

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

ÇOCUKLUK ÇAĞI İNTRAMEDÜLLER SPİNAL KORD
TÜMÖRLERİ

Dr. Hasan Candaş KAFALI

UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2010

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

ÇOCUKLUK ÇAĞI İNTRAMEDÜLLER SPİNAL KORD
TÜMÖRLERİ

Dr. HASAN CANDAS KAFALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TEZER KUTLUK

ANKARA
2010

TEŞEKKÜR

Bu çalışmaya doku örneklerini tekrar inceleyerek katkı sağlayan Prof. Dr. Figen SÖYLEMEZOĞLU'na ve planlama aşamasında katkıda bulunan Prof. Dr. Nejat AKALAN'a teşekkür ederim.

ÖZET

Kafalı, H.C., Çocukluk Çağının İntramedüller Spinal Kord Tümörleri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2010. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Onkoloji bölümünde 1971–2009 yılları arasında intramedüller spinal tümör tanısı alan 36 vakanın klinik, radyolojik ve patolojik bulguları, uygulanan tedavi protokolleri ve sonuçları incelendi. Tanı anında ortalama yaş 7.88 (1.25–16.08); erkek / kız oranı 1.4 olarak saptandı. Histopatolojik tiplerden astrositom 16 vakada (%44.4), ependimom 19 vakada (%52.8) saptandı. Bir vakada (%2.8) tiplendirilemeyen gliom saptandı. Toplamda 32 vaka (%88.9; astrositomların %93.8'i ve ependimomların %84.2'si) histopatolojik olarak düşük dereceli, üç vaka (%8.3; astrositomların %6.2'si ve ependimomların %10.5'i) yüksek dereceli idi. Bir ependimom hastasında derecelendirme yapılamadı. İlk yakınmadan tanı anına kadar olan gecikme süresi ortalama 180 gün idi. Tanı anındaki en sık görülen yakınmalar güç kaybı/yürüyememe (%83.3) ve ağrı (%55.6), en sık saptanan fizik inceleme bulguları derin tendon reflekslerinde değişiklik (%80.5) ve motor güç kaybı (%77.8) olarak bulundu. Tanı anında nörolojik durum modifiye McCormick ölçeğine göre 14 hastada (%38.8) derece I ve II (normal ve hafif nörolojik defisit), 22 hastada (%61.2) derece III-V arasında (orta ve ağır nörolojik defisit) olarak bulundu. Tümörün yerleşim yeri en sık 17 vaka (%47.2) ile torakal ve 10 vaka (%27.7) ile servikal bölge idi. Ortanca etkilenen segment sayısı 5.8 (1-19 segment) olarak bulundu. Tüm hastalarda tanı anında cerrahi rezeksiyon yapılmışken (%33.3 tam rezeksiyon, %44.5 subtotal rezeksiyon ve %22.2 biyopsi), 26 hasta (%72.2) radyoterapi, 15 hasta (%41.7) kemoterapi aldı. En çok uygulanan kemoterapi protokolü CCNU+PROC+VCR idi. 3, 5 ve 10 yıllık genel yaşam hızları %71.7, %62.8 ve %56; 3, 5 ve 10 yıllık olaysız yaşam hızları ise %43.4, %40.3 ve %40.3 bulundu. Tek değişkenli "Kaplan-Meier" yaşam analizlerinde genel yaşam hızının cinsiyete, yaş grubuna, gecikme zamanına, tanı anındaki nörolojik duruma, histolojik tipe, tümör yerleşimine ve boyutuna, tümörün rezeksiyon derecesine, radyoterapi ya da kemoterapi verilip verilmemesine ve tedaviye yanıtı göre anlamlı bir fark göstermediği, sadece düşük histopatolojik dereceli tümörlerde yüksek dereceli tümörlere göre anlamlı olarak yüksek olduğu, ependimomlu hastalarda ek olarak tam ve subtotal rezeksiyon yapılanlarda biyopsi yapılanlara göre yaşam hızının daha yüksek olduğu, çok değişkenli "Cox regresyon" analizinde ise tümörün histopatolojik derecesinin (rölatif risk: 1.5) yanında gecikme zamanının da (rölatif risk: 4.3) bağımsız bir prognostik faktör olduğu, ilk yakınmadan itibaren 3 ay içinde tanı alan hastalarda yaşam hızının daha düşük olduğu saptandı. Sonuç olarak, prognozun düşük histopatolojik dereceli tümörlerde ve tümörün tam çıkarılabildiği hastalarda daha iyi olduğu saptandı. İntramedüller spinal kord tümörlerinde cerrahi halen birinci tedavi seçeneği iken, kemoterapinin ve radyoterapinin rolü kısıtlı ve düşük dereceli tümörlerde tartışmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, intramedüller spinal kord tümörleri, klinik özellikler, prognoz

ABSTRACT

Kafalı, H.C., Pediatric Intramedullary Spinal Cord Tumors, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics. Ankara, 2010. Thirty six patients with intramedullary spinal cord tumors, diagnosed between 1971-2009 were evaluated retrospectively for clinical and radiological findings, pathological features and treatment modalities. Median age at the time of diagnosis was 7.88 and male / female ratio was 1.4. The histopathological diagnosis was astrocytoma in 16 cases (44.4%) and ependymoma in 19 cases (52.8%). There was also a case (2.8%) with an unclassified low-grade glioma. Thirty two (88.9%; 93.8% of astrocytomas and 84.2% of ependymomas) of all cases had a low-grade tumor, and three cases (8.3%; 6.2% of astrocytomas and 10.5% of ependymomas) had a high-grade tumor. In one patient with an ependymoma, grading could not be made. The median lag time from the first complaint to the diagnosis was 180 days. The most commonly seen complaints were weakness/gait disturbance (83.3%) and pain (55.6%), and the most commonly detected physical examination signs were deep tendon reflex changes (80.5%) and motor deficits (77.8%). The neurologic status at diagnosis, according to modified McCormic scale was grade I and II (normal and mild neurological deficit) in 14 patients (38.8%) and grade III-V (moderate to severe neurological deficit) in 22 patients (61.2%). The most common site for spinal cord tumors were thoracic (47.2%) and cervical segments (27.7%). The median tumor span was 5.8 segments (1-19 segments). All patients had underwent surgery at diagnosis (gross-total resection, subtotal resection and biopsy in 33.3%, 44.5% and 22.2% of patients respectively). Radiotherapy was given to 26 patients (72.2%) and chemotherapy to 15 patients (41.7%). CCNU+PROC+VCR was the most commonly used chemotherapy regimen. The 3, 5 and 10-year overall survival rates were found as 71.7%, 62.8% and 56%, respectively. The 3, 5 and 10-year event-free survival rates were found as 43.4%, 40.3% and 40.3%, respectively. Although it was examined that overall survival had no significant difference with respect to gender, age groups, lag time, neurologic status at diagnosis, histopathologic type of tumor, tumor region or span, extent of resection, radiotherapy and chemotherapy given or response to treatment with univariate Kaplan-Meier survival analysis; it was observed significantly higher in patients with a low grade tumor compared to those with a high grade tumor, and in ependymoma patients with a gross-totally and subtotally resected tumor compared to those with a biopsy. With multivariate Cox regression analysis, besides tumor grade (relative risk: 1.5), also lag time (relative risk: 4.3) was examined as an independent prognostic factor for overall survival. The patients with a lag time less than 3 months had a worse prognosis compared to those with a longer lag time. The patients with a low grade tumor and those with a gross total tumor resection had a better prognosis. Surgery is, yet the basis of treatment in intramedullary spinal tumors, whereas the role of radiotherapy and chemotherapy are limited and even controversial in low-grade tumors.

Key words: Pediatric, intramedullary spinal cord tumors, clinical features, prognosis

İÇİNDEKİLER

ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER	VIII
TABLolar	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Medulla spinalisin Anatomisi	3
2.1.1. Medulla spinalisin embriyolojik gelişimi	3
2.1.2. Medulla spinalisin anatomik yapısı	5
2.2. Santral Sinir Sistemi Tümörleri	11
2.2.1. SSS Tümörlerinin Sınıflaması	13
2.2.2. SSS Tümörlerinin Derecelendirmesi	16
2.3. İntramedüller Spinal Kord Tümörleri	20
2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	22
2.3.2. Patoloji	23
2.3.3. Klinik Belirti ve Bulgular	25
2.3.4. Radyolojik Bulgular	26
2.3.5. Tedavi	28
2.3.6 Prognoz	32
3. HASTALAR VE YÖNTEM	35
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	76
7. KAYNAKÇA	78

KISALTMALAR

Ark.	Arkadaşları
AST.	Astrositom
Bkz.	Bakınız
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CBTRUS	"Central Brain Tumor Registry of the United States"
CCNU	Lomustin
CDDP	Sisplatin
CYP	Siklofosfamid
EPD.	Ependimom
İMA	İfosfamid, Mesna, Adriamisin
İMSKT	İntramedüller Spinal Kord Tümörü
KİBAS	Kafa içi basınç artışı sendromu
MOPP	Mustargen, Onkovin, Prokabazin, Prednizolon
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
SEER	"Surveillance, Epidemiology, and End Results Program"
SPSS	Sosyal bilimler için istatistik paketi
SSS	Santral sinir sistemi
Std.	Standart
VCR	Vinkristin
WHO	"World Health Organisation", Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Nörülasyon: A) ve B) C'de gösterilen embriyonun transvers kesitleri C) Yaklaşık 22 günlük embriyonun dorsal görünümü	4
Şekil 2.2. Spinal kord, üç segmentin meningeal zarlarıyla birlikte görünümü	9
Şekil 2.3. Spinal tümör yerleşim şekilleri	21
Şekil 2.4. On beş yaşında ependimomlu erkek hastada MRG	27
Şekil 4.1. Otuz altı hastada histopatolojik gruplara göre yaş dağılımı	39
Şekil 4.2. Hastaların histopatolojik gruplara göre cinsiyet dağılımı	40
Şekil 4.3. Astrositom ve ependimom gruplarında tümör yerleşim dağılımı	45
Şekil 4.4. Otuz altı spinal tümörlü hastada genel ve olaysız yaşam hızları	59
Şekil 4.5. Astrositom ve ependimom hastalarında genel ve olaysız Yaşam hızları	60
Şekil 4.6. Düşük dereceli astrositom ve ependimom hastalarında genel ve olaysız yaşam hızları	61

TABLOLAR

Tablo 2.1.	SSS Tümörlerinin “WHO” Sınıflandırması, 4. baskı, 2007	14
Tablo 2.2.	SSS Tümörlerinin “ICCC” Sınıflandırması	16
Tablo 2.3.	SSS Tümörlerinde derecelendirme sistemlerinin karşılaştırması	18
Tablo 2.4.	SSS Tümörlerinin “WHO” derecelendirmesi, 4. baskı, 2007	19
Tablo 2.5.	Yerleşim yerlerine göre spinal tümörler	21
Tablo 2.6.	İntramedüller spinal kord tümörlerinde MRG bulguları	27
Tablo 2.7.	İntramedüller spinal kord tümörlerinde kemoterapi – Literatür özeti	32
Tablo 2.8.	İntramedüller spinal kord tümörlerinde yaşam hızları – Literatür özeti	34
Tablo 3.1.	Modifiye McCormick klinik/fonksiyonel ölçeği	36
Tablo 4.1.	Otuz altı hastada histopatolojik tanı ve derece dağılımı	40
Tablo 4.2.	Hastalarda ilk/ana başvuru yakınmaları	41
Tablo 4.3.	Hastalarda başvuru yakınmaları	42
Tablo 4.4.	Tanı anında fizik inceleme bulguları	43
Tablo 4.5.	Tanı anındaki nörolojik durumların modifiye McCormick klinik/fonksiyonel ölçeğine göre sınıflandırılması	43
Tablo 4.6.	Tümör yerleşim dağılımı	44
Tablo 4.7.	Otuz altı hastada histopatolojik özellikler	47
Tablo 4.8.	Uygulanan cerrahi tipi dağılımı	48
Tablo 4.9.	Astrositom ve ependimom gruplarında kemoterapi uygulamaları	50
Tablo 4.10.	Astrositom ve ependimom gruplarında tedaviye yanıt dağılımları	51
Tablo 4.11.	Farklı gruplardaki hastaların 3, 5 ve 10 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları	55

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Spinal tümörler vertebral kanal boyunca, medulla spinalisi örten dura mater dışında (ekstradural), dura mater içinde ve medulla spinalis dışında (intradural ekstrapomedüller) ya da medulla spinalis içinde (intradural intramedüller) yerleşim gösterebilen ve birincil ya da ikincil (metastatik) olabilen tümörlerdir. Yerleşim yeri olarak ekstradural (%60) ve intradural ekstrapomedüller tümörler (%30) çoğunlukta, intradural intramedüller spinal kord tümörleri (İMSKT) tüm spinal tümörlerinin sadece %10-20'sini oluşturur. Çocuklarda ise İMSKT'lerinin tüm spinal tümörlere oranı %35 kadardır (1). Primer spinal kord tümörleri santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin yaklaşık %5-10'unu oluşturur (2). Pediatrik birincil spinal kord tümörlerin insidansı yaklaşık 0.19/100.000 kadardır (3). Pediatrik serilerde, astrositomların erkeklerde biraz daha fazla görüldüğü bildirilmekle birlikte (4, 5), spinal kord tümörlerine genel olarak bakıldığında erkek ve kız oranları yaklaşık eşittir (6, 7, 8). Pediatrik birincil spinal kord tümör insidansı yaşla birlikte bir miktar artarak 0-4 yaş aralığındaki 0,17/100,000 değerinden 15-19 yaş aralığında 0.28/100.000'e çıkmaktadır (3). Erişkinlerde en sık İMSKT ependimom ve ardından astrositom iken çocuklarda bu sıra tersine olup İMSKT'lerinin büyük çoğunluğunu pilositik astrositom (derece-I) ve fibriller astrositom (derece-II) gibi düşük dereceli astrositomlar oluşturur (2). Ependimomlar ikinci en sık histopatolojik grubu oluştururken, yaş büyüdükçe sıklığı artmaktadır. Gangliogliom üçüncü en sık görülen tiptir (6). Erişkinlerde üçüncü en sık görülen tipi oluşturan hemanjioblastomlar çocuklarda oldukça nadir görülmektedir (9, 10).

Intramedüller spinal kord tümörleri nadir görülmesi, değişik klinik bulgular ile kendini göstermesi, tedavi şeklinin hala tartışmalı olması nedeni ile birçok araştırmaya konu olmuştur. Bu araştırmaların, tümörün biyolojisinin anlaşılması ile etkin tedavi seçeneklerinin oluşturulması ve izlemde karşılaşılabilecek sorunların belirlenmesi ve çözümlerinin bulunabilmesi açısından çok önemli rolü vardır. Bu araştırmanın önündeki en büyük engel, çocuklardaki tüm tümörler birlikte ele alındığında, İMSKT'lerinin oldukça nadir görülüyor olmasıdır. Bu açıdan, bu

Çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ocuk Sağlığı ve Hastalıları Anabilim Dalı ocuk Onkolojisi Bölümünde 1971–2009 yılları arasında izlenen 36 İMSKT’l çocukta epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve tedavi ile ilgili özelliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Medulla Spinalisin Anatomisi

2.1.1. Medulla Spinalisin Embriyolojik Gelişimi

Sinir sistemi embriyonik ektodermin nöral plağından gelişir. Notokord ve paraksiyel mezoderm üzerindeki ektodermin indüklenerek nöral plağa farklılaşmasında aktivin ve fibroblast büyüme faktörlerini (FGF'ler) ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesinin üyelerini içeren sinyal moleküllerinin rol aldığı düşünülmektedir. Nöral plaktan kaynaklanan nöral kıvrımlar, nöral tüp ve nöral krestin oluşumunu sağlar (Şekil 2.1). Nöral tüp SSS'i oluşturan beyin ve medulla spinalise farklılaşırken, nöral krest periferik ve otonom sinir sistemine dahil, kraniyal, spinal ve otonomik ganglionları da içeren birçok farklı yapıya kaynaklık eder (11).

Nöral tüp oluşumu (nörolasyon), 4. haftanın erken döneminde, 22–23. günlerde, 4–6. çift somitlerin bulunduğu bölgede başlar. Bu evredeki nöral plağın ve nöral tüpün kraniyal 2/3'si ve 4. çift somitlerin kaudaline kadar olan kısmı gelecekteki beyni, nöral plağın ve tüpün kaudal 1/3'i ise gelecekteki medulla spinalisi oluşturur. Nöral kıvrımlar her iki uçta nöropor denen, nöral tüp lümeni ve amnion sıvısını birbirine bağlayan delikleri oluşturacak şekilde kraniyal ve kaudal yönlerde birleşerek ilerler. Rostral nöropor 12–15. günler arasında, kaudal nöropor ise bundan iki gün sonra kapanır. Aynı dönemde nöral tüpteki vasküler dolaşım da artık kurulmuştur. Nöral tüpün duvarları beyin ve medulla spinalisi oluşturmak üzere kalınlaşırken, içindeki nöral kanal beyin ventriküler sistemine ve medulla spinalisin santral kanalına dönüşür (11).

4. çift somitin kaudalinde kalan nöral tüpten gelişen medulla spinalisin tüm nöronal ve makroglial hücreleri (astrositler ve oligodendrositler), nöral tüpün kalın psödostratifiye silindirik nöroepitel hücrelerinden oluşan ventriküler tabakadan (ependimal tabaka) gelişir. Ventriküler tabakanın dışında yer alan

Medulla spinalisin yan duvarlarında görülen kalınlaşma ile birlikte her iki tarafta sulkus limitans denilen sığ longitudinal oluk oluşur ve bu oluk ile medulla spinalis ventral kısımda bazal plak ("lamina basalis") ve dorsal kısımda alar plak ("lamina alaris") olarak iki bölgeye ayrılır. Bazal plaktan efferent-motor fonksiyonlu ventral gri boynuz (ön boynuz) ve lateral gri boynuz oluşurken, alar plaktan afferent-duyusal fonksiyonlu dorsal gri boynuz oluşur. Nöral kresten gelişen nöroepitelial hücreler spinal gangliyonların ve sempatik trunkus gangliyonlarının nöronlarını oluşturur. Nöral tüpü saran mezenşim, primordial meninks denen bir membranı oluşturur. Bu membranın dış tabakası dura materi oluşturmak üzere kalınlaşırken, iç tabaka ise ince kalır ve pia mater ve araknoid materi oluşturur. Son iki tabaka beraber leptomeninks adını alır. Nöral krest hücreleri, mezenşim içine göç ederek leptomeninkslerin oluşumuna katılırken, bir yandan da pia ve araknoid arasında oluşmaya başlayan boşluklarda, beşinci hafta süresince, beyin omurilik sıvısı (BOS) oluşmaya başlar.

2.1.2. Medulla Spinalisin Anatomik Yapısı

Sinir sistemi santral ve periferik olmak üzere iki bölümden oluşur. Santral sinir sistemi beyin ve medulla spinalisten oluşurken, periferik sinir sistemi beyin ve medulla spinalisten çıkan ve giren sinir liflerini içeren kraniyal ve spinal sinir çiftlerinden, otonom sinir sistemi lifleri ve bunların geçtiği ganglionlardan ve bazen sinir sisteminin ayrı bir üçüncü bölümü olduğu da söylenen gastrointestinal sistemde bulunan nöronal ağlardan oluşur.

Medulla spinalis bulbusun alt ucundan başlayıp, erişkin erkeklerde birinci ve ikinci lumbar vertebralar arasındaki "diskus intervertebralis" hizasına, kadınlarda ise ikinci lumbar vertebranın ortası veya alt sınırına kadar uzanır. Medulla spinalis, alt ucunda "conus medullaris"i oluşturmak üzere incelik ve ince bir pia mater uzantısı şeklinde olan "filum terminale" ile sonlanır. "Filum terminale" ise dıştan "dura mater spinalis" ile sarılı olarak birinci koksigeal vertebranın dorsal yüzüne tutunarak sonlanır. Lumbal ve sakral spinal segmentlerden çıkan spinal sinir kökleri, "filum terminale" çevresinde at kuyruğuna benzer görünümü nedeniyle "cauda equina" olarak adlandırılan

yapıyı oluşturlar (13).

Medulla spinalis, servikal ve lumbar bölgelerde iki genişleme gösterir. Birinci genişleme ("intumescentia cervicalis") C4-T1 medulla spinalis segmentlerini içerir ve bu bölümden üst ekstremité ile ilgili olan pleksus brakialisin dalları çıkar. "Intumescentia lumbosacralis" denilen ikinci genişleme ise L(1)2-S3 medulla spinalis segmentlerini içerir ve bu bölümden de alt ekstremité ile ilgili olan pleksus lumbosakralisin dalları çıkar.

Medulla spinalisin ön tarafında ve tam ortada yerleşmiş bulunan derin yarığa anterior median fissür; arkadaki sığ oluğa ise posterior median sulkus denir. Bu oluşumların yan taraflarında birer oluk daha izlenir. Bunlar spinal sinirlerin ön köklerinin medulla spinalis'i terk ettiği anterolateral sulkuslar ve spinal sinir arka köklerinin medulla spinalis'e girdiği posterolateral sulkuslardır. Boyun parçasında ve göğüs parçasının üst bölümünde posterior median sulkus ile posterolateral sulkus arasında posterior intermedian sulkus adı verilen bir çift oluk daha izlenir. Bu oluk "fasikulus grasilis" ile "fasikulus kuneatus" denilen demetleri birbirinden ayırır.

Medulla spinalisin ortasında, dördüncü ventrikül tabanından başlayıp, "filum terminale" içinde bir miktar devam eden ve içi BOS ile dolu olan santral kanal yer alır. BOS ayrıca tüm medulla spinalisi çepeçevre sarar.

Medulla spinalis 33 segmentten oluşmuştur. Bu segmentlerden sekizi boyun ("pars cervicalis"), on ikisi göğüs ("pars torasica"), beşi lumbar ("pars lumbalis"), beşi sakral ("pars sacralis"), üçü de koksigeal ("pars coxigealis") bölgede yer alırlar. Her bir medulla spinalis segmentinden bir çift spinal sinir çıkar. Ancak son iki medulla spinalis segmentinin rudimenter kalmış olması nedeniyle sadece bir çift koksigeal spinal sinir bulunur. Her bir çift spinal sinir bir vücut segmentini inerve etmektedir. Bu parçalar aynı ismi taşıyan omurlar seviyesinde değildir, omurlara göre daha yukarıdadırlar. Bu durum medulla spinalis ve vertebral kanal arasında var olan büyüme farkından kaynaklanır. Omurlar hızlı ve fazla büyür, daha yavaş büyüyen medulla spinalis yukarıda kalır. Boyun bölgesinde spinal segment ile bir üstteki omurun spinöz prosesi aynı hizadadır. Üst göğüs bölgesinde fark ikiye, alt göğüs bölgesinde ise üçe

çıkar. Farkın artması aşağıya kadar sürer. Sonuç olarak erişkin bir kimsede medulla spinalis alt ucu kanalis vertebralis alt ucundan 24 cm daha yukarıdadır. Ön ve arka kökler (radiksler) spinal subaraknoid aralıkta bulunurlar. Servikal bölge dışındaki kökler aynı sayılı vertebra korpusunun altından geçerek spinal kanal dışına çıkar. Örneğin L₂ kökü L₂ ile L₃ vertebralar arasındaki intevertebral foramenden geçer. Yukarda belirtildiği gibi erişkinde medulla spinalis L₁ vertebraının alt kenarı hizasında sonlandığından lomber ve sakral kökler kendi foramenlerine ulaşana kadar subaraknoid aralık içinde aşağıya yönelirler.

Medulla spinalisi en dıştan saran "dura mater spinalis", foramen magnum kenarlarından başlayıp, medulla spinalisi bir kılıf gibi sararak ve "filum terminale" etrafında devam ederek ikinci sakral omur hizasında sonlanır. Dura mater ve araknoid mater spinal köklere eşlik ederler ve spinal ganglionları da sararlar. "Pia mater spinalis" ise doğrudan medulla spinalisin dış glial katı ile komşudur. Medulla spinalisin her tarafını saran, iki katlı vasküler bir membrandır. Dışta yer alan tabakasına "epi pia", iç tabakasına "pia intima" adı verilir. "Pia mater spinalis", medulla spinalis'in yüzlerini, oluk ve yarıklarını, kan damarlarını ve spinal sinir köklerini örter. Kafa çiftlerinin ve spinal sinirlerin çevresinde kılıflar oluşturur. "Conus medullaris" çevresinde aşağıya doğru "filum terminale" ile devam eder.

Pia mater'in "epi pia" tabakasının yanlara doğru vermiş olduğu uzantılara "ligamentum denticulatum" denir. Medulla spinalis, "dura mater spinalis"e 21 çift olan bu bağlar aracılığı ile bağlanmıştır ve bu şekilde "cavum subaraknoidea"da, BOS içerisinde asılı kalır.

Medulla spinalis, yapı ve fonksiyon bakımından iki farklı bölümden oluşur; İç kısımda "substantia grisea" (gri madde), dış kısımda ise "substantia alba" (beyaz madde). Gri maddenin esasını hücre gövdeleri ve myelinsiz sinir lifleri, beyaz maddeyi ise myelinli sinir lifleri oluşturur. Gri madde hücre kümeleri ("nucleus") ve sütunlardan ("columna"), beyaz madde ise yollar ("tractus") ve lif demetlerinden ("fasciculus") meydana gelmiştir. Bu yapı beyinde ise tam tersi şekildedir; yani gri cevher dışta, korteksi oluştururken, beyaz cevher iç kısımda yerleşir (13).

Gri maddede bulunan hücreler radiküler, funiküler ve iç hücreler olmak üzere üç gruba ayrılırlar; radiküler hücreler en büyük multipolar hücreler olup aksonları ön boynuzdan çıkarak medulla spinalis'i ön kökler aracılığı ile terkeden efferent liflerdir. Radiküler hücreler "columna anterior" ve "columna lateralis"te bulunur. Bu hücreler efektör hücreler olup, somatomotor olanlar iskelet kaslarına, visseromotor olanlar organ düz kaslarına kontraksiyon; bezlere sekresyon yaptırır. T1-L2-3 segmentlerindeki radiküler hücre sütununa "columna intermediolateralis" adı verilir. Bu sütunda yerleşmiş hücrelerin uzantıları medulla spinalisi ön kökler aracılığı ile terk ederek "rami communicantes albi" yolu ile sinaps yapacağı spinal ganglion veya daha uzaktaki özel ganglion gider. Bu sütun otonom sistemin sempatik liflerinin çıkış merkezini oluşturur. S2-S4 medulla spinalis segmentlerinde bulunan hücre grubuna ise "nuclei parasympatici sacralis" (sakral parasempatikus) denilir.

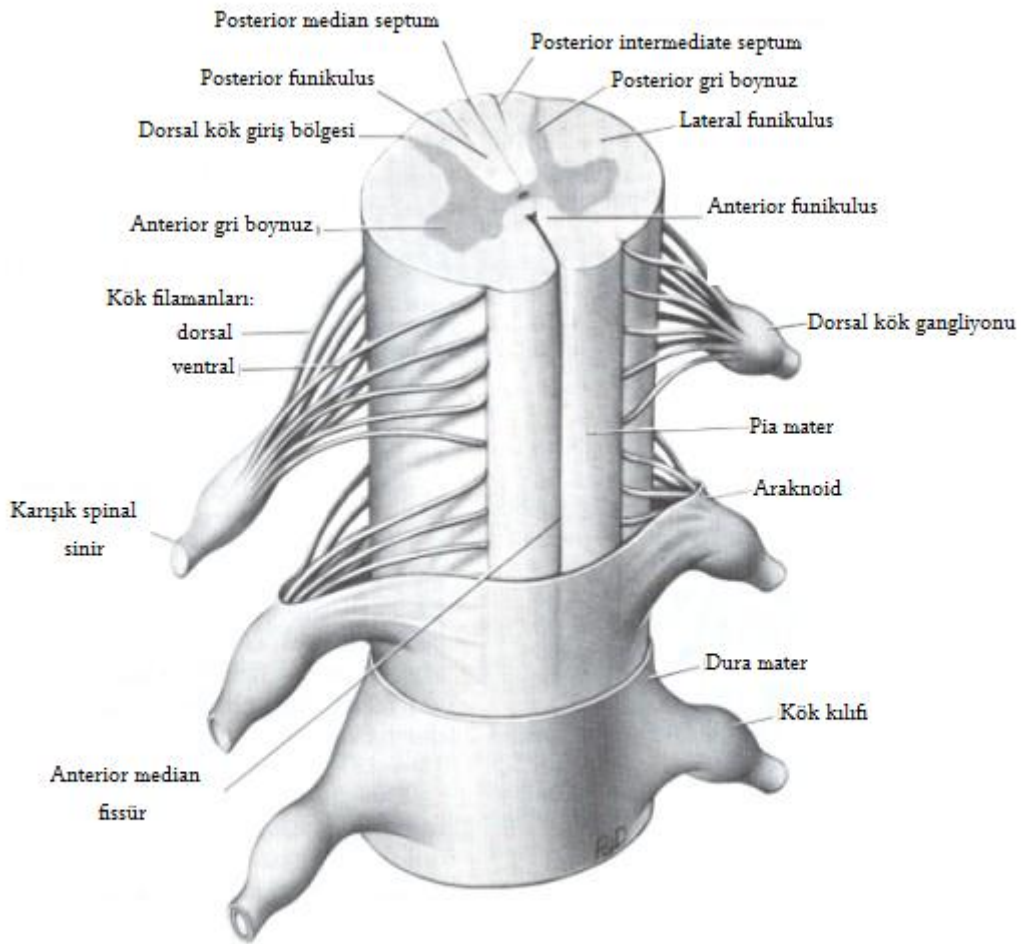
Funiküler hücreler de büyük hücreler olup, medulla spinalis kesitlerinde gri maddenin her segmentinde bulunurlar. Aldıkları uyarıları medulla spinalisin çeşitli segmentlerine veya beyine iletirler. Aksonları periferik sinirlere katılmazlar.

İç hücreler (ara nöronlar-Golgi tip II hücreler) kısa aksonlu, multipolar sinir hücreleridir. İç hücrelere ait liflerin büyük bölümü beyaz maddeye geçerek inen ve/veya çıkan dallara ayrılır. Bir bölümü de beyaz maddeye hiç çıkmadan aynı segmentteki ya da diğer segmentlerdeki sinir hücreleri arasında bağlantı kurar.

Gri cevher hücreleri vertikal düzlemde "columna anterior", "columna lateralis" ve "columna posterior" olarak sınıflandığı gibi, horizontal düzlemde arkadan öne 10 laminar organizasyon şeklinde de sınıflanabilir.

