World health organization of clasifications of tumors, Lyons: International Agency for Research on Cancer Press, 2000:208-241
31. Bigner DD, Mc Lendon RE, Bruner JM. Russell and Rubinsteins pathology of tumors and thc nervous system. London: Arnold,1998
32. Rorke LB, Gilles F Davis RL, ve ark. Revision of the World Health Organization classification of brain tumors for childhood tumors. Cancer 1995;56:1869-1886.
33. Rorke LB. Pathology of brain and spinal cord tumors. In: Choux DiRocco C, Hockley AD, ve ark. eds. Pediatric neursurgery. London: Churchill Livingstone, 1999.
34. Gould VE, Jansson DS, Molenaar WM, ve ark. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. Patterns of expression of neuroendocrine markers, and all classes of intermediate filament proteins. Lab Invest 1990;62:498-509.
35. Molenaar WM, Jansson DS, Gould VE, ve ark. Molecular markers of primitive neuroectodermal tumors and other pediatric central nervous system tumors. Monoclonal antibodies to neuronal and glial antigens distinguish subsets of primitive neuroectodermal tumors. Lab Invest 1989;61:635-643.

36. Rorke LB Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood. Definition of an entity. *J Neurosurg* 1996;85:56-65.

37. Poussaint TY, Barnes PD, Ve ark. Diencephalic syndrome: Clinical features and imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997, 18:1499-1505

38. Perilongo G, Carollo C, ve ark. Cancer 1997 July;80(1):142-146  
Diencephalic syndrome and disseminated juvenile pilocytic astrocytomas of the hypothalamic-optic chiasm region.

39. Snell R.S. MD., The cerebrum. In: *Clinical Neuroanatomy for medical students* 3<sup>rd</sup> Edition. 1992 by Little Brown, USA :247-261

40. Hart MN, Earle KM Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 1973 Oct;32(4):890-7

41. Lannering B, Marky I, ve ark. Brain tumors in childhood and adolescence in west Sweden 1970-1984. Epidemiology and survival. *Cancer* 1990;66:604-609.

42. Gaffney CC, Sloane JP, ve ark. Primitive neuroectodermal tumours of the cerebrum. Pathology and treatment. *J Neurooncol* 1985;3:23-33.

43. Yang HJ, Nam DH, Wang KC, ve ark. Supratentorial primitive neuroectodermal tumor in children: Clinical features, treatment, outcome and prognostic factors. *Childs Nerv Syst* 1999;15:377-383.

44. Pollack IE Brain tumors in children. *N Engl J Med* 1994;331:1500-1507.

45. Bruno LA, Rorke LB, Norris DG. Primitive neuroectodermal tumors of infancy and childhood. In: Humphrey GB, Dehner LP Grindey GB, eds. Pediatric oncology 1<sup>st</sup> ed. Boston: Nijhoff, 1981:265-267.

46. Duffner PK, Cohen ME, Hoffner RR, ve ark. Primitive neuroectodermal tumors of childhood. An approach to therapy J Neurosurg 1981;55:376-381.

47. Dirks PB, Harris L, Hoffman HJ, ve ark. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children. J Neurooncol 1996;29:75-84.

48. Paulino AC, Melian E. Medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors: An institutional experience. Cancer 1999; 86:142-148.

49. Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM, ve ark. Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tumors in children using radiation and chemotherapy: a Children's Cancer Group randomised trial. J Clin Oncol 1995;13:1687-1696.

50. Albright AL, Wisoff JH, ve ark. Prognostic factors in children with supratentorial primitive neuroectodermal tumors . A neurosurgical perspective from the Children's Cancer Group. Pediatr Neurosurgery 1995;22:1-7

51. Geyer JR, Zeltzer PM, ve ark. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Childrens Cancer Group. J Clin Oncol 1994;12:1607-1615.

52. Tomita T, Mc Loane DG, Yasue M. Cerebral primitive neuroectodermal tumors in childhood. J Neurooncol 1988;6:233-243.

53. Jenkin D. Primitive neuroectodermal tumour. In: Humphrey GB, Dehner LP Grindey GB eds. Pediatric oncology 1st ed. The Hague: Martinus Nijhoff, 1981:243.

