



Çocukluk çağında karşılaşılan santral sinir sistemi yüksek dereceli glial tümörlerinde tedavi

Treatment of high-grade glioma in children

Fatma Betül ÇAKIR,¹ Rejin KEBUDİ²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bölümü, İstanbul;

²İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı ve Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Çocukluk çağı yüksek dereceli gliomları, glioblastoma multiforme, anaplastik astrositom ve beyin sapı gliomlarından oluşmakta olup, tedavileri güçlük taşımakta ve prognozları çok kötü seyretmektedir. On yıllar boyunca, güvenilir radikal cerrahi ve radyoterapi bu tümörlerin tedavisinde köşetaşını oluşturmuştur. Ancak, çocukların çoğunda bu tedavi yöntemleri kısa süreli klinik yarar ve hastalık kontrolü sağlamış, hastaların çoğunda hastalık 2 yıl içinde tekrarlamıştır. İnfiltratif özellikleri ve intrinsik radyoterapi dirençlerinin bulunması, bu tümörlerin olumsuz gidişatını belirleyen özellikler olduğu düşünülmektedir. Bu tümörlerin tedavisinde halen etkili bir kemoterapötik rejim bulunmamakta, ancak yeni birçok tedavi seçeneği aktif olarak araştırılmaktadır. Güncel inanış, çocukluk çağı yüksek dereceli gliom tedavisinin, çoklu ajan rejimleriyle mümkün olabileceği şeklindedir.

Anahtar sözcükler: Beyin sapı gliomu; biyolojik ajanlar; kemoterapi; radyoterapi; yüksek dereceli gliom.

Pediatric high-grade gliomas, including glioblastoma multiforme, anaplastic astrocytoma, and diffuse intrinsic pontine glioma, are difficult to treat and are associated with an extremely poor prognosis. For several decades, radical and safe surgical resection and radiotherapy have formed the cornerstone of therapy for pediatric high-grade gliomas. However, for the majority of affected children, these modalities only provide short-term clinical benefits and disease control, with the vast majority of these patients experiencing disease progression within 2 years. The infiltrative nature and the intrinsic radio-resistance of these tumors are believed to be the major contributors to the dismal prognosis displayed by these tumors. There are no effective chemotherapeutic regimens for the treatment of these tumors, but many new treatment options are in active investigation. The current belief is that multimodal therapy holds the greatest promise for pediatric high-grade gliomas.

Key words: Brain stem glioma; biological agents; chemotherapy; radiotherapy; high grade glioma.

Dünyada çocukluk çağı kanserlerinin %19'unu santral sinir sistemi (SSS) tümörleri oluşturmaktadır ve lösemilerden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir. Türkiye'de ise 2002-2008 TPOG kanser kayıtları verisine göre bu oran %13 olarak ortaya çıkmakta ve lösemi ve lenfomalardan sonra üçüncü sırada yerini almaktadır.^[1]

Gliomlar, primer pediatrik SSS tümörlerinden, nöroepitelial tümör grubu içinde yer almaktadır. Bu grup içinde astrositom, oligodendrogliom,

ependimom, miks gliom, nöronal ve miks glial tümörler ve miks glial mezenşimal tümör tipleri olarak patolojik tanı alırlar. Bu grup içinde de tümör davranışına göre;

◆ **Yüksek dereceli gliom:** Anaplastik astrositom (AA) (World Health Organization - WHO Grade III) ve glioblastomamultiforme (GBM) (WHO Grade IV)

◆ **Düşük dereceli glial tümörler (DDG):** Optik-hipotalamik gliomlar,

- ◆ Beyin sapı gliomları,
- ◆ Ependimomlar yer almaktadır.^[2]

YDG'ları histopatolojik olarak DDG'dan ayırmada; tümör hücresi polimorfizmin olup olmaması, yüksek hücre yoğunluğu, yüksek mitotik aktivite ve nekroz varlığı gibi özelliklere bakılmaktadır. AA'da çok sayıda atipik hücre popülasyonu görülür ve bu hücreler lokal invazyon ve agresif karakter gösterir. GBM'de ise tümör yapısında çok çekirdekli dev hücreler vardır ve bu hücrelerde artmış nükleer anaplazi ve nekrozis göze çarpar.^[3]

Yüksek Dereceli Gliomlar yerleşim yerine göre;

- ◆ *Supratentorial yerleşimliler:* Astroisitomlar (YDG %10-15, DDG %20), SPNET, Ependimom olarak sayılabilir.

- ◆ *Arka çukur yerleşimliler:* Medulloblastoma, Beyin sapı gliomu (%10-20), Ependimom, serebellar astroisitom olarak sayılabilir.

- ◆ *Orta hatta yer alanlar:* Optik kiazma gliomları, kraniofarinjioma ve pineal bölge tümörleri olarak yer almaktadır.