Beyaz cevheri, myelinli ve myelinsiz sinir lifleri, nöroglia hücreleri ve kan damarları oluşturur. Büyük bölümünü myelinli liflerin oluşturması nedeniyle beyaz ("albus") görünür. Uzunlamasına seyreden liflerin çoğu "commissura alba anterior"da orta hattı geçerek karşı taraftan gelen liflerdir. Aynı yere giden, aynı fonksiyonu gören, aynı orijinli lifler, birlikte seyrederken demetler şeklindeki "tractus"ları oluşturur. Beyaz cevher; "funiculus anterior", "funiculus posterior"

ve “funiculus lateralis” olmak üzere üç gruba ayrılır (Şekil 2.2). “Funiculus”ların içerdiği “tractus”lar önce çıktığı oluşumun; daha sonra da bağlandığı oluşumun adı verilerek isimlendirilir. “Funiculus posterior”, medulla spinalis kesitlerinde arka boynuzlar arasında kalan beyaz madde bölümüdür. İç tarafta kalan demetlerine “fasciculus gracilis” (Goll demeti), dış tarafta kalan demetlerine ise “fasciculus cuneatus” (Burdach demeti) denir. “Fasciculus cuneatus” alt kısımlara inmez, sadece “fasciculus gracilis” aşağıya kadar devam eder.



Şekil 2.2. Spinal kord, üç segmentin meningeal zarlarıyla birlikte görünümü (Kaynak: Snell, Clinical Neuroanatomy, 6. baskı, 2005)

Beyaz cevherdeki afferent ve efferent yollar Şekil 2.3.'te gösterilmiştir. Fonksiyonlarıyla birlikte kısaca özetlenecek olursa (13) afferent (çıkan) yollar;

- a. İstemli proprioseptif, dokunma diskriminasyonu ve vibrasyon duyuları ile ilgili impulsları kortekse ileten yollar: "Fasciculus gracilis" (Goll demeti) + "Fasciculus cuneatus" (Burdach demeti)
- b. Basınç ve temas duyusunu ileten yollar: "Tr. Spinothalamicus anterior"
- c. Ağrı ve ısı duyusunu ileten lifler: "Tr. Spinothalamicus lateralis"
- ç. Kas, kiriş ve eklemlerden alınan istemsiz proprioseptif duyu impulslarını serebelluma taşıyan yollar: "Tr. spinocerebellaris anterior" (Gower's demeti), "Tr. spinocerebellaris posterior" (Flechsig demeti)
- d. Diğer afferent yollar: "Tr. Spinotectalis", "Tr. spino-olivaris" (Helweg demeti), "Tr. Spinoreticularis", "Tr. Dorsolateralis" (Lissauer demeti)

Beyaz cevherdeki efferent (inen) yollar ise kısaca;

- a. İstemli hareketler için çizgili kas hücrelerine giden ana motor lifler: "Tr. Corticospinalis" ("tr. Piramidalis")
- b. Denge ile ilgili postüral aktivitede rol oynayan ve ekstansör kas aktivitesini artırırken, fleksör kas aktivitesini azaltan lifler: "Tr. Vestibulospinalis"
- c. Görsel uyarılara yanıt olarak ortaya çıkan refleks postüral hareketlerle ilgili lifler: "Tr. Tectospinalis"
- ç. "Columna anterior"daki alfa ve gama motor nöronlar üzerinde etkili olarak fleksör kas aktivitesini artırırken, ekstansör kas aktivitesini azaltan lifler: "Tr. Rubrospinalis" (Monakow demeti)
- d.: Fonksiyonu henüz aydınlatılamamış: "Tr. Olivospinalis" (Helweg demeti)
- e. Visseral aktivitenin kontrolünde rol oynayan otonom lifler
- f. "Columna anterior"daki alfa ve gama motor nöronların aktivitesini arttırarak ya da azaltarak istemli hareketleri düzenleyen lifler: "Tr. Reticulospinalis anterior" ("tr. Pontoreticulospinalis") ve "Tr. reticulospinalis lateralis" ("tr. Bulboreticulospinalis")

şeklinde sıralanabilir. Vertebral arterler, torasik aorta, abdominal aorta ve lateral sakral arterler medulla spinalis'in beslenmesini sağlayan ana damarlardır. Vertebral arter, spinal dallar verir. Medulla spinalis'in ön 2/3 kısmını besleyen bir

tane anterior spinal arter ve arka 1/3 kısmını besleyen iki tane posterior spinal arter vardır. Torasik aorta, interkostal dallarından spinal dallar verir. Bunlar da ön ve arka kökler boyunca seyreden anterior radiküler arterler ve posterior radiküler arterlere ayrılırlar. Abdominal aortanın lumbal dallarından ayrılan spinal dallar benzer olarak anterior radiküler arterler ve posterior radiküler arterlere ayrılırlar. Benzer şekilde sakral arterlerin de anterior radiküler arterler ve posterior radiküler arterlere ayrılan spinal dalları vardır.

Asendan servikal arter ve derin servikal arterden gelen radiküler dallar da göğüs ve bel segmentlerinde olduğu gibi ağlar oluşturarak beslenmeye katılırlar. Radiküler arterlerin pia mater içinde medulla spinalisin önünde ve arkasında olmak üzere dallanarak oluşturdukları damar ağına vasa korona adı verilir. Ayrıca, medulla spinalis'in alt 2/3'ünün kanlanmasında büyük rolü olan, çoğunlukla tek taraflı ve solda yer alan ve abdominal aortadan ayrılan anterior medüller arter ("a. radicularis magna", Adamkiewicz) denilen bir damar daha vardır.

Medulla spinalis'in venleri, arterleri ile aynı isimle anılırlar. Vertebral kolonun dışında eksternal vertebral venöz pleksus, içinde de dura mater ile vertebralar arasında (epidural boşlukta) yerleşmiş olan internal vertebral venöz pleksus olmak üzere iki pleksus vardır. eksternal vertebral venöz pleksusu oluşturan damarlar, vertebral kolon boyunca omurların ön tarafında ve arkada da arkusları boyunca seyrederler ve boyunda vena vertebral venlere, göğüste interkostal venlere, aşağıda ise lumbal ve sakral venlere katılırlar. internal vertebral venöz pleksusu oluşturan damarlar da dura mater ile periost arasında yer alırlar. Her iki venöz ağ birbiri ile bağlantılıdır.

2.2. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Kanser batı toplumlarında 16 yaş altında her 600 çocuktan birini etkilemektedir (14). Santral sinir sistemi (SSS) kanserleri, adölesan dönem dahil çocukluk dönemi kanserlerinin %16.6'sını oluşturur. Bu grup, çocukluk çağı kanserlerinin ikinci en sık tipini, solid kanserler içinde ise birinci en sık tipini

oluşturur (15).

A.B.D.'nde her yıl 20 yaş altı 2200 çocuk invazif SSS kanseri tanısı almaktadır. Bunların %52'sini astrositomlar oluştururken, %21'i PNET, %15'i diğer gliomlar ve %9'u ependimomdur. Bu kanserlerin %90'dan fazlası intrakraniyal yerleşimli iken kalanı intraspinal kanserler oluşturur. Erişkinler ve büyük çocuklardan farklı olarak, küçük çocuklarda serebellum ve beyin sapı kanserlerinin insidansı belirgin olarak yüksektir.

Birincil SSS tümör prevalansı A.B.D.'nde 2000 yılında 130.8/100.000 olarak hesaplanmıştır (malign tümörler için 29.5/100.000 ve benign tümörler için 97.5/100.000). 0–19 yaş arasında bu değer 9.5/100.000'dir (A.B.D.'nde toplam 26.000'den fazla birincil SSS tümörlü çocuk) (16).

SSS kanserlerinin ortalama yıllık insidansı infant döneminden (milyonda 36.2) 7 yaşa (milyonda 35.2) dek pek fazla değişmezken, 7–10 yaş arası ortalama yıllık insidans %40'lık bir azalma ile milyonda 21'e iner, 11–17 yaş arası tekrar belirgin bir değişiklik göstermezken 18 yaşında tekrar insidansta bir düşüş görülür (15). Son 20 senede SSS kanser hızlarında görülen artışın nedeni olarak artmış çevresel etkilere gösterilebileceği gibi, tanısal alandaki gelişmelere de bağlanabilir. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) tarafından, 63 merkezin katılımıyla 2002-2008 yılları arasında yapılan kanser kayıtları çalışmasında Türkiye'de belirtilen yıllar arasında 10.059 hasta bildirimi yapıldığı, bunlardan 1360 hastada (%13.52) SSS, çeşitli beyin ve intraspinal kanser saptandığı ve bu kanserlerin lösemiler ve lenfomalardan sonra en sık görülen 3. kanser grubunu oluşturduğu bildirilmiştir (17). Başka bir çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi Bölümüne 1970-2004 yılları arasında başvuran 6057 hastadan 918'inde (%15.2) SSS, çeşitli beyin ve intraspinal tümör saptandığı, bu tümörlerin lenfomalardan sonra en sık görülen tümör grubunu oluşturduğu (lösemiler çalışmaya dahil edilmemiş) bildirilmiştir (18).

Genel olarak SSS kanserleri diğer çocukluk çağı kanserlerinde görülen iyi prognoza sahip değildir. SSS kanserli çok küçük çocuklarda, özellikle ependimomlu ve PNET'li vakalarda yaşam hızları düşüktür. Birincil SSS kanseri tanısı aldıktan sonraki 5 yıllık rölatif yaşam süresi 0–19 yaş arasında %66'dır

(3). SSS tümörlerinin büyük çoğunluğunda belirgin risk faktörleri saptanamamışken, az bir kısmında bazı risk faktörleri saptanmıştır.

2.2.1. SSS Tümörlerinin Sınıflaması

“WHO” (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından insan tümörlerinin sınıflaması 1956’da yönetim kurulunun kabulü ve 1957’deki Dünya Sağlık Kongresi’nin toplanmasıyla başlatılmıştır. Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin son “WHO” sınıflandırması (Dördüncü baskı, 2007) Heidelberg’deki Alman Kanser Araştırmaları Merkezinde, Kasım 2006’da kabul edilmiştir(19). Son edisyon, anjiyosentrik glioma, papiller glionöral tümör, dördüncü ventrikülün rozet-yapan glionöral tümörü, pineal bölgenin papiller tümörü, pituitoma ve adenohipofizin içi hücreli onkositoması gibi birçok yeni antiteyi içermekte ve “WHO” gradeleme şeması ve genetik profil bölümlerinin yenilenmiş şekillerini içermektedir (Tablo 2.1).

1900 yılında Fransa hükümeti, Ölüm Nedenleri Uluslararası Sınıflamasının (Bertillon Ölüm Nedenleri Sınıflaması) gözdengeçirimi için çağrıda bulunmuş ve bu girişim yaklaşık 10 yılda bir yapılan gözdengeçirim konferansları serisini başlatmış ve bugün onuncu gözdengeçirim olan ICD-10'a kadar ulaşılmıştır. 1948 yılında kurulan Dünya Sağlık Örgütü , 6. konferanstan bu yana Hastalıkların Uluslararası Sınıflamasından sorumlu olmuştur. ICD hastalık sınıflandırma sistemi (“International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems”; Hastalıkların ve İlgili Sağlık Sorunlarının Uluslararası İstatistiksel Sınıflaması) hastalık isimlerinin kesin kriterlere göre bir araya getirilmesinden oluşan bir kategoriler sistemi olarak tanımlanabilir. ICD, etiyoloji, topografi vb. kökenli sınıflandırma ile araştırmalar, hasta kayıtları ve yönetim için gereksinim duyulan uzlaşma noktalarının sağlandığı, istatistiksel bir sınıflamadır. Hasta takibi, hasta kayıt ve arşivlerinin tutulması ve bunlara erişim, kaynak yönetimi gibi idareye yönelik kullanımının yanı sıra hastalıklarla ilgili istatistiksel çalışmalar ve uluslar arası niteliği sayesinde ülkeler arasında sağlıkla ilgili karşılaştırmalar yapma olanağı da vermektedir (20).

Tablo 2.1. SSS Tümörlerinin “WHO” Sınıflandırması, 4. baskı, 2007

NÖROEPİTELİYAL DOKU TÜMÖRLERİ		Perinörom	
Astrositik Tümörler		Perinörom, NOS	9571/0
Pilositik astrositom	9421/1*	Malign perinörom	9571/3
Pilomiksoid astrositom	9425/3		
Subependimal dev hücreli astrositom	9384/1	Malign periferel sinir	
Pleomorfik ksantoastrositom	9424/3	kılıfı tümörü (MPNST)	
Diffüz astrositom	9400/3	Epiteloid MPNST	9540/3
Fibriller astrositom	9420/3	Mezenkimal diferansiyasyonlu	
Gemistositik astrositom	9411/3	MPNST	9540/3
Protoplazmik astrositom	9410/3	Melanotik MPNST	9540/3
Anaplastik astrositom	9401/3	Glandüler diferansiyasyonlu	
Glioblastom	9440/3	MPNST	9540/3
Dev hücreli glioblastom	9441/3		
Gliosarkom	9442/3		
Gliomatozis serebri	9381/3		
		MENİNKS TÜMÖRLERİ	
Oligodendrogliyal tümörler		Meningoteliyal hücre tümörleri	
Oligodendrogliom	9450/3	Meningiom	9530/0
Anaplastik oligodendrogliom	9451/3	Meningoteliyal	9531/0
		Fibröz(fibroblastik)	9532/0
Oligoastrositik tümörler		Tranzisyonel(mikst)	9537/0
Oligoastrositom	9382/3	Psammomatöz	9533/0
Anaplastik oligoastrositom	9382/3	Anjiomatöz	9534/0
		Mikrokistik	9530/0
Ependimal tümörler		Sekretuar	9530/0
Subependimom	9383/1	Lenfoplazmasitten zengin	9530/0
Miksopapiller ependimom	9394/1	Metaplastik	9530/0
Ependimom	9391/3	Kordoid	9538/1
Sellüler	9391/3	Şeffaf hücreli	9538/1
Papiller	9393/3	Atipikal	9539/1
Şeffaf hücreli	9391/3	Papiller	9538/3
Tanisitik	9391/3	Rabdoid	9538/3
Anaplastik ependimom	9392/3	Anaplastik(malign)	9530/3
		Mezenkimal tümörler	
Koroid pleksus tümörleri		Lipom	8850/0
Koroid pleksus papillomu	9390/0	Anjiolipom	8861/0
Atipik koroid pleksus papillomu	9390/1	Hibernom	8880/0
Koroid pleksus karsinomu	9390/3	Liposarkom	8850/3
		Soliter fibröz tümör	8815/0
Diğer nöroepiteliyal tümörler		Fibrosarkom	8810/3
Astroblastom	9430/3	Malign fibröz histiyositom	8830/3
Üçüncü ventrikülün koroid gliomu	9444/1	Leiomyom	8890/0
Anjiyosentrik gliom	9431/1	Leiomyosarkom	8890/3
		Rabdomyom	8900/0
Nöronal ve Mikst nöronal-gliyal tümörler		Rabdomyosarkom	8900/3
Serebellumun displastik gangliositomu		Kondrom	9220/0
(Lhermitte-Duclos)	9493/0	Kondrosarkom	9220/3
Desmoplastik infantile astrositom/		Osteom	9180/0
Gangliogliom	9412/1	Osteosarkom	9180/3
Disembriyoplastik nöroepiteliyal		Osteokondrom	9210/0
tümör	9413/0	Hemanjiom	9120/0
Gangliositom	9492/0	Epiteloid hemanjiyoendotelioyom	9133/1
Gangliogliom	9505/1	Hemanjiyoperisitom	9150/1
Anaplastik gangliogliom	9505/3	Anaplastik hemanjiyoperisitom	9150/3
		Anjiyosarkom	9120/3
		Kaposi sarkomu	9140/3

Santral nörositom	9506/1	Ewing sarkom-PNET	9364/3
Ekstraventriküler nörositom	9506/1		
Serebellar liponörositom	9506/1	Birincil melanositik lezyonlar	
Papiller glionöronal tümör	9509/1	Diffüz melanositöz	8728/0
Dördüncü ventrikülün rozet-yapan glionöronal tümörü	9509/1	Melanositom	8728/1
Paragangliogliom	8680/1	Malign melanositom	8720/3
		Meningeal melanomatoz	8728/3
Pineal bölge tümörleri		Meninkslerle ilgili diğer neoplaziler	
Pineositom	9361/1	Hemanjiyoblastom	9161/1
Orta derecede diferensiye pineal parenkimal tümör	9362/3	LENFOMALAR VE HEMATOPOİETİK NEOPLAZİLER	
Pineoblastom	9362/3		
Pineal bölgenin papiller tümörü	9395/3	Malign lenfomalar	9590/3
Embryonal tümörler		Plazmasitom	9731/3
Medulloblastom	9470/3	Granülositik sarkom	9930/3
Dezmoplastik/nodüler medulloblastom	9471/3	GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER	
Aşırı nodulariteli medulloblastom	9471/3		
Anaplastik medulloblastom	9474/3	Germinom	9064/3
Büyük hücreli medulloblastom	9474/3	Embryonal karsinom	9070/3
SSS primitive nöroektodermal tümörleri	9473/3	Yolk kesesi tümörü	9071/3
SSS Nöroblastomu	9500/3	Koriokarsinom	9100/3
SSS Ganglionöroblastomu	9490/3	Teratom	9080/1
Medulloepiteliom	9501/3	Matür	9080/0
Ependimoblastom	9392/3	İmmatür	9080/3
Atipik teratoid/rabdoid tümör	9508/3	Malign transformasyon gösteren teratom	9084/3
		Mikst germ hücreli ümör	9085/3
KRANİYAL VE PARASPİNAL SİNİR TÜMÖRLERİ		SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ	
Schwannom(nörolemmom, nörinom)	9560/0	Kraniyofarengiom	9350/1
Sellüler	9560/0	Adamantinomatöz	9351/1
Pleksiform	9560/0	Papiller	9352/1
Melanotik	9560/0	Granüler hücreli tümör	9582/0
		Pituisitom	9432/1
Nörofibrom	9540/0	Adenohipofizini içşi hücreli onkositomu	8291/0
Pleksiform	9550/0		
* ICD-O'nun ve "Systemized Nomenclature of Medicine" (http://snomed.org) morfoloji kodu. Davranış benign tümörlerde /0, malign tümörlerde /3 ve sınırdaki ya da davranışı belirsiz tümörlerde /1 olarak kodlanmıştır.			

ICD-O (Uluslar arası onkolojik hastalıkların sınıflandırması) otuz yıl kadar önce oluşturulmuş, tümörün morfolojisi ve vücutta bulunduğu yere göre yapılan bir sınıflamadır. ICD-O sınıflaması "WHO"nun onuncu edisyonu olan ICD-10 sisteminin bir parçası olarak kullanılmaktadır. ICD-O-3 kodlarının çocuk kanserlerine göre gruplandırılmasıyla ise "Çocukluk Kanserlerinin Uluslararası Sınıflandırması" (International Classification of Childhood Cancer, ICC) olarak kullanılmaktadır.

oluşturulmuştur (21). Çocuklardaki SSS tümörlerinin "ICCC" sınıflandırmasındaki yeri ve şekli Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. SSS Tümörlerinin "ICCC" Sınıflandırması

Bölge Grubu	ICD-0-3 Morfoloji kodları	ICD-0-3 Topografi kodları
III. SSS ve çeşitli intrakraniyal ve intraspinal neoplaziler		
a. Ependimomlar ve koroid pleksus tümörleri	9383, 9390-9394	
b. Astrositomlar	9380 9384, 9400-9411, 9420, 9421-9424, 9440-9442	C72.3
c. İntrakraniyal ve intraspinal embryonel tümörler	9470-9474, 9480, 908 9501-9504	C70.0-C72.9
d. Diğer gliomlar	9380 9381, 9382, 9430, 9444, 9450, 9451, 9460	C70.0-C72.2, C72.4-C72.9, C75.1, C75.3
e. Diğer spesifik intrakraniyal ve intraspinal neoplaziler	8270-8281, 8300, 9350-9352, 9360-9362, 9412, 9413, 9492, 9493, 9505-9507, 9530-9539, 9582	
f. Anspesifiye intrakraniyal ve intraspinal neoplaziler	8000-8005	C70.0-C72.9, C75.1-C75.3

2.2.2 SSSTümörlerinin Derecelendirmesi

Histopatolojik derecelendirme bir neoplazinin biyolojik davranışını tahmin etmek için yapılır. Klinik olarak, tümör derecesi, yaşamın önemli bir göstergesi olup, radyoterapi ve kemoterapi başta olmak üzere, tedavi seçiminde anahtar rol oynar.

Terapötik ve prognostik amaçlarla birçok histopatolojik derecelendirme sistemi kullanılmıştır. Gliomlarda yaygın olarak kullanılmış ilk derecelendirme sistemlerinde biri Bailey ve Cushing tarafından önerilmiştir (22). Buna göre lezyondaki neoplastik hücrelerin morfolojisi, astrositlerin embriyolojik gelişimindeki üç ana evre; astrosit, astroblast ve spongioblasta benzerliklerine göre adlandırılmıştır. Böylece artan malignite özelliklerine göre astrositom, astroblastom ve spongioblastom (daha sonra

glioblastom) olarak üç derece belirlenmiştir.

Daha sonra Mayo Kliniğinde cerrahi patologlar tarafından neoplastik hücrenin gösterdiği anaplazinin derecesine göre (yani nükleer ve sitoplazmik pleomorfizm, mitotik figürlerin sayısı ve nekrozun olup olmamasına göre) dörtlü bir derecelendirme sistemi önerilmiş ve Kernohan sistemi denilen bir sınıflama oluşturulmuştur (23, 24). Böylece fibriller astrositolar artan malignensi özelliklerine göre derece birden dörde kadar derecelendirilmiştir.

Daha sonra benzer bir şemaya sitolojik ve histolojik özelliklerin de eklenmesi ile “astrositom”, “intermediate tip” ve “glioblastom” şeklinde üçlü bir derecelendirme Nils Ringertz tarafından önerilmiştir (25) ve ardından bir çok modifiye Ringertz sistemi türetilmiştir (26, 27, 28).

Daumas-Duport ve arkadaşlarının 1988’deki bir çalışmasında (29), Kernohan derecelendirme sisteminde prognostik olarak birbirinden farklı sadece iki grup olduğu gösterilmiştir; düşük dereceli astrositolar (derece I ve II), ve yüksek dereceli astrositolar (derece III ve IV). Bu çalışmada derecelendirme sisteminde özneliği en aza indirmek ve kolaylık ve tekrarlanabilirlik sağlamak için yeni bir yöntem önerilmiş, buna göre 4 ana histolojik özelliğin (nükleer atipi, mitotik figürler, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz) bulunup bulunmamasına göre 4 derece belirlenmiştir. 4 ana histolojik özelliğin hiçbirisini içermeyen tümörler derece 1, bir özellik gösteren bir tümör derece 2, iki özellik gösteren bir tümör derece 3 ve üç veya dört özelliğe de sahip bir tümör derece 4 olarak tanımlanmıştır. Gliomlardaki farklı derecelendirme sistemlerinin bir karşılaştırması Tablo 2.3’te sunulmuştur.

En son olarak, ilki 1979’da yayınlanan, 1993’te gözden geçirilen WHO derecelendirme sistemi halen en yaygın kullanılan sistem olmuştur (Tablo 2.4).

Genel olarak derece-I tümörler düşük proliferatif potansiyelli ve cerrahi ile kür sağlanabilir tümörlerdir. Derece-II tümörler de düşük proliferatif potansiyele sahip olmakla birlikte, infiltratif özelliklerinden dolayı sıklıkla tekrarlama eğiliminde olurlar. Bazı derece-II tümörler, düşük dereceli

diffüz astrositomların anaplastik ve glioblastoma transforme olması

Tablo 2.3. SSS Tümörlerinde derecelendirme sistemlerinin karşılaştırması

Bailey & Cushing (1926)	Kernohan ve ark. (1949)	Ringertz (1950)	Modifiye Ringertz*	St. Anne-Mayo (1988)	Kaliforniya Üniv. San Francisco	WHO (1993)
Astrositom	Astrositom derece 1 Astrositom derece 2	Astrositom	Astrositom	Astrositom derece 1 Astrositom derece 2	Hafif-derecede anaplastik ast. Orta-derecede anaplastik ast.	Astrositom
Astroblastom	Astrositom derece 3	Intermediate tip	Anaplastik astrositom	Astrositom derece 3	Yüksek-derecede anaplastik ast.	Anaplastik astrositom
Spongioblastoma Multiforme	Astrositom derece 4	Glioblastoma multiforme	Glioblastoma Multiforme	Astrositom derece 4	Glioblastoma Multiforme	Glioblastoma multiforme

* Modifiye Ringertz derecelendirme sistemleri Nelson ve ark. (1983), Burger ve ark. (1985) ve Rubinstein'ı (1989) içerir.

örneğindeki gibi, daha yüksek dereceli tümörlere ilerleyebilirler. Derece-III tümörlerde malignensinin nükleer atipi ve artmış mitotik aktivite gibi özellikleri görülür ve bu hastaların çoğunda adjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi gereklidir. Derece-IV tümörler ise sitolojik olarak malign, mitotik olarak aktif, ve nekroza yatkın özelliktedirler. Sıklıkla tedavi öncesi ve sonrasında hızlı ilerleme ve ölümlerle sonuçlanırlar. Çevre dokunun yaygın infiltrasyonu ve kraniyospinal yayılım zorunlu olmasa da bazı derece-IV tümörlerde karakteristiktir.

Astrositik tümörlerin derecelendirilmesinde sadece sitolojik atipi gösteren tümörler derece-II (diffüz astrositom, pilomiksoid astrositom ve pleomorfik ksantoastrositom bu gruba girer), ek olarak anaplazi ve mitotik aktivite gösteren tümörler derece-III (anaplastik astrositom), son olarak mikrovasküler proliferasyon ve/veya nekroz içeren tümörler derece-IV (glioblastom, dev hücreli glioblastom ve gliosarkom bu gruba girer) olarak tanımlanır. Oldukça belirgin sınırlı ve iyi huyu olan pilositik astrositom ve subependimal dev hücreli astrositom WHO derece-I'e karşılık gelir, ve bu tümörlerde çevre dokulara infiltrasyon, mitoz ve nekroz gibi malign özellikler beklenmez. St. Anne/Mayo sınıflandırmasında kullanılan derece II, III ve IV tümörler WHO derece II, III ve IV ile yakın uyum gösterirken, St. Anne/mayo sınıflamasında derece-I, atipi göstermeyen çok nadir bir diffüz astrositik tümör tipine karşılık gelmektedir.

Tablo 2.4. SSS Tümörlerinin “WHO” derecelendirmesi, 4. baskı, 2007

Astrositik tümörler	I	II	III	IV
Subependimal dev hücreli astrositom	•			
Pilositik astrositom	•			
Pilomiksoid astrositom		•		
Diffüz asrositom		•		
Pleomorfik ksantoastrositom		•		
Anaplastik astrositom			•	
Glioblastom				•
Dev hücreli glioblastom				•
Gliosarkom				•
Oligodendrogial tümörler				
Oligodendrogliom		•		
Anaplastik oligodendrogliom			•	
Oligoastrositik tümörler				
Oligoastrositom		•		
Anaplastik oligoastrositom			•	
Ependimal tümörler				
Subependimom	•			
Miksoepapiller ependimom	•			
Ependimom		•		
Anaplastik ependimom			•	
Koroid pleksus tümörleri				
Koroid pleksus papillomu	•			
Atipik koroid pleksus papillomu		•		
Koroid pleksusu karsinomu			•	
Diğer nöroepitelial tümörler				
Anjiyosentrik gliom	•			
Üçüncü ventrikülün koroid gliomu		•		
Nöronal ve karışık nöronal-glial tümörler				
Gangliositom	•			
Gangliogliom	•			
Anaplastik gangliogliom		•		
Dezmozoplastik infantil astrositom ve gangliogliom	•			
Disembriyoplastik nöroepitelial tümör	•			

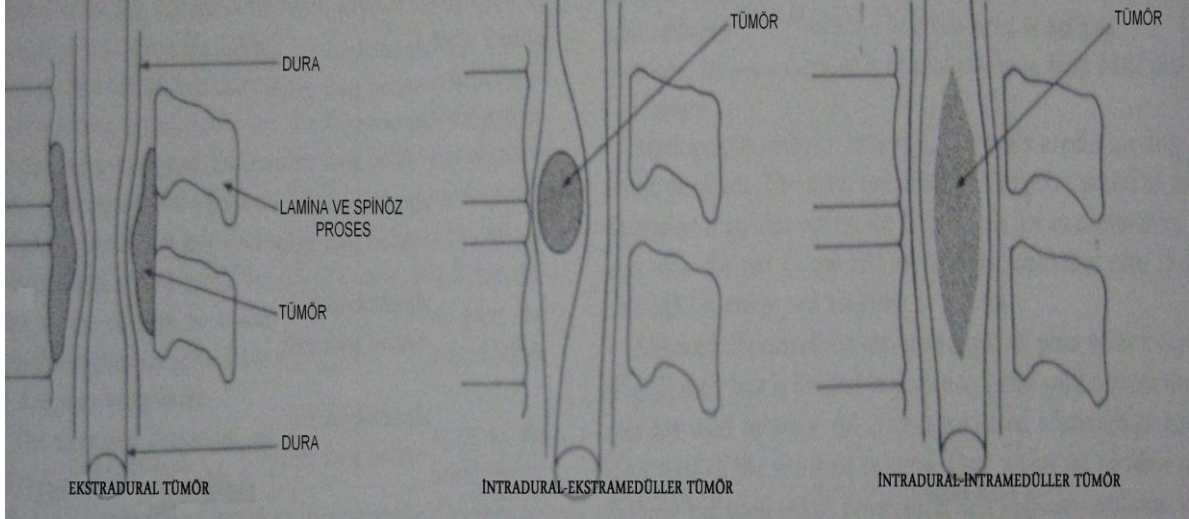
	I	II	III	IV
Santral nörositom		•		
Ekstraventriküler nörositom		•		
Serebellar liponörositom		•		
Spinal kordun paragangliomu	•			
Papiller glionöronal tümör	•			
Dördüncü ventrikülün rozet yapan glionöronal tümörü	•			
Pineal tümörler				
Pineositom	•			
Orta derecede diferansiye pineal parenkimal tümör		•	•	
Pineoblastom				•
Pineal bölgenin papiller tümörü		•	•	
Embriyonel tümörler				
Medulloblastom				•
SSS primitive nöroektodermal tümörü (PNET)				•
Atipik teratoid/rabdoid tümör				•
Kraniyal ve paraspinal sinir tümörleri				
Schwannom	•			
Nörofibrom	•			
Perinöriom	•	•	•	
Malin periferik sinir kılıfı tümörü (MPNST)		•	•	•
Meningeal tümörler				
Meningiom	•			
Atipik meningiom		•		
Anaplastik/malign meningiom			•	
Hemanjiyoperisitom		•		
Anaplastik hemanjiyoperisitom			•	
Hemanjiyoblastom	•			
Sellar bölge tümörleri				
Kraniyofaringiom	•			
Nörohipofizin granüler hücreli tümörü	•			
Pituisitom	•			
Adenohipofizin işi hücreli onkositomu	•			

2.3. İntramedüller Spinal Kord Tümörleri

İlk intradural ve ekstramedüller spinal kord tümörü Victor Horsley tarafından 1887'de başarıyla eksize edilmiştir. İlk başarılı intramedüller tümör (nörofibrosarkom vakası) ise 1907'de von Eiselberg tarafından gerçekleştirilmiştir (30). 1910 yılında ise Elsberg ve Beer tarafından gene başarılı bir intramedüller tümör eksize edilmiş ve 1911'de yayınlanarak iki aşamalı cerrahi teknikleri literatüre girmiştir (31). 1940'larda Greenwood bipolar koagülasyon forsepsini kullanıma sokmuş ve bu bipolar koter ve cerrahi sırasında kullanılan büyütme mercekleri ile 1954'te 6 ependimom hastasında tümörleri başarıyla çıkarmıştır (32). 1976'da Yaşargil ve arkadaşları geliştirdikleri mikrocerrahi yöntemle, operasyon mikroskobu kullanarak tümör civarındaki küçük damarların korunabileceğini göstermişlerdir (33). 1982'de Epstein ve Epstein Cavitron ultrasonik aspiratörün kullanılarak görünebilen tümörün travmasız bir şekilde çıkarılabileceğini rapor etmişlerdir (34). 1980'li yılların ikinci yarısında manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) rutin kullanıma girmesiyle preoperatif tanıda ve cerrahiye yol göstermede etkisi büyük olmuştur. Son olarak intraoperatif ultrasonografi ve elektrofizyolojik monitörizasyon teknikleri ile de spinal tümör cerrahisinin bugününe ulaşılmıştır.

