



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörleri: 60 olgunun retrospektif analizi

Pediatric central nervous system tumors: retrospective analysis of 60 cases

Begül Yağcı Küpeli¹, Ali İhsan Ökten², Yurdal Gezercan², Şebnem Uluç³, Selahattin Menteş⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Onkolojisi Kliniği, ²Nöroşirürji Kliniği, ³Radyoloji Kliniği, ⁴Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(4):931-935

Abstract

Purpose: In this study, we aimed to retrospectively evaluate the clinical, surgical and pathologic features and the follow-up results of the malignant central nervous system (CNS) tumors diagnosed in our hospital.

Materials and Methods: Between January 2013 and January 2016, patients under 18 years of age who were diagnosed with malignant CNS tumors were included in the study and demographic information, referral complaints, age at diagnosis, methods used in diagnosis, tumor localization, treatment modalities, complications and disease states were recorded.

Results: It has been determined that the ages of 60 pediatric patients with CNS tumors in our hospital change between 10 months and 17 years and the median age is 8 years. 21 medulloblastomas, 19 astrocytomas, 6 ependymomas, 4 glioblastoma multiforme, 3 brain stem gliomas, 2 supratentorial primitive neuroectodermal tumors, 2 optic gliomas, 2 glioneuronal tumors, 1 desmoplastic infantile ganglioglioma were diagnosed. Gross total mass excision was performed in 53 of 55 patients (except 3 brain stem gliomas and 2 optic gliomas), and subtotal mass excision was performed in 2 patients. 11 patients had recurrence of disease, and 8 of them had been lost due to progressive disease during this period. 37 cases were followed without disease.

Conclusion: Malignant CNS tumors of childhood are the most common malign tumors after leukemias and survival is closely related to tumor biology, location, stage and treatment modalities. Surgery has an important role in treatment. Adjuvant chemotherapy and / or radiotherapy decision should be given by a multidisciplinary approach with risk analysis related to patient and disease.

Key words: Central nervous system tumors, surgery, chemotherapy, radiotherapy, childhood

Öz

Amaç: Bu çalışmada hastanemizde malign santral sinir sistemi (SSS) tümörü tanısı ile izlenmekte olan hastaların klinik, cerrahi ve patolojik özelliklerinin ve izlem sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013 ile Ocak 2016 arasında hastanemizde malign SSS tümörü tanısı alan 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilerek demografik bilgileri, başvuru anındaki yakınmaları, tanı yaşı, tanıda kullanılan yöntemler, tümörün lokalizasyonu, tedavi modaliteleri, tedavide görülen komplikasyonlar ve hastalık durumları kaydedildi.

Bulgular: Hastanemizde izlenen SSS tümörü olan 60 çocuk hastanın yaşlarının 10 ay ile 17 yaş arasında değiştiği, ortanca yaşın 8 yıl olduğu saptandı. 21 hastada medulloblastom, 19 astrositom, 6 ependimom, 4 glioblastoma multiforme, 3 beyin sapı gliomu, 2 supratentorial primitif nöroektodermal tümör, 2 optik gliom, 2 glionöronal tümör, 1 desmoplastik infantil gangliogliom tanısı kondu. Cerrahi uygulanmayan 3 beyin sapı gliomu ve 2 optik gliomlu hasta dışındaki 55 hastanın 53'üne gross total kitle eksizyonu yapıldığı, 2'sine ise subtotal kitle eksizyonu yapıldığı saptandı. İzlem süreleri 1 ay-36 ay arasında değişmekte olan hastalardan 11'inde hastalık rekürrensi olduğu, bunların da 8'inin progresif hastalık nedeniyle kaybedildiği gözlemlendi. 37 olgu ise hastaliksız olarak izlemde idi.