Etyoloji

Glial tümörlerin sebebi bilinmemekle beraber bazı ailesel kanser sendromlarında; Nörofibromatosis tip I (NF1) (NF1 gen mutasyonu), Li-Fraumeni sendromu (TP53 gen mutasyonu) ve Turcot sendromunda (adenomatoz polipozis koli gen mutasyonu) yüksek dereceli gliom görülme riski artmaktadır.^[4] Erişkinlerin %90'ında GBM de novo gelişmekte iken, %10'unda sekonder (DGA'dan, AA'a veya GBM'e dönüşme) gelişim göstermektedir. Çocuklarda ise halen primer ve sekonder oranı bilinmemekle beraber sekonder gelişimin nadir olduğu sanılmaktadır. İnfant GBM, de novo gelişim gösteren ve tamamen farklı bir antitedir.^[5,6] Pediatrik YDG oluşumu, erişkin sekonder GBM patogeneziyle benzerlik gösterir ve p53 mutasyonunun normalden fazla ekspresyonu (%65), PDGF-A ve PDGFR- α (%60) ekspresyonunun artışına neden olarak patogeneze başlatıcı role sahiptir. Ancak pediatrik YDG oluşumu, henüz erişkin patogenezi kadar netlik kazanmamıştır.^[7,8] Evre IV GBM oluşumunda ise LOH 10q, PTEN mutasyonu, DCC geninin ekspresyonunun kaybolması

(%50) ve PDGFR- α geninin amplifikasyonu (%10) sorumlu tutulmaktadır. De novo GBM oluşumunda ise sırasıyla EGFR amplifikasyonu ve normalden fazla ekspresyonu, yine MDM2 geninin amplifikasyonu veya normalden fazla ekspresyonu, p16 gen delesyonu (%30-40), LOH 10p ve 10q genleri ile PTEN mutasyonu ile RB geninde değişiklikler rol almaktadır.^[8]

Belirti ve Bulgular

Yaş ve tümör lokalizasyonuna göre değişir. DDG'lara göre daha kısa sürede hastanın şikayetleri başlar. Baş ağrısı, bulantı ve kusma artmış intrakranyal basınca işaret eder. Tipik olarak sabah artıp gün içinde düzelme gösterir. Küçük çocuklarda bu şikayeti anlamak zordur. İrritabilite göze çarpar. Yürüme ve denge bozuklukları, kranyal sinir tutulumları ve fokal konvulsiyonlarla patolojiler ortaya çıkar.

Tanısal Görüntüleme

SSS malinitelerinin %95'i kontrastlı veya kontrastsız beyin tomografisi (BT) ile saptanabilir. Ancak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) doku-ları göstermede BT'den üstündür. Posterior fossa tümörleri MRG ile daha iyi değerlendirilirler. T1 sekans anatomiyi, T2 sekans patolojiyi gösterir. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ise son yıllarda tümör patolojilerinde kullanıma giren bir tetkiktir. Creatine/choline oranları ile N-acetyl aspartate/choline oranları karşılaştırılarak malin tümör ve nekroz alanlarının ayrımı yapılır. Tümör tipinin cerrahi öncesinde tahmin edilmesinde ve operasyon sonrasında rest doku ile cerrahi değişikliklerin ayırt edilmesinde yararlıdır.

Yüksek Dereceli Gliom Tedavisi

YDG'da cerrahi en önemli tedavi seçeneğidir ve hastanın yaşam süresinde etkili tedavi yoludur. Literatürdeki en iyi sonuçlar; tam veya tama yakın rezeksiyon sonrası RT ve KT ile alan hastalarda elde edilmiştir.^[9] AA'da bile (GBM'le karşılaştırıldığında) 5 yıllık yaşam süresi %40 civarındadır. Kemoterapötik ajanların tek veya kombine kullanımlarından hiçbirisi bu yaşam süresini uzatmada henüz bir üstünlük gösterememişlerdir. Bu nedenle konvansiyonel KT seçeneklerinin yanı sıra yeni tedavi modaliteleri de denenmektedir. CCG-943

