

Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri

Metin Demirkaya*, Betül B. Sevinir**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Uzm.Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Doç.Dr.

Beyin tümörleri çocukluk çağında görülen en sık solid tümör tipidir ve bu yaş grubundaki çocuklarda görülen kanserlerin %20'sini oluşturur (1). Onbeş yaş altında görülen malign hastalıklar içinde lösemilerden sonra ikinci sırayı alır. Ülkemizde ise lösemi ve lenfomalardan sonra 3. sıklıktadır. Günümüzde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapideki gelişmelere bağlı olarak tüm beyin tümürlü çocuklarda 5 yıllık yaşam hızı ortalama %50-60 civarında verilmiştir. Ancak histopatolojik tipe göre yaşam oranları değişiklik göstermektedir (2).

Risk Faktörleri

Ailesel hastalıklarla ilişkisi

En sık rastlanan ilişki fakomatozlardır. Nörofibromatozis tip 1'li hastalarda optik gliom ve menengioma; tuberosklerozlu hastalarda ependimom, astrositom; Von-Hippel-Lindau hastalığı olanlarda hemanjioblastom, feokromasitoma ve retinal tümör gelişmesinin daha sık olduğu bilinmektedir. Kanserli aile sendromu olarak bilinen Li-Fraumeni sendromunda da beyin tümörleri sık görülmektedir (2,3,4).

İyonize radyasyonla ilişkisi

Daha önceki tümörü nedeniyle kraniyal radyoterapi almış çocuklarda 2-24 yıl sonra ikincil santral sinir sistemi (SSS) tümörü geliştiği bildirilmiştir. Prenatal dönemde radyasyona maruz kalmanın, çocukluk çağında görülen SSS tümörleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır (5,6,7).

İmmunolojik faktörler

Organ transplantasyonu olup immüniteyi baskılayıcı tedavi alan kişilerde SSS tümörleri için artmış risk vardır. Benzer şekilde endojen immunsupresyonun olduğu Wiskott-Aldrich sendromu ve Ataksi-telenjektazi, lenfomalar ve sporadik olarak SSS tümörleri ile ilişkilidir.

Çevresel faktörler

Bazı organik bileşimler (çoğunlukla nitrozaminler, nitrozüreler, hidrazinler, polisiklik hidrokarbonlar) deney hayvanlarında SSS kanserojenleridir ve anne karnında veya doğumdan sonra bu tür maddelere maruz kalanlarda SSS tümörleri sık görülmektedir (7,8).

Sınıflandırma

Çocukluk çağında SSS tümörlerinin dağılımı erişkinlerden oldukça farklıdır. Kraniumun ancak 1/10'u posterior fossaya ait ol-

masına rağmen çocukluk yaş grubu SSS tümörlerinin ortalama %55'i bu bölgede yerleşir. Erişkinlerde ise intrakraniyal tümörlerin %10'u posterior fossada yer alır (7). Bu yaş grubunda farklı histolojik özelliklerde tümörler görülür. Bu nedenle değişik sınıflandırmalar geliştirilmiştir. Tablo 1'de SSS tümörlerinde genel olarak kullanılan ve 2000 yılında gözden geçirilerek yeniden düzenlenen World Health Organization (WHO) sınıflaması görülmektedir (9).

Klinik Bulgular

Semptom ve bulgular tümörün histolojisine, yerleşim yerine ve hastanın yaşına göre değişmektedir. Beyin tümörleri normal SSS yapılarını infiltre ederek veya BOS yollarında obstrüksiyona ve intrakraniyal basınç artışına yol açarak nörolojik bozukluk meydana getirirler. İntrakraniyal basınç artışı beyin tümörlerinde erken klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Bu bulgular baş ağrısı, kusma ve letarjidir. Küçük çocuklarda baş ağrısı ilk yakınma olmayabilir. Süt çocukluğu döneminde beyin tümörlerinde huzursuzluk, kusma, gelişme geriliği ve ilerleyici makrosefali gibi nonspesifik bulgular ön plandadır. Tablo 2'de çocukluk çağı SSS tümörlerinin anatomik bölgelere göre semptom ve bulguları görülmektedir (10).

