



# Bölüm 36

## Çocukluk Çağı Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Yurday ÖZDEMİR<sup>1</sup> Erkan TOPKAN<sup>2</sup>

### Giriş

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri çocuklarda görülen en sık soliter tümör olup kansere bağlı ölümlerin 0-14 yaş grubunda birinci ve 15-19 yaş grubunda (adolesan çağda) ise ikinci sebebi olarak bilinmektedir (1,2). Supratentorial tümörler 0-3 yaş arası ve 10 yaşından sonra; infratentorial tümörler ise 4-10 yaş arasında daha sık görülmektedir. Erken çocukluk çağında medulloblastom veya atipik teratoid/rabdoid tümörler (ATRT); geç çocukluk çağında ise glial tümörler daha sık tanı almaktadır (3).

Çoğu beyin tümörünün patogenezi tam olarak bilinmese de çocukluk ve adolesan kanserlerinin %8'den fazlası nörofibromatosis tip 1 (NF-1), tüberoskleroz, Li-Fraumeni sendromu, Gorlin veya Turcot gibi genetik sendromlar zemininde gelişebilmektedir (4). Beyin tümörü gelişimiyle kesin ilişkili olduğu bilinen tek çevresel faktör ise radyasyon maruziyetidir (5).

Günümüzdeki cerrahi ve adjuvan tedavilerdeki gelişmeler sayesinde medulloblastom ve düşük dereceli glial tümörlerde %75'lere ulaşan 5 yıllık sağ kalım (5-y GS) oranlarına karşın dif-

füz intrinsik pons gliomu (DİPG) ve yüksek dereceli orta hat gliomlarında sonuçların son derece kötü olduğu bilinmektedir (6-9). Bununla birlikte, uzun yaşam süresi beklenen iyi prognozlu gruplarda ya da etkin tedavilerle uzamış sağkalım elde edilen hastalarda geç dönem sekel ve yan etkilerin sorun teşkil etmesi hastaların daha homojen gruplara ayrılarak risk gruplarına göre hak ettikleri tedavileri alma ihtiyacını ortaya çıkarmıştır (10).

Fenotipik ve immün histokimyasal farklılıkları temel alan eski SSS tümörleri sınıflaması, genotipik ve moleküler özelliklerin de sınıflamaya eklenmesiyle fenotipik ve genotipik temelli bir sınıflama haline dönüşmüştür. Bu sınıflama ile tümörlerin biyolojik olarak daha homojen gruplara ayrılması (11), moleküler hedeflerin tanımlanmasıyla hedefe yönelik tedavilerin risk gruplarına göre planlanabilmesi ve ayrıca tedaviye yanıtın da ön görülebilmesi hedeflenmiştir (12). İlgili bölümde başlıca pediatrik beyin tümörlerindeki (PBT) güncel tedavi yaklaşımları moleküler gelişmeler ışığında özetlenmeye çalışılmıştır.

<sup>1</sup> Doç. Dr. Yurday Özdemir Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan UAM Radyasyon Onkolojisi AD., yurdayozdemir@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. Dr. Erkan Topkan Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan UAM Radyasyon Onkolojisi AD., docdretopkan@gmail.com

sında pik seviyesine ulaşmakta; diğer gösterge olan kortikal yüzey alanı ise 2. yaşla birlikte yetişkindeki değerinin %69'na ulaşmaktadır (18).

Kortikal gelişimin en yüksek oranda gestasyonun II. yarısı ve doğumdan sonraki ilk 3 ayda gerçekleştiği ve bu dönemdeki gelişimin sekteye uğramasının otizm, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu ve şizofreniyle ilişkili olduğu bildirilmektedir (84). İki yaşından sonraki gelişimsel süreç ise organizasyon, ince ayarlar, plastisite ve kortikal nöronların daha karmaşık ve kompleks hale geldiği bir dönem olarak atfedilmektedir (18). Beynin gelişimsel süreci 40 yaşına kadar devam etse de nörokognitif kazanımların ilk 2 yılda büyük oranda şekil kazanması(84), istisnai durumlar dışında bu dönemin RT açısından adeta uçuşa kapalı alan olduğunu ispatlar niteliktedir.

Kranial RT alan çocuk hastaların %3-4'nde yıllar/on yıllar içinde gelişebilen kafa içi karotid arterlerin ve proksimal dallarının ateroskleroz dışı daralması ve buna bağlı olarak kan akımında azalma ve anormal yapıda kollateral oluşumla karakterize serebrovasküler olay Moyamoya (duman bulutu) olarak bilinmektedir(85). Hastaların iskemik atak, kognitif bozukluklar, baş ağrısı, nöbet ve koreiform hareketlerle başvurduğu bildirilmektedir. Beyindeki Willis halkasının RT sahasında olması, NF-1, Down sendromu, optik kiazma ve sinirlere >50 Gy RT uygulanması ve genetik başlıca risk faktörleri olarak bilinmektedir(85).