Spinal tümörler vertebral kanal boyunca, medulla spinalisi örten dura mater dışında (ekstradural), dura mater içinde ve medulla spinalis dışında (intradural ekstramedüller) ya da medulla spinalis içinde (intradural intramedüller) yerleşim gösterebilen ve birincil ya da ikincil (metastatik) olabilen tümörlerdir (Şekil 2.3).

Erişkinlerde ekstradural tümörler %60 ile en büyük grubu oluştururken bunların çoğunluğunu da vertebraya metastaz yapmış tümörler oluşturmaktadır. Çocuklarda ise spinal tümörlerin yaklaşık %30'unu oluştururlar (36). Çocuklarda görülen en sık ekstradural tümörler sarkomlar, nöroblastomlar, teratomlar, lenfomalar ve metastatik tümörlerdir. Erişkinlerde intradural ekstramedüller tümörler %30 ile ikinci büyük grubu oluştururken, bunların da çoğu meningiom ve schwannom, nörofibrom gibi sinir kılıfı tümörleridir. Çocuklarda ise bu oran



Şekil 2.3. Spinal tümör yerleşim şekilleri (Kaynak: Weinstein, The Pediatric Spine, 2001[35])

%25 kadardır ve bu bölgede görülen en sık tümör meningiomdur ve erişkinlerden farklı olarak erkeklerde kızlardan yaklaşık iki kat fazla görülür (37). İntradural intramedüller tümörler erişkinlerde tüm spinal tümörlerinin sadece yaklaşık %10'unu oluştururken çocuklarda bu oran %35 kadardır. Erişkinlerde en sık intramedüller tümör ependimom ve ikinci en sık astrositom iken çocuklarda bu sıra tersinedir. Spinal tümörler yerleşim yerlerine göre Tablo 2.5.'te verilmiştir.

Tablo 2.5. Yerleşim yerlerine göre spinal tümörler (Kaynak: Weinstein, The Pediatric Spine, 2001[35])

Ekstradural Tümörler		Intradural-ekstramedüller Tümörler	Intradural-intramedüller Tümörler
Sarkomlar	Nöroblastom	Meningiom	Astrositom
Ewing sarkom	Gangliyonöroblastom	Nörofibrom	Ependimom
Osteoid osteom	Ganglionörom	Schwannom	Gangliogliom
Osteoblastom	Teratom	Miksopapiller ependimom	Hemanjiyoblastom
Langerhans hücreli histiyo.	Lenfoma ve lösemi	Dermoid/epidermoid Kistler	Teratom
Anevrizmal kemik kistleri	Epidural Metastazlar		Dermoid/epidermoid kistler
Osteokondrom	Ewing sarkom		Oligodendrogliom
Osteojenik sarkom	Osteosarkom		Schwannom
Mezenkimal kondrosarkom	Nöroblastom		Nörofibrom
Kondrom	Rabdomiyosarkom		Subependimom
	Lenfomalar		Nörositom
	Germ hücreli Tümörler		Metastazlar

Intramedüller spinal kord tümörleri çocukluk çağıının SSS tümörlerinin yaklaşık %4-6'sını oluşturur (2). İMSKT'ler %90–95 oranında servikal ve torakal bölgeye yerleşirler (38, 39). Erkeklerde kadınlardan biraz daha sık görülürler (4, 40, 6). Bu tümörler %80-90 oranında düşük derecelidir (4, 41, 42, 43). İlk yakınma genelde ağrı, güç kaybı, parestezi, spinal deformite ve sfinkter disfonksiyonu şeklinde gelişir, ve tanı genelde ilk bulguların başlamasından aylar ve hatta yıllar sonra konur (39). İMSKT'lerinin temel tedavisi tümörün tam rezeksiyonudur, ancak radyoterapi ve kemoterapi de tümörün histopatolojisi ve derecesine göre eklenebilir.

Intramedüller gangliogliomlar, her ne kadar 3 yaş altı 27 vakalı bir seride %29.5 sıklıkta bulunmuş olsa da (4) nadir tümörlerdir ve tüm spinal tümörlerin yaklaşık %1'ini oluştururlar (44). Asıl olarak çocuklar ve genç erişkinlerde bildirilmiştir. Hemanjiyoblastomlar %7.2 sıklık ile erişkinlerde en sık üçüncü intramedüller tümör tipini oluştururken, çocuklarda oldukça nadirdir (45, 9, 10). Diğer nadir bildirilmiş pediatrik intramedüller tümörler teratomlar gibi gelişimsel tümörler, dermoid ve epidermoid kistler, oligodendrogliomlar, schwannomlar, nörofibromlar, subependimomlar (46), nörositomlar ve metastazlardır (47, 45, 48, 49).

2.3.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Ependimomlar beyinde, ventriküllerin iç yüzünü örten ependimal hücrelerden köken alırken, spinal kordda santral kanal kalıntısından gelişir. Çocuklarda en çok servikal bölgede bulunurlar ve erişkinlerdeki en sık intramedüller tümör grubu iken, sıklığı, azalan yaşla azalarak çocukluk yaş grubunda astrositomlardan sonra ikinci en sık tümör grubunu oluştururlar (50, 51). Ependimom sıklığı Miller ve arkadaşlarının 117 pediatrik İMSKT'lü serisinde %16 olarak bildirilmiştir (52). Ependimomlarda (derece II) SV 40 virüs büyük T-antijen ilişkili DNA parçaları tespit edilmiştir ve 1955–1962 arasındaki SV 40 virüsü ile kontamine polio aşılması nedeniyle bu konuda büyük tartışmalar yaşanmaktadır (53). Ancak SV 40 virüs enfeksiyonunun ependimom patogeneziindeki rolü halen tartışmalıdır (54). Intramedüller ependimomlar otozomal dominant geçişli kansere yatkınlık sendromlarından Nörofibromatozis

tip 2 ile de ilişkilidirler (55). Ayrıca birçok sporadik ependimomda da NF 2 mutasyonuna rastlanmıştır (56).

Astrositomlar çocukluk çağının İMSKT'lerinin %60 ile en sık tipini oluşturur (38, 5, 57). Genelde torasik bölgede yerleşirler. Kistik komponent içerebilirler, bu genelde intratümoral olur, ancak satelit kist ve uçlarda sringo/hidromyeli şeklinde de olabilir (58). Çoğunluğu düşük derecelidir. Bazı çalışmalarda %10–15 gibi yüksek dereceli tümör oranları verilirken (59, 2), Constantini ve arkadaşarı tarafından pediatrik vakalarda %30 civarında malign astrostom bildirilmiştir. Çocuklarda en sık görülen tipi pilositik astrositom, (derece-I) ardında fibriller astrositomdur (derece-II). Pilositik astrositomlar iyi sınırlı, yavaş büyüyen ve sıklıkla kistik tümörlerdir. Kompakt bipolar hücreler ve Rosenthal fiberlerden oluşan bifazik tümörlerdir.

Pilositik astrositom gibi düşük dereceli astrositomlar en sık hayatın ilk iki on yılında başvururlar. Ortalama yaş 29'dur ve %63'ü erkektir (58). İrradiyasyon öyküsü astrositomlarda bilinen bir risk faktörüdür. Ailesel astrositom vakaları da bildirilmiştir ve bunların çoğu, Li-Fraumeni sendromu, Turcot sendromu, Tuberoz Skleroz, Multiple Enkondromatozis (Maffucci/Ollier hastalığı) ve Nörofibromatozis gibi sendromlardır (60, 61, 62). Nörofibromatoziste tipik tutulum, ekstrapedüller şekilde, sinir köklerinden gelişen nörofibromlardır. Ancak bu hastalarda İMSKT'leri de artmış insidans gösterirler. Lee ve arkadaşlarının 9 vakalık İMSKT geliştiren bir Nörofibromatozis serisinde (4–31 yaş arası 3 tane Nörofibromatozis tip-1, 5 tane Nörofibromtozis tip-2 ve bir tane tiplendirilememiş Nörofibromatozis hastası), 5 hastada ependimom, 3 hastada astrositom ve bir hastada intramedüller schwannom saptanmıştır (48).

2.3.2 Patoloji

Son “WHO” derecelendirme sistemine göre Subependimomlar (derece-I) benign, yavaş büyüyen, intraventriküler tümörlerdir ve sıklıkla tesadüfen saptanan, oldukça iyi prognozlu lezyonlardır (63). “Filum terminale” ve “conus medullaris” orijinli miksopapiller ependimomlar (derece-I) da oldukça iyi prognozlu tümörlerdir ve aslında intradural-ekstrapedüller yerleşimli olsalar da, çoğunlukla intramedüller tümörler içinde anlatılırlar. Klasik ependimomlar

(derece-II) çocukluk çağının ikinci sık intramedüller tümör grubunu oluşturur. Anaplastik ependimomların (derece III) düşük dereceli tümörlerin malign transformasyonu ile oluştukları düşünülmektedir (63).

Astrositomlarda derecelendirme, en yüksek anaplaziyi gösteren bölgelere göre yapılır. "WHO" Astrositom derecelendirmesinde derece I pilositik astrositom, derece II diffüz astrositom, derece-III anaplastik astrositoma denk gelirken derece-IV glioblastoma multiformedir.

Miksopapiller ependimomlarda psödopapiller bir dizilim ve yoğun müsin üretimi söz konusudur ve glial fibriller asidik protein (GFAP) eksprese eden, küboidal ya da uzamış hücrelerden oluşurlar. Mitotik aktivite yok denebilecek kadar azdır. Aynı şekilde subependimomlarda da mitotik aktivite çok nadir görülür. Ependimomlar, derecesinden bağımsız olarak, oldukça sellüler tümörlerdir ve karakteristik özellikleri psödorozet oluşturmalarıdır. Klasik ependimomlar GFAP immünreaktif, perivasküler psödorozetler oluşturan, normal küboidsal ependimal hücrelere benzer hücrelerden oluşurlar. Nadiren, ortalarında gümüş ile boyanan nörofibrillerin olduğu gerçek rozet oluşumları da bulunur. Nadiren rozet oluşturmayan nekroz alanları ve mitotik figürler bulunabilir. Nadir formlardan tanisitik ependimomlar ya da şeffaf hücreli ependimomlar, oligodendrogliom ve astrositom ile karışabilir (39). Diğer histopatolojik varyantlar, sellüler ve papiller ependimomlardır. Anaplastik ependimomlarda ise agresif mitotik aktivite, mikrovasküler proliferasyon ve psödopalizatlanmış nekroz gibi bariz malign histolojik özellikler gözlenir. Çok invaziftirler ve prognoz sıklıkla kötüdür.

Pilositik astrositomlar kaba sitoplazmik uzantıları olan, uzamış "saç" hücrelere benzerler. İntrasitoplazmik Rosenthal fiberler ve eozinofilik granüler parçacıklar karakteristik ama spesifik olmayan özellikleridir. Bir miktar sellüler pleomorfizm, vasküler proliferasyon, meninks infiltrasyonu ve nadiren mitoz olsa da prognostik önemleri yoktur.

Diffüz fibriller astrositom infiltratif bir tümördür ve spinal kordu diffüz bir şekilde genişletir. Tipik özellikleri hipersellülerite, nükleer atipi ve infiltratif bir büyüme şeklidir. Mitotik aktivite sıklıkla yoktur. 3 ana tipi vardır; fibriller (fibriller neoplastik astrositler), gemistositik (belirgin bir gemistositik astrosit oranı) ve

protoplazmik (küçük hücre gövdesi ve az glial filaman içeren zayıf çıkıntılar, ve seyrek GFAP ekspresyonu). Yüksek dereceli olan anaplastik tip ve glioblastoma multiformede artmış sellülerite ve anaplazi ve belirgin mitotik aktivite mevcuttur. Endotel proliferasyonu ve nekroz da eşlik ediyorsa glioblastoma multiformeden bahsediliyordur.

Von Haken ve arkadaşlarının bir çalışmasında 18 pediatrik ependimomun %50'sinde 17. kromozomun kısa kolunda allelik kayıplar saptanmıştır (64). Nörofibromatozis tip-2 hastalarındaki yüksek ependimom insidansı gözönüne alınarak yapılan çalışmalarda, bazı araştırmacılar 22q12'de yerleşmiş NF-2 geninde mutasyonlar saptamıştır. Bir çalışmada 62 ependimal tümörde 22q heterozigosite kaybı ve NF-2 tümör süpressör geninde mutasyonlar bakılmış ve saptanan 6 vakanın da İMSKT'ü olduğu görülmüştür (65). Başka bir çalışmada, 22 çocukluk çağı ependimomundan ikisinde saptanan kromozom 17 delesyonu ve beşinde saptanan 6. kromozomda rearanjman ya da delesyon gibi ek sitogenetik değişiklikler de saptanmıştır (66). Ebert ve ark. çalışmasında 23 anaplastik ependimomdan dördünde 10q'da heterozigozite kaybı saptanmıştır (65).

Bazı astrositomalarda NF-1 genini içeren 17q kaybı gösterilmiştir (67). Ancak gene de mevcut bulgular NF-1 tümör süpressör geninin astrositom patogenezinde herhangi bir rolü olduğunu desteklememektedir (63). Piloitik astrositomlardaki sitogenetik çalışmalar birçok kromozomal anormallik gösterse de, özgül bir tümör süpressör geni etkileyen tipik bir patern saptanamamıştır (68). Ransom ve arkadaşlarının çalıştığı 45'i diffüz astrositom tipinde 53 örnekte en sık etkilenen kromozomal kollar 1p, 1q, 5p ve 9q olarak ve en sık etkilenen kromozomlar sırasıyla 10, Y, 17, 7, 13 ve 9 olarak bulunmuştur.

2.3.3. Klinik

İntramedüller spinal kord tümörleri en sık servikal ve torasik kord bölgesinde görülürler (%46) (47, 38, 39). Holokord tümörler de bildirilmiştir (34). Düşük dereceli İMSKT'ler uzun süre sessiz kalabilir ve ilk yakınmadan tanıya dek geçen süre (gecikme zamanı) ortalama 9.2 aydır (2, 45). Çocuklarda en sık ilk yakınma vakaların yaklaşık üçte ikisinde görülen ağrıdır (69, 70). Ağrı

genelde künt ve yaygındır ve yatay pozisyonda olası venöz konjesyon ve dural gerilme nedeniyle geceleri artar. Sinir kökü infiltrasyonuna bağlı radiküler ağrı da, sık olmamakla birlikte görülebilir (45, 69, 5). Motor gerileme ve güç kaybı %36, yürümede bozulma %27, tortikollis %27 ve progresif kifoskolyoz %24 vakada görülürken diğer başvuru yakınmaları ve bulgular hidrosefali, sfinkter disfonksiyonu, refleks değişiklikleri ve duyu kayıplarıdır (1). Motor fonksiyonlar genelde erken bozulur ve hastanın yaşına göre geliş yakınması motor gelişim basamaklarında gerilik (emeklemede, yürümede gecikme), motor regresyon, yürüme bozukluğu ya da sık düşme olabilir (69, 4, 70). Çoğu hastada spastisite ve hiperrefleksi gibi üst motor nöron bulguları hakimdir ve dizestezi de %20 oranında bulunabilir (69). İMSKT'ler genelde santral yerleşimli olduklarından dorsal kolon disfonksiyonu sık değildir. Aynı nedenle sfinkter disfonksiyonu da sık olmayan bir semptomdur. Tümör konus medullariste yerleşmemişse mesane ve barsak semptomları genelde geç ortaya çıkar (45). Çocuklarda düşük dereceli İMSKT'lerinde %8, yüksek dereceli İMSKT'lerinde % 63 oranında hidrosefali bildirilmiştir.(45). Malign İMSKT'ler hızlı ilerler ve bunlarda gecikme zamanı olarak ortalama 7 hafta (71) ile 4 ay (69) gibi süreler bildirilmiştir. Servikomedüller bileşkedeki tümörler, medulla tutulumuna bağlı olarak çocuklarda bulantı, kusma, boğulma ve disfaji nedeniyle büyüme geriliği, kronik aspirasyon nedeniyle tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, disfoni, dizartri ve solunum merkezine etkisi nedeniyle de uyku apnesi yapabilirler.

2.3.4. Radyoloji

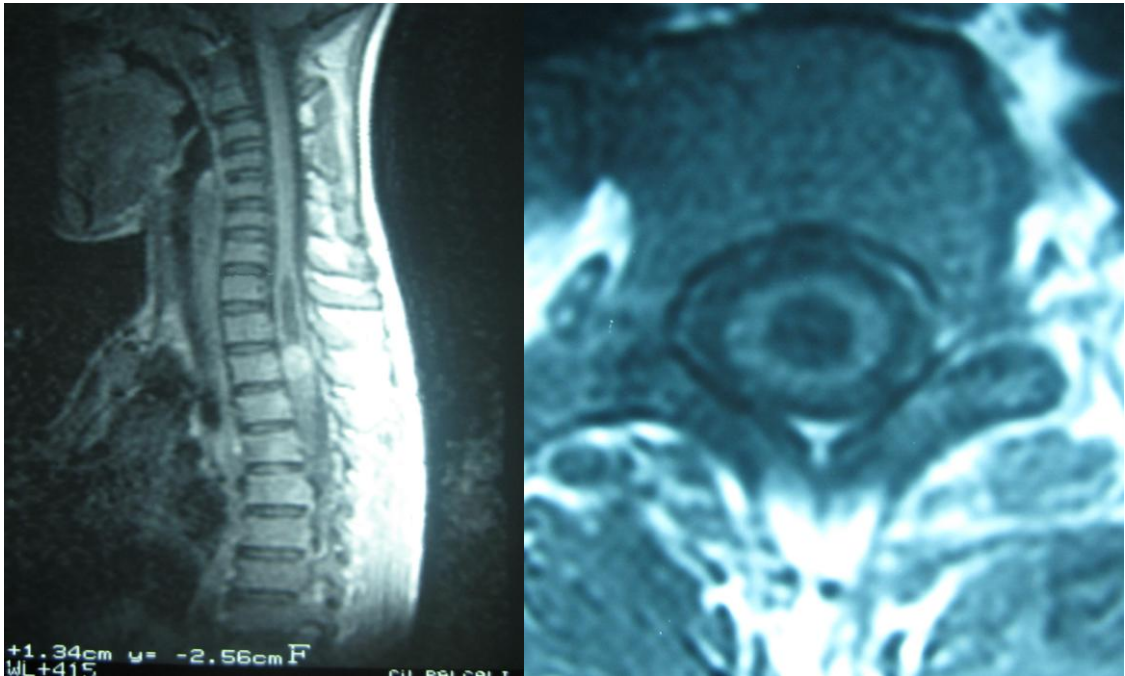
Manyetik rezonans görüntülemenin, spinal kord tümörlerinin değerlendirilmesi ve özellikle cerrahi girişime yol göstermesi açısından çok büyük katkıları olsa da kesin tanı doku örneklemesi yoluyla histopatolojik incelemedir. Kesin kriterler olmakla birlikte, MRG özellikleri ile ependimom ve astrositomlar kabaca ayrılabilirler (Tablo 2.6).

Ependimomlar, santral kanal artığının ependimal duvarlarından geliştiği için astrositomlara göre daha santral yerleşimli olurlar. Ortalama 3 ile 4 vertebral cisim boyutunda uzanırlar. Kontrast tutulumu genelde homojendir ve sınırları belirgindir (58). "Kep bulgusu" denen, kronik kanamalara bağlı hemosiderin

Tablo 2.6. İntramedüller spinal kord tümörlerinde MRG bulguları

Radyolojik özellikler	Ependimom	Asositom
Lokalizasyon	Santral yerleşimli; çocuklarda en çok servikal bölgede, ayrıca konus medullariste	Egzentrik yerleşimli; genelde spinal kord genişletir; %75'i serviko-toraksik bölgede, %20'si distal kordda, %5'i ise filum terminalde
T1-Ağırlıklı Görüntü	İzointens/hipointens	İzointens/hipointens
Kontrastlı T1-Ağırlıklı Görüntü	Aksial görünüm; kord simetrik genişlemiş; astrositomlar kadar olmasa da kontrast tutmuş	Belirsiz sınırlar; aksial görünüm; kord asimetrik, topak şeklinde genişlemiş, orta derecede kontrast tutulumu

depolanmasından kaynaklanan düşük sinyal intensitesindeki alanlar tümörün her iki ucunda sıklıkla izlenebilir (58). Nadiren de bu tümörler subaraknoid kanamaya neden olabilir. Ependimomlara intramedüller satelit kistler sıklıkla eşlik edebilir ve bunlardan kaudal ve rostral uçtakiler, birçok vertebra boyu uzunluğunda siringomyelik yapılar oluşturabilirler. Şekil 2.4'te 15 yaşında bir hastada torakal yerleşimli ependimomun MRG 'si verilmiştir.



Şekil 2.4. On beş yaşında ependimomlu erkek hastada MRG (T-3 hizasında solid komponent ve T-1 ile T-5 arasında sirinks formasyonu oluşturan intramedüller yerleşimli ependimomun T1 ağırlıklı, gadolinyumlu MRG'de sagittal ve transvers kesitlerde görünümü, Hacettepe Üniversitesi Arşivi)

2.3.5. Tedavi

Intramedüller spinal kord tümörlerinde ana tedavi seçeneği cerrahidir. Rezeksiyonda motor ve sensoriyal uyarılmış potansiyel çalışmalarından, intraoperatif ultrasonografiden, mikrocerrahi yöntemlerden ve tümörün çıkarılmasında ultrasonik aspiratorlerden yararlanılır. Ependimomların çoğunda tam rezeksiyon mümkündür ve bunların da çoğunda tam kür sağlanabilir (45). Astrositomlar ise infiltratif tümörlerdir ve tam rezeksiyon çoğu zaman başarılmaz. Pediyatrik düşük dereceli astrositomların prognozu erişkinlere göre daha iyi iken ependimomlara göre daha kötüdür. Düşük dereceli astrositomlarda radikal rezeksiyonun rolü literatürde halen tam olarak gösterilememiştir (45).

Preoperatif MRG ile tespit edilen tümörün solid kısmına uyacak şekilde laminektomi yapılır. Bu işlemde vertebral laminalar çıkarılır. Çocuklarda ise tercih edilen yöntem osteoplastik laminotomidir ve bu işlemde tek parça halinde çıkarılan laminalar işlem sonrası yerine yerleştirilir (45). Bu sayede normal anatomik yapı tekrar sağlanarak postoperatif spinal deformite insidansı düşürülebilir (73, 1). İntraoperatif ultrasonografi, tümörün tüm solid komponentini görebilmek için yapılan laminektomi/laminotominin yeterliliğini değerlendirmede (74, 75) olduğu gibi, gereksiz laminotomi, dura açılması ve myelotomiye önlemede de faydalıdır (76). Postoperatif nörolojik defisit riskini en aza indirirken en radikal rezeksiyonu yapabilmek için rezeksiyon esnasında çeşitli elektrofizyolojik çalışmalardan faydalanılır. Konvansiyonel ortodromik somatosensoriyal uyarılmış potansiyelde (SSEP) ekstremitelerin uyarılması ve baş dahil üst seviyelerden kayıt alınması yoluyla dorsal kolon fonksiyonu ölçülerek, cerrahi sırasında aşırı traksiyon ve yaralanma riski azaltılır(39). Antidromik SSEP’de ise spinal kord, arka yüzü boyunca uyarılırken medial malleollerden kayıt alınır (77). Bunların dışında transkraniyal epidural ve/veya transkraniyal kas motor uyarılmış potansiyeller (epidural ve kas TcMEP) kullanılabilir. Elektrodlarla hastanın motor kortikal alanları uyarılarak epiduralden ya da ekstremitelerden kayıt alınır (78). Spinal kordun doğrudan uyarılması ile ekstremitelerden EMG kaydı alınması da ayrı bir tekniktir ve bu yolla kortikospinal yollara zarar vermeden tümörün spinal korddan ayrılmasında

kullanılır (77).

Rezeksiyon tamamlandıktan sonra, kapatma işleminden önce, rezeksiyonun boyutu intraoperatif ultrasonografi ile ve postoperatif erken dönemde MRG ile kontrol edilir.

Rezeksiyon miktarının tanımlanmasında literatürde farklı örneklerle rastlanmaktadır.

Literatürde İMSKT'lerinin cerrahi rezeksiyonu ile ilgili birçok yayın bulunmaktadır. Epstein'in çalışmalarında (34, 79, 80, 6) düşük dereceli intramedüller astrositomlarda yüksek tam rezeksiyon oranlarına ulaşıldığı bildirilmiştir. Goh ve Epstein'in son pediatrik serisinde bu oran %73 olarak bildirilmiştir (6). Başka çalışmalarda da (7, 4, 81, 40) düşük dereceli astrositomlarda %50'nin üzerinde tam rezeksiyon oranları bildirilmiştir. Özellikle Constantini ve arkadaşlarının çalışmasında intramedüller tümörlerin 3 yaş altında ve önceden biyopsi yapılmış hastalarda da güvenle tam çıkarılabileceği bildirilmiştir (4). Ancak düşük dereceli astrositomlarda tam rezeksiyon oranının %50'yi bulmadığı çalışmalar çoğunluktadır (50, 82, 83, 84, 85, 42, 86, 5, 87, 57, 88). Literatürde ependimomlardaki tam rezeksiyon oranları, astrositomlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bazı çalışmalarda tüm ependimom vakalarında tam rezeksiyon yapılmışken (89, 90 ve 71), çoğu seride de %50'nin üzerinde rezeksiyon oranına ulaşılmıştır (50, 81, 6, 40, 84).

Çocukluk çağı İMSKT'lerinde radyoterapinin rolü kısıtlıdır. Bir çokları radyoterapiyi önerse de (45, 69, 91, 85, 42) düşük dereceli tümörlerde radyoterapinin yaşama ya da hastanın son nörolojik durumuna katkısını gösteren prospektif randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Spinal kord toksisitesi için sınır doz 45-50Gy'dir (92, 93). Bu doz, çocuklardaki halen gelişmekte olan spinal kordun toleransının erişkinlere göre %10–15 daha düşük olduğu ve radyasyon myelopatisine daha duyarlı olduğu görüşüne dayandırılmıştır (1, 5, 94). Spinal kordun toleransının, infiltrate eden tümör nedeniyle daha da düşük olabileceği de öne sürülmüştür (93). Sınır dozun üzerinde görülebilecek yan etkiler; vertebral gövde büyümesinin durması ve büyüme geriliği (87, 95), spinal deformiteler (%70'e varan oranlarda) ve akut radyonekroza ya da kronik vaskülopatiye bağlı myelopatidir (%5–10 oranında)

(96, 42). Radyoterapinin görülebilecek diğer yan etkileri; %20'ye dek artmış, malign gliom, meningiom, sarkom gibi ikincil malignensi riski (1, 97, 6) endokrin disfonksiyon, azalan IQ ve alopesidir (98). Isaacson ve arkadaşları tarafından yapılmış bir literatür özetinde IMSKT'lerinden tam rezeke edilmiş düşük dereceli astrositomlarda yakın görüntüleme takibi önerilirken, tam rezeke edilemeyen düşük dereceli astrositomların radyoterapiden fayda görecekleri belirtilmiştir (99). Isaacson ve arkadaşları tüm yüksek dereceli astrositomlarda radyoterapi önerse de, bu tümörlerde erken relapslar sıktır. Gene Isaacson ve arkadaşlarına göre intramedüller ependimomlarda radyoterapinin yeri ve faydası oldukça tartışmalıdır. Nagib ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 3 konus medullaris miksoepapiller ependimom hastasından, rekurrens sonrası radyoterapi verilen birine ve 11 hastalık literatür özetine dayanılarak bu tümörlerde prognozu etkileyen ana faktörün tam rezeksiyon olduğu ve radyoterapinin prognoza etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (100). Isaacson ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen çalışmasında da düşük dereceli ve tam çıkarılmış ependimomların görüntüleme ile yakın takibi, yüksek dereceli ve multifokal benign ependimomlarda ise adjuvan radyoterapi verilmesi önerilmektedir. Karar vermek için nöroaksisin tam görüntülenmesi ve BOS analizi önerilmektedir. Aynı çalışmada önerilen radyoterapi şeması; rezidü tümör kalan düşük dereceli astrositom ve ependimomlarda 180 cGy/gün dozda, toplam 5040cGy total doz olacak şekilde 28 günlük eksternal ışınlamalı radyoterapi ("External Beam radiation Therapy"; EXBRT), tam rezeksiyon yapılmış yüksek dereceli astrositomlarda aynı tedavi (total 5040cGy EXBRT, 28 günde), benign multifokal ve malign ependimomlarda total 5040 ile 5400cGy arasında 28 ile 30 günlük bir tedavi ve nadiren de tüm nöroaksis radyoterapisinin eklenmesi şeklindedir (99).

Intramedüller spinal kord tümörlerinde cerrahi ya da radyoterapi ya da her ikisi sonrası adjuvan kemoterapi standardize edilmiş bir tedavi değildir. Üç yaşından küçük çocuklarda radyoterapiyi geciktirmek için kullanılabilir (101). Intramedüller spinal kord tümörlerindeki kemoterapi şemaları intrakraniyal gliom şemalarına dayandırılmıştır. Radyoterapide de olduğu gibi, bu grup hastalarda kemoterapi için randomize klinik çalışma bulunmamaktadır ve sadece anektodal

veya vaka bildirim çalışmaları mevcuttur (97, 102, 96, 103, 59). Çocukluk çağı İMSKT'lerinde kemoterapi ile ilgili literatür özeti Tablo 2.7'de verilmiştir.