54. Priest J, Dehner LP Sung JH. Primitive neuroectodermal tumors (embryonal gliomas) of childhood: a clinicopathologic study of 12 cases. In: Humphrey GB, Dehner LP Grindey GB eds. Pediatric oncology 1st ed. The Hague: Martinus Nijhoff, 1981:247-264.

55. Dhodapkar K, Dunkel IJ, ve ark. Preliminary results of dose intensive pre- irradiation chemotherapy in patients older than 10 years of age with high risk medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors. Med Pediatr Oncol 2002;38:47-48

56. Mason WP; Goldman S, YatesAJ, ve ark. Survival following intensive chemotherapy with bone marrow reconstitution for children with recurrent intracranial ependymoma--a report of the Children's Cancer Group. J Neurooncol 1998;37:135-143.

57. Pollack IF Gerszten PC, Martinez AJ, ve ark. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. Neurosurgery 1995;37:655-666.

58. Perilongo G, Massimino M, Sotti G ve ark. Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-oncology Grup. Med Pediatr Oncol 1997;29:79-85.

59. Sala F Talacchi A, Mazza C, ve ark. Prognostic factors in childhood intracranial ependymomas: the role of age and tumor location. Pediatr Neurosurg 1998;28:135-142.

60. Kun LE, Kovnar EH, Sanford RA. Ependymomas in children. Pediatr Neurosci 1988;14:57-63.

61. Bergsagel DJ, Finegold MJ, Butel JS, ve ark. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. *N Engl J Med* 1992;326:988-993.

62. Goldwein JW Leahy JM Packer RJ, ve ark. Intracranial ependymomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1497-1502.

63. Vanuytsel L, Brada M. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:825-830.

64. Nazar GB, Hoffman HJ, ve ark. Infratentorial ependymomas in childhood: Prognostic factors and treatment. *J Neurosurg* 1990;72:408-417.

65. Horn B, Heideman R, ve ark. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:203-211.

66. Paker RJ, Cohen BH, ve ark. Intracranial germ cell tumors. *Oncologist* 2000;5:312-320.

67. Kretschmar CS, Germ cell tumors of the brain in children: a review of current literature and new advances in therapy. *Cancer Invest* 1997;15:187-198.

68. Russell DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989.

69. Packer RJ Sutton LN, Rosenstock JG, ve ark. Pineal region tumors of childhood. *Pediatrics* 1984;74:97-102.

70. Wara WM, Jenkin RD , ve ark. Tumors of the pineal and suprasellar region: Children Cancer Study Group treatment results 1960-1975: a report from Children's Cancer Study Group. *Cancer* 1979;43:698-701.

71. Abay EO, Laws ER, ve ark. Pineal tumors in children and adolescents. Treatment by CSF shunting and radiotherapy *J Neurosurg* 1981;55:889-895.

72. Jennings MT Gelman R, Hochberg E Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985;63:155-167.

73. Matsutani M, Sano K, ve ark. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86:446-455.

74. Balmaceda C, Heller G, ve ark. Chemotherapy without irradiation: a novel, approach for newly diagnosed CNS germ cell tumors: results of an international cooperative trial. The First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study. *J Clin Oncol* 1996;14:2908-2915.

75. Hoffman HJ Otsubo H, Hendrick EB, ve ark. Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 1991;74:545-551.

76. Knappe UJ, Bentela K, Horsmann M, ve ark. Treatment and long term outcome of pineal nongerminomatous germ cell tumors. *Pediatr Neurosurg* 1998;28:241-245.

77. Yoshida J, Sugira K, Kobayuhi T ve ark. Prognosis of intracranial germ cell tumours: effectiveness of chemotherapy with cisplatin and etoposide (CDDP and VP-16). *Acta Neurochir (Wien)* 1993;120:111-117

78. Linstadt D, Wara WM, Edwards MS, ve ark. Radiotherapy of primary intracranial germinomas: the case against routine craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:291-297.



79. Salazar OM, Castro-Vita H, Bakos RS, ve ark. Radiation therapy for tumors of the pineal region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:491-499.

80. Allen JC, Bosl G, Walker R .Chemotherapy trials in recurrent primary intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 1985;3:147-3152.