İnfratentoriyal tümörlerde yaygın semptom ve bulgular

İnfratentoriyal tümörlerde denge kusuru veya beyin fonksiyonlarında azalma yaygın belirtilerdir. Erken dönemde bölgesel kusurlar sınırlı, artmış intrakraniyal basınç nedeniyle genel semptomlar belirgindir. Buna karşılık tümör serebral hemisferlere ulaştığında taraf bulguları ön plandadır. Bir veya her iki gözde dışa bakış kısıtlılığı posterior fossada bir lezyon olmasını gerektirmeyen yalancı lokalizasyon işareti olabilir çünkü bu durum artmış intrakraniyal basınç artışından kaynaklanabilir. Kraniyal sinirlerden V, VII ve IX'da fonksiyon kusuru olması beyin sapı invazyonunu düşündürür. Serebellopontin köşe tutulumunda fasiyal güçsüzlük ve işitme kaybı, sıklıkla tek taraflı serebellar kusurlarla birlikte görülür. Yüzün alt bölgesinde güçsüzlük ponsun üst bölümünde bir tutulumdan kaynaklanmakta iken, yüzün alt ve üst bölgesinde güçsüzlük beyin sapı ya da posterior fossa tümörlerinden kaynaklanır. Parsiyel Horner sendromu (ipsilateral ptosis ve myosis) hipotalamik, beyin sapı veya üst servikal kord hastalığı olan bazı hastalarda görülebilir (11).

Supratentoriyal tümörlerde yaygın semptom ve bulgular

Supratentoriyal tümürlü çocuklarda tümörün olduğu bölge ve boyuta bağlı olarak çeşitli semptomlar görülür. Bulguların birçoğu spesifik değildir ve artmış intrakraniyal basıncın önde gelen bulgularıdır. Bunlardan en yaygını erken dönemde görülen baş ağrısıdır. Nöbetler ikinci sıklıkta görülmektedir ve supratentoriyal tümürlü çocukların yaklaşık dörtte birinde başlangıç semptomudur (12,13,14).

Hemiparezi, hiperrefleksi ve klonus gibi üst motor nöron bulgularını ve duyu kaybı birlikteliği görülebilir. Frontal lobda tümörü olan çocuklarda belirgin klinik tablo olmadan uzun süreli davranış problemleri görülebilir.

Görme semptomu olan çocuklarda optik sinir veya kiazmatik fonksiyonlar dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir. Afferent pupiller kusur (Marcus Gunn pupil) ışığa doğrudan veya indirekt pupiller cevapla araştırılmalıdır. Test edilen gözde belirgin gecikme veya direkt refleksin olmaması ve diğer gözde ortak olmayan cevap, test edilen tarafta optik yolda bir lezyon varlığını gösterir. Kiazmatik tümörler klasik bitemporal hemianopsi ile ortaya çıkabilir fakat daha sıklıkla kompleks görme alanı kaybına neden

olur. Bebeklerde kiazmatik tümörlerde unilateral veya bilateral nistagmus ve başın bir tarafa eğilmesi başlangıç semptomu olabilir. Tümör hipotalamusta tutulum oluşturduğunda motor veya görsel problemler çok az veya yoktur. Bebeklerde bu tümörler diensefalik sendrom olarak tanımlanan, görünüşte artmış iştaha rağmen kilo alamama ve büyümede gecikmeye neden olur.