Lowis ve arkadaşları kemoterapi verilmiş iki intramedüller spinal kord tümörlü hastayı tanımlarlar; 19 aylık olan yüksek dereceli astrositomlu ilk hastaya "United Kingdom Children's Cancer Study Group Baby Brain" protokolüne (104) göre karboplatin, vinkristin, siklofosfamid, metotreksat ve sisplatinde oluşan ve 2 haftada bir, bir yıl boyunca verilen bir protokol uygulanmış ve belirgin klinik iyileşme sağlanmıştır. Tedavi sonrası değerlendirmede rezidü tümör saptanmamıştır (96). İkinci hasta rekürren düşük dereceli astrositomlu 4 yaşında bir çocuktur ve "International Society of Peadiatric Oncology" protokolünün düşük dereceli gliom şemasına uygun olarak 3 haftada bir, karboplatin ve vinkristin siklüslerinden, ilk 10 haftada haftalık vinkristin dozlarından ve devamında 4 haftada bir karboplatin ve vinkristinden oluşan bir yıllık tedavinin 3 aylık kısmı verilerek, belirgin tümör regresyonu ve nörolojik düzelme sağlanmıştır. Yazarlar bu iki vakayla kemoterapinin spinal kord astrositomlarındaki potansiyeline ve düşük morbiditesine dikkat çekmişlerdir (96).

Allen ve arkadaşları "8 ilaç 1 günde" kemotrapi rejimi uyguladıkları yüksek dereceli 13 astrositom hastasında, tedavilerinin klasik CCNU(Lomustin) ve vinkristinli rejimden üstün olduğunu gösterememişlerdir. Aynı gün içinde vinkristin, karmustin, prokarbazin, hidroksiüre, sisplatin, sitarabin, prednizon ve siklofosfamid verilmiştir. İki kür indüksiyon sonrası radyoterapi verilmiş, ardından aynı rejim ile 8 kür idame verilmiştir. 5 yıllık olaysız ve genel yaşam süreleri sırasıyla 46 ± 14 ve 54 ± 14 olarak bulunmuştur (59).

Packer, rekürren ve yeni tanı düşük dereceli astrositomlarda, 10 haftalık karboplatin ve vinkristin indüksiyonu ve ardından aynı ajanlarla idame tedaviyle, sırasıyla %52 ve %62'lik yanıt oranlarına ulaşmıştır (105).

Hassall ve arkadaşlarının bir çalışmasında karboplatin verilen juvenil pilositik astrositomlu ve gangliogliomlu 3 hastada, ortalama 27 aylık izlemde, bir hastada tam yanıt, bir hastada parsiyel yanıt ve bir hastada stabil hastalık sonucuna ulaşılmıştır(102).

Foreman rekürren spinal kord astrositomlu 8 yaşında bir hasta rapor

Tablo 2.7. İntramedüller spinal kord tümörlerinde kemoterapi – Literatür özeti

Araştırmacı, yıl (referans)	Patoloji (vaka sayısı)	Yaş	Tedavi Zamanı	Kemoterapi	Ortanca izlem	Tedaviye Yanıt ^a
Allen, 1998 (59)	Yüksek dereceli astrositom (13)	Ortanca 7 yıl (1-15)	Tanıda	"8 ilaç 1 günde" ^b kemoterapi (+RT)	76 ^c	CR:1; PR:2; Mixed:2; SD:4; PD:1; ^d
Doireau, 1999 (97)	Düşük dereceli astrositom(3)	Ortanca 5 yıl (3ay-12yıl)	Relaps/ rekürrens sonrası	BB SFOP protokolü (Karboplatin /Proc /Vinkristin/CPA/VP-16 /CDDP)	45.6	CR:2; PR:3 SD:1
	Düşük dereceli oligoastrositom(3)					
	Yüksek dereceli astrositom(1) ve oligoastrositom(1)					CR:2
Fort, 1998 (107)	Düşük dereceli astrositom(5)	11-27 ay	Postoperatif progresyon Sonrası	Karboplatin/Vinkristin	22	CR:1; SD:2; PD:2
Hassal, 2001 (102)	Ganliogliom(1)	26-41 ay	Relaps/ progresyon sonrası	Karboplatin	27,3	SD
	Düşük dereceli astrositom(2)					CR:1; PR:1
Merchant, 2000 (103)	Düşük dereceli astrositom(2)	10 ay ve 5 yıl	?	CDDP/VP-16(1) Karboplatin(1)	1-226	SD:1; PD:1
Lowis, 1998 (96)	Anaplastik astrositom(1)	19 ay	Postoperatif progresyon Sonrası	UKCCSG Baby Brain Protocol x 15ay	28	CR
	Düşük-dereceli astrositom(1)	4 yıl		Karboplatin/vinkristin x 12 ay	14	CR
Weiss 1997 (108)	Anaplastik astrositom(1)	13 yıl	Tanıda	İfosfamid/etoposid veCDDP/ARA-C alterne + RT	16	CR
Mora 2006 (109)	Anaplastik astrositom(1)	16 ay	Progresyon sonrası	İrinotekan/Sisplatin x 4 kür	45	CR:3
	Düşük dereceli astrositom(1)	19 ay			18	
	Düşük dereceli astrositom(1)	10 ay	Stabil hastalık Sonrası		111	
Chamoun, 2005 (110)	Düşük dereceli astrositom(1)	14 yıl	Relaps Sonrası	Temozolamid x 10 kür +RT	18	PR
	Düşük dereceli astrositom(1)	12 yıl	Relaps Sonrası	Temozolamid x 10 kür	18	SD
Finlay, 1996 (111)	Anaplastik astrositom(1)	(pediatrik)	Rekürrens Sonrası	Yüksek doz kemoterapi: Tiyotepa(300 mg/m ²); Etoposid(500 mg/ m ²)	48	SD
Foreman 1998 (106)	Düşük-dereceli astrositom(1)	8 yıl	Postoperatif progresyon Sonrası	Karboplatin + Vinkristin	1	PD
Tan, 1984 (112)	Ependimom(1)	(pediatrik)	Progresyon Sonrası	Azidrinylbenzoquinone iv x 5 gün. her 3-4 haftada bir	2.75	PR
Madden, 2001 (113)	Miksopapiller ependimom(1)	(pediatrik)	Postoperatif progresyon Sonrası	Tamoksifen + Etoposid	19	CR

CDDP: Sisplatin, VP-16: Etoposid, CPA: Siklofosfamid, ARA-C: Sitarabin Proc: Prokarbazin, RT:Radyoterapi

^a Tedaviye yanıt: CR:tam yanıt; PR:kısmi yanıt; SD:stabil hastalık; PD:progresif hastalık

^b "8 ilaç 1 günde" kemoterapi: vinkristin, karmustin, prokarbazin, hidroksiüre, sisplatin, sitarabin, prednizon ve siklofosfamid

^c Hayatta kalan 13 hastadaki ortanca izlem süresi

^d Diğer üç hastada yanıt değerlendirmesi yapılamamış.

etmiştir. Karboplatin ve vinkristin verilen hastada, tedaviye rağmen hızla progresif hastalık gelişmiştir (106).

Literatürde pediatrik ependimomlarla ilgili nadir randomize çalışmalardan

birisinde yeni tanı almış ve radyoterapi verilmiş 36 posterior fossa ependimomunda, radyoterapi sonrası adjuvan CCNU/vinkristin ve prednizolon alan ve herhangi bir adjuvan kemoterapi almayan iki grup karşılaştırılmıştır (114). İki grup arasında istatistikel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (her iki grupta da 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları %36 ve %39).

Sonuç olarak kemoterapinin İMSKT'lerindeki potansiyel rolü halen tam olarak belirlenememiştir. Ancak hızlı progresyon gösteren, ileri dereceli tümörlerde ve 3 yaş altı çocuklarda radyoterapiyi geçiktirmek için halen yaygın olarak denenmektedir.

2.3.6. Prognoz

Literatürdeki büyük pediatrik İMSKT'li serilerin genel özellikleri ve yaşam hızlarının özeti Tablo 2.8'de verilmiştir.

Genel olarak ependimomların prognozu düşük dereceli astrositomlara (derece I ve II) göre daha iyidir. Sandler ve arkadaşlarının 21 hastalık bir serisinde derece I ve II spinal kord astrositomlarında 5 yıllık yaşam %57 bulunmuştur (88). Piloitik astrositomlarda (derece I) prognoz daha iyidir (45). Malign astrositomlarda ise rezeksiyonun genişliğinden bağımsız olarak prognoz oldukça kötüdür. 19 malign spinal kord astrositumlu bir seride ortanca yaşam sadece 6 ay olarak bulunmuştur ve yayın tarihinde 19 hastanın 15'i (%79) kaybedilmiştir. Tüm hastalarda radikal eksizyon yapılmış olmasına rağmen hiç birisinde postoperatif düzelme sağlanamamış ve çoğunda hidrosefali ve yayılım saptanmıştır(115). Ancak bir çalışmada ise 18 spinal kord astrositom hastasından total rezeksiyon yapılan beşi (üçü malign astrositom) 12 ile 18 yıl arası izlemlerinde hastalıksız ve sağ olarak saptanmıştır(86).

Intrameduller ependimomlarda prognoz esas olarak ilk rezeksiyonun derecesine bağlıdır. Ependimomlar bazı çalışmalarda da gösterildiği gibi, 12 yıl sonra bile tekrarlayabilen, yavaş büyüyen tümörlerdir (93). Benign ependimomlarda tam rezeksiyon, subtotal rezeksiyon ve radyoterapi kombinasyonuna göre uzun dönem tümör kontrolü ve kür daha sık sağlanmaktadır (81, 89, 120, 71). McCoormick ve arkadaşlarının bir çalışmasında tam rezeksiyon sonrası %100 hastalıksız yaşam hızı bildirilirken

Tablo 2.8. İntramedüller spinal kord tümörlerinde Yaşam hızları – Literatür özeti

Yazar, yıl (referans) Çalışma yılı	Hasta sayısı (Grup özelliği)	Yaş	Patoloji	Grade	Ortanca izlem süresi	EFS	OS
Constantini, 2000 (41) 1980-1994	164 (IMSKT'ler)	Ortanca 10.4 yıl (6ay-21yıl)	Ast(%37) Epd(%10) Gang(%22) Diğer(%31)	%79 ↓D	85 ay (20-191 ay)	3/5/10 yıllık; %80/%71/%54	3/5/10 yıllık; %80/%76/%70
Constantini, 1996 (4) 1980-1993	27 (IMSKT < 3 yaş)	Ortalama 20 ay (6-36 ay)	Ast(%52) Gang(%30) Diğer(%18)	%89 ↓D	76 ay (20-143 ay)	3/5 yıllık; %82/%76	-
Merchant, 2000 (103) 1974-1999	25 (↓D ve epd spinal kord tümörleri)	Ortanca 6.7 yıl (9ay-17yıl)	Ast(%44) Epd(%32) Diğer(%24)	%100 ↓D	74 ay (20-303 ay) ^a	Ortanca 65 ay (1-206 ay) ^b	Ortanca 96 ay
Innocenzi, 1996 (40) 1955-1992	45 (intramedüller Ast ve Epd)	Ortalama 10yıl(Ast); 15yıl(Epd)	Ast(%64) Epd(%36)	%100 ↓D	36- 384 ay arasında	-	Ast: (GTR/STR/Bx) 14/109/84 ay Epd: (GTR/STR) 219/130 ay
O'Sullivan, 1994 (42) 1959-1990	31 (Spinal kord tümörleri)	Ortanca; 5yıl(Ast) 12yıl(Epd)	Ast(%48) Epd(%35) Diğer(%16)	%80/%82 ↓D (Ast/Epd)	121 ay (14-312 ay) ^a	10/20 yıllık EFS; %72/%66	10/20 yıllık OS; %82/%54
Merchant, 1999 (116) 1981-1997	11 (↑D spinal tümörler)	Ortanca 11 yıl (5-21 yıl)	Ana Ast(6) GBM(3) Ana Oligo(2)	%100 ↑D	-	10 ay (2-80 ay)	13 ay (8-149 ay)
Crawford, 2009 (43) 1995-2009	25 (birincil spinal kord tümörleri)	Ortalama 7.9 yıl (0.75-17yıl)	Ast(%40) Epd(%24) Diğer(%36)	%88 ↓D	21 ay	-	53 ay (1.5-53 ay)
Lonjon, 1998 (117) 1985-1996	20 (İntramedüller epd)	Ortalama 14 yıl (9-18 yıl)	Epd(%100)	%85 ↓D	67 ay (27-177 ay)	5/10 yıllık EFS; %93/%70	5/10 yıllık OS: %90/%90
Bouffet, 1998 (92) 1971-1994	73 (spinal kord ast)	Ortanca 7 yıl (3ay-16 yıl)	Ast(%100)	%70 ↓D	54 ay(5 ay-23 yıl) ^a	-	5/10 yıllıkOS: %66/%60
Townsend, 2004 (118) 1996-2002	10 (intraspinal ast)	Ortanca 11.5 yıl (4-16 yıl)	Ast(%100)	%80 ↓D	47 ay (9-57ay) ^a	4. yılda EFS: %58	4. yılda OS: %68
Cohen, 1989 (115) 1981-1987	13 ^c (spinal kord malign ast)	<18 yaş	Ast(%100)	%100 ↑D	6 ay (3-28 ay)	-	-
Minehan, 2008 (119) 1962-2005	25 ^d (G-I spinal kord ast)	≤20 yaş	Ast(%100)	%100 G-I	479 ay	-	5/10 yıllık OS %92/%86

↓D:Düşük dereceli; ↑D:Yüksek dereceli; Ast:Astrosito; Epd:Ependimom; Oligo:Oligodendrogliom; Gang:Gangliogliom; EFS:"Event-free survival"(olaysız yaşam); OS:"Overall survival"(genel yaşam)

^a Hayatta kalan hastalardaki izlem süresidir

^b Radyoterapi alan hastalarda, radyoterapi bitimi sonrası

^c 1-32 yaş arası (ortanca 14 yaş) toplam 19 hastanın içinden

^d 134 erişkin ve pediatrik hastanın içinden

(71), diğer çalışmalarda %5 ile 10 arasında değişen rekürens hızları bildirilmiştir (121, 122). Şu andaki mevcut konsensus, ependimomlarda tam rezeksiyonun en etkili tedavi olduğu ve eğer tam rezeksiyon sağlandı ise radyoterapinin gereksiz olduğu şeklindedir (121, 71, 123, 124).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Ünitesi'nde Ocak 1971 ve Ağustos 2009 tarihleri arasında intramedüller spinal tümör tanısı alan 36 hasta alınmıştır. Hastalara ait bilgiler onkoloji ve hastane dosyalarından elde edilmiş olup, veriler retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Tüm hastaların başvuru anındaki ayrıntılı öykü, fizik inceleme, laboratuvar ve tedavi özellikleri dosyalardan elde edilebilmiştir. Radyodiagnostik değerlendirmede 1985 yılından önceki her hastaya miyelografi yapılmış olup, 1985 yılından sonra kraniyal ve spinal BT, 1993 yılından sonra ise MRG tetkiki uygulanmıştır. Tüm hastalarda tanı histopatolojik olarak kesinleştirilmiştir. Spinal tümörlü 36 hastanın hepsinin son durumu dosyalardan belirlenmiş, hayatta olup izlemiden çıkanlara telefon ile ulaşılarak son durumları doğrulanmıştır. Ulaşılamayan astrositomlu iki hastanın (biri tanıdan 30 yıl sonra, diğeri tanıdan 20 yıl sonra) halen sağ oldukları öğrenilmiş ve hastalıksız izlemde olarak kabul edilmiştir. Bu şekilde tüm hastaların bilgileri tamamlanarak hastaların hepsi değerlendirilmeye alınmıştır.

Hastalardan toplanan bilgiler standart bir veri formuna kaydedilerek Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS 15.0; SPSS Inc. Chicago IL, USA) ortamında bilgisayara aktarılmıştır. Veri formuna hastaların adı, soyadı, hastane ve onkoloji dosya numarası, yaşı, cinsiyeti, başvuru tarihi kaydedilmiştir. Hastalar histopatolojik tanılarına göre astrositom ve ependimom olarak iki gruba, ve tümör derecelerine göre de düşük dereceli (derece I-II) ve yüksek dereceli (III-IV) olarak ayrıca iki gruba ayrılmış olup istatistiksel analizlerde bu ana gurupların karşılaştırılması temel alınmıştır.

Gecikme zamanı ("lag time"), hastanın ilk yakınma tarihinin tanı tarihinden çıkarılması ile saptanmış ve gün olarak belirtilmiştir. Hastaların başvuru yakınmaları, yakınması yok, ağrı, güç kaybı-yürüyememe, his kaybı-uyuşma, gaita/idrar retansiyonu/inkontinansı, boyunda/sırtta eğrilik, dengesizlik,

baş ağrısı, bilinç değişikliği/nöbet ve diğer bulgular olarak kodlanmıştır. Hastaların fizik inceleme bulgularından motor kayıp, his kaybı, tortikollis, kifoz, skolyoz, sfinkter disfonksiyonu var/yok şeklinde, derin tendon refleksi (DTR) derecelendirilerek ve varsa patolojik refleksi adıyla kodlanmıştır.

Hastaların tedavi öncesi nörolojik durumları, dosyalarındaki yakınma ve fizik inceleme bulguları gözönüne alınarak, modifiye McCormick ölçeğine göre derecelendirilmiştir (Tablo 3.1) (71, 41).

Tablo 3.1. Modifiye McCormick klinik/fonksiyonel ölçeği

McCormick Derecesi	Açıklaması
Derece-I	Nörolojik olarak normal, normal mobilizasyon,minimal dizestezi olabilir
Derece-II	Hafif motor ya da duyuşal defisit, hasta fonksiyonel olarak bağımsız
Derece-III	Orta derecede defisit, kısıtlı fonksiyonlar, hasta dışarıdan yardım ile bağımsız
Derece-IV	Ciddi motor ya da duyuşal defisit, kısıtlı fonksiyonlar, hasta bağımlı
Derece-V	Parapleji ya da kuadripleji, seğirme şeklinde hareket olabilir

Tümörlerin radyolojik özellikleri, farklı tarihlerde farklı tetkiklerin yapılmış olması, birçok hastanın radyoloji arşivlerinde filmlerinin bulunamaması nedeniyle yeniden değerlendirilememiştir, ancak hangi tip tetkiklerin uygulandığı, ne gibi özellikler saptandığı, tümörün segment sayısı olarak büyüklüğü, radyolojik tetkik raporlarından öğrenilmiştir. Tümör büyüklüğü belirlenirken tümörün solid komponenti gözönüne alınmış, varsa kaudal ya da rostral kistik/siringomyelik kısımlar dikkate alınmamıştır.

Tümörler histopatolojik olarak 2007 yılı “WHO” SSS Tümörlerinin Sınıflandırılması’na uygun olarak tanımlanmıştır (19). Önceki yıllarda tanı alan hastaların sınıflandırmaya uygunluğu raporlardan kontrol edilmiştir. “WHO” derecelendirme sisteminin son versiyonunun yayınlandığı 1993 yılı öncesinde tanı alan 23 hastanın histopatolojik özellikleri nöropatoloji konusunda uzman bir patolog tarafından (Dr. Figen Söylemezoğlu) preparatları tekrar değerlendirilerek gözden geçirilmiştir. Buna göre, vakalar düşük ve yüksek dereceli astrositom veya ependimom olarak gruplandırılmıştır. “Cauda equina”

lifleri arasına yerleşmiş mikropapiller ependimomlar, ekstrapedüller olmalarına karşın, literatürde ve kaynak kitaplarda geleneksel olarak intramedüller tümörler içinde sınıflandırıldıkları gözönüne alınarak L5-S3 yerleşimli tek mikropapiller ependimom vakası da çalışmaya dahil edilmiştir.

Tedavi yöntemleri olarak cerrahinin tipi, kemoterapi ve/veya radyoterapi verilip verilmediği incelenmiştir. Literatürde İMSKT'lerinin rezeksiyon tanımları birçok makalede farklı bildirilmiştir. Buna göre grostotal (tam) rezeksiyon erken postoperatif MRG'de rezidü görülmemesi (117), tümörün görülebildiği kadarıyla tamamen çıkarılması (40), $>90\%$ 'ının çıkarılması (6, 4, 92) ya da $\geq 95\%$ 'inin çıkarılması (125, 126, 127, 41) şeklinde tanımlanmıştır. Subtotal rezeksiyonun alt sınırı literatürde 25% (127), 50% (6, 84, 40, 92) ya da 80% (117, 126) olarak belirtilmiştir. Biyopsi olmayıp, 50% altında rezeksiyon yapılan durumlar bazı çalışmalarda parsiyel rezeksiyon olarak adlandırılırken (6, 92), bazı çalışmalarda ise biyopsi üst sınırı 25% (127) ya da 50% (40) olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda cerrahi tipi olarak; grostotal (tam) rezeksiyon için $\geq 95\%$ oranı, subtotal rezeksiyon için alt sınır 50% ; vaka sayısının azlığında dikkate alınarak 50% 'nin altındaki tüm rezeksiyonlar biyopsi olarak alınmıştır. Hastaların, varsa ikinci cerrahileri de aynı şekilde kodlanarak belirtilmiştir.

Kullanılan kemoterapi protokolleri CCNU içeren protokoller (CCNU + VCR; CCNU + Prokarbazin + Vinkristin), Nitrojen mustard + Vinkristin + Prokarbazin + Prednizon (MOPP), CDDP + VP16 ve diğer protokoller olarak kaydedilmiştir. Radyoterapi dozları tüm spinal bölgeye ve tümör bölgesine ayrı ayrı olmak üzere cGy biriminde belirtilmiştir. Gecikmiş radyoterapi ya da ikincil kemoterapi alan hastalar ayrıca belirtilmiştir. Erken ve geç cerrahi komplikasyonlar olarak BOS sızıntısı, BOS fistülü ve postoperatif spinal deformite belirtilmiş, ayrıca transvers myelit ya da deformite gibi bir radyoterapi komplikasyonu varsa belirtilmiştir.

Hastaların tedaviye yanıtları RECIST (128) kriterlerine uygun olarak tümörde tam kaybolma halinde "tam remisyon", tümör tam kaybolmamakla birlikte boyutunda en az 30% 'luk bir azalma sağlanması halinde "parsiyel yanıt", tedaviye rağmen tümör boyutunda en az 20% 'lik artış halinde progresif hastalık, ve son iki yanıt tipinin arasındaki hallerde "stabil/rezistan hastalık"

olarak kodlanmıştır. 1993'ten sonraki her hastada pre- ve postoperatif MRG görüntülemeleri mevcut olduğu için bu hastaların tedaviye yanıtlarının belirlenmesinde sıkıntı yaşanmazken, BT'si olan hastalarda BT sonuçları dikkate alınmış, miyelografi dışında radyolojik tetkiki olmayan 1985 öncesi hastalarda ise cerrahi raporları, postoperatif fizik inceleme bulguları ve klinik gidişleri göz önüne alınarak araştırmacılarca (Dr. Candaş Kafalı, Dr. Tezer Kutluk) öznel bir değerlendirmeye gidilmiştir.

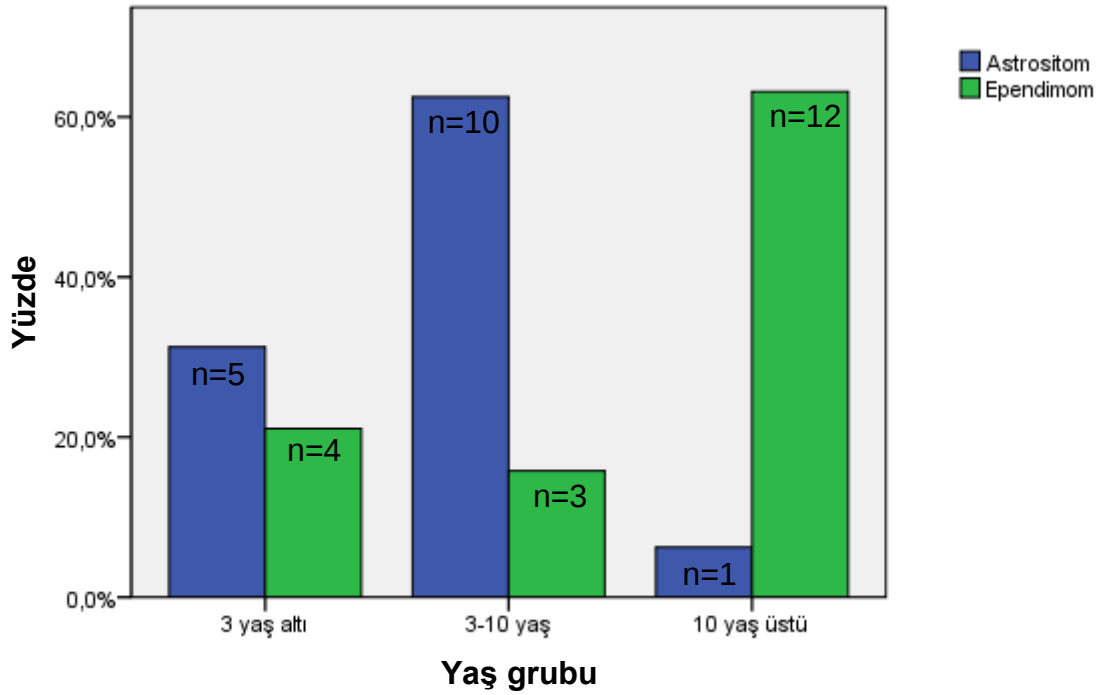
Hastaların genel yaşam durumları düzenli kontrollere gelen hastalar için "izlemde", kontrollere gelmeyen ve aranarak bulunamayan hastalar için "izlemsiz" ve ölmüş olan hastalar için "eksitus" terimleri kullanılarak kodlanılmıştır. Genel yaşam süreleri izlemde olan hastalar için çalışmanın son tarihi olan 15 Ağustos 2009'dan başvuru tarihi çıkarılarak hesaplanmıştır. Son durumu bilinmeyen hasta mevcut değildir.

Hastalar olaysız yaşam durumlarına göre 3 gruba ayrılmıştır: İlk grupta olaysız izlemde olan hastalar, ikinci grupta kontrole gelmeyen izlemsiz hastalar, üçüncü grupta ise "olay" olarak tanımlanan dirençli veya progresif hastalığa sahip, rekürrens gösteren ya da hastalığa bağlı bir nedenle ölen hastalar yer almıştır. Olaysız yaşam süresi "olay" gerçekleşene kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. "Olay" gözlenmeyen hastaların olaysız yaşam süresi genel yaşam süresine eşit olmaktadır.

Tüm veriler bilgisayar ortamına Windows için hazırlanan SPSS 15.0 versiyonu ile aktarılmış olup, tanımlayıcı bilgilere ait istatistikler SPSS aracılığıyla oluşturulmuştur. Yüzde olarak ifade edilen sıklıkların karşılaştırmalarında ki-kare testi, dağılımı normal olan ortalama karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Genel yaşam ve olaysız yaşam hızları ve tek değişkenli Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Çok değişkenli analizlerde Cox Regresyon yöntemi kullanılmıştır. Değişik grupların karşılaştırılması için log-rank testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizlerde 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 36 hastanın tanı anındaki yaşları 1.25 ile 16.08 yıl arasında değişmekte olup ortalama yaş 8.41 yıl, ortanca yaş 7.88 yıl (± 4.93); olarak bulunmuştur. Başvuru yaşı hastaların 9'unda (%25) 3 yaş altında (<36 ay), 13'ünde (%36) 3 ile 10 yaş arasında ve 14'ünde (%39) 10 yaş üzerindedir (Şekil 4.1).



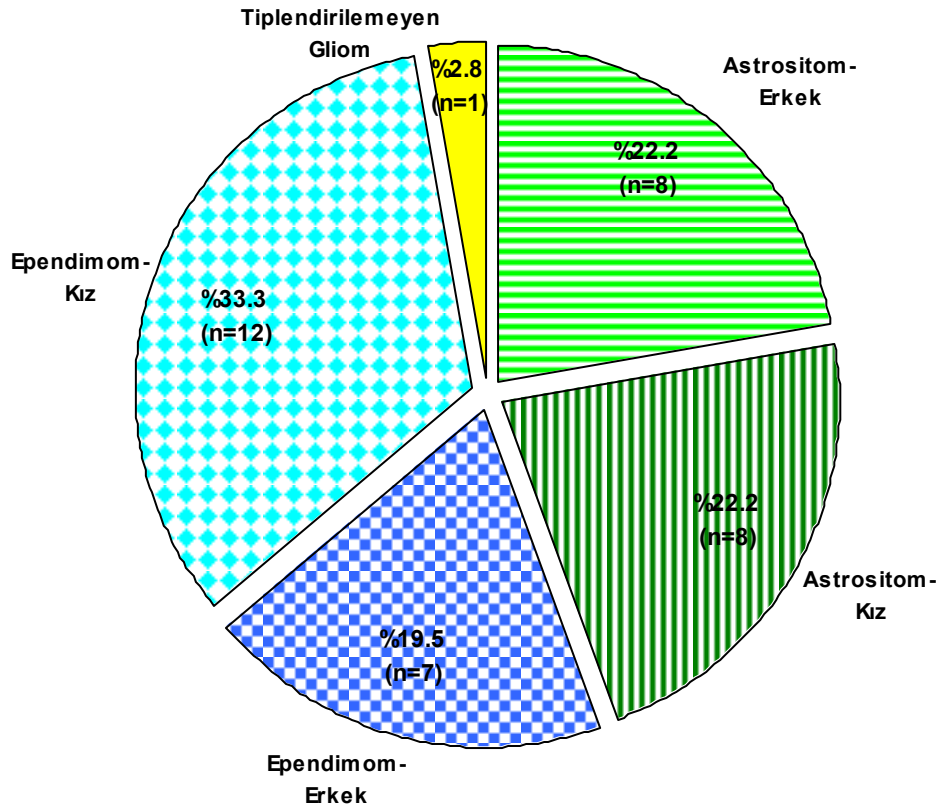
Şekil 4.1. Otuz altı hastada histopatolojik gruplara göre yaş dağılımı

Otuz altı hastanın 16'sında (%44.4) histopatolojik tanı astrositom iken, 19'unda (%52.8) ependimom ve bir hastada (%2.8) tiplendirilememiş gliomdur. Hastaların histopatolojik tanı ve dereceleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Otuz altı hastada histopatolojik tanı ve derece dağılımı

Histopatolojik Tanı	Düşük dereceli (Derece I-II)		Yüksek dereceli (Derece III-IV)		Derecelendirilemeyen		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Astrositom	15	93.7	1	6.3	-	-	16	100.0
Ependimom	16	84.2	2	10.5	1	5.3	19	100.0
Tiplendirilemeyen gliom	1	100.0	-	-	-	-	1	100.0
Toplam	32	88.9	3	8.3	1	2.8	36	100.0

Cinsiyet dağılımı 21 erkek (%58.3) ve 15 kız (%41.7) olarak bulunmuştur. Astrositomların 8'i (%50) erkek ve 8'i (%50) kız iken, ependimomların 12'si (%63.2) erkek, 7'si (%36.8) kızdır. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.506$). Histopatolojik gruplara göre cinsiyet dağılımı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

**Şekil 4.2. Hastaların histopatolojik gruplara göre cinsiyet dağılımı.**

Astrositomlarda ortalanca yaş 5.58 yıl (1.83-12.5 yıl aralığında) iken ortalama yaş 5.72 yıl (± 3.1) olarak bulunmuştur. Ependimomlarda ise ortalanca yaş 12.67 yıl (1.25-16.08 aralığında) ve ortalama yaş 10.29 yıl (± 5.15) olarak

bulunmuştur. Mann-Whitney testi ile astrositomların ependimomlara göre anlamlı derecede daha erken yaşta tanı aldığı saptanmıştır ($p=0.009$).