Sonuç: Çocukluk çağı malign SSS tümörleri, lösemilerden sonra en sık görülen malign tümörler olup, sağkalım tümör biyolojisi, yerleşim yeri, yaygınlığı ve tedavi modaliteleri ile yakından ilişkilidir. Tedavide cerrahi önemli role sahiptir. Adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi kararı hasta ve hastalık ile ilişkili risk analizi yapılarak multidisipliner yaklaşım ile verilmelidir.

Anahtar kelimeler: Santral sinir sistemi tümörleri, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, çocukluk çağı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Begül Yağcı-Küpeli, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Onkolojisi, Adana, Turkey E-mail: drbegul@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 21.01.2018 Kabul tarihi/Accepted: 28.02.2018

GİRİŞ

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri, çocukluk yaş grubunda sık görülen solid tümörler olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %25'ini oluşturmaktadır¹. Bunların da dörtte birini embriyonel tümörler grubundan olan medulloblastomlar oluşturmaktadır². İki yaş altında daha sık olarak supratentorial tümörler görülürken, daha büyük çocuklarda infratentorial tümörler daha sıktır. Hastaların %10'dan azında nörofibromatozis tip-1 gibi genetik predispozisyon yaratan sendromlar saptanmaktadır³.

Son yıllarda malign SSS tümörlü çocukların sağ kalım oranlarında bir miktar düzelme sağlanmasına karşın, halen 20 yaş altındaki ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır⁴. Sağ kalımın artması ve hastaların yaşam kalitesinin daha iyi olabilmesi için çocukluk çağı malign santral sinir sistemi tümörlerinin yönetiminde Patoloji, Beyin Cerrahisi, Çocuk Onkolojisi, Radyoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümlerinin ortak görev alması anahtar role sahiptir. Bu amaçla hastanemizde Çocuk Onkolojisi ve Beyin Cerrahisi Bölümlerince malign SSS tümörü tanısı ile izlenmekte olan hastaların klinik, cerrahi ve patolojik özelliklerini, tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Tablo 1. Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş	Erkek (n)	Kadın (n)	Toplam (%)
0-2 yıl	3	2	5 (%8.3)
2-5 yıl	7	4	11 (%18.3)
5-10 yıl	15	12	27 (%45.1)
>10 yıl	14	3	17 (%28.3)
Toplam	39	21	60 (%100)

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2013 ile Ocak 2016 arasında hastanemizde malign SSS tümörü tanısı alan 18 yaş altındaki hastaların tümü çalışmaya dahil edildi. Başka bir merkezde opere edilen veya tedavisine başka bir merkezde devam eden hastalar çalışma dışında bırakıldı. Veri takip formu oluşturularak hastaların demografik bilgileri, başvuru anındaki yakınmaları, tanı yaşı, tanıda kullanılan yöntemler, tümörün lokalizasyonu, tedavi modaliteleri, tedavide görülen komplikasyonlar ve hastalık durumları kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Hastaların istatistiksel değerlendirmeleri için statistical package for the social sciences (SPSS, version 16) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı veriler sayı, yüzde, medyan olarak verildi. İzlem süresi kısa olduğundan sağkalım analizi yapılmadı.

Tablo 2. Hastaların başvuru semptomları

Yakınma	Erkek (n)	Kadın (n)	Toplam (%)
Baş ağrısı	32	12	44 (%73.3)
Bulantı-kusma	30	11	41 (%68.3)
Konvülsiyon	5	4	9 (%15)
Bel-bacak ağrısı	6	3	9 (%15)
Kuvvet kaybı	4	3	7 (%11.6)
Görmede bulanıklık	4	1	5 (%8.3)

Tablo 3. Tümör lokalizasyonuna göre dağılım

Yerleşim yeri	Erkek (n)	Kadın (n)	Toplam (%)
Infratentoryal	24	14	38 (%63.3)
Supratentoryal	14	6	20 (%33.3)
Spinal	1	1	2 (%3.4)

BULGULAR

Hastanemizde izlenen SSS tümörü olan 60 çocuk hastanın yaşlarının 10 ay ile 17 yaş arasında değiştiği, ortanca yaşın 8 yıl olduğu saptandı. Hastaların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de özetlendi. Baş ağrısı ve kusma yakınmalarının en sık başvuru semptomları olduğu, bunları nöbet geçirme, bacak veya bel ağrısı, kuvvet kaybı, görmede bulanıklık yakınmalarının izlediği görüldü. Hastaların başvuru semptomları Tablo 2'de gösterildi.