Diğer RT ilişkili yan etki ototoksisite olup posterior fossa yerleşimli tümörlerde kohleanın RT'ye maruziyetiyle ilişkilendirilmektedir. Ortalama <30 Gy risk düşükken; kohleanın >40 Gy alması durumunda yüksek frekansta işitme kaybı riski mevcut olup görülme sıklığı %18-24'lere kadar çıkabildiği bildirilmiştir(85).

Hipotalamus ve hipofizin  $\geq 40$  Gy RT'ye maruz kalması başta büyüme hormonu olmak üzere tiroid stimulan hormon, kortizol ve seks hor-

monlarının tedaviden yıllar içinde etkilenmesine neden olabilmektedir. Periferik yerleşimli tümörlerde kıl folliküllerinin >50-60 Gy RT'ye maruziyeti kalıcı kellikle ilişkili olup dozun 40 Gy'in altında tutulmasının bu riski azalttığı gösterilmiştir (85).

Pediyatrik beyin tümörlerinde nüks veya ilerleyici hastalık dışında geç dönemdeki önemli bir ölüm sebebi de ikincil kanserlerdir (86). Kanserden kurtulan hastaların 20 yıldan sonra %3'nde, 30 yıldan sonra ise %8'nde gelişebildiği bildirilirken, uygulanan RT dozunun ve hacminin artmasıyla riskin de arttığı gösterilmiştir (85).

Sonuç olarak, pediyatrik beyin tümörleri kendi içerisinde heterojen prognoz ve klinik özellikler gösteren tümörlerdir. İlerleyen süreçte moleküler patolojinin ve hedefe yönelik tedavilerin daha etkin kullanılması ve risk bazlı tedavi protokollerinin daha ön plana çıkmasıyla radyoterapi gibi özellikle ilk 3 yaşta uygulanması durumunda ağır nörotoksik yan etkiler ihtiva eden tedavilerin geri plana çekilmesini sağlarken; endikasyonu olan hastalarda gelişmiş radyoterapi tekniklerinin kullanılmasıyla hiç şüphesiz daha kaliteli ve daha uzun sağkalım süreleri elde edilecektir.

## Kaynaklar

1. Ostrom QT, Gittleman H, de Blank PM, et al. American brain tumor association adolescent and young adult primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2016;18 Suppl 1:i1-i50.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
3. Udaka YT, Packer RJ. Pediatric brain tumors. *Neurol Clin* 2018;36:533-556.
4. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2336-2346.
5. Ron E, Modan B, Boice JD, Jr., et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988;319:1033-9.
6. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase iii study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant

- chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4202-8.
7. Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA, et al. Primary neurosurgery for pediatric low-grade gliomas: A prospective multi-institutional study from the children's oncology group. *Neurosurgery* 2011;68:1548-54; discussion 1554-5.
  8. Cohen KJ, Heideman RL, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas: A report from the children's oncology group. *Neuro Oncol* 2011;13:410-6.
  9. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: A report from the children's oncology group. *Neuro Oncol* 2011;13:317-23.
  10. Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: Current management, biological insights, and future directions. *J Neurosurg Pediatr* 2019;23:261-273.
  11. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Acta Neuropathol* 2016;131:803-20.
  12. Ly KI, Wen PY, Huang RY. Imaging of central nervous system tumors based on the 2016 world health organization classification. *Neurol Clin* 2020;38:95-113.
  13. Collins KL, Pollack IF. Pediatric low-grade gliomas. *Cancers (Basel)* 2020;12.
  14. Gnekow AK, Kandels D, Tilburg CV, et al. Siop-e-btg and gpoh guidelines for diagnosis and treatment of children and adolescents with low grade glioma. *Klin Padiatr* 2019;231:107-135.
  15. Laws ER, Jr., Taylor WF, Clifton MB, et al. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 1984;61:665-73.
  16. Pollack IF, Claassen D, al-Shboul Q, et al. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: An analysis of 71 cases. *J Neurosurg* 1995;82:536-47.
  17. Palma L, Guidetti B. Cystic pilocytic astrocytomas of the cerebral hemispheres. Surgical experience with 51 cases and long-term results. *J Neurosurg* 1985;62:811-5.
  18. Gilmore JH, Knickmeyer RC, Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:123-137.
  19. Ater JL, Zhou T, Holmes E, et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30:2641-7.
  20. Mishra KK, Puri DR, Missett BT, et al. The role of upfront radiation therapy for incompletely resected pediatric who grade ii low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2006;8:166-74.
  21. Pollack IF, Hamilton RL, Sobol RW, et al. Idh1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: A report from the children's oncology group. *Childs Nerv Syst* 2011;27:87-94.
  22. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric gliomas: Current concepts on diagnosis, biology, and clinical management. *J Clin Oncol* 2017;35:2370-2377.
  23. Balcer LJ, Liu GT, Heller G, et al. Visual loss in children with neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: Relation to tumor location by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol* 2001;131:442-5.
  24. Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM, et al. Phase ii weekly vinblastine for chemotherapy-naive children with progressive low-grade glioma: A canadian pediatric brain tumor consortium study. *J Clin Oncol* 2016;34:3537-3543.
  25. Cacciotti C, Fleming A, Ramaswamy V. Advances in the molecular classification of pediatric brain tumors: A guide to the galaxy. *J Pathol* 2020;251:249-261.
  26. Lam C, Bouffet E, Tabori U, et al. Rapamycin (sirolimus) in tuberous sclerosis associated pediatric central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:476-9.
  27. Krueger DA, Care MM, Agricola K, et al. Everolimus long-term safety and efficacy in subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology* 2013;80:574-80.
  28. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, et al. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007;61:189-98.
  29. Cnossen MH, Stam EN, Cooman LC, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatrics* 1997;100:667-70.
  30. Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol* 2009;24:1397-408.
  31. Dodgshun AJ, Elder JE, Hansford JR, et al. Long-term visual outcome after chemotherapy for optic pathway glioma in children: Site and age are strongly predictive. *Cancer* 2015;121:4190-6.
  32. Tow SL, Chandela S, Miller NR, et al. Long-term out-