Tüm spinal tümörlerde ilk yakınmadan tanı anına kadar geçen süre (gecikme zamanı) ortalaması 233.2 gün, ortancası 180 gün (10-1080 gün arasında) bulunmuştur. Astrositomlarda ortalama gecikme zamanı 221.9 gün, ortancası 180 gün (10-1080 gün arasında), ependimomlarda gecikme zamanı ortalaması 252.6 gün, ortancası 180 gün (20-900 gün arasında) olarak saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.683$). Tümör derecesi bilinen 35 hastadan, düşük dereceli olanlarda gecikme zamanı ortalaması 244.5 gün, ortancası 180 gün (10-1080 gün arasında), yüksek dereceli tümörlerde gecikme zamanı ortalaması 100 gün, ortancası 40 gün (20-240 gün arasında) olarak saptanmış ve yüksek dereceli tümörlerin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha erken başvurdukları görülmüştür ($p=0.027$).

Çalışma grubunu oluşturan 36 hastadaki ilk/ana yakınmalar Tablo 4.2'de verilmiştir. Vaka sayısının azlığı nedeniyle gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır, ancak tüm hastalar birlikte incelendiğinde en sık iki ilk/ana başvuru yakınmasının ağrı (16 hasta; %44.4) ve güç kaybı/yürüyememe (13 hasta; %36.1) olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4.2. Hastalarda ilk/ana başvuru yakınmaları

En sık ilk/ana başvuru yakınması	Astrositom		Ependimom		Tiplendirilemeyen gliom		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ağrı	5	31.3	11	57.9	-	-	16	45.7
Güç kaybı/yürüyememe	6	37.5	6	31.6	1	100.0	13	36.1
İdrar inkontinansı	3	18.8	-	-	-	-	3	8.3
His kaybı	1	6.3	-	-	-	-	1	2.8
Boyunda eğrilik	-	-	1	5.3	-	-	1	2.8
Başağrısı	1	6.3	-	-	-	-	1	2.8
Bilinç değişikliği/nöbet	-	-	1	5.3	-	-	1	2.8
Toplam	16	100.0	19	100.0	1	100.0	36	100.0

Başvuru yakınmaları Tablo 4.3'te verilmiştir. Her iki histopatolojik grupta da en sık görülen iki yakınma güç kaybı/yürüyememe ve ağrı olarak bulunmuştur. İki grupta yakınmaların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastalarda başvuru yakınmaları*

Başvuru Yakınmaları	Astrositom (n=16)		Ependimom (n=19)		Tiplendirilemeyen gliom (n=1)		Toplam (=36)		P** değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Güç kaybı/ yürüyememe	15	93.8	14	73.7	1	100.0	30	83.3	0.187
Ağrı	7	46.7	13	68.4	-	-	20	55.6	0.296
Omurgada eğrilik	5	31.3	4	21.1	-	-	9	25.0	0.700
İdrar/gaita inkontinansı	3	18.8	4	21.1	-	-	8	22.2	1.000
İdrar/gaita retansiyonu	2	12.5	4	21.1	-	-	6	16.7	0.660
His kaybı	1	6.3	1	5.3	1	100.0	3	8.3	-
Başağrısı	1	6.3	-	-	-	-	1	2.8	-
Bilinç değişikliği/ nöbet	-	-	1	5.3	-	-	1	2.8	-
Dengesizlik	1	6.3	-	-	-	-	1	2.8	-

* Hastaların birden çok yakınması olabilir

** Astrositom ve ependimom grupları arasındaki karşılaştırmanın p değeri

Tanı anında fizik inceleme bulguları Tablo 4.4'te verilmiştir. Her iki histopatolojik grupta da en sık iki fizik inceleme bulgusu motor güç kaybı ve DTR'lerde değişiklik olarak saptanmıştır. İki grupta fizik inceleme bulgularının dağılımı istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Tabloda gösterilmeyen seyrek ve diğer fizik inceleme bulguları incelendiğinde, makrosefali tanı anında sadece bir asrositom hastasında (%6.3) saptanmış olup, ependimomlarda hiç görülmemiştir. Kraniyal sinir tutulumu hiç bir vakada saptanmamıştır. Meningeal irritasyon bulgusu ise astrositom hastalarında saptanmazken, iki ependimom hastasında (%10.5) saptanmıştır. Bu açıdan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.492). Bunların dışında fizik inceleme bulgusu olarak tanı anında bir astrositom hastasında Romberg testi pozitifliği ve bilateral "end point nistagmus", bir başka astrositom hastasında Romberg testi pozitifliği ve bir başka hastada ayaklarda konjenital trofik bozukluk saptanmıştır.

Tablo 4.4. Tanı anında fizik inceleme bulguları

Fizik inceleme Bulguları	Astrositom (n=16)		Ependimom (n=19)		Tiplendirilemeyen gliom (n=1)		Toplam (n=36)		p* değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Motor kuvvet kaybı	13	81.3	14	73.7	1	100.0	28	77.8	0.700
Duyu kaybı	6	40.0	9	47.4	-	-	15	41.7	0.738
DTR değişikliği (artma ya da azalma)	12	75.0	16	84.2	1	100.0	29	80.5	0.677
Patolojik refleks (klonus ya da babinski)	8	50.0	10	52.6	1	100.0	19	52.7	0.877
Tortikollis/skolyoz/kifoz	6	37.5	5	26.3	-	-	11	30.6	0.724
Sfinkter disfonksiyonu (üretal ya da anal)	4	25.0	7	36.8	-	-	11	30.6	0.715

* Astrositom ve ependimom grupları arasındaki karşılaştırmanın p değeri

Hastaların tanı anındaki nörolojik durumlarının modifiye McCormick ölçeğine göre dağılımı ve karşılaştırması Tablo 4.5'te verilmiştir. Gruplara düşen hasta sayısının azlığı nedeniyle histopatolojik gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır. McCormick derece I ve II normal/hafif nörolojik defisit grubu, McCormick derece III, IV ve V ise orta/ağır nörolojik defisit grubu olarak birleştirildiğinde ise tanı anında astrositomların 3'ünün (%18.8) ilk gruba, 13'ünün (%81.2) ikinci gruba girdiği, ependimomların ise 10'unun (%52.6) ilk gruba 9'unun (%47.4) ikinci gruba girdiği, tanı anında astrositomların ependimomlara göre, anlamlı olarak daha kötü nörolojik durumda bulunduğu görülmüştür (p=0.042).

Tablo 4.5. Tanı anındaki nörolojik durumların modifiye McCormick klinik/fonksiyonel ölçeğine göre sınıflandırılması ve karşılaştırılması

McCormick derecesi	Astrositom		Ependimom		Tiplendirilemeyen gliom		Toplam		p* değeri
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Normal/hafif nörolojik defisit	3	18.8	10	52.6	1	100.0	14	39.0	0.042
Derece-I	-	-	3	15.8	-	-	3	8.3	
Derece-II	3	18.8	7	36.8	1	100.0	11	30.7	
Orta/ağır nörolojik defisit	13	81.2	9	47.4	-	-	22	61.0	
Derece-III	9	56.2	3	15.8	-	-	12	33.3	
Derece-IV	3	18.8	4	21.1	-	-	7	19.4	
Derece-V	1	6.3	2	10.5	-	-	3	8.3	
Toplam	16	100.0	19	100.0	1	100.0	36	100.0	

* Astrositom ve ependimom grupları arasındaki karşılaştırmanın p değeri

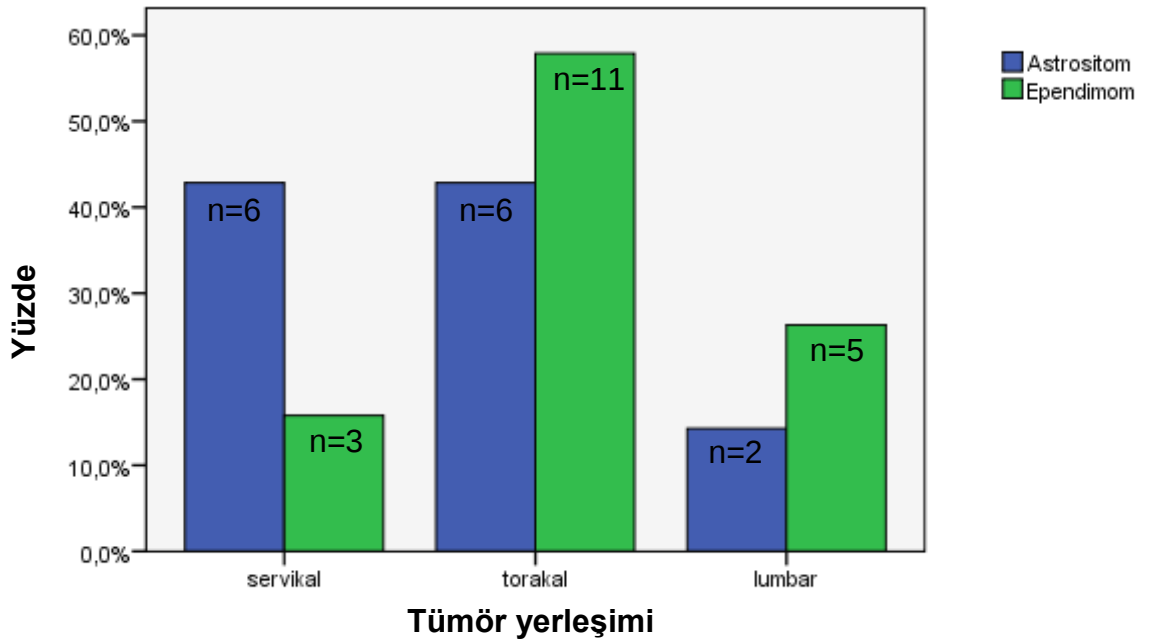
Otuz altı hastada tümörlerin yerleşim dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir. Holokord tümörler dışarıda bırakılıp, servikotorakal ve torakolumbar tümörler daha çok olan segment sayısının bulunduğu bölge dikkate alınarak ilgili bölgeye dağıtıldığında spinal tümörlerin 10'unun (%27.8) servikal, 17'sinin (%47.2) torakal ve 7'sinin (%19.4) lumbal bölgeye yerleştiği, iki tümörün (%5.6) holokord yerleşimli olduğu görülmüştür. Astrositomların 6'sının (%37.5) servikal, 6'sının (%37.5) torakal ve ikisinin (%12.5) lumbal bölgeye yerleştiği (%12.5 ile diğer iki astrositom ise holokord yerleşimlidir), ependimomların 3'ünün (%15.8) servikal, 11'inin (%57.9) torakal ve 5'inin (%26.3) lumbal bölgeye yerleştiği ve tiplendirilemeyen glial tümörün servikalde yerleştiği görülmüştür (Şekil 4.3). Gruplar arasında yerleşim yeri açısından istatistiksel anlamda fark saptanmamakla birlikte ($p=0.214$), ependimomların astrositomlara göre biraz daha aşağıda yerleşme eğiliminde oldukları gözlenmiştir.

Tablo 4.6. Otuz altı hastada tümör yerleşim dağılımı

Tümör yerleşimi	Astrositom		Ependimom		Tiplendirilemeyen gliom		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Beyin sapına uzanan servikal	1	6.3	1	5.3	-	-	2	5.5
Servikal	4	25.0	1	5.3	1	100.0	6	16.8
Servikotorakal	2	12.5	2	10.6	-	-	4	11.1
Torakal	3	18.7	6	31.5	-	-	9	25.0
Torakolumbar	2	12.5	8	42.0	-	-	10	27.8
Lumbar	2	12.5	-	-	-	-	2	5.5
Lumbosakral	-	-	1	5.3	-	-	1	2.8
Holokord	2	12.5	-	-	-	-	2	5.5
Toplam	16	100.0	19	100.0	1	100.0	36	100.0

Otuz altı hastada etkilenen segment sayısı olarak tümör büyüklüğü ortanca 5.8 (1 ile 19 segment arasında) bulunmuştur. Astrositomlu hastalarında bu değer ortanca 4.5 (2 ile 19 segment arasında), ependimomlu hastalarda ortanca 5 (1 ile 16 segment arasında), tiplendirilemeyen gliomlu hastada ise etkilenen segment sayısı 4 olarak bulunmuştur. Astrositom ve ependimom grupları arasında etkilenen segment sayısı açısından istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır ($p=0.539$).

Radyolojik bulgular tetkiklerin farklı yıllarda yapılmış olması ve analizin raporlardan yapılmış olması nedeniyle gruplanmamış, fikir vermesi açısından



Şekil 4.3. Astrositom ve ependimom gruplarında tümör yerleşim dağılımı (Tiplendirilemeyen gliomlu bir vaka ve holokord tümörlü iki vaka grafiğe alınmamıştır)

tanımlayıcı bilgi olarak verilmiştir. Buna göre 16 astrositom hastasından tanı anındaki vertebral düz grafilerine ulaşılabilen 8 hastada; servikal yerleşimli tümörü olan iki hastanın servikal düz grafisinde lordozda düzleşme (%25), tümör yerleşimi T5-12 olan bir hastanın lumbosakral grafisinde interpedinküler mesafelerde artma saptanmış (%12.5), diğer düz grafiler normal olarak değerlendirilmiştir. 1985 tarihinden önce başvuran 7 hastada tanı anında spinal BT tetkiki bulunmazken, 1990 tarihinden sonra başvurup, spinal MRG tetkiki olan 7 hastada da BT çekilmediği; 1988'de başvuran bir hastanın ise tanı anında myelografi ile değerlendirildiği, spinal BT'sinin postoperatif 11. ayda çekildiği, C2-T6 arasında rezidü tümör ve yapılan laminektomiye uyan kemik defekti raporlandığı; tanı anında spinal BT'si olan tek hastada ise T1 üzerinde solid intramedüller kitle ve C5-7 arasında servikal kanalda genişleme raporlandığı görüldü. 1990 tarihinden önce başvuran 9 hastada tanı anında spinal MRG tetkiki yoktu. Bu tarihten sonra başvuran 7 hastanın tanı anındaki spinal MRG'lerinde ise bir hastada tümörün orta kısmında kistik alanlar, bir

hastada tümörün rostral kısmında sringomyelik komponent, bir hastada tümörün orta kısmında kistik alanlar, kaudal ve rostral kısımlarında sringomyelik komponentler, ve bir hastada sadece sringomyeliden oluşan, kontrast tutan solid komponent bulunmayan tümör saptandığının, diğer 3 hastanın MRG'sinde ise herhangi bir kistik komponent saptanmadığının raporlandığı görüldü (Spinal MRG'si olan hastalarda toplam kistik komponent/sringomyeli sıklığı $4/7=57.1\%$). Kraniyal görüntülemesi (BT ya da MRG) olan 6 hastadan birinde, MRG'de, beyin sapından servikal medullaya uzanan kistik ve solid komponentler içeren tümöral kitle, iki hastada ise tetraventriküler hafif derecede hidrocefali raporlandığı görüldü (Kraniyal görüntülemesi olan hastalarda hidrocefali sıklığı $2/6=33.3\%$). 1985 yılından önce başvuran 7 hastada ve bu tarihten sonra başvuran 3 hastada çekilen myelografilerde ise özellikle 7 hastada tümör yerleşimine uyan bölgelerde tam blok saptanırken (70%), 3 hastada kısmi blok saptanmıştır (30%).

Ependimomu olan 19 hastadan tanı anındaki vertebral düz grafilerine ulaşılabilen 7 hastadan dördünde skolyoz (57.1%) ve skolyozu olan hastalarda birinde S1'de spina bifida anomalisi saptanırken 3 hastanın düz vertebra grafileri normal olarak değerlendirilmiştir. 1985 yılından önce başvuran 4 hastada ve 1990 tarihinden sonra başvurup, tanı anında spinal MRG'si olan 10 hastada spinal BT bulunmazken, spinal BT'si olan 5 hastadan birinde, T3 seviyesinde tümör ve kaudal ve rostral uçlarında sringomyelik komponentler dikkati çekerken, diğer hastalarda sadece solid yapıda tümöral oluşumlar raporlandığı gözlenmiştir. 1990 yılından sonra başvuran 13 hastanın 12'sinde tanı anında spinal MRG mevcutken, bunlarda 4 hastada tümörün kaudal ve rostral uçlarında ve 4'ünde kaudal ya da rostral uçlarında olmak üzere toplam 8 hastada sringomyelik komponent raporlandığı gözlemlendi (Spinal MRG'si olan hastalarda toplam kistik komponent/sringomyeli sıklığı $8/12=66.6\%$). Kraniyal görüntülemesi olan 10 hastadan 8'inde kraniyal MRG normal, birinde kraniyal BT normal ve bir hastanın kraniyal BT'sinde hafif tetraventriküler hidrocefali raporlandığı gözlemlendi (Kraniyal görüntülemesi olan hastalarda hidrocefali sıklığı $1/10=10\%$ hidrocefali). 1985 yılından önce başvuran 4 ve bu tarihten sonra başvuran 3 hastada yapılan myelografi tetkiklerinde ise 4 hastada tam blok

(%57.1) ve bir hastada kısmi blok (%14.2) raporlandığı, iki hastada ise bloktan bahsedilmeden kitle imajı şeklinde raporlandığı gözlemlendi.

Histopatolojik değerlendirmede, tiplendirmesi yapılamayan düşük dereceli glial tümör (%2.8) olarak raporlanan bir hasta dışında 16 hastada (%44.4) astrositom; 19 hastada (%52.8) ependimom tanımlanmıştır (Tablo 4.7). Astrositomlarda 12'si derece-I (pilositik) ve üçü derece-II (biri fibriller, diğer ikisinde ayrıca tip belirtilmemiş) olmak üzere 15 (%93.7) düşük dereceli tümör ve bir (%6.3) yüksek dereceli tümör (derece-III [anaplastik]), ependimomlarda ise 3'ü derece-I (miksopapiller) ve 13'ü derece-II (biri ayrıca tanisitik olarak tiplendirilmiş) olmak üzere 16 düşük dereceli tümör, iki yüksek dereceli tümör (ikisi de derece-III [anaplastik]) ve bir de derecelendirilemeyen tümör saptanmıştır. İlk cerrahisinin sonucu derece-II ependimom gelen, 3 yıl sonra rekürrensle gelen ve multiple cerrahilerinde meningiom tanısı alan 14 yaşında bir kız hastanın tüm preparatları tekrar gözden geçirildiğinde tüm histopatolojik tanımlar doğrulanmış, izleminde kraniyal metastazlarla eksitus olan hastada, dosyasında böyle bir not bulunmamakla birlikte Nörofibromatozis tip-2 olabileceği düşünülmüştür.

Tablo 4.7. Otuz altı hastada histopatolojik özellikler

Histopatolojik tip	Tümör derecesi	Vaka sayısı	%
Astrositom			
Pilositik	I	12	33.3
Fibriller	II	3	8.3
Anaplastik	III	1	2.8
Ara toplam		16	44.4
Ependimom			
Miksopapiller	I	3	8.3
Ependimom	II	13	36.2
Tanisitik	II	1	2.8
Anaplastik	III	2	5.5
Ara toplam		19	52.8
Tiplendirilemeyen Gliom	I-II	1	2.8
Toplam		36	100.0

Astrositomlarda izlemde iki hastada (%12.5) ekilim metastazı saptanmışken, ependimomlarda ekilim metastazı dört hastada (%21.1)

saptanmış ve iki grup arasında metastaz yapma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.666$). Yüksek dereceli vaka sayısı sadece 3 olduğu için düşük dereceli tümörler ile arasında metastaz açısından anlamlı bir fark olup olmadığı istatistiksel olarak karşılaştırılamamıştır. Metastaz yapan dört ependimomun 3'ü derece-II, biri derecelendirilemeyen hasta olup, hepsinin de beyine metastaz yapmış olduğu tespit edildi. Metastaz yapan derece-II ependimomlardan biri, yukarıda bahsedilen NF tip-2 şüphesi olan hasta olup, metastatektomi ile çıkarılan kitle WHO derece-III papiller meningiom tanısı almıştır. Yüksek dereceli iki ependimom hastasının biri 45 ay, diğeri 68 ay yaşamış ve bu sürelerin sonunda hastalıklı kaybedilmişlerdir ve bu sürelerin içinde metastaz yapmadıkları tespit edilmiştir. Metastaz yapan astrositomlarda birinin yüksek dereceli (derece-III) olup, T5-7 primer yerleşiminden, "drop" metastaz ile daha aşağıdaki bir spinal bölgeye metastaz yaptığı, diğerinin ise derece-I-II olup SSS'e metastaz yaptığı saptanmıştır.

Uygulanan cerrahi tipleri Tablo 4.8'de verilmiş olup ependimomlarda total çıkarılabilme oranı astrositomlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.03$). Hastaların izleminde bir astrositom hastasında tekrar cerrahi girişim ihtiyacı olurken (subtotal yapılabilmiştir), ependimomlarda bir hastada total, 5 hastada subtotal ve bir hastada biyopsi şeklinde yapılabilen toplam 7 hastada ikinci cerrahi girişim gerekmiştir. Bu hastalarda biri yukarıda bahsedilen, NF tip-2 şüphesi olan 14 yaşındaki kız hasta olup, tekrarlayan defalar cerrahi geçirmiştir.

Tablo 4.8. Uygulanan cerrahi tipi dağılımı

Cerrahi girişim tipi	Astrositom		Ependimom		Tiplendirilemeyen gliom		Toplam		<i>p*</i> <i>değeri</i>
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grostopal	1	6.3	10	52.7	1	100.0	12	33.3	0.03
Subtotal	9	56.3	7	36.8	-	-	16	44.5	
Biyopsi	6	37.4	2	10.5	-	-	8	22.2	
Toplam	16	100.0	19	100.0	1	100.0	36	100.0	

* Astrositom ve ependimom grupları arasındaki karşılaştırmaların p değeri

Hastaların izleminde sadece bir astrositom ve bir ependimom hastasında cerrahi olarak ventriküloperitoneal şant takılması ihtiyacı olmuştur. Cerrahi sonrası nörolojik defisit hiçbir hastada gelişmemiş, tüm hastalar ameliyathaneyi,

en az preoperatif nörolojik düzeyde terketmiştir.

Tedavi sonrası spinal deformite görülme sıklığı astrositomlarda 9 hasta ile %60 iken, ependimomlarda 10 hasta ile %55.6 olarak saptanmış ve iki grup arasında bu açıdan istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır ($p=0.797$). Bu 19 hastadan 8'inde tanı anında varolan spinal deformite artış göstermiş, 11 hastada ise tedavi sonrasında spinal deformite geliştiği görülmüştür. Astrositomlarda laminektomi yapılan segment sayısı ortalaması 5.44, ortanca değeri 5.0 (3-13 segment aralığında) (std. sapma=2.65), ependimomlarda ise ortalama 5.37 ve ortanca değeri 5.0 (2-13 segment aralığında) (std. sapma=3.02) olarak saptanmış ve her iki grup arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.909$). Tedavi sonrası spinal deformite gelişmeyen 15 hastanın laminektomi segment sayısı ortalaması 4.2, ortancası 4.0 (2-9 segment arası) (std. sapma=1.97) saptanırken tedavi sonrası spinal deformite gelişen 19 hastada aynı değerler sırasıyla 6.32 ve 6.0 (2-13 segment arası) (std. sapma=3.15) olarak tespit edilmiş ve laminektomi sayısının artmasının postoperatif spinal deformite gelişimiyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu tespit edilmiştir ($p=0.03$). C1-5 laminektomi yapılmış bir ependimom hastası, C2-T4 laminektomi yapılmış bir ependimom hastası ve T1-6 laminektomi yapılmış bir astrositom hastası olmak üzere toplamda sadece 3 hastada tedavi sonrası spinal stabilizasyon yapılabilmektedir.

Cerrahi sonrası gelişebilen komplikasyonlardan BOS kaçağı sadece bir astrositom hastasında (%6.3) görülürken, BOS fistülü ise sadece bir ependimom hastasında (%5.3) görülmüştür.

Astrositomlarda düşük dereceli iki hastada, birinde 3 ve birinde 4 kür olmak üzere "CCNU+PRO+VCR" kemoterapi protokolü, yüksek dereceli olan tek hastada 4 kür MOPP kemoterapi protokolü uygulanmış olup toplam 3 hastaya (%18.8) kemoterapi verilmiştir. Ependimomlarda ise düşük dereceli 16 hastadan 10'unda ve yüksek dereceli iki hastada kemoterapi uygulanmış olup, toplam 12 hastaya (%63.1) kemoterapi verilmiştir. Kemoterapi alan düşük dereceli ependimomlardan 7'si CCNU+PRO+VCR protokolü (ikisi indüksiyon ve 2 kür, biri indüksiyon ve 4 kür, biri 4 kür, biri 7 kür ve biri 2 kür), ikisi

CCNU+VCR (biri 8, diğeri 9 kür) ve biri sadece VCR (3 kür) almış olup yüksek dereceli ependimomlardan biri CCNU+PRO+VCR protokolünü indüksiyonuyla beraber 6 kür, diğeri yüksek dereceli ependimom ise CDDP+VP16+CYP+VCR'den oluşan protokolü 4 kür+2kür idame almıştır. Tiplendirilemeyen glial tümör kemoterapi almamıştır. Kemoterapi uygulamalarının özeti Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Astrositom ve ependimom gruplarında kemoterapi uygulamaları

Kemoterapi protokolü*	Astrositom		Ependimom		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kemoterapi aldı	3	18.8	12	63.2	15	42.9
<i>MOPP</i>	1	6.3	-	-	1	2.9
<i>CCNU+PRO+VCR</i>	2	12.5	8	42.1	10	28.5
<i>CCNU+VCR</i>	-	-	2	10.5	2	5.7
<i>VCR</i>	-	-	1	5.3	1	2.9
<i>CDDP+VP16+CYP+VCR</i>	-	-	1	5.3	1	2.9
Kemoterapi almadı	13	81.2	7	36.8	20	57.1
Toplam	16	100.0	19	100.0	35	100.0

*Ependimomlu hastalarda kemoterapi uygulanma oranı astrositomlu hatalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur (p=0.006)

Astrositomlarda 13 hasta (%81.3) ve ependimomlarda 13 hasta (%68.4) radyoterapi almıştır. Radyoterapi uygulanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.460). Düşük dereceli 15 astrositom hastasından, ikisine kemoterapi de verilen 12'si ve gene kemoterapi de alan yüksek dereceli astrositom hastası radyoterapi almıştır. Ependimomlarda da düşük dereceli olup, onuna kemoterapi de verilen 11 hasta, derecesi belirlenemeyen hasta ve yüksek dereceli bir hasta radyoterapi almıştır. Diğer yüksek dereceli hasta tanı yaşı 1,5 yıl olduğu için önce sadece kemoterapi almış, daha sonra gecikmeli radyoterapi verilmiştir. Astrositomlarda tümör bölgesine verilen radyasyon dozu 3750-5040 cGy arasında, ependimomlarda ise verilen radyasyon dozu 1080-5000 cGy arasındadır. Yüksek dereceli tümörü olan 3 hastadaki verilen radyasyon dozu 1500-4000 cGy arasındadır. Radyoterapi alan 19 düşük dereceli tümörde ise radyasyon dozu 1080-5040 cGy arasındadır. Yüksek dereceli vaka sayısının azlığından, iki grup arasında istatistiksel bir karşılaştırmaya gidilememiştir.

Astrositom ve ependimom gruplarının tedaviye yanıtları Tablo 4.10'da verilmiştir. Ependimomların tedaviye anlamlı şekilde daha yüksek oranda "tam yanıt" verdiği görülmüştür ($p=0.015$). Tam ya da kısmi/parsiyel yanıtlar birlikte "yanıt verme" olarak alındığında ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.248$).

Tablo 4.10. Astrositom ve ependimom gruplarında tedaviye yanıt dağılımları ($p=0.015$)*

Tedaviye yanıt	Astrositom						Ependimom					
	Düşük dereceli		Yüksek dereceli		Toplam		Düşük dereceli		Yüksek dereceli		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Tam yanıt	2	14.3	-	-	2	13.3	9	56.3	1	50.0	10	55.6
Kısmi/Parsiyel yanıt	9	64.3	1	100.0	10	66.7	5	31.3	1	50.0	6	33.3
Stabil/Rezistan hastalık	3	21.4	-	-	3	20.0	2	12.4	-	-	2	11.1
Toplam	14	100.0	1	100.0	15	100.0	16	100.0	2	100.0	18	100.0

* Derecelendirmesi yapılamayan ependimomlu hasta tabloya alınmamış, postoperatif eksitus olan bir düşük dereceli astrositomlu bir hastada da tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılmadığı için tabloya alınmamıştır.

Hastaların son durumuna bakıldığında astrositomlarda 5 hastanın (%31.3) hastalıksız izlemde, bir hastanın (%6.3) hastalıklı izlemde, iki hastanın (%12.5) hastalıksız terk (hastalara ulaşılamasa da tanıdan 121 ve 220 ay sonra halen hayatta oldukları öğrenildiği için genel yaşam analizlerinde hastalıksız izlemde kabul edildiler) ve 8 hastanın (%50) hastalıklı eksitus olduğu, ependimomlarda ise 8 hastanın (%42.1) hastalıksız izlemde, iki hastanın (%10.5) hastalıklı izlemde ve 9 hastanın (%47.4) hastalıklı eksitus olduğu saptandı. Yüksek dereceli bir astrositom ve iki ependimom hastasının hastalıklı eksitus grubuna girdiği görüldü.

Spinal tümörlü tüm hastalarda yaşam analizleri yapıldığında, 3, 5 ve 10 yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %71.7, %62.8 ve %56.4 olarak saptanmıştır. Yaşayan hastalarda ortalama izlem süresi 220 ay (std hata=45.19, %95 güvenlik aralığında 131.42 ile 308.58 ay arasında) olarak bulunmuştur. Tüm hastalardaki genel yaşam grafiği Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Astrositomlu hastaların 3, 5 ve 10 yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %62.5, %56 ve %46.9 olarak hesaplanmıştır. Yaşayan astrositomlarda ortalama

izlem süresi 233 ay (std hata=62.23, %95 güvenlik sınırı içinde 111.04 ile 354.96 ay arasında) olarak bulunmuştur. Yüksek dereceli astrositomu olan tek hasta tanıdan 8 ay sonra hastalıklı eksitus olmuştur. Bu hasta dışarıda bırakıldığında, düşük dereceli astrositumlu hastalarda 3, 5 ve 10 yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %66, %60 ve %60 olarak hesaplanmıştır.