çalışması, şu ana kadar YDG olgularında yaşam süresini uzatan tek KT seçeneği olmuştur.^[10] Bu çalışma, 58 YDG olgusunun (40 GBM ve 18 AA) randomize edildiği ilk çalışma olup KT'nin etkisini araştıran bir çalışmadır. Cerrahi sonrası, bir grup sadece RT, diğer grup RT ile beraber haftalık vinkristin ve ardından 1 yıl süreyle PCV (Prednizon, lomustin, vinkristin) KT'si almıştır. Beş yıllık olaysız sağ kalım (OS) anlamlı olarak KT alan grupta üstün sonuçlanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda RT ile beraber KT kullanımı, standart YDG tedavi protokolü olarak benimsenmiştir. CCG-945 çalışması da, CCG-943 çalışmasına benzer şekilde ama bu sefer PCV KT'si yerine aynı günde çok ilacın kullanıldığı vinkristin, metilprednisolon, lomustine (CCNU), sisplatin, hidroksiurea, prokarbazin, sitarabin (ara-c), ve siklofosfamid'den oluşan ("8-in-1") KT'sinin kullanıldığı bir çalışma olup, 5 yıllık OS veya yaşam süresi açısından bir üstünlük sağlayamamıştır.^[9] 1993-1998 yılları arasında gerçekleştirilen CCG-9933 çalışması, postop rest dokusu >1.5cm olan olgularda RT öncesi KT'nin etkinliğini araştıran bir çalışmadır.^[11] Hastalar RT öncesinde verilen, 3 grup KT seçeneğine ayrılarak (Rejim A: ifosfamid/etoposid, Rejim B: karboplatin/etoposid, Rejim C: siklofosfamid/etoposid) randomize edilmişlerdir. Rejim C'de daha iyi cevabın olduğu, ancak hastaların %42'sinde daha KT bitmeden progresyon olduğu saptanmıştır. OS ve yaşam süresi bakımından hiçbir fark getirmemiş, ancak üç rejimden birine cevap veren olguların daha uzun yaşadıkları tespit edilmiştir. Avrupa'da da sandviç tip KT denilen hem RT öncesi, hem de RT sonrası verilen KT seçenekleri araştırılmıştır. HIT-91 çalışması, 52 YDG hastasının bir kısmına cerrahi sonrası, RT ile beraber vinkristin, ardından 8 kür vinkristin, lomustine ve sisplatin'den oluşan idame tedavisi ile cerrahi sonrası, RT öncesi 17 hafta boyunca dönüşümlü verilen ifosfamid/etoposid, yüksek doz methotrexate ve sisplatin/sitarabin tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmadır.^[12] Bu çalışma yeterli hasta sayısına ulaşamadığı için sonlandırılmış ancak tam veya tama yakın cerrahi sonrası sandviç tip KT alan hasta grubunun daha uzun yaşadığı belirlenmiştir (5.2 yıl ve 1.3 yıl). Daha sonraki HIT-GBM-C çalışmasında, 2010'da yayınlanmış olup hem RT sırasında hem de sonra-

sında KT'ye (vinkristin, sisplatin, etoposid, ifosfamid) ilave olarak histon deasetilaz inhibitörü olan valproik asid idame tedavi olarak kullanmıştır.^[13] Rest dokusu olan hasta grubunda yarar sağlamadığı, tam rezeke olguların 5 yıllık yaşam süresinin yükseldiği (%63) görülmüştür. Bu nedenle tam rezeke olguların RT sırasında ve sonrasında verilen yoğun KT'den yarar gördükleri sonucu çıkarılabilir. Ancak randomizasyon yapılmadığı için valproik asidin katkısı ortadadır. HIT-GBM-A'da, oral trofosfamid ve etoposid; HIT-GBM-B'de, interferon-gamma ve/veya düşük doz siklofosfamid tedavisi; HIT-GBM-D-Pilot'da, RT öncesinde verilen yüksek doz metotrexate tedavileri denenmiştir. Hiçbiri YDG olgularına anlamlı bir yarar getirmemiştir.^[14-16] Fransa Pediatrik Onkoloji Grubu da, 1990-1996 arasında RT öncesi verilen karmustin (BCNU), sisplatin ve etoposid (VP-16) (BCV) tedavisinin etkinliğini araştırmış ancak pulmoner toksisitesi çok fazla görülen bu KT seçeneği önerilmemiştir.^[17] Erişkin GBM'li hastalarda Temozolomide'nin (TMZ) etkinliği gösterildikten sonra, birçok pediatrik çalışma bu tedavi protokolünü denemiş ancak benzer yaşam sürelerini gösterememiştir.^[18-20] St Jude Çocuk Hastanesi'nde (SJHG98 study) yapılan çalışmada RT sırasında ve sonrasında TMZ verilen 31 yeni tanılı YDG'lu çocukta (GBM=15; AA=10; diğer YDG=4), 2 yıllık OS ve yaşam süresi sırasıyla %11±%5 ve %21±%7 olarak sonuçlanmıştır.^[19] COG'nin yeni tanılı YDG'lu hastalarda yaptığı en kapsamlı çalışmada (ACNS0126 çalışması), 99 hastaya (55 GBM, 31 AA ve 4 diğer YDG), RT (54Gy+boost 5.4 Gy) sırasında TMZ (90 mg/m²/g 42 gün) ve 4 hf dinlenme sonrasında TMZ 200 mg/m²/g x 5 g 28 g bir x 10 kür uygulanmıştır.^[20] CCG-945 çalışmasıyla karşılaştırıldığında üç yıllık OS ve yaşam süreleri bakımından aralarında hiçbir fark bulunamamıştır. Ancak AA'lı hastaların üç yıllık OS süresinin GBM'li hasta grubuna göre daha uzun olduğu görülmüştür. Bu durum TMZ rezistansı ile açıklanabilir. TMZ'in sitotoksik etkisi guaninin O6 pozisyonundaki DNA metilasyonu ile olur. Metil guanin DNA metiltansferaz (MGMT) tamir enzimi ekspresyonu varsa, metil veya alkili uzaklaştırıp, normal guanini yerine koyar, yani TMZ'e direnç oluşur. MGMT promoter metilasyon durumunun tümör dokusunda