Tümör yerleşimlerine bakıldığında; 20'sinin supratentorial, 38'inin infratentorial, 2'sinin spinal yerleşimli olduğu, supratentorial tümörlerin sıklık sırasına göre temporal, frontoparietal ve talamik bölgelerde yerleşmiş olduğu saptandı. Tablo 3'de tümör lokalizasyonuna göre dağılım görülmektedir. Histopatolojik tanıların 21 hastada medulloblastom, 19 hastada astrositom (15 pilositik astrositom, diğerleri pilomiksoid), 6 hastada ependimom, 4 hastada glioblastoma multiforme, 3 hastada beyin sapı gliomu, 2 hastada supratentorial primitif nöroektodermal tümör, 2 hastada optik gliom, 2 hastada glionöronal tümör, 1 hastada desmoplastik infantil gangliogliom tanısı olduğu görüldü.

Histopatolojik tanılarına göre dağılım Tablo 4'de özetlendi.

Tablo 4. Hastaların tanılarına göre dağılımı

Tanı	Erkek (n)	Kadın (n)	Toplam (%)
Medulloblastom	14	7	21 (%34.5)
Astrositom	15	6	19 (%31.1)
Ependimom	4	2	6 (%10)
Glioblastom	3	1	4 (%6.6)
Beyin sapı gliomu	2	1	3 (%4.7)
Optik gliom	2	1	3 (%4.7)
Supratentoryal PNET	1	1	2 (%3.4)
Glionöronal tümör	1	1	2 (%3.4)
Gangliogliom		1	1 (%1.6)

PNET: primitif nöroektodermal tümör

Eşlik eden hastalıklar açısından bakıldığında 3 hastanın (%5) nörofibromatozis tip-1 tanısı olduğu görülmüştür. Cerrahi uygulanmayan 3 beyin sapı gliomu ve 2 optik gliomlu hasta dışındaki 55 hastanın 53'üne gross total kitle eksizyonu yapıldığı, 2'sine ise subtotal kitle eksizyonu yapıldığı saptandı. Hastalara uygulanan cerrahi girişimler Tablo 5'de görülmektedir.

Tablo 5. Hastalara uygulanan cerrahi girişimler.

Cerrahi girişim	Erkek (n)	Kadın (n)	Toplam (%)
Gross-total eksizyon	35	18	53 (%88.3)
Subtotal eksizyon	1	1	2 (%3.4)
Cerrahi yapılmayan	3	2	5 (%8.3)

Uygulanan kemoterapi protokolleri arasında vinkristin, siklofosfamid ve etoposid ile karboplatin kombinasyonunun 33 hasta (%55) ile en sık kullanılan şema olduğu, bunu temozolomid protokolünün ve nimotuzumab ile vinorelbin kombinasyonunun takip ettiği görüldü. Relaps saptanan olgularda tercih edilen bevacizumab, irinotekan ve temozolomid kombinasyonu 11 hastaya (%18.3) uygulandı. Uygulanan kemoterapi protokollerinin dağılımı Tablo 6'da özetlendi.

Tablo 6. Uygulanan tedavi protokolleri.