Ependimomlu hastaların 3, 5 ve 10 yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %73.7, %68 ve %55 olarak hesaplanmıştır. Yaşayan ependimom hastalarında ortalama izlem süresi 123 ay (std hata=28.46, %95 güvenlik aralığında 178.78 ay arasında) olarak bulunmuştur. Yüksek dereceli iki ependimom hastasının biri tanıdan 5 ay sonra stabil/rezistan hastalık tablosuna girmiş ve 45 ay sonra hastalıklı eksitus olmuş, diğeri tanıdan 14 ay sonra rekürren hastalıkla gelmiş ve 68 ay sonra hastalıklı eksitus olmuştur. Bu hastalar dışarıda bırakıldığında, düşük dereceli ependimomlu hastalarda 3, 5 ve 10 yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %81.3, %74.5 ve %66.2 olarak hesaplanmıştır.

Astrositom ve ependimomların genel yaşam hızları "log rank testi" ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.928$). Düşük dereceli astrositom ve ependimom grupları da aynı şekilde karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmamıştır ($p=0.763$).

Düşük dereceli tümörler ile yüksek dereceli 3 tümör, genel yaşam hızları açısından karşılaştırıldığında ise, aralarında düşük dereceli tümörler lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre düşük dereceli tümörlerin ortalama yaşam süreleri 245.60 ay (std hata=33.36, %95 güvenlik sınırı içinde 180.22 ile 310.98 ay arasında) iken, yüksek dereceli tümörlerde bu süre 40.33 ay (std hata=17.48, %95 güvenlik sınırı içinde 6.08 ile 74.59 ay arasında) olarak hesaplanmıştır ($p=0.027$). Histolojik gruplardaki ve derecelerdeki genel yaşam grafikleri Şekil 4.5 ve 4.6'da verilmiştir.

Spinal tümörlerde cinsiyet, yaş, gecikme zamanı tanı anındaki nörolojik durum, histopatolojik tip ve derece, tümör yerleşimi, tümör büyüklüğü, rezeksiyon derecesi, adjuvan tedavi (kemoterapi ve radyoterapi) ve tedaviye yanıtın genel yaşam hızına etkisinin tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.11'de verilmiştir. Bu değişkenlerden sadece histopatolojik derecenin genel

yaşam hızına anlamlı şekilde etkisi olduğu ($p=0.026$), diğer değişkenlerin, tüm çalışma grubu göz önüne alındığında, genel yaşam hızına istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı (p değerleri <0.05) saptanmıştır.

Yaş grupları arasında istatistiksel anlamda bir fark saptanmasa da 3-10 yaş grubunun genel yaşam hızlarının diğer gruplara göre belirgin olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Astrositom ve ependimom gruplarına ayrı ayrı bakıldığında ise astrositom grubunda 3 yaş altı ve 3-10 yaş arası gruplar arasında yaşam hızları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken 10 yaş üzerindeki tek astrositom hastasının yaşam süresi (3 ay) diğer gruplardan anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Ependimom grubunda ise 3-10 yaş grubunda genel yaşam hızları diğer yaş gruplarından istatistiksel olarak anlamlı oranda kısa bulunmuştur ($p=0.015$).

Gecikme zamanının genel yaşam hızına istatistiksel anlamda etkisi saptanmamakla birlikte özellikle 3 ay ve daha kısa gecikme zamanı olan hastalarda genel yaşam hızlarının diğer gruplara göre belirgin olarak düşük olduğu dikkati çekmiştir.

Tümör yerleşim yerinin de genel yaşam hızlarına istatistiksel anlamda bir etkisi saptanmamış, ancak burada da özellikle servikal yerleşimli tümörlü hastalarda genel yaşam hızlarının belirgin olarak yüksek ve torakal yerleşimli tümörlü hastalarda belirgin olarak düşük olduğu gözlenmiştir.

Tümör rezeksiyon derecesinin (cerrahi tipi) spinal tümörlerde genel yaşama istatistiksel anlamda bir katkısı saptanmazken, astrositom grubuna ayrı olarak bakıldığında tam rezeksiyon yapılan tek hastanın genel yaşam süresinin subtotal rezeksiyon grubuna göre belirgin olarak daha uzun olduğu görülmüştür (tek vakadaki 309 aya karşılık diğer vakalarda ortalama 187 ve ortanca 230 ay; tek hasta olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır). Ependimomlu hastalarda ise tam ve subtotal rezeksiyonun genel yaşam hızları arasında anlamlı bir fark saptanmazken, bu iki grubun birlikte, biyopsiye göre genel yaşam hızlarının anlamlı derecede uzun olduğu görülmüştür ($p=0.014$).

Spinal tümörlerde tedaviye yanıtın genel yaşam hızlarına etkisine bakıldığında (postoperatif erken dönemde eksitus olan hasta yanıt analizine

alınmadığında) tam ve kısmi olarak yanıt veren hastalarda 3, 5 ve 10 yıllık genel yaşam hızlarının %76, %65.3 ve %57.4 olduğu, stabil/rezistan hastalık şeklinde yanıt veren hastaların genel yaşam hızlarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p=0.597$), tam yanıt veren hastaların 3, 5 ve 10 yıllık genel yaşam hızlarının %91.7, %81.5 ve %69.8 olduğu ve kısmi/parsiyel ve stabil/rezistan yanıt veren hastaların genel yaşam hızlarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p=0.076$) saptanmıştır. Astrositom grubunda tedaviye yanıt veren (tam ve kısmi/parsiyel) hastalarla yanıt vermeyen hastalar arasında ve tam yanıt veren hastalarla kısmi/parsiyel yanıt veren ve yanıt vermeyen hastalar arasında genel yaşam hızları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.624 ve 0.198). Aynı şekilde ependimom grubunda da tedaviye yanıt veren (tam ve kısmi/parsiyel) hastalarla yanıt vermeyen hastalar arasında ve tam yanıt veren hastalarla kısmi/parsiyel yanıt veren ve yanıt vermeyen hastalar arasında genel yaşam hızları açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.141 ve 0.135).

Yukarıda sayılan faktörlerin genel yaşam hızına etkisi açısından çok değişkenli "Cox regresyon" analizi yapıldığında ise histopatolojik derecenin ($p=0.012$) ve gecikme zamanının ($p=0.015$) bağımsız birer prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Buna göre yüksek histopatolojik dereceli tümörün genel yaşam açısından 1.51 kat risk oluşturduğu (%95 güvenlik aralığında 1.096 ile 2.093 arasında) ve 3 ay ve daha kısa gecikme zamanının genel yaşam açısından 4.3 kat risk oluşturduğu (%95 güvenlik aralığında 1.334 ile 13.750 arasında) saptanmıştır. Ayrıca tümör yerleşim yerinin de bağımsız prognostik faktör olarak sınırda anlamı saptanmıştır ($p=0.052$). Buna göre torakal ve lomber yerleşimin servikal yerleşime göre yaşam açısından 5.3 kat risk oluşturduğu (%95 güvenlik aralığında 0.982 ile 28.471 arasında) saptanmıştır. Bunun dışında cinsiyet, yaş, tanı anındaki nörolojik durum, histopatolojik tip, tümör büyüklüğü, rezeksiyon derecesi, adjuvan tedavi (kemoterapi ve radyoterapi) ve tedaviye yanıtın bağımsız birer prognostik faktör olmadıkları görülmüştür.

Tablo 4.11. Farklı gruptaki hastaların 3, 5 ve 10 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları

Özellikler		(n)	Genel/Olaysız yaşam hızları			Genel/Olaysız yaşam p değeri
Tüm hastalar		(36)	3 yıl (%)	5 yıl (%)	10 yıl (%)	-
Cinsiyet	Erkek	(21)	70.4/35.9	59.1/35.9	51.7/35.9	0.806/0.370
	Kadın	(15)	66.7/53.3	53.3/46.7	53.3/46.7	
Yaş grupları (yıl)	< 3	(9)	66.7/55.6	55.6/55.6	55.6/55.6	0.629/0.363
	3-10	(13)	61.5/30.8	46.2/23.1	34.6/23.1	
	> 10	(14)	77.4/47.1	66.3/47.1	53.1/47.1	
Gecikme zamanı (ay)	≤3	(15)	57.8/29.6	43.3/29.6	34.7/29.6	0.200/0.252
	4-12	(15)	86.7/52.5	72.2/52.5	57.8/52.5	
	>12	(6)	66.7/33.3	44.4/33.3	44.4/33.3	
McCormick Derecesi	I+II	(14)	61.9/39.0	51.6/39.0	51.6/39.0	0.834/0.818
	III+IV+V	(22)	77.3/40.9	59.1/40.9	54.2/40.9	
Histopatolojik tip	Astrositom	(16)	62.5/37.5	56.2/37.5	46.9/37.5	0.928/0.573
	Ependimom	(19)	73.7/42.1	61.8/42.1	47.1/42.1	
Histopatolojik derece	I+II	(32)	74.4/49.0	63.9/45.5	59.9/45.5	0.026/0.044
	III	(3)	33.3/0	0/0	0/0	
Tümör yerleşimi	Servikal	(10)	78.8/57.1	78.8/57.1	78.8/57.1	0.274/0.679
	Torakal	(17)	70.6/41.2	47.1/35.3	40.3/35.3	
	Lumbar	(7)	71.4/42.9	53.6/42.9	53.6/42.9	
Tümör büyüklüğü (segment sayısı)	≤5	(18)	77.4/48.9	65.5/42.8	50.9/42.8	0.843/0.877
	>5	(18)	72.2/44.4	60.6/38.1	54.5/38.1	
	Grostopal	(12)	81.8/63.6	70.1/63.6	56.1/63.6	
Cerrahi tipi	Subtotal	(16)	62.5/18.8	50.0/18.8	42.9/18.8	0.327/0.028
	Biyopsi	(8)	75.0/50.0	62.5/50.0	62.5/50.0	
Kemoterapi	Aldı	(15)	66.7/33.3	53.3/33.3	46.7/33.3	0.710/0.416
	Almadı	(21)	70.4/50.8	58.5/45.1	58.5/45.1	
Radyoterapi	Aldı	(26)	65.4/30.8	53.8/30.8	49.7/30.8	0.398/0.071
	Almadı	(10)	75.0/67.5	75.0/67.5	56.2/67.5	
Tedaviye Yanıt	Tam+kısmi	(30)	76.0/-	65.3/-	57.4/-	0.276/-
	Yanıt yok	(6)	66.7/-	50.0/-	33.3/-	

Hastaların izleminde gelişen olay ("event") tiplerine bakıldığında astrositomlarda 6 hastada (%37.5) olay gelişmediği, bir hastada (%6.3) relaps/rekürrens geliştiği, bir hastada (%6.3) progresyon geliştiği, 3 hastada (%18.8) stabil hastalık olduğu, 5 hastanın (%31.3) eksitus olduğu, eksituslardan birinin yüksek dereceli olan astrositumlu hasta olduğu ve tanıdan 8 ay sonra

kaybedildiği saptanmıştır. Ependimomlarda ise 8 hastada (%42.1) olay gelişmediği, 6 hastada (%31.6) relaps/rekürrens geliştiği (biri yüksek dereceli hasta; tanı anından 14 ay sonra), bir hastada (%5.3) progresyon geliştiği, 3 hastada (%15.8) stabil hastalık geliştiği (biri diğer yüksek dereceli hasta; tanı anından 5 ay sonra) ve bir hastada (%5.3) (başta derece-II ependimom tanısı alıp, daha sonra tekrarlayan meningiomlar ve kraniyal metastaz ile gelen hasta) yeni tümör geliştiği saptanmıştır. Sonuç olarak tüm gruptaki 3 yüksek dereceli hasta hastalıklı kaybedilmiştir.

Spinal tümörlü hastalarda olaysız yaşam analizleri yapıldığında 3, 5 ve 10 yıllık olaysız yaşam hızları sırasıyla %43.4, %40.3 ve %40.3 olarak saptanmıştır. Tüm hastalardaki olaysız yaşam grafiği Şekil 4.4'te gösterilmiştir.

Astrositomlu hastaların 3, 5 ve 10 yıllık olaysız yaşam hızları sırasıyla %43.8, %37.5 ve %37.5 olarak hesaplanmıştır. Tedaviye kısmi yanıt veren yüksek dereceli astrositomu olan tek hasta tanıdan 8 ay sonra progresyonla gelip kısa süre içinde eksitus olmuştur ("event"i eksitus olarak kabul edilmiştir). Bu hasta dışarıda bırakıldığında, düşük dereceli astrositomlu hastalarda 3, 5 ve 10 yıllık olaysız yaşam hızları sırasıyla %46.7, %40.0 ve %40.0 olarak hesaplanmıştır.

Ependimomlu hastaların 3, 5 ve 10 yıllık olaysız yaşam hızlarının hepsi %42.1 olarak hesaplanmıştır. Yüksek dereceli iki ependimom hastası dışarıda bırakıldığında, düşük dereceli ependimomlu hastalarda 3, 5 ve 10 yıllık olaysız yaşam hızlarının hepsi %50 olarak hesaplanmıştır.

Astrositom ve ependimomların olaysız yaşam hızları "log rank testi" ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.573$). Düşük dereceli astrositom ve ependimom grupları da aynı şekilde karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmamıştır ($p=0.469$).

Düşük dereceli tümörler ile yüksek dereceli 3 tümör, olaysız yaşam hızları açısından karşılaştırıldığında ise, aralarında düşük dereceli tümörler lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Buna göre düşük dereceli tümörlerin ortanca olaysız yaşam süreleri 41 ay (std hata=17.77, %95 güvenlik sınırlarında 6.17 ile 75.83 ay arasında) iken, yüksek dereceli tümörlerde bu süre

ortanca 8.00 ay (std hata=2.45, %95 güvenlik sınırlarında 3.19 ile 12.80 ay arasında) olarak hesaplanmıştır (olaysız yaşam hızları “log rank testi” ile karşılaştırıldığında $p=0.044$ olarak anlamlı bulunmuştur). Histolojik gruplardaki ve derecelerdeki olaysız yaşam grafikleri Şekil 4.5 ve 4.6’da verilmiştir.

Spinal tümörlerde cinsiyet, yaş, gecikme zamanı, tanı anındaki nörolojik durum, histopatolojik tip ve derece, tümör yerleşimi, tümör büyüklüğü, rezeksiyon derecesi ve adjuvan tedavinin (kemoterapi ve radyoterapi) olaysız yaşam hızına etkisinin tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.11’de verilmiştir. Tedaviye yanıt kriterleri “event” (olay) kriterleri ile örtüştüğü için, istatistiksel hata olacağından, tedaviye yanıtın olaysız yaşam analizi yapılmamıştır. Bu değişkenlerden sadece histopatolojik derecenin ve rezeksiyon derecesinin olaysız yaşam hızına anlamlı şekilde etkisi olduğu (p değerleri sırasıyla 0.044 ve 0.028) , diğer değişkenlerin, tüm çalışma grubu gözönüne alındığında, olaysız yaşam hızına istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı (p değerleri <0.05) saptanmıştır.

Yaş gruplarının olaysız yaşam hızına istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır, ancak özellikle 3-10 yaş grubunda olaysız yaşam hızının diğer yaş gruplarına göre belirgin düşük olduğu gözlenmiştir. Astrositom ve ependimom gruplarında ayrı ayrı bakıldığında da, yaş grupları arasında olaysız yaşam süresi açısından istatistiksel anlamda fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.134 ve 0.154).

Gecikme zamanının olaysız yaşam hızına istatistiksel anlamda bir etkisi görülmemekle birlikte, özellikle 3 ay ve altında gecikme zamanı olan hasta grubunda olaysız yaşam hızları belirgin olarak düşük bulunmuştur.

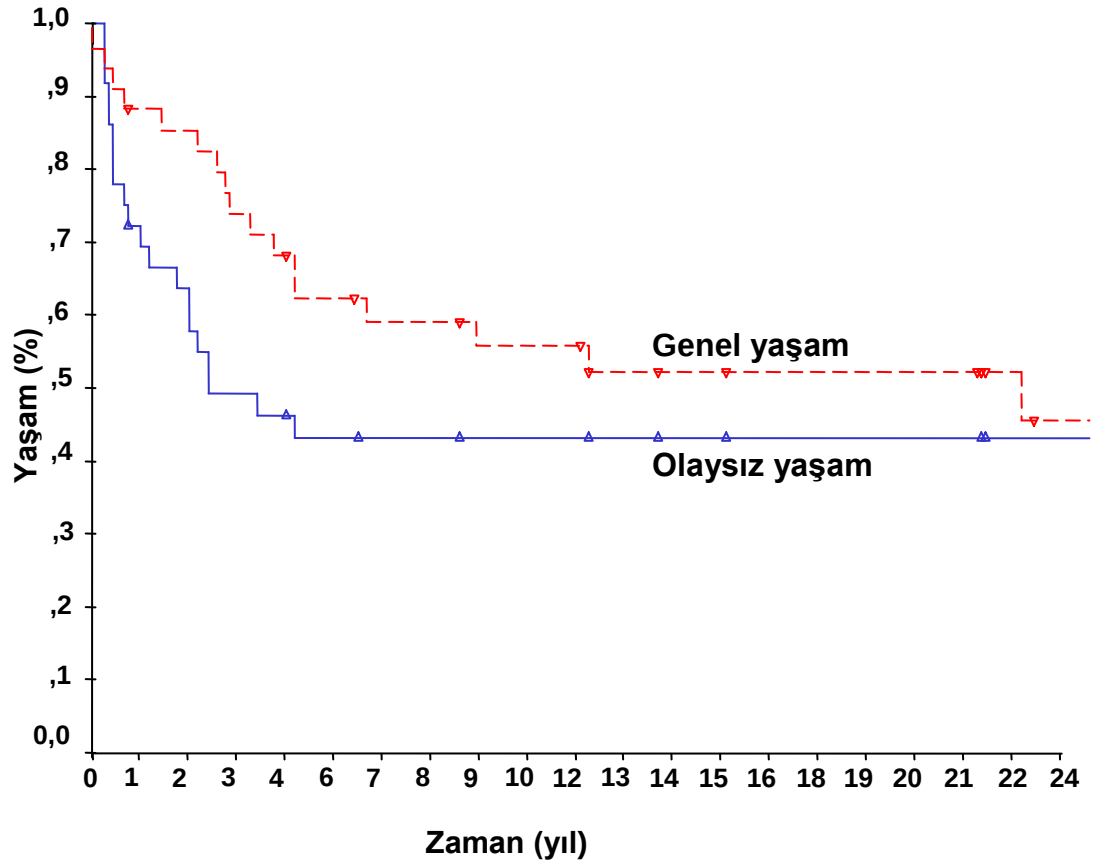
Tümör yerleşim yerinin olaysız yaşam hızına istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olmadığı saptanmıştır, ancak torakal yerleşimli tümörlü hastalarda servikal yerleşimlilere göre olaysız yaşam hızlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Adjuvan tedavi olarak kemoterapi ve radyoterapi verilmesinin de hastaların olaysız yaşam hızına istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamış, ancak hem kemoterapi hem de radyoterapi alan hastalarda, almayanlara göre

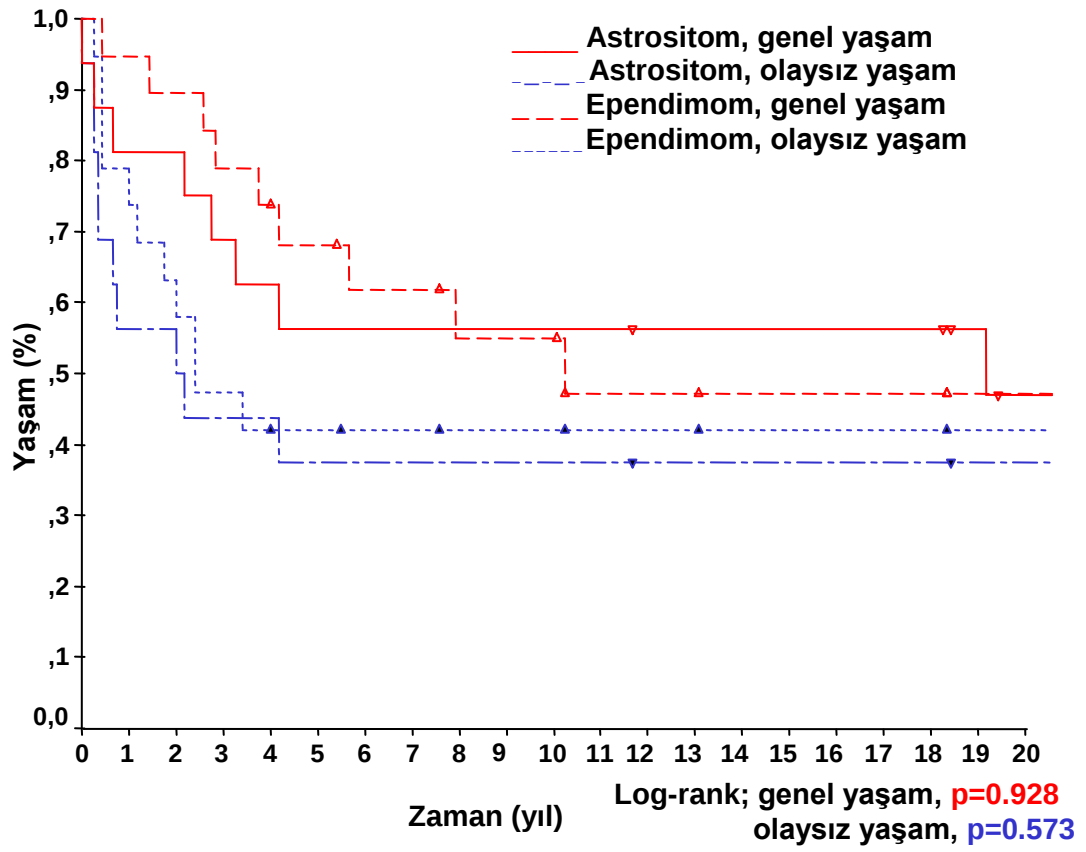
olaysız yaşamın belirgin olarak düşük olduğu dikkati çekmiştir.

Rezeksiyon derecesinin (cerrahi tipi) spinal tümörlü hastalarda olaysız yaşam hızına istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmıştır ($p=0.028$). Buna göre tam rezeksiyon yapılan hastalarda olaysız yaşam hızları subtotal rezeksiyona göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Biyopsi yapılan hastalarda ise iki grup arasında bir değer saptanmıştır. Aynı karşılaştırma astrositom ve ependimom gruplarında ayrı ayrı yapıldığında; astrositom grubunda total rezeksiyon yapılabilen tek hastanın olaysız yaşam süresinin 309 ay olduğu ve halen hastalıksız hayatta olduğu, diğer astrositom hastalarında ise olaysız yaşam hızı ortalamasının 127.40 ay, ortancasının 24 ay olduğu görülmüştür (sadece bir tam rezeksiyonlu hasta olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırma yapılmamıştır.). Ependimomlu hastalarda da tam rezeksiyonun olaysız yaşam hızına istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur ($p=0.009$).

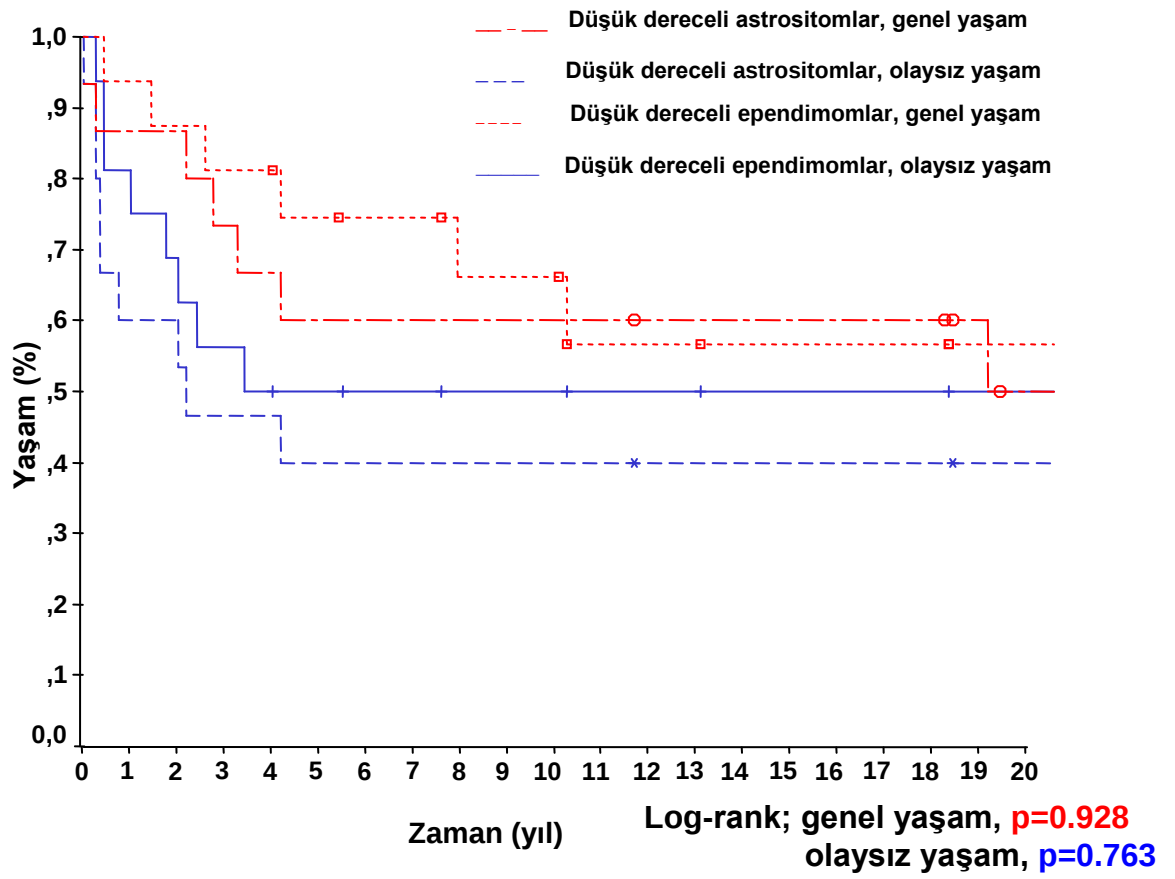
Yukarıda sayılan faktörlerin olaysız yaşam hızına etkisi açısından çok değişkenli "Cox regresyon" analizi yapıldığında ise sadece rezeksiyon derecesinin bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır ($p=0.013$). Buna göre tümörün grostotal çıkarılamamasının olaysız yaşam açısından 6.3 kat risk oluşturduğu (%95 güvenlik aralığında 1.469 ile 27.074 arasında) saptanmıştır. Ayrıca histopatolojik derecenin de bağımsız prognostik faktör olarak sınırda anlamı saptanmıştır ($p=0.093$). Buna göre yüksek dereceli tümörlerin düşük dereceli tümörlere göre olaysız yaşam açısından 1.3 kat risk oluşturduğu (%95 güvenlik aralığında 0.960 ile 1.688 arasında) saptanmıştır. Bunun dışında cinsiyet, yaş, gecikme zamanı, tanı anındaki nörolojik durum, histopatolojik tip, tümör yerleşimi ve büyüklüğü ve adjuvan tedavinin (kemoterapi ve radyoterapi) bağımsız birer prognostik faktör olmadıkları görülmüştür.



Şekil 4.4. Otuz altı spinal tümörlü hastada genel ve olaysız yaşam



Şekil 4.5. Astrositom (n=16) ve ependimom (n=19) hastalarında genel ve olaysız yaşam hızları



Şekil 4.6. Düşük dereceli astrositom (n=15) ve ependimom (n=16) hastalarında genel ve olaysız yaşam hızları

5. TARTIŞMA

Intramedüller spinal kord tümörleri nadir görülmeleri ve standart bir tedavi yaklaşımının olmaması nedeni özellik arz etmektedir. Biyolojilerinin anlaşılması, etkin tedavi seçeneklerinin oluşturulması ve izlemde karşılaşılabilecek sorunların belirlenerek çözüm yöntemlerinin bulunabilmesi açısından önemlidir. Bu açıdan, nadir görülen bu tümörlerin Hacettepe serisindeki özellikleri araştırılmak istenmiştir.

Intramedüller spinal kord tümörleri SSS tümörlerinin yaklaşık %4-6'sını oluştururken (1, 2, 47), bu grup içinde çocukluk çağında en sık görülen tip astrositomlar ve ardından ependimomlar olup ependimomların görülme sıklığı yaşla birlikte artarak, erişkinde en sık İMSKT tipini oluştururlar (40, 42, 45, 129). O'Sullivan ve arkadaşlarının 31 hastalık serisinde astrositomlarda ortalama yaş 5, ependimomlarda 12 yaş şeklinde bildirilmiştir. Scheinmann ve arkadaşlarının son dönemde yayınlanan bölgesel populasyon bazlı bir çalışmada, düşük dereceli spinal kord gliomlu 29 hastadan oluşan seride ortalama yaş 5.8 yıl olup, 1-2 yaş arasında zirve oluşturacak şekilde hastaların %41'inin 4 yaş öncesinde tanı aldığı bildirilmiştir (130). Literatürdeki bazı pediatrik serilerde %29.6-36.2 oranlarında gangliogliom (41, 6), az sayıda hemanjiyoblastom, dermoid ve epidermoid tümör, oligodendrogliom ve mixed astroliodendrogliom bildirmiştir (4, 103, 42, 127). Pediatrik serilerde, İMSKT'lerinde erkek/kız oranları genelde erkekler lehine hafif yüksek (E/K: 1.25. 1.36, 1.21, 1.50, 1.44; sırasıyla 4, 40, 42, 43, 6) bildirilmiştir. Scheinmann ve arkadaşlarının çalışmada erkek cinsiyet oranı %72 (E/K:2.62) olarak bildirilmiştir (130). Constantini ve arkadaşlarının 2000 yılında yayınladıkları 164 hastalı seride ise erkek/kız oranı 0.92 olarak bulunmuştur(41).

Çalışmamızda ependimomlar astrositomlardan daha sık bulunuyordu (%52 ve %44). Yaş gruplarına bakıldığında ise literatüre benzer şekilde 10 yaş ve altında astrositomlar çoğunlukta iken, 10 yaş üzerinde ependimomlar çoğunlukta idi. Literatürle uyumlu olarak astrositomlar ependimomlardan anlamlı olarak daha erken yaşta görülüyordu.

Literatürdeki serilerde düşük dereceli tümör oranları için %70, %79.3, %80.8, %83.3, %88.6, %89 gibi değerler bildirilmiştir (sırasıyla 92, 41, 42, 43, 6, 4). Çalışmamızda vakaların çok büyük kısmında düşük dereceli tümör bulunmaktaydı.