Primer SSS tümörlerinin %15 kadarı, çoğunlukla primitif nöroektodermal tümörler (PNET) ve germ hücreli tümörler, tanıda diğer SSS bölgelerine yayılmıştır. Buna rağmen böylesi yayılımlar sıklıkla asemptomatiktir, nörolojik disfonksiyonlar bazen primer tümör semptomlarının gölgesinde kalmaktadır (11). Tablo 3'de SSS tümörü düşünülmesi ve ayırıcı tanıda kraniyal BT veya MR'nin istenmesi gereken durumlar özetlenmektedir.

Tanı Yöntemleri

SSS tümörlerinde bilgisayarlı tomografi (BT) vazgeçilmez tanı yöntemlerindedir. Kafa grafisi birinci basamak olarak kullanılacak bir yöntemdir. Pnömoensefalografi bu hastalarda rutin değerlendirmede terk edilmiştir. Belirgin hipervasküler tümör-

Tablo 1: Onbeş yaş altındaki çocuklarda görülen SSS tümörlerinin insidansı ve WHO sınıflaması.

Nöroepitelyal doku tümörleri

Astrositik tümörler (%37.1)

Grade I	Pilositik (%14.8) ve subependimal dev hücre (%0.4) astrositomları
Grade II	Diffüz astrositomlar-fibriller (%1.8), protoplazmik (%0.2), gemistositik (%0.2)
Grade III	Anaplastik astrositom (%1.9)
Grade IV	Glioblastom (%2.8), gliosarkom (%0.1)

Oligodendrogliyal tümörler (%1.4)

Grade II	Oligodendrogliom (%1.4)
Grade III	Anaplastik oligodendrogliom (%0.1)

Mikst gliomlar (%0.6)

Grade II	Oligoastrositom
Grade III	Anaplastik oligoastrositom

Ependimal tümörler (%8.5)

Grade I	Miksopapiller ependimom (%0.3) ve subependimom (%0.1)
Grade II	Ependimom (%5.2)
Grade III	Anaplastik Ependimom (%3.3)

Embriyonel tümörler (%25)

Grade IV	Medulloblastom (%20.4)-desmoplastik(%0.9), büyük hücreli, medullomyoblastom
Grade IV	Supratentoriyal primitif nöroektodermal tümör (%4.8)
Grade IV	Medulloepitelyoma ve ependimoblastom
Grade IV	Atipik teratoid/rabdoid tümör

Diğer nöroepitelyal tümörler

Grade I	Koroid pleksus papillomu (%1.2)
Grade I-III	Gangliogliom (%2.5)
Grade II	Pineositom (%0.4)
Grade III	Koroid pleksus karsinomu (%0.6)
Grade III	Gliomatosis serebri (%0.1)
Grade IV	Pineoblastom (%0.6)

Germ hücreli tümörler (%4.3)

Germinom (%2.4)
Embriyonel karsinom (%0.2), koriokarsinom (%0.4), yolk kesesi tümörü (%0.5)
Teratom (%1)-matür (%0.2), immatür (%0.2), malign transformasyonlu (%0.1)
Mikst germ hücre tümörleri (%0.1)

Diğer tümörler

Kraniyofaringiom (%4.7), pituitör (%0.4), meningiom (%0.7)
--

lerde (koroid pleksus papillomları, hemanjioblastom gibi) vasküler malformasyonu dışlamak ve intraoperatif kanamayı azaltmak amacıyla, kraniyotomi öncesi vasküler tümörün embolize olup olmadığına tesbiti için, anjiyografi kullanılabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) benzer şekilde tanı amaçlı kullanılan BT yanında birçok üstün avantajları olan bir tanı yöntemidir. Kemik yapının neden olduğu artefaktın olmaması, birçok planda kesit elde edilebilmesi, radyasyon etkisinin olmaması, beyin parankimini ve parankimdeki lezyonları çok daha iyi göstermesi gibi avantajlar başlıcalarıdır (15).

MRG'nin bazı dezavantajları da vardır. Hareketle artefaktlara daha fazla duyarlıdır ve BT'ye göre daha fazla çekim süresi gerekmektedir.