araştırılması prognoz için önemli olabilir. MGMT yüksek ekspresyonu gösteren tümörler daha kötü gidişli bulunmuştur.^[21] Miyeloablatif KT ve kök hücre nakli, YDG'lu hasta grubunda heterojen ve küçük sayıda hastada denenmiş olduğu için kesin bir sonuç çıkartılamamıştır.^[22] Şu ana kadar KT ile myeloablatif KT+kök hücre naklinin karşılaştırıldığı bir çalışma yapılmadığı için bu tedavi şeklinin etkinliği konusunda net bir bilgi yoktur.

Beyin Sapı Tümörlerinde Tedavi

Beyinsapı (ortabeyin, medulla oblongata, pons, ve servikomedullar bileşke) tümörleri, tüm SSS tümörlerinin %15'ini kapsar. Bu bölgede düşük ve yüksek dereceli astrositik tümörler görülür. Otoposilerde çoğu yüksek dereceli astrositom, bir kısmı spinal metastaz ile beraberdir.

Hastanın kliniğe ilk başvurduğu sırada tespit edilen bulguları; konjuge olmayan göz hareketleri, diplopi, yüz siniri felçleri, yüzde duyu kaybı, disfaji, dizartri, ataksi, ekstremitelerde güç kaybı, ileri evrelerde baş ağrısı ve kusma şeklinde gelişir. Öykünün daha uzun süreli olması daha yavaş büyüyen bir tümör olduğunu düşündürür. Orta beyin ve dorsal eksofitik tümörler kafa içi basınç artışına ve erken semptomlara neden olabilirler. NF-1 hastalarında tümör ilerlemesi daha yavaş olur ve bu hastalarda 5 yıllık sağ kalım %90 olarak rapor edilmiştir. BSG tümör histolojisi sıklıkla WHO II, III veya IV derecesindedir. Tümör histolojisi ne olursa olsun, bu tümörler biyolojik olarak yüksek dereceli gibi davranırlar. Genel olarak difuz ve fokal olarak iki gruba ayrılır. Olguların %80-85'i difüzdür ve fatal seyirlidir. Bu tümörlerde standart tedavi RT'dir. Cerrahi, kafa içi basıncı artmış basıncını azaltmak ve fokal nörolojik bulguları düzeltmek amacıyla beraber tanı için doku biyopsisi almak için yapılır. BSG olgularının halen prognozu çok kötü, median sağ kalım beklentisi 1 yıldan daha, 8-10 ay civarındadır. Hastaların yalnızca %10'undan daha az bir oranı 2 yıl ya da daha uzun süre sağ kalırlar. RT uygulanmazsa medyan sağ kalım yaklaşık 20 hafta gibi çok kısa bir süreyle sınırlıdır.^[23] RT ile hastaların yaklaşık %70'inde geçici olarak nörolojik fonksiyonlarda bir iyileşme saptanır. Standard RT, günlük 1.8-2.0 Gy fraksiyonlar halinde verilen eksternal 45-55 Gy RT dozudur. Sağaltımda, adju-

vant KT kullanımı anlamlı bir yarar sağlamamıştır. Güncel yaklaşım önerisi, tümörden biyopsi alıp moleküler özelliklerini saptamak ve buna göre tedavi planlamak şeklinde olmalıdır.