81. Chang TK, Wong TT Hwang B. Combination chemotherapy with vinblastine, bleomycin, cisplatin, and etoposide (VBPE) in children with primary intracranial germ cell tumors. *Med Pediatr Oncol* 1995;24:368-372

82. Eisenstat DD. Craniopharyngioma. *Curr Treat Options Neurol* 2001 Jan;3(1):77-88

83. Manaka S, Teramoto A, ve ark. The efficacy of radiotherapy for Craniopharyngioma. *J Neurosurg* 1985;62:648-656

84.Yaşargil MG, Curcic M, ve ark. Total Removal of Craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients .*J Neurosurg* 1990;73:3-11

85. Fischer EG, Welch K, ve ark. Craniopharyngiomas in children: Long term effects of conservative surgical procedures combined with Radiation therapy. *J Neurosurg* 1992;73:534-540

86. Backlund EO, Treatment of Craniopharyngiomas : The multimodality approach . *Pediatr. Neuro surg* 1994; 21:82

87. Dropcho EJ, Wisoff JH, Walker RW ve ark. Supratentorial malignant gliomas in childhood: a review of fifty cases. *Ann Neurol* 1987;22:355-364.

88. Marchese MJ, Chang CH. Malignant astrocytic gliomas in children. *Cancer* 1990;65:2771-2778.

89. Phuphanich S, Edwards MS, ve ark. Supratentorial malignant gliomas of childhood. Results of management with radiation therapy and chemotherapy. J Neurosurg 1984;60(3):495-499.
90. Sposto R, Earl IJ, ve ark. The effectiveness of chemotherapy for treatment of high 'grade' astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Childrens Cancer Study Group. J Neurooncol 1989;7:165-177.
91. Pollack IF Boyett JM, Finlay JL. Chemotherapy for high-'grade' gliomas of childhood. Childs Nerv Syst 1999;15:529-544.
92. Freeman CR, Farmer JP Montes J. Low-'grade' astrocytomas in children: evolving management strategies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:979-987.
93. Gajjar A, Sanford RA ve ark. Low 'grade' astrocytoma : a decade of experience at St Jude Children's research hospital. J Clin Oncol.1997;15:2792-2799
94. Alshail E, Rutka JT Becker LE, ve ark. Optic chiasmatic-hypothalamic glioma. Brain Pathol 1997;7:799-806.
95. Dirks PB, Venita J. Development of anaplastic changes in low 'grade' astrocytomas of childhood. Neurosurg 1994, 34;1:68-78
96. Kanamori ve ark. Hypothalamic Chiasmatic gliomas: CNS 1985(1):272-278
97. Burger PC, Kenneth JC ve ark. Pathology of diencephalic Astrocytomas. Pediatr Neurosurg 2000;32:214-219
98. Krouwer H, Prados M . Infiltrative Astrocytomas of the talamus. J Neurosurg ,1995;82:548-557

99. Readrdon D , Gajjar A, ve ark. . Bithalamic Involvement predicts the outcome among children with thalamic glial tumors. *Pediatr neurosurg* 1998;29:29-35
100. Sutton LN, Molloy PT, ve ark. Long-term outcome of hypothalamic/ chiasmatic astrocytomas in children treated with conservative surgery. *J Neurosurg* 1995 Oct;83(4):583-589
101. Flickinger JC, Torres C, Deutsch M. Management of low-'grade' gliomas of the optic nerve and chiasm. *Cancer* 1988 Feb 15;61(4):635-642
102. Laws ER, Taylor WF ve ark. Neurosurgical management of low 'grade' astrocytomas. *J Neurosurg* 1984;61:665-673
103. Scanlon PW,Taylor WF. Radiotheraphy of intracranial astrocytomas: Analyses of 417 cases treated from 1960 to 1969. *Neurosurg* 1979,5;301-308
104. Sutton LN. Current management of low grade astrocytomas of childhood. *Pediatr Neurosci* 1987;13(2):98-107
105. Reddy AT, Packer RJ. Chemotherapy for low 'grade' gliomas. *Child's Nerv Syst.* 1999, 15:506-513
106. Huncharek M, Lamar W ve ark. . Chemotherapy response rates in recurrent/progresssive pediatric glioma. Results of a systematic review. 1999;19:3569-3574
107. Perilongo G, Moras P. Spontaneous partial regression of low-'grade' glioma in children with neurofibromatosis-1: a real possibility.*J Child Neurol* 1999 Jun; 14(6) : 352-356