Leptomeningeal yayılım; PNET, anaplastik gliom ve germinomlu birçok çocukta tanıdan önce veya sonra olabilir. Bu durumda operasyondan sonra beyin omirilik sıvısının (BOS) sitolojik değerlendirmesi ve spinal görüntüleme yapılmalıdır. BOS'un sitolojik değerlendirmesi çoğunlukla PNET ve germ hücreli tümörü olan hastalarda subaraknoid yayılımı değerlendirmede tek başına yeterli değildir. Bu hastaların %50 kadarında normal BOS analizi olmasına rağmen MRG'de subaraknoid hastalığın bulguları vardır. Bu nedenle her iki teknik bu hastaları doğru değerlendirmede gereklidir.

"Pozitron emission tomography" (PET) SSS tümörlerini değerlendirmede kullanılabilecek bir başka tekniktir. Beyin metabolizmasını yansıtan (glukoz metabolizması için 18F deoksiglukoz, protein metabolizması için 11C-L-metionin) ve tam olarak beyin metabolik görüntülemesini sağlayan çeşitli ajanların kullanılmasıyla oluşturulan bir tekniktir. PET her şeyden önce tümör başlangıcındaki artmış metabolik hızın tesbitinde, rekürren veya

rezidüel tümör ve radionekrozis arasındaki ayırmada çok kullanışlıdır. "Single photon emission computed tomography" (SPECT) daha kolay ulaşılabilir bir tekniktir. Tümör lokalizasyonu ve tümör derecesinin tahmini ayrıca tümör ile nekroz ayırımında PET kadar kullanışlıdır (16).

MR spektroskopisi tümör metabolizmasının izlenmesinde kullanılan noninvaziv diğer bir yöntemdir (17).

Tedavi

Çocukluk çağı beyin tümörlerinde cerrahi ve radyoterapi standart tedavi yaklaşımlarıdır. Tümör dokusu tam olarak çıkarılamazsa radyoterapi ve kemoterapinin yararı azalmaktadır.

Cerrahi Tedavi

Histolojik tanıyı koymak ve tümör kitlesini küçültmek için tedavinin ilk basamağı cerrahidir. Cerrahinin amaçları intrakraniyal basıncın azaltılması, tümör basısına bağlı diğer nörolojik kusurların giderilmesi, doku tanısının sağlanması ve tümörün mümkün olduğunca çıkarılmasıdır (18).

Radyoterapi

Beyin tümörlü çocukların tedavisinde major rol oynamaktadır. Cerrahi yanında radyoterapinin uygulanmasının yaşam sürelerini uzattığı gösterilmiştir. Spinal kord boyunca yayılma eğilimi yüksek olan tümörlerde kraniyal ışınlamaya ek olarak spinal kord ışınlaması standart tedavilerde kullanılmaktadır (19).

Geniş alan ışınlamasının entellektüel, gelişimsel ve endokrin bozuklukları içeren geç sekelleri çok belirgindir. Bu nedenle çevre dokuların radyasyondan etkilenmesini en aza indirmek amaçtır. Geç etkilerin en önemlileri entelektüel kötüleşme, endokrinopati ve lökoensefalopatidir. RT sırasında hastanın yaşının küçük olması en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu neden-

Tablo 2: Santral sinir sistemi tümörlerinin anatomik bölgelere göre semptom ve bulguları.