Pediyatrik İMSKT'leri uzun süre asemptomatik kalabilirler ve ilk semptomlar da sıklıkla özgül olmayan, belirsiz bir karakterdedir. Literatürdeki çalışmalarda İMSKT'lerde ilk yakınma ile tanı arasında ortalama 2, 5.4, 7.8, 8 ve 9.2 aylık gecikme zamanları bildirilirken (sırasıyla 92, 4, 43, 126, 2), Constantini ve arkadaşlarının 164 İMSKT'lü serisinde ortalama 11.6 aylık gecikme zamanı bildirilmiştir (41). Scheinemann ve arkadaşlarının düşük dereceli glial tümörlü serisinde ortalama gecikme zamanı 10 ay (1-84 ay arasında) olarak bildirilmiştir (130). Yüksek dereceli İMSKT'lerde ortalama 7 haftalık (71, 115) ve 1.65 aylık (43) gecikme zamanları bildirilmiştir. Çalışmamızda gecikme zamanı 10 ile 1080 gün arasında geniş bir aralıkta idi. Bu süre düşük dereceli tümörlerde daha uzundu. Gecikme zamanı 90 gün ve altında olan hastalarda ortalama genel ve olaysız yaşam sürelerinin diğer hastalardan, istatistiksel anlamı saptanmasa da, belirgin olarak daha düşük olduğu görülmüş, klinik olarak bu farkın, yüksek dereceli üç tümörlü hastadan ikisinin bu grupta yer alması ve hızlı semptom veren tümörler oldukları için klinik gidişlerinin de hızlı ve daha kötü olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Spinal tümörlerin erken tanısında, çocuk hekimlerinin rutin kontrol muayenelerinde tam bir nörolojik değerlendirme yapmasının önemi açıktır.

Literatürde İMSKT'lerde en çok bildirilen ilk/ana yakınma farklı çalışmalarda %42, %50, %89 gibi oranlar ile ağrı olarak bildirilmiştir (sırasıyla 4, 117, 92). Constantini ve arkadaşlarının 164 İMSKT'lü serisinde görülen ilk/ana yakınmalar motor regresyon (%65.2), ağrı (%45.7), yürüme bozukluğu (%7.2), dizestezi (%32.3) ve progresif kifoskolyoz (%32.3) olarak bildirilmiştir (41). McGirt ve arkadaşlarının 16 İMSKT'lü serisinde ve Rossitch ve arkadaşlarının 12 spinal kord astroitumlu serisinde en sık görülen ilk/ana yakınma %50 ile güç kaybı olarak, Goh ve arkadaşlarının 44 İMSKT'lü serisinde ise en sık görülen ilk/ana yakınma %36.4 ile skolyoz olarak bildirilmiştir (126, 57, 6). Lunardi ve arkadaşlarının 25 İMSKT'lü serisinde tanı anında görülen yakınmalar; yürüme

bozukluğu (%80), ağrı (%60), sfinkter disfonksiyonu (%32) ve tortikollis (%12) olarak bildirilmiştir (84). Scheinemann ve arkadaşlarının düşük dereceli glial tümörlü serisinde tanı anında görülen en sık yakınmalar; güç kaybı (%62), ağrı (%37.9), kifoskolyoz (%27.5), tortikollis (%20.5) ve mesane disfonksiyonu (%6.9) olarak bildirilmiştir (130). Çalışmamızda da literatürle benzer olarak en sık görülen ilk/ana yakınmalar ağrı ve güç kaybı/yürüyememe olarak saptanmıştı. Tanı anında görülen yakınmalar da güç kaybı/yürüyememe, ağrı, omurgada eğrilik ve idrar/gaita inkontinansı olarak saptanmıştı.

Literatürde tanı anında saptanan fizik inceleme bulgularına bakıldığında; Lunardi ve arkadaşlarının çalışmasında %80 oranında paralizi/parezi, %80 oranında refleks değişiklikleri ve %48 oranında duyu kaybı bildirilmiştir. Constantini ve arkadaşlarının 3 yaş altı İMSKT'li 27 vakalık serisinde tanı anında fizik inceleme bulgularından motor defisit %81, hiper-/dizestezi %56, kifoskolyoz/tortikollis %44 ve üriner difonksiyon %19 oranında bildirilmiştir (4). Bouffet ve arkadaşlarının pediatrik spinal kord astrositumlu 73 vakalık serisinde yürüme bozukluğu % 78.8, spinal deformite/tortikollis %56.1, sfinkter disfonksiyonu %36.9 ve duyu defisiti %31.5 oranında bildirilmiştir (91). Lonjon ve arkadaşlarının pediatrik spinal kord ependimomlu 20 vakalık serisinde de tanı anında motor defisit %80, duyu defisiti %40, kifoz/skolyoz %25 ve mesane disfonksiyonu %10 oranında bildirilmiştir. Constantini ve arkadaşlarının 164 vakalık serisinde hastaların tanı anındaki nörolojik durumları modifiye McCormick ölçeği ile değerlendirildiğinde; %9.2'si derece-I, %46.5'i derece-II, %20.1'i derece-III, %13.3'ü derece-IV ve %10.9'u derece-V olarak bildirilmiştir (41). Literatürde bazı çalışmalarda cerrahinin fonksiyonel sonuçları, preoperatif nörolojik durumla anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (81, 131).

Çalışmamızda tanı anında saptanan fizik inceleme bulguları da literatürdeki oranlarla benzerlik gösterecek şekilde DTR'lerde değişiklik, motor kuvvet kaybı, duyu kaybı, spinal deformite/tortikollis ve sfinkter disfonksiyonu olarak bulunmuştu. Hastaların tanı anındaki nörolojik durumları modifiye McCormick ölçeği ile değerlendirildiğinde, ependimomlu hastaların anlamlı olarak daha iyi nörolojik durumda olduğu görülmüştü. Çalışmamızda tanı anında normal/hafif nörolojik defisit gösteren hastaların genel ve olaysız yaşam hızları

orta/ağır nörolojik defisiti olan hastalarinki ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0.834 ve 0.818). Bu bulgu yaşam hızlarında önemli olmasa da yaşam kalitesinde önemli olabilir. Bu konunun prospektif çalışmalarda ele alınması yararlı olacaktır.

Literatürdeki çalışmalarda İMSKT'lerinin en sık servikal ve torakal bölgelere yerleştiği bildirilmiştir. Goh ve arkadaşlarının 44 İMSKT'lü serisinde en sık servikal (%47.7) ve torakal (%43.2) yerleşim görülürken, 2 hastada holokord tümör, birer hastada ise lumbal ve conus yerleşimli tümör bildirilmiştir. Ortanca tutulan segment sayısı 6 (2-17 segment) olarak bildirilmiştir (6). Innocenzi ve arkadaşlarının 45 intramedüller astrositomlu serisinde %33.3 servikal/servikotorakal, %24.5 torakal, %31.3 torakolumbar ve %11.1 servikobulbar yerleşim bildirilmiştir (40). O'Sullivan ve arkadaşlarının spinal kord tümörlü 31 vakalık serisinde, 11 ependimomlu hastadan 7'sinde ağırlıklı olarak L-1 segmentinin altında yerleşim bildirilmişken 15 astrositom hastasının tümünde L-1 segmenti üzerinde yerleşim bildirilmiştir (42). Bouffet ve arkadaşlarının serisinde ortanca tutulan segment sayısı 7 (2-20 segment) olarak bildirilmiştir (91). Constantini ve arkadaşlarının serisinde ise %8.5 servikomedüller, %15.6 servikal, %26.8 servikotorakal, %39 torakal ve %9.8 conus yerleşimi ve ortanca tutulan segment sayısı olarak 5.4 segment (2-10 segment) bildirilmiştir (41). Scheinmann ve arkadaşlarının serisinde %45 servikal, %17 servikotorakal ve %28 torakal yerleşim bildirilmiş olup, sadece 3 hastada (%10) tümör lokalizasyonu lumbal olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda da vakaların yaklaşık yarısında torakal (%47.2), dörtte birinde servikal (%27) tümör saptanmıştır. İstatistiksel fark saptanmamakla birlikte ependimomların astrositomlara göre daha aşağı segmentlere yerleşme eğiliminde olduğu, gene ortanca etkilenen segment sayısının 5.8 olduğu ve histopatolojik tipler arasında bu açıdan fark olmadığı görülmüştür.

Literatürdeki çalışmaların da gösterdiği gibi medulla spinalisten belirgin olarak ayrılabilen yüzeyli tümör tiplerinde (başta ependimomlar, ayrıca pilositik astrositomlar ve bir ölçüde gangliogliomlar) bariz morbiditeye neden olmadan tam rezeksiyon yapılabilme oranları daha yüksektir. Derece-II astrositomlarda (fibriller tip) ise infiltratif özellikleri nedeniyle, belirgin morbiditeye yol açmadan

tam rezeksiyon yapabilmek çoğu zaman mümkün olmamaktadır, ve rezeksiyon derecesine, getireceği yarar ve zararları hesaplayarak cerrahın karar vermesi gerekir. Malign astrositomlarda ise, kötü prognozları nedeniyle, yaşama etkisi gösterilmemiş tam rezeksiyondan özellikle kaçınmak gerekmektedir. Çalışmamızda da ependimomlarda tam rezeksiyon oranının (%52.7) astrositomlardan (%6.3) anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda astrositomlarda tam rezeksiyon oranının literatürdeki oranlardan oldukça düşük olduğu, bunun nedeninin de cerrahi teknikten çok astrositomların yukarıda bahsedilen özellikleri ve holokord yerleşimli iki tümörün de bu grupta yer alması ile açıklanabileceği düşünülmüştür.

Literatürdeki çalışmalarda "multilevel" laminektomi sonrası spinal deformite gelişme oranı %25 ile %41 arasında değişmektedir (2, 5, 132). Yasuoka ve arkadaşlarının çeşitli nedenlerle "multilevel" laminektomi yapılan 58 vakalık serisinde 15 yaş ve altında spinal deformite gelişme oranı %46, 15 yaş üzerinde ise %6 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada servikal bölgedeki tüm laminektomilerden sonra spinal deformite gelişirken, torakal bölgede bu oranın %38 olduğu ve lumbal bölgede hiç spinal deformite gelişmediği bildirilmiştir. Preoperatif spinal deformite ve nörolojik durum da ayrıca risk faktörü olarak bulunmuştur (81). Reimer ve Onofrio'nun serisinde laminektomi yapılan 32 hastanın 13'ünde ortalama 3 ay sonra belirgin spinal deformite gelişirken, bunlardan 8'ine (%62) ortopedik girişim yapılması gerekmiştir. O'Sullivan ve arkadaşlarının 22 vakalık serisinde 15 hastada (%68) postoperatif spinal deformite (kifoz ya da kifoskolyoz) gelişmiş ve bu hastalardan 7'sine (%47) spinal füzyon yapılması gerekmiştir. Lunardi ve arkadaşlarının çalışmasında 25 hastadan 15'inde spinal deformite saptanmış, bunlardan 6'sı postoperatif gelişmişken 9'unda mevcut spinal deformite postoperatif olarak artmıştır. Özellikle çocuklarda, birçok cerrah normal anatomiyi sağlamak ve arka kolon gerilimini korumak için osteoplastik laminotomiyi tercih ederken (133, 73), bu tekniğin spinal deformite gelişimini önleyici etkisi kesin olarak gösterilmemiştir (47). Çalışmamızda tüm hastalara basit laminektomi yapılmış, postoperatif 11 hastada (%30.5) yeni spinal deformite gelişmiş, 8 hastada (%22.2) tanı anında olan spinal deformite ilerlemiş ve toplamda sadece üç hastada spinal

stabilizasyon operasyonunu yapılmış, diğerlerinde korse takılması gibi konservatif yöntemlere başvurulmuştur. Spinal deformite gelişmeyen 15 hastanın laminektomi yapılan segment sayısı ortancası 4.0 olarak saptanırken postoperatif spinal deformite gelişen 19 hastada aynı değer 6.0 olarak saptanmış ve iki değer arasındaki fark bekleneneği gibi anlamlı bulunmuştur ($p=0.03$).

Literatürde İMSKT'lerinin tedavisinde radyoterapinin rolüyle ilgili randomize kontrollü çalışma bulunmamasına karşın, düşük dereceli tümörlerde radyoterapinin genel yaşama katkısını öne süren çalışmalar vardır (82, 91, 85, 42). Kopelson ve arkadaşları radyoterapiyi sadece tam çıkarılamayan tümörlerde değil, tam rezeksiyon sonrasında da önermektedir. Ancak çalışmalarında bunu destekleyecek bir karşılaştırma yapılmamıştır. O'Sullivan ve arkadaşlarının çalışmasında çocuklardaki İMSKT'lerinde tam rezeksiyon olmadan da radyoterapi ile uzun süreli yaşam elde edilebileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada 25'inde sadece biyopsi yapılmış, birinde tam olmayan rezeksiyon yapılmış toplam 26 hastada radyoterapi ile lokal kontrolün sağlandığı bildirilmiştir. Minehan ve arkadaşlarının çalışmasında postoperatif radyoterapi ile daha yüksek yaşam hızlarına ulaşıldığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada da radyoterapi almayan 12 hastadan dördünün kötü nörolojik durumları nedeniyle radyoterapi alamadığı, bu nedenle sonuçların sağlıklı olmadığı görülmektedir. Garcia ve arkadaşlarının çalışması ise radyoterapinin yaşama etkisini dolaylı yoldan göstermektedir. Buna göre 40 Gy dozun altında radyoterapi alan hastaların %77'si rekürren hastalıkla kaybedilirken, 40 Gy dozun üzerinde radyoterapi alan hastaların %83'ü tedaviden 4.1-28.9 yıl sonra hala yaşamaktadır. Tamamen pediatrik vakalardan oluşan bazı çalışmalarda ise düşük dereceli İMSKT'lerinde radyoterapi uygulanmadan sadece tümör rezeksiyonu uygulandığı görülmektedir (4, 34, 79, 6). Gene Jallo ve arkadaşlarının serilerinde (düşük dereceli astrositom ve gangliogliomlu hastalar) radyoterapi verilmeden, sadece radikal cerrahi ile %88'lik 5 yıllık yaşam hızına ulaşıldığı ve radyoterapinin sadece malign astrositomlarda, hızlı rekürrenslerde ve ikinci cerrahinin uygun olmadığı vakalarda önerildiği bildirilmiştir (129). Radyoterapinin, özellikle de çocuklardaki vertebral büyümede duraklama (95),

transvers myelit (134) ve sekonder tümör oluşumu (42) gibi ağır yan etkileriyle ilgili çalışmalar ve tam ya da tama yakın çıkarılan düşük dereceli tümörlerde radyoterapisiz de uzun yaşam sürelerine ulaşıldığını bildiren çalışmalar (45, 6, 99) göz önüne alındığında radyoterapinin düşük dereceli tümörlerde kaçınılması gereken, sadece tam çıkarılamayan tümörler, hızlı tekrarlayan tümörler ve yüksek dereceli tümörler için uygulanması gereken bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna ulaşılmıştır (45, 99). Çalışmamızda İMSKT'lerinde, ayrı ayrı astrositom ve ependimom gruplarında, ve düşük dereceli astrositom ve ependimom gruplarında bakıldığında radyoterapinin genel ve olaysız yaşam sürelerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır. Vaka sayısının azlığı güçlü bir yorum yapılmasını engellemektedir.

Kemoterapinin İMSKT'lerinin tedavisindeki rolünü gösteren çalışmalar ise radyoterapiye göre daha da azdır ve İMSKT'lerinde kesinleşmiş, standart bir protokol halen mevcut olmadığı için az sayıdaki çalışmada, benzer histolojideki beyin tümörleri için kullanılan protokollere dayanmaktadır (103, 45, 59, 102 ve 96). Hem damar içi hem de intratekal yolların kullanıldığı ve özellikle vinkristin, siklofosfamid ve CCNU'nun belli bir oranda başarı ile uygulandığı görülmektedir (115, 4, 71). Allen ve arkadaşları "8 ilaç 1 günde" kemoterapi rejimi uyguladıkları yüksek dereceli 13 astrositom hastasında (aynı günde verilen vinkristin, karmustin, prokarbazin, hidroksiüre, sisplatin, sitarabin, prednizon ve siklofosfamid)., tedavilerinin klasik CCNU ve vinkristinli rejimden üstün olmadığını göstermişlerdir (59). 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla 46 ± 14 ve 54 ± 14 olarak bulunmuştur. Lowis ve arkadaşları kemoterapi verilmiş iki intramedüller spinal kord tümörlü hastayı tanımlarlar; 19 aylık olan yüksek dereceli astrositomlu ilk hastaya "United Kingdom Children's Cancer Study Group Baby Brain" protokolüne (104) göre karboplatin, vinkristin, siklofosfamid, metotreksat ve sisplatinden oluşan ve 2 haftada bir, bir yıl boyunca verilen bir protokol uygulanmış ve belirgin klinik iyileşme sağlanmış, tedavi sonrası değerlendirmede rezidü tümör saptanmamıştır. Rekürren düşük dereceli astrositomlu 4 yaşındaki ikinci hastaya "International Society of Paediatric Oncology" protokolünün düşük dereceli gliom şemasına uygun olarak 3 haftada bir, karboplatin ve vinkristin siklüslerinden, ilk 10 haftada

haftalık vinkristin dozlarından ve devamında 4 haftada bir karboplatin ve vinkristinden oluşan bir yıllık tedavinin 3 aylık kısmı verilerek, belirgin tümör regresyonu ve nörolojik düzelme sağlanmıştır. Yazarlar bu iki vakayla kemoterapinin spinal kord astrositomlarındaki potansiyeline ve düşük morbiditesine dikkat çekmişlerdir (96). Hassall ve arkadaşlarının çalışmasında juvenil pilositik astrositomu ve gangliogliomu 3 hastada, ortalama 27 aylık takipte, bir hastada tam yanıt, bir hastada parsiyel yanıt ve bir hastada stabil hastalık sonucuna ulaşılmıştır (102). Bir başka çalışmada rapor edilen spinal kord astrositomu 8 yaşında bir hastaya karboplatin ve vinkristin verilmiş, ancak hastada tedaviye rağmen hızla progresif hastalık gelişmiştir (106). Benzer histolojideki beyin tümörü çalışmalarına bakıldığında ise Packer ve arkadaşlarının çalışmasında, rekürren ve yeni tanı düşük dereceli astrositomlarda, 10 haftalık karboplatin ve vinkristin indüksiyonu ve ardında aynı ajanlarla idame tedaviyle, sırasıyla %52 ve %62'lik yanıt oranlarına ulaşmıştır (105). Literatürde pediatrik ependimomlarla ilgili randomize nadir çalışmalardan birinde ise yeni tanı almış ve radyoterapi verilmiş 36 posterior fossa ependimomunda, radyoterapi sonrası adjuvan CCNU/vinkristin ve prednizolon alan ve herhangi bir adjuvan kemoterapi almayan iki grup karşılaştırılmış (114), iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (her iki grupta da 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları %36 ve %39). Adjuvan kemoterapinin İMSKT'lerinin tedavisindeki rolü kesinleşmemiş olsa da 3 yaşın altındaki çocuklarda radyoterapiyi geciktirmede bir rolü olabileceği düşünülmektedir (101, 47). Ayrıca hızlı ilerleyen, başka tedavilere yanıt vermeyen ileri evre tümörlerde de kemoterapi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Çalışmamızda İMSKT'lerinde, ayrı ayrı astrositom ve ependimom gruplarında, ve düşük dereceli astrositom ve ependimom gruplarında bakıldığında kemoterapinin genel ve olaysız yaşam süresine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır. Elbette çalışmanın retrospektif olması ve vaka sayısının azlığı daha ileri yorumları imkansız kılmaktadır.

Literatürdeki çalışmalarda İMSKT'lerinde uzun süreli yaşam hızları dikkate alındığında, genelde tek bağımsız prognostik faktörün tümörün histopatolojik derecesi olduğu, bunun dışında yaş ve cinsiyet gibi demografik

özelliklerin, gecikme zamanı, tanı anındaki nörolojik durum, tümör lokalizasyonu gibi klinik özelliklerin ve adjuvan radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi özelliklerinin bağımsız birer prognostik faktör olarak saptanmadığı, rezeksiyon derecesinin ise özellikle ependimomlarda bağımsız prognostik bir faktör olduğu bildirilmiştir.

Crawford ve arkadaşlarının pediatrik primer spinal kord tümörlü 25 vakalık serisinde ortanca 53 aylık yaşam süresinin sadece tümör derecesine ve tam rezeksiyona bağımlı olup cinsiyetin, gecikme zamanının ya da adjuvan tedavilerin yaşam hızını etkisi olmadığı bildirilmiştir (43).

Goh ve arkadaşlarının ortanca 45 ay izlemi olan İMSKT'li 44 vakalık serisinde ise yaşı, tümör büyüklüğünün ya da cerrahi rezeksiyon derecesinin tümör rekürrens hızı ile anlamlı ilişkisi saptanmayıp, sadece histopatolojik derecenin anlamlı ilişkisi bildirilmiştir (6). Yazarlar tam rezeksiyon yapılabilen düşük dereceli İMSKT'lerinde bu nedenle radyoterapi uygulanmadan düzenli radyolojik takiple izlem önermişlerdir.

Innocenzi ve arkadaşlarının intramedüller astrositom ve ependimomlu 45 vakalık serisinde tam rezeksiyon oranı astrositomlarda %34.4, ependimomlarda %81 olarak bildirilmiştir (40). Astrositomlarda rezeksiyon derecesinin prognozu etkilemediği ependimomlarda ise yaşama belirgin etkisi olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada radikal cerrahi ile, adjuvan tedavi verilmeksizin de yüksek olaysız yaşam hızları bildirilmiştir.

O'Sullivan ve arkadaşlarının pediatrik primer spinal kord tümörlü 31 vakalık serisinde 10/20 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %82/%54 ve %72/%66 olarak bildirilmiştir. Astrositomlu ve ependimomlu hastalar arasında yaşam hızları açısından istatistiksel anlamda fark saptanmadığı gibi lokal rekürrens açısından rezeksiyon dereceleri arasında ve gene yaş grupları arasında da anlamlı bir fark bildirilmemiştir. Bu çalışmada postoperatif radyoterapinin olaysız yaşam hızına anlamlı katkısı saptanmıştır (42).

Jallo ve arkadaşlarının çeşitli serilerinde yer alan 200 üzerindeki pediatrik İMSKT'lerinde tam rezeksiyonla subtotal rezeksiyon arasında yaşam açısından istatistiksel anlamda fark bulunmadığı, sadece parsiyel rezeksiyonda yaşam hızlarının anlamlı olarak düşük bulunduğu bildirilmiştir (129).

Constantini ve arkadaşlarının ortanca 85 ay izlemi olan pediatrik İMSKT'li 134 vakalık serisinde 3/5/10 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %80/%76/%70 ve %80/%71/%54 bulunmuş olup, genel yaşama istatistiksel anlamda etkili tek faktör histopatolojik derece olarak bildirilmiştir. Genel yaşam hızları yaş, tedavi, MRG özellikleri, tümör yerleşimi, tümör büyüklüğü ile ilişkisiz bulunmuştur. Olaysız yaşam ise gene histopatolojik derece ve ayrıca histopatolojik tip ile anlamlı ilişkide saptanırken, rezeksiyon derecesi açısından bakıldığında, 3 yıl sonunda tam rezeksiyon yapılanlarda olaysız yaşam, subtotal rezeksiyon yapılanlara göre anlamlı oranda uzun bulunmuş, ancak uzun dönemde bu fark kapanmış ve istatistiksel anlamını yitirmiştir (41).

Scheinmann ve arkadaşlarının yeni yayınlanan pediatrik düşük dereceli spinal kord gliomlu 29 vakalık serisinde ise ortanca 8.2 yıllık izlem süresi sonunda tüm hastaların hayatta olduğu ve 5 yıllık olaysız yaşam hızının %48.9±9 olduğu bildirilmiştir. Tam rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık olaysız yaşam hızı %88±13 iken, diğer tüm tedavi şekillerinde %34±11 olarak bildirilmiştir. Gene 5 yaş altındaki 13 hastadan 9'unda tümör progresyonu gözlenirken, 5 yaş ve üzerindeki 16 hastadan sadece 5'inde tümör progresyonu gerçekleştiği, hasta yaşının da olaysız yaşam açısından prognostik önemde olduğu bildirilmiştir. Yazarlar bulgularının intrakraniyal düşük dereceli gliomlu hastalarinki ile önemli benzerlikler taşıdığını, bu hastalarda da intrakraniyal düşük dereceli gliomlarda gösterilen yaklaşımların uygulanabileceğini öne sürmüşlerdir (130).

Genel olarak düşük dereceli astrositomlarda radikal cerrahinin prognozu etkilemediğini bildiren çalışmalar çoğunluktadır (81, 83, 40, 131, 119, 42).

Bouffet ve arkadaşlarının pediatrik spinal kord astrositomlu 73 vakalık serisinde tek değişkenli analizle erkek cinsiyet, 7 yaşından küçük olma, 2 aydan uzun gecikme zamanı, tanı anında spinal deformite varlığı ve düşük histopatolojik derece uzun yaşamla, tanı anında fizik incelemede duyu kaybı saptanması ise kısa yaşamla ilişkili bulunmuş iken, çok değişkenli "Cox regresyon" analizinde ise bunlardan sadece histopatolojik derece ve gecikme zamanı anlamlı bağımsız prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Buna göre

cerrahi rezeksiyon derecesinin, tümör büyüklüğünün ve radyoterapinin sağkalıma anlamlı bir etkisi bildirilmemiştir (91).

Reimer ve Onofrio'nun ortanca 8.6 yıllık izlemi olan pediatrik spinal kord astrositomlu 32 vakalık serisinde düşük dereceli tümörlerde 1/5/10 yıllık yaşam hızları %88.8/%80.5/%55.3 olarak bulunmuş olup, derece-III tümörlü 5 vakanın hepsi postoperatif bir yıl içinde kaybedilmiş ve histopatolojik derece, yaşam hızı açısından ana prognostik faktör olarak bildirilmiştir. Subtotal/parsiyel rezeksiyon yapılan 8 hastada 84 aylık yaşam hızı, sadece dekompresyon ve biyopsi yapılan 22 hastadakine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, radikal rezeksiyon yapılan sadece iki hasta olduğu için istatistiksel karşılaştırma yapılamamış, ancak bu hastalarda ortalama yaşam süresinin 173.5 ay, dekompresyon/biyopsi yapılanlarda ise 66.6 ay olduğu bildirilmiştir (6).

Przybylski ve arkadaşlarının ortanca 11 yıl izlenen pediatrik spinal kord astrositomlu 18 vakalık serisinde 5/10/15 yıllık yaşam hızları %88/%83/%63 olarak bildirilmiştir. Anaplastik tümörlü 5 hastadan 4'ünün 14-18 yıllık izlem sonrası hayatta olduğu, glioblastoma multiformeli hastalardan birinin 12 yıllık izlem sonrası hayatta olduğu, diğerinin 3 aylık takip sonrası kaybedildiği bildirilmiştir. Olaysız yaşama bakıldığında ise tam rezeksiyon yapılan hastaların hiç birisinde relaps olmadığı, tam rezeksiyon yapılamayan 13 hastadan 9'unda ise relaps geliştiği bildirilmiştir (86).

Rossitch ve arkadaşlarının 12 düşük dereceli intramedüller astrositomlu serisinde subtotal rezeksiyon ve biyopsi yapılabilen 8 çocuktan sadece üçünün relaps olduğu ve bunlarda ikisinin 7. ve 8. yıllarında kaybedildiği birinin ise 3 yıllık izlem sonunda halen yaşadığı, ve subtotal rezeksiyon/biyopsiye rağmen düşük dereceli astrositomlarda uzun süreli genel ve olaysız yaşamın olabileceği bildirilmiştir (57).

Ependimomlarda genelde rezeksiyon derecesi tümör rekürrensi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuş (71, 50, 121, 81, 40, 135) ve tam rezeksiyon küratif olarak bildirilmiştir (81, 89, 71). Innocenzi ve arkadaşlarının çalışmasında tam rezeksiyon yapılanlarda ortanca yaşam süresi 219 ay olarak bildirilirken, subtotal rezeksiyon yapılanlarda bu süre 130 ay olarak bildirilmiştir. Whitaker ve arkadaşlarının çalışmasında da tam rezeksiyon yapılan hastaların tam olmayan

rezeksiyon yapılanlardan anlamlı olarak uzun yaşadıkları bildirilmiştir. Bu nedenle birçok yazar, ependimomlarda tam rezeksiyon sağlandı ise radyoterapi vermeden, yakın izlem önermektedir (121, 71, 123, 124).

Lonjon ve arkadaşlarının ortanca 67 aylık izlemi olan pediatrik intramedüller ependimomlu 20 vakalık serisinde 14 hastada tam rezeksiyon, 6 hastada subtotal rezeksiyon bildirilmiştir. 5/10 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %90/%90 ve %93/%70 olarak bildirilmiştir. Subtotal rezeksiyon yapılan iki derece-II tümörlü hastada 3 ve 7 yıl sonra rekürrens gelişirken, gene subtotal rezeksiyon yapılan, tanı anında da yayılımı olan 2 yüksek dereceli tümörlü hasta cerrahi sonrası 18 ay içinde kaybedilmiş, iki subtotal rezeksiyon yapılan düşük dereceli tümörlü hastada ise rekürrenssiz ortanca 67 aylık izleme ulaşılmıştır. Yazarlar çocuklarda bu tümörlerin başarılı tedavisi için tam rezeksiyon yapılmasının önerirken, uzun dönemli yaşamda radyoterapinin herhangi bir etkisini saptamamıştır (117).

McCormick ve arkadaşlarının ortanca 62 ay izlemi olan erişkin intramedüller ependimomlu 23 vakalık serisinde tüm vakalar düşük dereceli tümörlü olduğu, hepsinde tam rezeksiyon yapılmadığı ve radyoterapi verilmediği, ortanca 62 aylık izlem süresince ölüm ya da rekürrens bildirilmemiştir. Yazarlar bu tür tümörlerde tek başına mikrocerrahi yöntemle tam rezeksiyonun, belirgin morbiditeye yol açmadan kür sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (71).

Literatürdeki bir çok seride malign tümörlerin radikal rezeksiyon, agresif kemoterapi ve radyoterapiye rağmen kötü gidişli olduğu gösterilmiştir. Bir çok çalışmada malign tümörlerde sağkalımın 2 yılı geçmediği (115, 121, 81, 80, 131, 84, 5) ve hızlı leptomeningeal yayılım görüldüğü (115, 121, 83, 134) bildirilmiştir.