108. Schmandt SM, Packer RJ, Vezina LG, Jane J. Spontaneous regression of low-'grade' astrocytomas in childhood. *Pediatr Neurosurg* 2000 Mar;32(3):132-136

109. Lazareff JA, Suwinski R, De Rosa R, Olmstead CE Tumor volume and growth kinetics in hypothalamic-chiasmatic pediatric low 'grade' gliomas. *Pediatr Neurosurg* 1999 Jun;30(6):312-319

110. Civitello LA, Packer RJ, Rorke LB, Siegel K, Sutton LN, Schut L. Leptomeningeal dissemination of low-'grade' gliomas in childhood. *Neurology* 1988 Apr;38(4):562-566

111. Pollack IF, Hurt M, ve ark. Dissemination of low 'grade' intracranial astrocytomas in children. *Cancer* 1994, 73;11:2869-2878

112. Kaplan EL, Meier P. Non- parametrik estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.* 1958;53:457-81

113. Peto R, Pike MC, Armitage P ve ark. Design and analyses of randomised clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer.* 1977;35:1-38

114. Miltenburg D, Louw DF ve ark. Epidemiology of childhood brain tumors. *Can J Neurol Sci* 1996, 23:118-122

115. Emir S., SSS tümörleri, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 1995. Uzmanlık tezi.

116. Tihan T, Fisher PG ve ark. Pediatric astrocytomas with monomorphous pilomyxoid features and a less favorable outcome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999 ;58(10):1061-1068

117. Hoffman JH, Soloniuk DS, ve ark. Management and outcome of Low 'grade' Astrocytomas of the midline in Children : A retrospective Review. Neurosurgery; 1993 ; 33(6):964-971

118. Cohen BH,Packer RC, ve ark. Brain tumors in children under 2 years. Treatment, survival and longterm prognosis. Pediatr. Neurosurg 1993;19:171-179

119. Finlay JL, Boyett JM, ve ark. Randomized phase III trial in childhood high-'grade' astrocytoma comparing vincristine, lomustine, prednizolon with the 8 drugs I one day regimen. Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1995;13:112 - 123.

120. Alvord EC Jr, Lofton S. Gliomas of the optic nerve or chiasm. Outcome by patients' age, tumor site, and treatment. J Neurosurg 1988 Jan;68(1):85-98

121. Nishio S, Takeshita I,ve ark. Optico-hypothalamic glioma: an analysis of 16 cases. Childs Nerv Syst 1993 Sep;9(6):334-338

122. Şahiner Ü.M, , Hacettepe üniversitesi Çocuk onkoloji ünitesi 1971-2000 yılları malign solid tümör kayıtları,2002. Ankara. T.C Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları Uzmanlık tezi. (tez danışmanı: Prof. Dr. T. Kutluk)

123. Housepian EM, Chi TL. Neurofibromatosis and optic pathways gliomas. J Neurooncol 1993;15:51-55.

124. Linernick R, Louis DN, ve ark.: Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis I: consensus statement from the NFI Optic pathway Glioma Task Force. Ann Neurol 1997;41:143--149.

125. Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, ve ark. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 1990;26:464-469.

126. Broggi G, Franzini A, ve ark. Stereotactic biopsy of deep brain tumors in infancy and childhood. *Childs Brain* 1983;10:92-98.

127. Scanlon PW, Taylor WF, ve ark. Radiotherapy of intracranial astrocytomas: Analyses of 417 cases treated from 1960 to 1969. *J Neurosurgery*,1979;5:301-308

128. Krieger MD, Gonzalez-Gomez ve ark. Recurrence patterns and anaplastic change in a long-term study of pilocytic astrocytomas *Pediatr Neurosurg* 1997;27:1-11

129. Akar Z, Tanriover N ve ark. Chiasmatic low-'grade' glioma presenting with sacral intradural spinal metastasis. *Childs Nerv Syst* 2000 May;16(5):309-311.

130. Pollack IF, Hurtt M. Dissemination of Low 'grade' Intracranial astrocytomas in children. *Cancer*, 1994, 73 (11):2869-2878

131. Duffner PK, Horowitz ME ve ark. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Eng J Med* 1993; 328:1725-1731