Supratentoriyal (%30-40)

- **Serebral hemisfer**-hemiparezi, spastisite, konvulsiyon (fokal veya generalize)
- **Para/suprasellar**-endokrinopati (büyüme geriliği, diabetes insipidus, pubertal bozukluklar)
- **Hipotalamus**-diensefalik sendrom (bebeklerde), gelişim ve davranış problemleri
- **Optik yol**- görme alanı, keskinliği ve renkli görmeye bozukluk, optik atrofi, nistagmus, başın bir tarafa eğilmesi)
- **Pineal**-Parinaud sendromu, uyku bozuklukları
- **Talamus, bazal ganglion**- ağrı, duyu kaybı, hafıza bozuklukları

Infratentoriyal (%60-70)

- **Posterior fossa**-ataksi, nistagmus, dismetri
- **Beyin sapı**- multipl kraniyal sinir felçleri, hemiparezi, spastisite, ruhsal değişiklikler

Spinal (%2-5)

- **Primer intrameduller**-ağrı, motor ve duyu bozuklukları
- **Spinal metastaz**-skolyoz, sfinkter bozuklukları (mesane ve rektal), refleks değişiklikler

Tablo 3: Kraniyal BT/MR istenmesi gereken klinik bulgular

- Artmış intrakraniyal basınç bulguları (baş ağrısı, kusma veya başta büyüme)
- Kraniyal sinir felçleri
- Fokal nörolojik kusur
- Konvulsiyon geçirme ve sonrasında nörolojik kusur varlığı
- Endokrin anormallikler
- Kişilik değişiklikleri
- Görme problemleri
- Yürüme ve denge bozuklukları

le küçük yaş grubunda (özellikle ilk üç yaşta) radyoterapinin mümkün olduğunca verilmemesi veya cerrahi ve kemoterapiden sonraya ertelenmesi uygun görülmektedir (20).

Çocukluk çağı kanserlerinde uzun süreli yaşamda radyoterapi uygulanan bölgede ikincil maligniteler artan bir şekilde rapor edilmektedir. Beyin tümörü nedeniyle tedavi edilen hastalarda çeşitli ikincil tümörler tanımlanmış olup bunlar; yumuşak doku sarkomu, meningiomlar, diğer SSS maligniteleri, ayrıca spinal aksa tedavi verilen hastalarda görülen tiroid kanserleridir (21).

Kemoterapi

Beyin gelişiminin hızlı olduğu 3 yaş altındaki çocuklarda RT

yerine kemoterapi kullanımı ile RT'nin geç etkilerinden korunma amaçlanmaktadır.

Kan beyin bariyeri bir çok maddenin SSS'ye ulaşmasını etkilemektedir. Fakat tümör varlığında bu bariyer bozulmakta ve ilaçların tümör dokusuna ulaşması kolaylaşmaktadır.

SSS tümörlerinin kemoterapiye cevap oranındaki ilerlemelerle birlikte bir çok çalışmada yüksek doz kemoterapi uygulanmıştır. Nitrozürelere, klasik alkilleyici ajanlar yüksek doz kullanılan ilaçlardır. Nitrozüre grubu ilaçların ağır pulmoner, hepatik ve SSS toksisitesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır (22,23).

İlaç penetrasyonunu artırmak için uygulanan diğer bir girişim, bölgesel (karotid arter) infüzyonlardır. İlaçların küçük dozlarda sistemik toksisiteyi de azaltarak tümör dokusuna daha fazla verilmesi amaçlanmıştır. Nitrozüre ve sisplatin bu şekilde en fazla kullanılan ilaçlardır (24).

Intratekal veya intraventriküler kemoterapi bölgesel tedavi olarak düşünülebilir. Ancak verilen tedavinin BOS'tan beyin parankimine geçişinin sınırlı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

İmmünoterapi kullanılan diğer bir tedavi yöntemidir. İnterferonun insan gliom hücrelerinin büyümesini engellediği ve sitotoksik cevap oluşturduğu gösterilmiştir (25).

Tedavide endokrinolojik ve nörolojik geç yan etkiler uzun süreli sağ kalımda karşılaşılan sorunlardır.

Sonuç olarak çocukluk çağında SSS tümörlerinin tedavisi multidisipliner ekiple mümkündür. Her hastanın bireysel özellikleri değerlendirilmelidir. Güncel yaklaşım, sağ kalım oranını artıran ve yan etkileri en aza indiren kemoterapi protokollerinin geliştirilmesi ve uygulanmasıdır.