Hiperfraksiyone RT'nin sağkalım üzerine etkisinin olmadığı görülmüş ve bu çalışmalar sonucunda konvansiyonel RT standard tedavi olarak kesinleşmiştir.^[24,25] CCG-9941 çalışmasında; RT öncesi KT ve ardından hiperfraksiyone RT verilmiş yaşam süresi sadece konvansiyonel RT verilen grupla benzer bulunmuştur.^[24] Massimino ve ark.,^[26] 1987-2005 arasında, 62 çocukta yaptıkları 4 pilot protokolün (A-Konvansiyonel KT RT-VP-16/sitosin arabinosid/Ifosfamid/sisplatin/daktinomisi; B-Yüksek Doz KT ve +ABMT+RT+KT; C-sisplatin/etoposid sonrası isotretinoin (preRT+RT+postRT ile eşzamanlı); D-Vinorelbine (preRT+RT+postRT ile eşzamanlı) sonucunda, hiçbir protokolün yaşam oranları açısından literatürle karşılaştırıldığında bir üstünlük getirmediği görülmüştür (1 yıllık yaşam oranı %45, median yaşam oranı 11 ay). Yüksek doz KT ve ABMT tedavisinin yararı gösterilememiştir.^[27] CCG-9941 çalışmasında 1 yıllık yaşam %21 olarak bulunurken, Cohen ve ark.^[20] yaptığı prospektif çalışmada, yaşam oranı %40 olarak tespit edilmiş, bir fark ortaya konulamamıştır. Jalabi ve ark.,^[28] Sirachanian ve ark.,^[29] Kim ve ark.,^[30] Chassot ve ark.^[31] benzer şekilde düşük yaşam oranları bildirerek, TMZ'nin etkin olmadığını yinelemişler, az da olsa uzun yaşayan hastaların olması nedeniyle de farklı tümör biyolojilerinin varlığına dikkat çekmişlerdir. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde 1999-2012 tarihleri arasında 50 diffuz pons gliomu hastası (26 K, 24 E) tedavi edildi. Ortanca tanı yaşı 7 yaş (6 ay-16 yaş) ve ortanca bulgu-belirti süresi 1 ay (2 gün-630 gün) olarak tespit edildi. Protokol gereği 1999-2000 yıllarında tedavi olarak sadece RT alan 12 hasta ile 2001-2004 tarihlerinde RT+konkomitan sisplatin ve RT sonrası CCNU+vinkristin alan 17 hasta ve 2004 sonrası RT+konkomitan TMZ+adjuvan TMZ tedavisi alan 20 hasta yaşam süresi bakımından karşılaştırıldı. Tüm grupta ortanca yaşam süresi 13 ay (1-160 ay) olarak tespit edildi. RT+TMZ alan grupla, RT+TMZ dışı kemoterapi alan grubun sadece RT alan gruba göre yaşam süreleri anlamlı derecede uzamış tespit edildi. Özellikle 2 ve 3 yıl-

lık yaşam oranları KT alan grupta uzamış bulundu. Sonuç itibariyle RT ile beraber KT uygulamasının bazı BSGlu hastalarda yaşam süresini atılabileceği sonucu çıkarılmıştır.

Yüksek Dereceli ve Beyin Sapı Gliomunda Kullanılan Biyolojik Ajanlar

YDG ve BSG'de, halen konvansiyonel KT'nin etkinliği sınırlı olduğundan biyolojik ajanlarla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. Anjiyogenez inhibitörleri, epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR), vasküler endotel büyüme faktör reseptör (VEGF) ve trombosit güdümlü büyüme faktör reseptör (PDGFR) inhibitörleri, RAt sarkoma (RAS) inhibitörleri, Aurora Kinase inhibitörleri, Pro-apoptotik uyarıcılar ve Histone deasetilaz inhibitörleri olarak sayılabilir. İlave olarak RT ile beraber gadolinium texaphyrin kullanılması gibi radyosensitizasyon yöntemleri de denenmektedir.

Gurugangan ve ark.,^[32] nüks YDG+BST tanı 31 hastada bevacizumab (anti-VEGF)+irinotekan tedavisini denemiş, etkisinin olmadığını göstermiştir. EGFR özelliği pediatrik olgularda, erişkin GBM'e göre daha az tespit edilirken, yine de bu oran YDG'da, DDG'lulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^[33] YDG'lu 42 çocukta, vahşi tip EGFR özelliği %58 bulunurken, EGFR V_{III} %2 oranında tespit edilmiştir.^[34] Geoerger ve ark.,^[35] 20 hastada kullandıkları erlotinib tedavisi çalışmasında, yüksek EGFR özelliği bulunan olguların (n=8) daha uzun yaşadığını göstererek doku tayinin önemine değinmişlerdir. EGFR-insan R-3 monoklonal antikoru olan nimotuzumab, 47 nüks YDG ve BSKli hastanın takip edildiği faz II çalışmada kullanılmış, 22 BGG'li çocuğun 10'unda stabil hastalık ve kısmi cevap alınmıştır.^[36] Yeni tanı BSG'li hastalarda da kullanılmaktadır. Gefitinib, intratumoral kanamaya neden olduğundan 250 mg/m² doz ile kullanılmış ve 1 yıllık OS %48 bulunmuştur.^[37] Diğer bir EGFR inhibitörü olan, cetuksimab YDG ve BSG'li çocuklarda, RT ile beraber kullanıldıktan sonra irinotekan ile idame tedavisi olarak kullanılmıştır.^[38] Bir EGFR tirozin kinaz ve VEGFR inhibitörü olan vandetanib, BSG'li çocuklarda denenmekte olup, tedavi öncesi yüksek VEGF özelliği bulunan olguların tedaviye daha iyi cevap verdiği ancak tedavi sırasında