Kemoterapi protokolü	Erkek (n)	Kadın (n)	Toplam (%)
Vink+siklo+etop/karbo	20	13	33 (%55)
Temozolomid	3	1	4 (%6.6)
Nimo+vino	2	1	3 (%4.7)

26 hastaya tümör lojuna ve/veya spinal bölgeye

radoterapi verildiği saptandı. İzlem süreleri 1 ay-36 ay arasında değişmekte olan hastaların, bu süre içinde 11'inde hastalık rekürrensi olduğu, bunların da 8'inin progresif hastalık nedeniyle kaybedildiği gözlemlendi. Rekürrens gözlenen 3 hastanın halen kemoterapi almakta olduğu görüldü. 37 olgu ise hastaliksiz olarak izlemde idi. Hastaların izlem sonuçları Tablo 7'de görülmektedir. İzlem süresi içerisinde hastalarımızda belirgin bir komplikasyon ya da ikincil tümör ile karşılaşmamıştır.

Tablo 7. Hastaların izlem sonuçları

Sonuç	Erkek (n)	Kadın (n)	Toplam (%)
Hastaliksiz izlemde	24	13	37 (%61.7)
Tedavisi devam eden	5	3	8 (%13.5)
Hastalıklı terk	3	1	4 (%6.6)
Relaps (tedavi devam ediyor)	2	1	3 (%4.7)
Relaps-eksitus	5	3	8 (%13.5)

TARTIŞMA

Santral sinir sistemi tümörleri çocukluk çağının en sık rastlanan ikinci büyük tümör grubudur. Solid tümörler içerisinde ise ilk sırayı almaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık olarak yüzde 25'ini beyin ve spinal kord tümörleri oluşturur¹. Gelişmekte olan ülkelerde ve son yıllara kadar Türkiye'de de santral sinir sistemi tümörleri çocukluk çağında lösemiler ve lenfomaların ardından üçüncü sıklıkta görülen malign tümörler olarak tanımlanmıştır. Ancak Sağlık Bakanlığı'nın 2017 verilerinde çocukluk çağında ülkemizde de lösemilerden sonra %18.5'lik oranla ikinci sıklıkta görülen malign tümörler SSS tümörleri olarak belirtilmiştir⁵. SSS tümörlerindeki bu artışın tanımlayıcı görüntüleme modalitelerindeki gelişmelerin yanı sıra daha önceden sıklıkla nöroşirürji veya radyasyon onkolojisi birimlerince izlenmekte olan hastaların çocuk onkolojisi merkezlerine daha sıklıkla yönlendiriliyor olmaları rol oynamaktadır. Hastanemizde 2012 yılından itibaren oluşturulan çocukluk çağı kanserleri kayıtlarına bakıldığında santral sinir sistemi tümörlerinin tüm malign tümörler içinde %32.4 oranı ile en sık görülen tümör grubu olduğu gözlemlenmektedir.

Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinde tanı anında gözlenebilen bulgu ve belirtiler tümörün yerleşim yeri, hastanın yaşı ve histopatolojik alt grubu ile ilgili olarak değişiklik gösterebilmektedir⁶.

Genellikle baş ağrısı, kusma, papil ödemi ve nörolojik bulgu ve belirtiler sıklıkla karşımıza çıkabilmektedir. Daha küçük çocuklarda semptomatoloji spesifik olmayan özellikler gösterebilmektedir. Hastalarımızda gözlemediğimiz bulgu ve belirtilere bakıldığında birinci sırayı baş ağrısının aldığı, bunu bulantı-kusmanın izlediği, konvülsiyon ve bel bacak ağrısı ile başvuran hastaların bunu takip ettiğini görmekteyiz. Tümörün yerleşim yeri ile ilgili olarak da kuvvet kaybı ve görmede bozukluk da daha az olarak karşımıza çıkan bulgu ve belirtiler olmuştur.

Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinin önemli bir kısmını gıal tümörler oluşturmaktadır. Bu gruptaki tümörlerin de yaklaşık üçte ikisi posterior fossa kaynaklıdır². Medulloblastom pediatrik çağda görülen en sık malign beyin tümörüdür. Tüm çocukluk çağı SSS tümörleri içerisinde yaklaşık yüzde 20'lik dilimi medulloblastom oluşturmaktadır⁷. Çalışmamızda santral sinir sistemi tümörlerinin yerleşim yeri açısından yapılan analizde ilk sırayı literatür ile uyumlu olarak infratentorial bölge tümörleri almıştır. İki hastada ise tümör yerleşimi medulla spinalis olarak bulunmuştur. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak SSS tümörleri içerisinde ilk iki sırayı medulloblastom ve astrositom almıştır. Posterior fossa tümörleri içerisinde ilk sırayı literatür ile uyumlu olarak medulloblastom almış yine bu bölgede daha az sayıda ependimom tanısı ile karşılaşmıştır. Serimiz içerisinde düşük dereceli beyin tümörü tanısı ile daha az karşılaşmış olmamızda hastanemizin bölgemiz için önemli bir referans merkezi olması ve genellikle ileri dereceli tümörlerin hastanemize yönlendirilmesi rol oynamış olabilir. Hastanemiz bölgemiz illeri yanı sıra, Güneydoğu Anadolu bölgemiz ve Suriye'den önemli oranda hasta kabul eden bir merkezdir. Bahis konusu bölgelerdeki hastaneler daha düşük dereceli tümörleri takip ederken kemoterapi ya da multidisipliner yaklaşım gerektiren ve ileri evreli olduğu düşünülen SSS tümörleri hastanemiz gibi tam teşekküllü merkezlere refere edilmektedir.

Son yıllarda görüntüleme, cerrahi ve radyoterapi yöntemlerindeki gelişmeler ile hedefe yönelik kemoterapötik ajanların daha sıklıkla kullanılması sonucunda çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörlerinde yüzde 70'lere varan sağkalım oranlarına ulaşılmıştır⁸. Sağkalım üzerine etkili olan faktörlerin başında tümörün rezeksiyon derecesi gelmektedir. Çalışmamızdaki hastalara uygulanan cerrahi girişimin büyük bir çoğunluk ile gross-total

eksizyon olması sevindiricidir. 5 hastaya ise tümörün yerleşim yeri nedeniyle cerrahi girişim yapılamamıştır.

Hastalarımızın çoğunda vinkristin, siklofosamid, etoposid ve karboplatinin dönüşümlü olarak uygulandığı kemoterapi protokolü kullanılmıştır. Bu hastalarımızın önemli bir kısmını medulloblastom ve ileri dereceli gıal tümörler oluşturmaktadır. Glioblastoma multiforme tanılı hastalarımıza radyoterapi sonrasında temozolomid uygulaması yapılmıştır. Beyin sapı gliomu olan hastalara ise son yıllarda etkili olduğu gösterilmiş olan nimotuzumab ile vinorelbin kombinasyonu verilmiştir⁹. Radyoterapi sonrasında relaps görülen SSS tümörü hastalarında genellikle uygulanan protokol bevacizumab, irinotekan, temozolomid kombinasyonu olmuştur. Düşük dereceli astrositom hastalarında sadece cerrahi uygulaması yeterli olmuş, geniş rezidü kalmadıkça ve klinik bulgu ve belirti olmadıkça adjuvan tedavi verilmemiştir. Bu grupta cerrahi sonrasında sadece radyoterapi verilen 6 hasta bulunmaktadır. Radyoterapi uygulamalarının geç dönem yan etkileri dikkate alındığında hastaların 36 ayı doldurmadan bu tedavi seçeneğinin verilmemesine dikkat edilmekle birlikte progresif hastalığı olan 2 hastaya otuzuncu aylarında kranyal radyoterapi uygulaması yapılmıştır. Medulloblastom tanılı her iki hasta da ne yazık ki kaybedilmiştir. Serimizde izlem süresi kısa olduğundan sağkalım analizi yapılamamışsa da 37 hastamızın hastaliksız olarak izleniyor olması sağkalım açısından ümit vericidir