Kaynaklar

1. Kaatsch P, Rickert CH, Kuhl J, et al. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001; 92:3155-64.
2. Kevin L.Stevenson. Pediatric brain tumors. *J Neuroscience* 2004 1:10-20.
3. Schoenberg B, Glista G, Reagan T. The familial occurrence of glioma. *Surg Neurol* 1975;3:139.
4. Schoenberg B. Multiple primary neoplasms and the nervous system. *Cancer* 1977;40:1961.
5. Liwnicz B, Berger T, Liwnicz R, et al. Radiation associated gliomas: a report of four cases and analysis of postradiation tumors of the central nervous system. *Neurosurgery* 1985;17:436.
6. Shioro P, Chung C, Myrianthopoulos M. Preconception radiation, intrauterine diagnostic radiation and childhood neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:681
7. Patricia A. McKinney. Central Nervous System Tumours in Children: Epidemiology and Risk Factors. *Bioelectromagnetics Suppl.* 2005;7:60-68
8. Zeller WJ, Ivankovic S, Habs M, et al. Experimental chemical production of brain tumors. *Ann N Y Acad Sci* 1982;381:250-63.
9. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61:215-25.
10. Darren R. Hargrave, et al. Tumors of the central nervous system. Pinkerton R, Plowman P, Pieters R (eds). *Pediatric Oncology* (third edition). Oxford 2004:287-332.
11. Richard L. Heideman, et al. Tumors of the central nervous system. Philip A. Pizzo, et al (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia 1997:633-697.
12. Rich KM, Goldring S, Gado M. Computed tomography in chronic seizure disorder caused by glioma. *Arch Neurol* 1985;42:26-7.
13. Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, et al. Intractable masses in patients with intractable partial epilepsy. *Neurology* 1984;34:432-6.
14. L.Santiago Medina, Karen M. Kuntz, Scott Pomeroy. Children with headache suspected of having a brain tumor: a cost-effectiveness analysis of diagnostic strategies. *Pediatrics* 2001;108:255-263.
15. Packer RJ, Batnitzky S, Cohen MF. Magnetic resonance imaging in the evaluation of intracranial tumors of childhood. *Cancer* 1985;56:1767-72.
16. Maria BL, Drane WE, Quisling RG, et al. Value of thallium-201 SPECT imaging in childhood brain tumors. *Pediatr Neurosurg* 1994;20:11-8.
17. Sutton LN, Lenkinski RE, Cohen BH, et al. Localized 31P magnetic resonance spectroscopy of large pediatric brain tumors. *J Neurosurg* 1990;72:65.
18. Rutka JT, Kuo JS. Pediatric surgical neuro-oncology:current best care practices and strategies. *J Neurooncol* 2004;69:139-50.
19. David G. Kirsch, Nancy J. Tarbell. Conformal radiation therapy for childhood CNS tumors. *The Oncologist* 2004;9:442-450.
20. Martins AN, Johnston JS, Henry JM, et al. Delayed radionecrosis of the brain. *J Neurosurg* 1977;47:336.
21. Packer RC, Meadows AT, Rorke LB, et al. Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1987;14:241.
22. Bashir R, Hochberg FH, Lingood RM, Hottelmann K. Pre-radiation internal carotid artery BCNU in treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1988;68:917.
23. Wolff JE, Finlay JL. High-dose chemotherapy in childhood brain tumors. *Onkologie* 2004;27:239-45.
24. Blacklock JB, Wright DC, Dedrick RL, et al. Drug streaming during intra-arterial chemotherapy. *J Neurosurg* 1986;64:284-91.
25. Yung WK, Steck PA, Kelleher PJ, et al. Growth inhibitory effect of recombinant alpha and beta interferon on human glioma cells. *J Neurooncol* 1987;5:323-30.