VEGF seviyesi yükselen olguların kötü cevaplı oldukları görülmüştür.^[39] PDGFR ve C-KIT inhibitörü olan imatinib faz I çalışması sonucunda 1 yıllık yaşam süresi %46 olarak tespit edilmiş,^[40] ancak tümör içine kanamalar olması nedeniyle diğer bir PDGFRA inhibitörü dasatinib denemesi gündeme girmiştir. GBM'li 32 çocuğun tümör biyolojileri incelendiğinde RAt sarkom/Akt enzim aktivitesinin yüksek bulunduğu olguların daha kısa sürede kaybedildikleri görülmüştür.^[41] Bu nedenle, bir farnesil transferaz inhibitörü olan tipifarnib, 40 BSG'li çocukta faz II çalışmada denenmiş ancak 1 yıllık OS %34.3 olarak sonuçlanmıştır.^[42] Histone deasetilaz inhibitörü olan valproik asidin, tümör hücrelerinin kemoterapötik ajanlara duyarlılığını artırıcı özelliğinin olduğu yönünde çalışmalar vardır. YDG'li 66 hastanın incelendiği bir çalışmada 3 hastada kısmi cevap, 4 hastada stabil hastalık cevabı alınmıştır.^[43] Diğer bir histone deasetilaz inhibitörü olan, vorinostat, halen yeni tanı almış BSG'li hastalarda denenmektedir.^[44] İntegrinler tümörün ilerlemesiyle ilgili görevleri bulunanhücre yapışma reseptörleridir.^[45] Cilengitide, avb3 ve avb5 integrin inhibitörü olup, erişkin GBM'li hastalarda standart KT ile beraber kullanılarak yapılan faz III çalışma sonucunda tümör etkinliği olduğu gösterilmiştir.^[46] Halen IL-13 pseudomonas ekzotoksin, YDG'li ve BSG'li çocuklarda doğrudan tümöre verilmek suretiyle kullanılmaktadır.^[47] Dendritik hücre bazlı immünoterapi, 45 nüks YDG'li hastanın 33'ünde kullanılmış, 6 hastada yaşam süresini 24 aya uzattığı tespit edilmiştir.^[48] Erişkin GBM'li hastaların tümör dokusunda arora kinaz A ve B aktivitesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buczkowicz ve ark.^[49] arora kinaz A ve B'nin 6/9 BSG'lu ve 8/11 YDG'lu hastada yüksek olduğu tespit edilerek, arora kinaz inhibitörlerinin de kullanıma girme gerektğini göstermiştir. Boron nötron kapma tedavisi (Boron neutron capture therapy), biyokimyasal bir hedef RT alanı sağlayarak yüksek miktardaki radyasyonu etraf dokuya çokazını yansıtarak verebilen bir yöntemdir.^[50]

Sonuç olarak, YDG ve BSG'de prognoz kötü, supratentorial tümörlerde tam/tama yakın rezeksiyon en önemli prognotik faktördür. YDG ve BSG'de RT'nin çok önemli bir yeri vardır. Konvansiyonel KT'nin yeri özellikle nüks YDG ve primer BSG

hastalarında sınırlıdır. Tümör biyolojisinin gün geçtikçe daha fazla ortaya çıkmasıyla biyolojik ajanların önemi artmakta ve tedavide umut ışığı olarak gözükülmektedirler.