- come in children with gliomas of the anterior visual pathway. *Pediatr Neurol* 2003;28:262-70.
33. Tsang DS, Murphy ES, Merchant TE. Radiation therapy for optic pathway and hypothalamic low-grade gliomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:642-651.
  34. Hanania AN, Paulino AC, Ludmir EB, et al. Early radiotherapy preserves vision in sporadic optic pathway glioma. *Cancer* 2021.
  35. Muller K, Gnekow A, Falkenstein F, et al. Radiotherapy in pediatric pilocytic astrocytomas. A subgroup analysis within the prospective multicenter study hit-igg 1996 by the german society of pediatric oncology and hematology (gpoh). *Strahlenther Onkol* 2013;189:647-55.
  36. Goncalves FG, Alves C, Vossough A. Updates in pediatric malignant gliomas. *Top Magn Reson Imaging* 2020;29:83-94.
  37. Walston S, Hamstra DA, Oh K, et al. A multi-institutional experience in pediatric high-grade glioma. *Front Oncol* 2015;5:28.
  38. Chatwin HV, Cruz Cruz J, Green AL. Pediatric high-grade glioma: Moving toward subtype-specific multimodal therapy. *FEBS J* 2021.
  39. Mackay A, Burford A, Carvalho D, et al. Integrated molecular meta-analysis of 1,000 pediatric high-grade and diffuse intrinsic pontine glioma. *Cancer Cell* 2017;32:520-537 e5.
  40. Korshunov A, Capper D, Reuss D, et al. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 g34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity. *Acta Neuropathol* 2016;131:137-46.
  41. Korshunov A, Schrimpf D, Ryzhova M, et al. H3-/idh-wild type pediatric glioblastoma is comprised of molecularly and prognostically distinct subtypes with associated oncogenic drivers. *Acta Neuropathol* 2017;134:507-516.
  42. Donson AM, Addo-Yobo SO, Handler MH, et al. Mgmt promoter methylation correlates with survival benefit and sensitivity to temozolomide in pediatric glioblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:403-7.
  43. Coleman C, Stoller S, Grotzer M, et al. Pediatric hemispheric high-grade glioma: Targeting the future. *Cancer Metastasis Rev* 2020;39:245-260.
  44. Golub D, Iyengar N, Dogra S, et al. Mutant isocitrate dehydrogenase inhibitors as targeted cancer therapeutics. *Front Oncol* 2019;9:417.
  45. Kieran MW, Chi S, Goldman S, et al. A phase I trial and PK study of cediranib (azd2171), an orally bioavailable pan-vegfr inhibitor, in children with recurrent or refractory primary CNS tumors. *Childs Nerv Syst* 2015;31:1433-45.
  46. Bautista F, Paci A, Minard-Colin V, et al. Vemurafenib in pediatric patients with BRAFV600E mutated high-grade gliomas. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1101-3.
  47. Blumenthal DT, Won M, Mehta MP, et al. Short delay in initiation of radiotherapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: A secondary analysis from the radiation therapy oncology group database. *J Clin Oncol* 2009;27:733-9.
  48. Niyazi M, Brada M, Chalmers AJ, et al. Estro-acrop guideline "target delineation of glioblastomas". *Radiother Oncol* 2016;118:35-42.
  49. Kruser TJ, Bosch WR, Badiyan SN, et al. Nrg brain tumor specialists consensus guidelines for glioblastoma contouring. *J Neurooncol* 2019;143:157-166.
  50. Pajtler KW, Mack SC, Ramaswamy V, et al. The current consensus on the clinical management of intracranial ependymoma and its distinct molecular variants. *Acta Neuropathol* 2017;133:5-12.
  51. Donson AM, Erwin NS, Kleinschmidt-DeMasters BK, et al. Unique molecular characteristics of radiation-induced glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:740-9.
  52. Carret AS, Tabori U, Crooks B, et al. Outcome of secondary high-grade glioma in children previously treated for a malignant condition: A study of the Canadian pediatric brain tumour consortium. *Radiother Oncol* 2006;81:33-8.
  53. Lopez GY, Van Ziffle J, Onodera C, et al. The genetic landscape of gliomas arising after therapeutic radiation. *Acta Neuropathol* 2019;137:139-150.
  54. Juraschka K, Taylor MD. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: A review. *J Neurosurg Pediatr* 2019;24:353-363.
  55. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci* 2012;19:1541-4.
  56. Pui CH, Gajjar AJ, Kane JR, et al. Challenging issues in pediatric oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:540-9.
  57. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The current consensus. *Acta Neuropathol* 2016;131:821-31.

58. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011;29:1408-14.
59. Menyhart O, Gyorffy B. Molecular stratifications, biomarker candidates and new therapeutic options in current medulloblastoma treatment approaches. *Cancer Metastasis Rev* 2020;39:211-233.
60. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, et al. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: A retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:484-495.
61. Morrissy AS, Garzia L, Shih DJ, et al. Divergent clonal selection dominates medulloblastoma at recurrence. *Nature* 2016;529:351-7.
62. Perreault S, Ramaswamy V, Achrol AS, et al. Mri surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:1263-9.
63. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol* 2012;123:465-72.
64. Phoenix TN, Patmore DM, Boop S, et al. Medulloblastoma genotype dictates blood brain barrier phenotype. *Cancer Cell* 2016;29:508-522.
65. Clifford SC, Lusher ME, Lindsey JC, et al. Wnt/wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis. *Cell Cycle* 2006;5:2666-70.
66. Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature* 2017;547:311-317.
67. Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:714-22.
68. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups. *Cancer Cell* 2017;31:737-754 e6.
69. Jones DT, Jager N, Kool M, et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature* 2012;488:100-5.
70. Tchelebi L, Ashamalla H, Graves PR. Mutant p53 and the response to chemotherapy and radiation. *Subcell Biochem* 2014;85:133-59.
71. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, et al. Germline mutations in *sufu* cause gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with *ptch1* mutations. *J Clin Oncol* 2014;32:4155-61.
72. Thalakoti S, Geller T. Basal cell nevus syndrome or gorlin syndrome. *Handb Clin Neurol* 2015;132:119-28.
73. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 2011;29:1424-30.
74. Tamayo P, Cho YJ, Tsherniak A, et al. Predicting relapse in patients with medulloblastoma by integrating evidence from clinical and genomic features. *J Clin Oncol* 2011;29:1415-23.
75. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: An integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 2013;14:1200-7.
76. Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: An international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of *wnt*, *shh*, group 3, and group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012;123:473-84.
77. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: A cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:958-971.
78. Pajtler KW, Witt H, Sill M, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell* 2015;27:728-43.
79. Ruda R, Reifenberger G, Frappaz D, et al. Eano guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. *Neuro Oncol* 2018;20:445-456.
80. Toescu SM, Aquilina K. Current and emerging methods of management of ependymoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21:78.
81. Merchant TE, Bendel AE, Sabin ND, et al. Conformal radiation therapy for pediatric ependymoma, chemotherapy for incompletely resected ependymoma, and observation for completely resected, supratentorial ependymoma. *J Clin Oncol* 2019;37:974-983.
82. Kim JH, Huang Y, Griffin AS, et al. Ependymoma in children: Molecular considerations and therapeutic insights. *Clin Transl Oncol* 2013;15:759-65.
83. Tsang DS, Burghen E, Klimo P, Jr., et al. Outcomes after reirradiation for recurrent pediatric intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:507-515.
84. Hadders-Algra M. Early human brain development: Starring the subplate. *Neurosci Biobehav Rev* 2018;92:276-290.

85. DeNunzio NJ, Yock TI. Modern radiotherapy for pediatric brain tumors. *Cancers (Basel)* 2020;12.
86. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: The childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1368-79.