Posterior fossa sendromu (PFS), serebellar kanama, enfeksiyon, serebellumun dejeneratif veya neoplastik hastalıklarıyla ilişkili olmayan ve genellikle pediatrik yaş grubundaki hastalarda görülen, posterior fossa cerrahisi sonrasında konuşma yetisinin geçici olarak ve tümüyle kaybedilmesi olarak tanımlanmaktadır¹⁰. Posterior fossa operasyonu geçiren 35 hastamızdan 9'unda (%25.7) PFS gelişmiştir. Hastaların tümünde bulgular geçici olmuş ve en fazla 3 hafta içinde mutizmde düzelme gözlenmiştir. Bu hasta grubunda, ailelerin PFS konusunda bilgilendirilmesi preoperatif görüşmenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Hastalarımızın izlem süresi içerisinde belirgin bir komplikasyon ya da ikincil tümör ile karşılaşmamıştır. Yine de geç dönem komplikasyonlar açısından izlenmelerine devam edilmesi önem arz etmektedir. Çocukluk çağı SSS tümörlerinin tedavisinde kullanılan radyoterapi ve kemoterapinin ve bunun yanı sıra cerrahi girişimlerin

uzun dönem yan etkileri takipte dikkat edilmesi gereken önemli noktalardandır¹¹⁻¹³.

Sonuç olarak çocukluk çağının malign SSS tümörleri, lösemilerden sonra en sık görülen malign tümörler olup, sağkalım tümör biyolojisi, yerleşim yeri, yaygınlığı ve tedavi modaliteleri ile yakından ilişkilidir. Tedavide cerrahi önemli role sahiptir. Adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi kararı hasta ve hastalık ile ilişkili risk analizi yapılarak multidisipliner yaklaşım ile verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Segal D, Karajannis MA. Pediatric brain tumors: an update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46:242-50.
2. Brandão LA, Young Poussaint T. Posterior fossa tumors. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017;27:1-37.
3. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW et al. cancer and central nervous system tumor surveillance in pediatric neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res*. 2017;23:e46-53.
4. Donnelly DW, Gavin AT. Mortality among children and young people who survive cancer in Northern Ireland. *Ulster Med J*. 2016;85:158-63.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ankara, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2017.
6. Suresh SG, Srinivasan A, Scott JX, Rao SM, Chidambaram B, Chandrasekar S. Profile and outcome of pediatric brain tumors - experience from a tertiary care pediatric oncology unit in South India. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12:237-44.
7. Akyüz C, Varan A, Küpeli S, Akalan N, Söylemezoglu F, Zorlu F et al. Medulloblastoma in children: a 32-year experience from a single institution. *J Neurooncol*. 2008;90:99-103.
8. Grob ST, Levy JMM. Improving diagnostic and therapeutic outcomes in pediatric brain tumors. *Mol Diagn Ther*. 2018;22:25-39.
9. Massimino M, Biassoni V, Miceli R, Schiavello E, Warmuth-Metz M, Modena P et al. Results of nimotuzumab and vinorelbine, radiation and re-irradiation for diffuse pontine glioma in childhood. *J Neurooncol*. 2014;118:305-12.
10. Küpeli S, Yalçın B, Bilginer B, Akalan N, Haksal P, Büyükpamukçu M. Posterior fossa syndrome after posterior fossa surgery in children with brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:206-10.
11. Indini A, Schiavello E, Biassoni V, Bergamaschi L, Magni MC, Puma N et al. Long-term safety of growth hormone replacement therapy after childhood medulloblastoma and PNET: it is time to set aside old concerns. *J Neurooncol*. 2017;131:349-57.
12. Roddy E, Mueller S. Late effects of treatment of pediatric central nervous system tumors. *J Child Neurol*. 2016;31:237-54.
13. Lassaletta A, Bouffet E, Mabbott D, Kulkarni AV. Functional and neuropsychological late outcomes in posterior fossa tumors in children. *Childs Nerv Syst*. 2015;31:1877-90.