Kaynaklar

1. Kutluk MT, Türk Pediatri Onkoloji Grubu adına. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. Klinik Gelişim Dergisi 2007;20(2):5-12.
2. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. J Neuropathol Exp Neurol 2002;61(3):215-29.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol 2007;114(2):97-109. [CrossRef]
4. Hottinger AF, Khakoo Y. Neurooncology of familial cancer syndromes. J Child Neurol 2009;24(12):1526-35. [CrossRef]
5. Cheng Y, Ng HK, Zhang SF, Ding M, Pang JC, Zheng J, et al. Genetic alterations in pediatric high-grade astrocytomas. Hum Pathol 1999;30(11):1284-90. [CrossRef]
6. Suri V, Das P, Pathak P, Jain A, Sharma MC, Borkar SA, et al. Pediatric glioblastomas: a histopathological and molecular genetic study. Neuro Oncol 2009;11(3):274-80.
7. Paugh BS, Qu C, Jones C, Liu Z, Adamowicz-Brice M, Zhang J, et al. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. J Clin Oncol 2010 Jun 20;28(18):3061-8.
8. Pollack IF, Hamilton RL, James CD, Finkelstein SD, Burnham J, Yates AJ, et al. Rarity of PTEN deletions and EGFR amplification in malignant gliomas of childhood: results from the Children's Cancer Group 945 cohort. J Neurosurg 2006;105(5 Suppl):418-24.
9. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, Wisoff JH, Milstein JM, Geyer JR, et al. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. Childrens Cancer Group. J Clin Oncol 1995;13(1):112-23.
10. Sposto R, Ertel IJ, Jenkin RD, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA, et al. 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(2):165-77. [CrossRef]
11. MacDonald TJ, Arenson EB, Ater J, Sposto R, Bevan HE, Bruner J, et al. Phase II study of high-dose chemotherapy before radiation in children with newly diagnosed high-grade astrocytoma: final analysis of Children's Cancer Group Study 9933. Cancer 2005;104(12):2862-71. [CrossRef]
12. Wolff JE, Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, Urban C, Graf N, et al. Preradiation chemotherapy for pediatric patients with high-grade glioma. Cancer 2002;94(1):264-71.
13. Wolff JE, Driever PH, Erdlenbruch B, Kortmann RD, Rutkowski S, Pietsch T, et al. Intensive chemotherapy improves survival in pediatric high-grade glioma after gross total resection: results of the HIT-GBM-C protocol. Cancer 2010;116(3):705-12. [CrossRef]
14. Wolff JE, Mölenkamp G, Westphal S, Pietsch T, Gnekow A, Kortmann RD, et al. Oral trifosfamide and etoposide in pediatric patients with glioblastoma multiforme. Cancer 2000;89(10):2131-7. [CrossRef]
15. Wolff JE, Wagner S, Reinert C, Gnekow A, Kortmann RD, Kühl J, et al. Maintenance treatment with interferon-gamma and low-dose cyclophosphamide for pediatric high-grade glioma. J Neurooncol 2006;79(3):315-21. [CrossRef]
16. Wolff JE, Kortmann RD, Wolff B, Pietsch T, Peters O, Schmid HJ, et al. High dose methotrexate for pediatric high grade glioma: results of the HIT-GBM-D pilot study. J Neurooncol 2011;102(3):433-42. [CrossRef]
17. Chastagner P, Kalifa C, Doz F, Bouffét E, Gentet JC, Ruchoux MM, et al. Outcome of children treated with pre-radiation chemotherapy for a high-grade glioma: results of a French Society of Pediatric Oncology (SFOP) Pilot Study. Pediatr Blood Cancer 2007;49(6):803-7. [CrossRef]
18. Lashford LS, Thiesse P, Jouvet A, Jaspan T, Couanet D, Griffiths PD, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Inter-group Study. J Clin Oncol 2002;20(24):4684-91. [CrossRef]
19. Broniscer A, Chintagumpala M, Fouladi M, Krasin MJ, Kocak M, Bowers DC, et al. Temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed high-grade glioma and unfavorable low-grade glioma in children. J Neurooncol 2006;76(3):313-9. [CrossRef]
20. Cohen KJ, Pollack IF, Zhou T, Buxton A, Holmes EJ, Burger PC, et al. Temozolomide in the treatment of high-grade gliomas in children: a report from the Children's Oncology Group. Neuro Oncol 2011;13(3):317-23. [CrossRef]
21. Schlosser S, Wagner S, Mühlisch J, Hasselblatt M, Gerss J, Wolff JE, et al. MGMT as a potential stratification marker in relapsed high-grade glioma of children: the HIT-GBM experience. Pediatr Blood Cancer 2010;54(2):228-37.
22. Finlay JL, Dhall G, Boyett JM, Dunkel IJ, Gardner SL, Goldman S, et al. Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue in children and adolescents with recurrent malignant astrocytoma: outcome compared with conventional chemotherapy: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2008;51(6):806-11. [CrossRef]
23. Littman P, Jarrett P, Bilaniuk LT, Rorke LB, Zimmerman RA, Bruce DA, et al. Pediatric brain stem gliomas. Cancer 1980;45(11):2787-92. [CrossRef]
24. Jennings MT, Sposto R, Boyett JM, Vezina LG, Holmes E, Berger MS, et al. Preradiation chemotherapy in primary high-risk brainstem tumors: phase II study CCG-9941 of the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 2002;20(16):3431-7. [CrossRef]
25. Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, Rorke LB, Kaplan AM, Albright AL, et al. Hyperfractionated radiation therapy (72 Gy) for children with brain stem gliomas. A Childrens Cancer Group Phase I/II Trial. Cancer 1993;72(4):1414-21.
26. Massimino M, Spreafico F, Biassoni V, Simonetti F, Riva

- D, Trecate G, et al. Diffuse pontine gliomas in children: changing strategies, changing results? A mono-institutional 20-year experience. *J Neurooncol* 2008;87(3):355-61.
27. Bouffet E. Common brain tumours in children: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs* 2000;2(1):57-66. [\[CrossRef\]](#)
 28. Jalali R, Raut N, Arora B, Gupta T, Dutta D, Munshi A, et al. Prospective evaluation of radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):113-8. [\[CrossRef\]](#)
 29. Sirachainan N, Pakakasama S, Visudithbhan A, Chiamchanya S, Tuntiyatorn L, Dhanachai M, et al. Concurrent radiotherapy with temozolomide followed by adjuvant temozolomide and cis-retinoic acid in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol* 2008;10(4):577-82.
 30. Kim CY, Kim SK, Phi JH, Lee MM, Kim IA, Kim IH, et al. A prospective study of temozolomide plus thalidomide during and after radiation therapy for pediatric diffuse pontine gliomas: preliminary results of the Korean Society for Pediatric Neuro-Oncology study. *J Neurooncol* 2010;100(2):193-8. [\[CrossRef\]](#)
 31. Chassot A, Canale S, Varlet P, Puget S, Roujeau T, Negretti L, et al. Radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *J Neurooncol* 2012;106(2):399-407.
 32. Gururangan S, Chi SN, Young Poussaint T, Onar-Thomas A, Gilbertson RJ, Vajapeyam S, et al. Lack of efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol* 2010;28(18):3069-75. [\[CrossRef\]](#)
 33. Khatua S, Peterson KM, Brown KM, Lawlor C, Santi MR, LaFleur B, et al. Overexpression of the EGFR/FKBP12/HIF-2 α pathway identified in childhood astrocytomas by angiogenesis gene profiling. *Cancer Res* 2003;63(8):1865-70.
 34. Liang ML, Ma J, Ho M, Solomon L, Bouffet E, Rutka JT, et al. Tyrosine kinase expression in pediatric high grade astrocytoma. *J Neurooncol* 2008;87(3):247-53. [\[CrossRef\]](#)
 35. Georger B, Hargrave D, Thomas F, Ndiaye A, Frappaz D, Andreiuolo F, et al. Innovative Therapies for Children with Cancer pediatric phase I study of erlotinib in brainstem glioma and relapsing/refractory brain tumors. *Neuro Oncol* 2011;13(1):109-18. [\[CrossRef\]](#)
 36. Bode U, Buchen S, Warmuth-Metz M, Pietsch T, Bach F, Fleischhack G. Final report of a phase II trial of nimotuzumab in the treatment of refractory and relapsed high-grade gliomas in children and adolescents. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl.):2006. [Abstract]
 37. Geyer JR, Stewart CF, Kocak M, Broniscer A, Phillips P, Douglas JG, et al. A phase I and biology study of gefitinib and radiation in children with newly diagnosed brain stem gliomas or supratentorial malignant gliomas. *Eur J Cancer* 2010;46(18):3287-93. [\[CrossRef\]](#)
 38. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. External beam radiation therapy and cetuximab followed by irinotecan and cetuximab for children and young adults with newly diagnosed diffuse pontine tumors and high-grade astrocytomas (POE08-01). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01012609>. Accessed September 30, 2010.
 39. Broniscer A, Baker JN, Tagen M, Onar-Thomas A, Gilbertson RJ, Davidoff AM, et al. Phase I study of vandetanib during and after radiotherapy in children with diffuse intrinsic pontine glioma. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4762-8.
 40. Pollack IF, Jakacki RI, Blaney SM, Hancock ML, Kieran MW, Phillips P, et al. Phase I trial of imatinib in children with newly diagnosed brainstem and recurrent malignant gliomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium report. *Neuro Oncol* 2007;9(2):145-60. [\[CrossRef\]](#)
 41. Faury D, Nantel A, Dunn SE, Guiot MC, Haque T, Hauser P, et al. Molecular profiling identifies prognostic subgroups of pediatric glioblastoma and shows increased YB-1 expression in tumors. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1196-208.
 42. Haas-Kogan DA, Banerjee A, Poussaint TY, Kocak M, Prados MD, Geyer JR, et al. Phase II trial of tipifarnib and radiation in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas. *Neuro Oncol* 2011;13(3):298-306.
 43. Masoudi A, Eloppe M, Amini E, Nagel ME, Ater JL, Gopalakrishnan V, et al. Influence of valproic acid on outcome of high-grade gliomas in children. *Anticancer Res* 2008;28(4C):2437-42.
 44. Children's Oncology Group, National Cancer Institute. Vorinostat and radiation therapy followed by maintenance therapy with vorinostat in treating younger patients with newly diagnosed pontine glioma. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189266?term=vorinostat&rank=83>. Accessed September 30, 2010.
 45. Desgrosellier JS, Cheresch DA. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2010;10(1):9-22. [\[CrossRef\]](#)
 46. Stupp R, Hegi ME, Neyns B, Goldbrunner R, Schlegel U, Clement PM, et al. Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2712-8. [\[CrossRef\]](#)
 47. Lonser RR, Warren KE, Butman JA, Quezado Z, Robison RA, Walbridge S, et al. Real-time image-guided direct convective perfusion of intrinsic brainstem lesions. Technical note. *J Neurosurg* 2007;107(1):190-7. [\[CrossRef\]](#)
 48. Ardon H, De Vleeschouwer S, Van Calenbergh F, Claes L, Kramm CM, Rutkowski S, et al. Adjuvant dendritic cell-based tumour vaccination for children with malignant brain tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(4):519-25.
 49. Buczkowicz P, Zarghooni M, Bartels U, Morrison A, Misuraca KL, Chan T, et al. Aurora Kinase B Is a Potential Therapeutic Target in Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Brain Pathol* 2012.
 50. Barth RF, Vicente MG, Harling OK, Kiger WS 3rd, Riley KJ, Binns PJ, et al. Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. *Radiat Oncol* 2012;7:146. [\[CrossRef\]](#)