Cristante ve arkadaşlarının çalışmasında radikal rezeksiyona giden anaplastik astrositomların cerrahi sonrası 7-10 ay içinde relaps olduğu bildirilmiştir. Reimer ve Onofrio'nun serisindeki 5 derece-III astrositomlu hastanın hepsi cerrahi sonrası bir yıl içinde kaybedilmiştir (5). Cohen ve arkadaşlarının ortanca yaşı 14 yıl (1-32 yıl) olan malign spinal kord astrositomlu ve hepsinde tam rezeksiyon yapılan 19 vakalık serisinde (18 hasta radyoterapi

ve 10 hasta kemoterapi almıştır) ortanca yaşam süresi cerrahi sonrası 6 ay olarak bildirilmiş, %58 oranında hidrocefali ve yayılım bildirilen, oldukça kötü gidişli bu tümörlerde hiçbir tedavi yönteminin etkili olmadığı, bu nedenle agresif rezeksiyon ya da adjuvan tedavilerin tartışılması gerektiği bildirilmiştir (115).

Merchant ve arkadaşlarının yüksek dereceli pediatrik spinal tümörlü (3 hastada tam rezeksiyon, 6 hastada subtotal rezeksiyon ve 2 hastada biyopsi yapılmış, tüm hastalar radyoterapi almış ve ayrıca 3 hasta kemoterapi almış) 11 vakalık serisinde ortanca yaşam süresi 13 ay, radyoterapi sonrası ortanca olaysız yaşam süresi 10 ay olup, sadece iki hastanın radyoterapi sonrası 138 ve 149 aylık izlem sonrası hayatta olduğu bildirilmiştir. Histopatolojik tipler arasında genel ve olaysız yaşam hızları açısından fark saptanmamıştır. Olay ("event") olarak yaygın hastalık görülen hastalarda lokal rekürrens gösteren hastalara göre ortanca genel ve olaysız yaşam süreleri anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Sonuç olarak yazarlar tüm tedavi yöntemlerine rağmen bu hastalarda çoğu zaman kötü gidişin kaçınılmaz olduğunu bildirmişlerdir (116).

Yüksek dereceli tümörlerde uzun yaşam süresi bildiren çalışmalar ise çok ender bulunmaktadır. Bunlardan yukarıda da bahsedilen Przybylski ve arkadaşların çalışmasında, 4 anaplastik astrositumlu hastada 14-18 yıllık yaşam süreleri bildirmiştir (86). O'Sullivan ve arkadaşları iki yüksek dereceli astrositom hastasında 10 ve 16 yıllık yaşam süresi bildirmiştir (42). Constantini ve arkadaşları da 11 yıl sonra halen iyi olan bir anaplastik astrositom hastası bildirmiştir (4).

Çalışmamızda ortanca izlem süresi ve genel ve olaysız yaşam hızları literatürdeki hızlara benzer olarak bulunmuştur. Gene düşük dereceli hastalarımızda genel ve olaysız yaşam hızları literatürdeki düşük dereceli tümörlerde görülen yüksek değerlerle benzer bulunmuş, yüksek dereceli 3 tümörlü hastada ise anlamlı derecede daha düşük hızlar bulunmuş, ancak vaka sayısının azlığı nedeniyle daha ileri yorumda bulunulamamıştır.

Çalışmamızda tüm hastalar birlikte ele alındığında, tek değişkenli "Kaplan-Meier" yaşam analizlerinde sadece tümörün histopatolojik derecesinin anlamlı etkisi olduğu ($p=0.026$), ependimom grubunda 3-10 yaş grubundaki

hastaların yaşam hızlarının anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0.015$), literatürden farklı olarak tam rezeksiyon yapılan ependimomlu hastaların yaşam hızlarında subtotal rezeksiyon yapılanları ile karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bu durum gene vaka sayısının azlığı nedeniyle açıklanabilir. Ancak tam ve subtotal rezeksiyon yapılan hastaların yaşam hızlarının sadece biyopsi yapılan hastaları ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Çok değişkenli "Cox regresyon" analizinde ise tümörün histopatolojik derecesinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu, buna göre yüksek dereceli tümörlerin düşük dereceli tümörlere göre yaklaşık 1.5 kat riskli olduğu, tek değişkenli analizde anlamlı bir etkisi saptanmayan gecikme zamanının da bağımsız bir prognostik faktör olduğu, buna göre gecikme zamanının 3 ay ve daha kısa olmasının daha uzun süreli gecikme zamanlarına göre 4.2 kat riskli olduğu saptanmış, gene tümör yerleşim yerinin de sınırda bağımsız bir prognostik faktör olduğu, torakal ve lumbal tümör yerleşiminin, servikal yerleşime göre 5.3 kat riskli olduğu saptanmıştır.

Aynı şekilde olaysız yaşam hızları açısından tüm hastalar birlikte ele alındığında, tek değişkenli "Kaplan-Meier" yaşam analizlerinde sadece tümörün histopatolojik derecesinin ve tümör rezeksiyon derecesinin anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. "Cox regresyonu" ile yapılan çok değişkenli analizde ise sadece tümörün rezeksiyon derecesinin kesin bağımsız prognostik faktör olduğu, buna göre tam rezeksiyon yapılamamasının tam rezeksiyona göre 6.3 kat riskli olduğu, gene tümörün histopatolojik derecesinin ise sınırda anlamlı bir bağımsız prognostik faktör olduğu ($p=0.093$) saptanmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Literatürdeki serilerin az sayıda ve vaka sayılarının da düşük olması bu çalışmayı önemli hale getirmektedir.
2. Literatürdeki bilgilerden farklı olarak gecikme zamanının 3 ay ve daha kısa olduğu hastalarda genel yaşam hızlarının daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum kısa sürede ileri tetkik gerektirecek yakınmalara yol açan tümörlerin hızlı ve kötü gidişli biyolojik davranışlarıyla açıklanmıştır.
3. Genel yaşam hızını belirleyen tek bağımsız prognostik faktörün literatürle benzer olarak tümörün histopatolojik derecesi olduğu saptanmıştır.
4. Ependimomlu hastalarda, ek olarak tümörün rezeksiyon derecesinin de genel yaşam hızına etkisi olduğu, tam ya da subtotal çıkarılabilen tümörlü hastalarda sadece biyopsi yapılabilen tümörlü hastalara göre daha uzun yaşam sürelerine ulaşıldığı saptanmıştır. Literatürdeki yaşam hızları açısından tam ve subtotal rezeksiyonlar arasındaki anlamlı fark ise çalışmamızda gösterilememiştir. Bu durum ileriye yönelik serilerde araştırılmalıdır.
5. Olaysız yaşam hızları açısından ise hem tümörün histopatolojik derecesinin hem de rezeksiyon derecesinin bağımsız birer prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Bu bulgu literatürü desteklemektedir.
6. Literatürde İntramedüller spinal kord tümörlü hastaların tedavisinin hala tartışmalı olduğu görülmüştür. Çalışmamızda da radyoterapi alan/almayan hastaların, kemoterapi alan/almayan hastaların ve tedaviye yanıt veren/vermeyen hastaların yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki yüksek dereceli tümörlü hasta sayısının azlığı dikkate alındığında, bu

tümörlerle ilgili bir yorum yapılmamakla birlikte, özellikle düşük dereceli ependimomlarda mümkün olduğunca geniş rezeksiyon ile, adjuvan tedavi vermeden, hastaların yakın izlenebileceği, astrositomlu hastalarda ise bu çalışmada tam rezeksiyon oranının çok düşük olması nedeniyle kesin bir yorum yapılamayacağı sonucuna varılmıştır.

7. Prospektif olarak yapılacak çalışmalar bu konuya daha çok katkı sağlayacaktır izlenmesi önerilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Constantini S, Epstein F. Intraspinal tumors in children and infants. In: Youmans J (ed) Neurological Surgery, 4. edition. Saunders, Philadelphia. 1996; pp 3123-3133
2. DeSousa AL, Kalsbeck JE, Mealey J Jr, Campbell RL, Hockey A. Intraspinal tumors in children. A review of 81 cases. J. Neurosurg. 1979; 51:437-445.
3. CBTRUS, Central Brain Tumor Registry of the United States (2004–2005) Primary brain tumors in the United States, Statistical Report, 1997–2001, years data collected. Central Brain Tumor Registry of the United States, Chicago.
4. Constantini S, Houten J, Miller DC, Freed D, Özek MM, Rorke LB, Allen JC, Epstein FJ. Intramedullary spinal cord tumors in children under the age of 3 years. J Neurosurg. 1996; 85:1036-1043
5. ReimerR, Onofrio BM. Astrocytomas of the spinal cord in children and adolescent. J neurosurg. 1985; 63:669-675
6. Goh KY, Velasquez L, Epstein FJ. Pediatric intramedullary spinal cord tumors: is surgery alone enough?. Pediatr Neurosurg. 1997; 27:34-39.
7. Brotchi J, Noterman J, Baleriaux D. Surgery of intramedullary spinal cord tumours. Acta Neurochir (Wien). 1992; 116:176-178.
8. Zileli M, Coskun E, Özdamar N, Ovul I, Tunçbay E, Öner K, Oktar N. Surgery of intramedullary spinal cord tumors. Eur Spine J. 1996; 5:243-250
9. Fischer G, Brotchi J; Intramedullary Spinal Cord Tumors.Thieme, Stuttgart,

1996, pp 72–81

10. Neumann HP, Eggert HR, Weigel K, Friedburg H, Wiestler OD, Schollmeyer P: Hemangioblastomas of the central nervous system. A 10-year study with special referenceto von Hippel–Lindau syndrome. J Neurosurg 70:24–30, 1989
Osborn AG. Diagnostic neuroradiology. Mosby' St louis

11. Moore KL, Persaud TVN. İnsan Embryolojisi , İngilizce 6. baskıdan çeviri,Türkçe 1. baskı. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 2002; sayfa: 452-461

12. Hutchins JB, Naftel JP, Ard MD:The cell biology of neurons and glia. In Haines DE (ed): Fundamental Neuroscience. Churchill Livingstone, Newyork. 1997.

13. Snell RS. Clinical Neuroanatomy. Lippincott Williams & Wilkins. 2005; pp: 157-170

14. Cancer Research UK. News & resources. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/> 2007.

15. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/

16. Davis FG, Kupelian V, Freels S, McCarthy B, Surawicz T. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by behavior and major histology groups. Neuro–Oncology. 3(3):152–158, 2001.

17. Kutluk T, Yeşilipek A. On behalf of Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) and Turkish Pediatric Hematology Society (TPHD). Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008. 41st Congrss of SIOP (International Society for Pediatric Oncology). 2009, sao Paulo, Brazil. Pediatric Blood and Cancer 2009(PP025):851

18. Kutluk T, Şahiner UM, Akyüz C, Yalçın B, Demir A, Varan A, Büyükpamukçu M. A Hospital based pediatric cancer registry, Hacettepe Experience 1971-2004. 41st Congress of SIOP (International Society for Pediatric Oncology). 2009, Sao Paulo, Brazil. *Pediatric Blood and Cancer* 2009(PP024):851-852

19. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) WHO Classification of tumours of the central nervous system. 4th edition. IARC, Lyon, 2007

20. <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

21. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. *Cancer*. 2005;103(7):1457-1467

22. Bailey P, Cushing HA. A Classification of the Tumor of the Glioma Group on a Histogenetic Basis with a Correlated Study of Prognosis. Philadelphia: Lippincott, 1926

23. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A simplified classification of the gliomas. *Proc staff Mtg mayo Clin* 1949;24:71-75

24. Svien HJ, Mabon RF, Kernohan JW, Adson AW. Symposium on a new and simplified concept of gliomas. Astrocytomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1949;24:54-64.

25. Ringertz N. Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1950;27:51-64.

26. Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. *Cancer* 1985;56:1106-1111.

27. Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D, et al. Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. *Cancer* 1983;52:550-554.
28. Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of Tumours of the Nervous system*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989
29. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 1988;62:2152-2165
30. Turnbull F. Intramedullary tumors of the spinal cord. *Clin Neurosurg.* 1962; 8:237-247
31. Elsberg CA, Beer E. The operability of intramedullary tumors of the spinal cord: a report of two operations with remarks upon the extrusion of intraspinal tumors. *Am J Med Sci.* 1911; 142:636-647
32. Greenwood JJ. Total removal of intramedullary tumors. *J Neurosurg.* 1954; 11:616-621
33. Yaşargil MG, Antic J, Lagica R ve ark. The microsurgical removal of intramedullary spinal hemangioblastomas. Report of twelve cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 1976; 6:141-148
34. Epstein F, Epstein N. Surgical management of holocord intramedullary spinal cord astrocytomas in children. Report of three cases. *J Neurosurg.* 1981; 54:829-832
35. McComb JG, Liker MA, Levy ML Spinal cord tumors In: Weinstein SL (ed) *The Pediatric Spine*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p:710

36. Yamamoto Y, Raffel C. Spinal extradural neoplasms and intradural extramedullary neoplasms. In: Albright AL, Pollack IF, Adelson PD (ed). Principles and practice of pediatric neurosurgery. New York: Thieme; 1999. p. 685-96

37. Baysefer A, Akay KM, İzci Y, et al. the clinical and surgical aspects of spinal tumors in children. *Pediatr Neurol* 2004;31(4):261-6.

38. Epstein F, Ragheb J. Intramedullary tumors of the spinal cord. In: Cheek W (ed) *Pediatric neurosurgery: surgery of the developing nervous system*. Saunders, Philadelphia. 1994; pp 446-457.

39. Goh K, Muszynski C, Teo J, Constantini S, Epstein F. Excision of spinal intramedullary tumors. In: Kaye A, Black P (eds) *Operative neurosurgery*, Churchill Livingstone: London. 2000; pp 1947-1959

40. Innocenzi G, Raco A, Cantore G, Raimondi AJ. Intramedullary astrocytomas and ependymomas in the pediatric age group: a retrospective study. *Childs Nerv Syst* 1996;12:776-780

41. Constantini S, Miller DC, Allen JC, Rorke LB, Freed Diana, Epstein FJ. Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg (Spine 2)*. 2000;93:183-193

42. O'Sullivan C, Jenkin RD, Doherty MA, Hoffman HJ, Greenberg ML. Spinal cord tumors in children: long term results of combined surgical and radiation treatment. *J neurosurg* 1994;81; 507-512..

43. Crawford JR, Zaninovic A, Santi M, Rushing EJ, Olsen CH, Keating RF, Vezina G, Kadom N, Packer RJ. Primary spinal cord tumors of childhood: effects of clinical presentation, radiographic features, and pathology on survival.

J Neurooncol. 2009 Nov;95(2):259-69. Epub 2009 Jun 12.

44. Hamburger C, Büttner A, Weis S. Ganglioglioma of the spinal cord: report of two rare cases and review of the literature. *Neurosurgery*. 1997 Dec;41(6):1410-5; discussion 1415-6.

45. Houten JK, Weiner HL. Pediatric Intramedullary spinal cord tumors: special considerations. *J. Neurooncol*. 2000; 47:225-230

46. Jallo GI, Zagzag D, Epstein F. Intramedullary subependymoma of the spinal cord. *Neurosurgery*. 1996 Feb;38(2):251-7.

47. Auguste KI, Gupta N. Pediatric intramedullary spinal cord tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2006 Jan;17(1):51-61.

48. Lee M, Rezai A, Freed D, Epstein FJ. Intramedullary spinal cord tumors in neurofibromatosis. *Neurosurgery*. 1996; 38:32-37

49. Levivier M, Brotchi J, Balériaux D, Pirotte B, Flament-Durand J. Sarcoidosis presenting as an isolated intramedullary tumor. *Neurosurgery*. 1991 Aug;29(2):271-6.

50. Brotchi J, Dewitte O, Levivier M, Baleriaux D, Vandesteene A, Raftopoulos C, Flament-Durand J, Noterman J. A survey of 65 tumors within the spinal cord: surgical results and the importance of preoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. 1991; 29:651-656

51. Fine MJ, Kricheff II, Freed D, Epstein FJ. Spinal cord ependymomas: MR imaging features. *Radiology*. 1995; 197:655-658

52. Miller DC. Surgical pathology of intramedullary spinal cord neoplasms. *J*

Neurooncol. 2000; 47:189-194

53. Huang H, Reis R, Yonekawa Y, Lopes JM, Kleihues P, Ohgaki H. Identification in human brain tumors of DNA Sequences specific for SV40 large T Antigen. Brain Pathol. 1999; 9:33-42

54. Salewski H, Bayer TA, Eidhoff U, Preuss U, Weggen S, Scheidtmann KH. Increased oncogenicity of subclones of SV40 large T-induced Neuroectodermal tumor cell lines after loss of large T expression and concomittant mutation in p53. Cancer Res. 1999; 59:1980-1986

55. Egelhoff JC, Bates DJ, Ross JS, Rothner AD, Cohen BH. Spinal MR Findings in neurofibromatpsis type 1 and 2. AJNR Am J. Neuroraiol. 1992; 13:1071-1077

56. Birch BD, Johnson JP, Parsa A, Desai RD, Yoon JT, Lycette CA, Li YM, Bruce JN. Frequent type 2 neurofibromatosis gene transcript mutations in sporadic intramedullary spinal cord ependymomas. Neurosurgery. 1996; 39:135-140

57. Rossitch E Jr, Zeidman SM, Burger PC, Curnes JT, Harsh C, Anscher M, Oakes WJ. Clinical and pathological analysis of spinal cord astrocytomas in children. Neurosurgery. 1990; 27:193-196

58. Baleriaux DL. Spinal cord tumors. Eur Radiol. 1999; 9:1252-1258

59. Allen JC, Aviner S, Yates AJ, Boyett JM, cherlow JM, Turski PA, Epstein F, Finlay JL. Treatment of high-grade spinal cord astrocytoma of childhood with "8-in-1" chemotherapy and radiotherapy:a pilot study of CCG-945.Children's Cancer Group. J Neurosurg. 1998; 88:215-220

60. Frappaz D, Ricci AC, Kohler R, bret P, mottolese C. Diffuse brain stem

tumor in an adolescent with multiple enchondromatosis (Ollier's disease). *Childs nerv Syst.* 1999; 15:222-225

61. Mellon CD, Carter JE, Owen DB. Ollier's disease and maffucci's syndrome: distinct entities or a continuum. Case report: enchondromatosis complicated by an intracranial glioma. *J Neurol.* 1988; 235:376-378

62. Van Nielen KM, de Jong BM. A case of ollier's disease associated with two intracerebral low-grade gliomas. *Clin neurol neurosurg.* 1999; 101:106-110

63. Kleihues P, Cavenee WK (ed) *Pathology and genetics of tumours of the nervous system.* IARC Press, Lyon. 2000

64. Von Haken MS, White EC, Daneshvar-Shyesther L, Sis S, Choi E, Kalra R, Cogen PH. Molecular genetic analysis of chromosome arm 17p and chromosome arm 22q DNA sequences in sporadic pediatric ependymomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 1996; 17:37-44

65. Ebert C, von Haken M, Meyer-Puttlitz B, Wiestler OD, Reifenberger G, Pietsch T, von Deimling A. Molecular genetic analysis of ependymal tumors. NF2 mutations and chromosome 22q loss occur preferentially in intramedullary spinal ependymomas. *Am J Pathol.* 1999; 155:627-632

66. Kramer DL, Parmiter AH, Rorke LB, Sutton LN, Biegel JA. Molecular cytogenetic studies of pediatric ependymomas. *J Neurooncol.* 1998; 37:25-33

67. Von Deimling A, Louis DN, menon AG, von Ammon k, Petersen I, Ellison D, Wiestler OD, Seizinger BR. Deletions on the long arm of chromosome 17 in pilocytic astrocytomas. *Acta Neuropathol (Berl).* 1993; 86:81-85

68. Ransom DT, Ritland SR, Kimmel DW, Moertel CA, Dahl RJ, Scheithauer BW, Kelly PJ, Jenkins RB. Cytogenetic and loss of heterozygosity studies in

ependymomas, pilocytic astrocytomas, and oligodendrogliomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 1992; 5:348-356

69. Jallo GI, Freed D, Epstein FJ. Spinal cord gangliogliomas: a review of 56 patients. *Journal of Neuro-Oncology* 2004;68:71-77

70. Epstein FJ, Farmer JP. Pediatric spinal cord tumor surgery. *Neurosurg Clin N Am*. 1990 Jul;1(3):569-90.

71. McCormick PC, Torres R, Post KD, Stein BM. Intramedullary ependymoma of the spinal cord. *J Neurosurg*. 1990; 72:523-532

72. Miyazawa N, Hida Ki Iwasaki Y, Koyanagi I, Abe H. MRI at 1,5 T of intramedullary ependymoma and classification of pattern of contrast enhancement. *Neuroradiology*. 2000; 42:828-832

73. Raimondi AJ, Gutierrez FA, di Rocco C. Laminotomy and total reconstruction of the posterior spinal arch for spinal canal surgery in childhood. *J Neurosurgery*. 1976; 45:555-560

74. Brunberg JA, DiPietro MA, Venes JL, Dauser RC, Muraszko KM, Berkey GS, D'Amato CJ, Rubin JM. Intramedullary lesions of the pediatric spinal cord: correlation of findings from MR imaging, intraoperative sonography, surgery, and histologic study. 1991; 181:573-579

75. Raghavendra Bn, Epstein FJ, McCleary L. Intramedullary spinal cord tumors in children: localization by intraoperative sonography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1984; 5:395-397

76. Maiuri F, Iaconetta G, gallicchio B, Stella L. Intraoperative sonography for spinal tumors. Correlations with MR findings and surgery. *J Neurosurg Sci*. 2000; 44:115-122

77. Quinones-Hinojosa A, Lyon R, Gulati M, Gupta N, Yingling C. Spinal cord mapping as an adjunct for resection of intramedullary tumors: Surgical technique with case illustrations. *Neurosurgery*. 2002; 51:1199-1206
78. Kothbauer K, deletes V, Epstein FJ. Intraoperative spinal cord monitoring for intramedullary surgery: an essential adjunct. *Pediatr neurosuurg*. 1997; 26:247-254
79. Epstein F, Epstein N. Surgical treatment of spinal cord astrocytomas of childhood. A series of 19 patients. *J Neurosurg*. 1982; 57:685-689
80. Epstein FJ, Farmer JP, Freed D. Adult intramedullary astrocytomas of the spinal cord. *J Neurosurg*. 1992; 77:355-359
81. Cristante L, Herrmann HD. Surgical management of intramedullary spinal cord tumors: functional outcome and sources of morbidity. *Neurosurgery*. 1994; 35:69-74
82. Garcia DM. Primary spinal cord tumors treated with surgery and postoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:1933-1939
83. Huddart R, Traish D, Ashley S, Moore A, Brada M. Management of spinal astrocytoma with conservative surgery and radiotherapy. *Br J Neurosurg*. 1993;7:473-481
84. Lunardi P, Licastro G, Missori P, Ferrante L, Fortuna A. Management of intramedullary tumors in children. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;120:59-65
85. Minehan KJ, Shaw EG, Scheithauer BW, Davis DL, Onofrio BM: Spinal cord astrocytoma: pathological and treatment considerations. *J Neurosurg* 1995;83: 590–595.

86. Przybylski GJ, Albright AL, Martinez AJ. Spinal cord astrocytomas: long-term results comparing treatments in children. *Childs Nerv Syst.* 1997; 13:375-382
87. Rauhut F, Reinhardt V, Budach V, Wiedemayer H, Nau HE. Intramedullary pilocytic astrocytomas--a clinical and morphological study after combined surgical and photon or neutron therapy. *Neurosurg Rev.* 1989;12(4):309-13
88. Sandler HM, Papadopoulos SM, Thornton AF Jr, Ross DA. Spinal cord astrocytomas: results of therapy. *Neurosurgery.* 1992; 30:490-493
89. Epstein FJ, Farmer JP, Freed D. Adult intramedullary spinal cord ependymomas: the result of surgery in 38 patients. *J Neurosurg.* 1993; 79:204-209
90. Fisher G, Mansuy L. Total removal of intramedullary ependymomas: follow-up study of 16 cases. *Surg Neurol.* 1980;14:243-249
91. Kopelson G, Linggood RM, Kleinman GM, Doucette J, Wang CC: Management of intramedullary spinal cord tumors. *Radiology* 1980;135; 473–479,
92. Bouffet E, Pierre-Kahn A, Marchal JC, Jouvett A et al.: Prognostic factors in pediatric spinal cord astrocytoma. *Cancer* 1998;83; 2391–2399,
93. Lindstadt DE, Wara WM, Leibel SA, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE. Postoperative radiotherapy of primary spinal cord tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989; 16: 1397-1403
94. Schultheiss TE, Higgins EM, El-Mahdi AM. The latent period in clinical radiation myelopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984 Jul;10(7):1109-15.

95. Clayton PE, Shalet SM. The evolution of spinal growth after irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1991;3(4):220-222
96. Lowis SP, Pizer BL, Coakham H, Nelson RJ, Bouffet E. Chemotherapy for spinal cord astrocytoma: can natural history be modified?. *Childs nerv Syst* 1998; 14:317-321
97. Doireau V, grill J, Zerah M, Lellouch-Tubiana A, Couanet D, Chastagner P, Marchal JC, Grignon Y, Chouffai Z, Kalifa C. Chemotherapy for unresectable and recurrent intramedullary glial tumors in children. *Brain Tumours Subcommittee of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP)*. *Br J cancer*. 1999; 81:835-840
98. Avizonis VN, Fuller DB, Thomson JW, Walker MJ, Nilsson DE, Menlove RL. Late effects following central nervous system radiation in a pediatric population. *Neuropediatrics*. 1992; 23:228-234
99. Isaacson SR. radiation therapy and the management of intramedullary spinal cord tumors. *J Neurooncol*. 2000; 47:231-238
100. Nagib MG, O'Fallon MT. Myxopapillary ependymoma of the conus medullaris and filum terminale in the pediatric age group. *Pediatr Neurosurg*. 1997; 26:2-7
101. Prados MD, Edwards MS, rabbit J, Lamborn K, Davis RL; Levin VA. Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosurea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol*. 1997; 32:235-241
102. Hassall TE, Mitchell AE, Ashley DM. Carboplatin chemotherapy for progressive intramedullary spinal cord low-grade gliomas in children: three case studies and a review of the literature. *Neurooncology*. 2001; 3:251-257

103. Merchant TE, Kiehna EN, Thompson SJ, Heideman R, Sanford RA, Kun LE. Pediatric low grade and ependymal spinal cord tumors. *Pediatr neurosurg*. 2000; 32:30-36
104. Lashford LS, Campbell RH, gattamaneni HR, Robinson K, Walker D, bailey C. An intensive multiagent chemotherapy regimen for brain tumors occurring in very young children. *Arch Dis child*. 1996; 74:219-223
105. Packer RJ, Lange B, Ater J, Nicholson HS, Allen J, Walker J et al.: Carboplatin and vincristine for recurrent and newly-diagnosed low grade gliomas of childhood. *J Clin Oncol* 1993;11; 850–856,
106. Foreman NK, Hay TC, Handler M: Chemotherapy for spinal cord astrocytoma. *Med Pediatr Oncol* 1998;30; 311–312,
107. Fort DW, Packer RJ, Kirkpatrick GB, Kuttlesch JF, Ater JL. Carboplatin and vincristine for pediatric primary spinal cord astrocytomas. *Child's Nerv. Syst*. 1998;14:484
108. Weiss E, Klingbiel T, Kortmann R-D, Hess CF, Bamber M. Intraspinal high-grade astrocytoma in a child-rationale for chemotherapy and more intensive radiotherapy? *Child's Nerv. Syst*. 1997; 13:108-112
109. Mora J, Cruz O, Gala S, Navarro R. Successful treatment of childhood intramedullary spinal cord astrocytomas with irinotecan and cisplatin. *Neuro-Oncology* 2007;9:39-46
110. Chamoun RB, Alaraj AM, Kutoubi AO, Abboud MR, haddad GF. Role of temozolomide in spinal cord low grade astrocytomas: results in two pediatric patients. *Acte neurochir (Wien)* 2006;148:175-180
111. Finlay JL, Goldman S, Wong MC, Cairo M et I. Pilot study of high dose

thiotepa and etoposide with autologous bone marrow rescue in children and young adults with recurrent CNS tumors. *J Clin Oncol* 1996;14:2495-2503

112. Tan TC, Hancock CH, Mondora A, Hoffman N. Phase I study of aziridinylbenzoquinone (AZQ) in children with cancer. *Cancer Res* 1984;44:831-835

113. Madden JR, Fenton LZ, Weil M, Winston KR, partington M, Foreman NK. Brief report; Experience with tamoxifen/Etoposide in the treatment of a child with myxopapillary ependymoma. *Medical and pediatric Oncology*. 2001;37:67-69

114. Evans AE, Anderson JR, Lefkowitz-Boudreaux IB, Finlay JL. Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: cranio-spinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and prednisone: a Childrens Cancer Group study. *Med Pediatr Oncol*. 1996 Jul;27(1):8-14.

115. Cohen AR, Wisoff JH, Allen JC, Epstein F. Malignant astrocytomas of the spinal cord. 1989; 70:50-54

116. Merchant TE, Nguyen D, Thompson SJ, Reardon DA, Kun LE, Sanford RA. High-grade pediatric spinal cord tumors. *Pediatr Neurosurg*. 1999 Jan;30(1):1-5.

117. Lonjon M, Goh KYC, Epstein FJ. Intramedullary spinal cord ependymomas in children:Treatment, results and follow-up. *Pediatr neurosurg* 1998;29:178-183

118. Townsend N, Handler M, Fleitz J, Foreman N. Intramedullary spinal cord astrocytomas in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Nov;43(6):629-32.

119. Minehan KJ, Brown PD, Scheithauer BW, Krauss WE, Wright MP. Prognosis and treatment of spinal cord astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 1;73(3):727-33. Epub 2008 Aug 5.
120. Hoshimaru M, Koyama T, Hashimoto N, Kikuchi H. Results of microsurgical treatment of intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases. *Neurosurgery*. 1999; 44:264-269
121. Cooper PR. Outcome after operative treatment of intramedullary spinal cord tumors in adults: intermediate and long-term results in 51 patients. *Neurosurgery*. 1989; 25:855-859
122. Guidetti B, mercuri S, Vagnozzi R. Long-term results of the surgical treatment of 129 intramedullary spinal gliomas. *J Neurosurg*. 1981; 54:323-330
123. McLaughlin MP, marcus RB Jr, Buatti JM, McCollough WM, Mickle JP, Kedar A, Million RR. Ependymoma: result, prognostic factors and treatment recommendations. *Int Radiat Oncol Bil Phys*. 1998; 40:845-850
124. Wen BC, Hussey DH, Hitchon PW, Schelper RL, Vigliotti AP, Doornbos JF, vanGilder JC. The role of radiation therapy in the management of ependymomas of the spinal cord. *IntbJ Radiat Oncol Biol Phys*. 1991; 20:781-786
125. Tobias ME, McGirt MJ, Chaichana KL, Goldstein IM, Kothbauer KF, Epstein F, Jallo GI. Surgical management of long intramedullary spinal cord tumors. *Childs Nerv Syst* 2008;24:219-223
126. McGirt MJ, Chaichana KL, Atiba a, Attenello F, Woodworth GF, Jallo GI. Neurological outcome after resection of intramedullary spinal cord tumors in children. *Childs Nerv Syst* 2007;24:93-97

127. Bagley CA, Kothbauer KF, Wilson S, Bokland MJ, Epstein FJ, Jallo GI. Resection of myxopapillary ependymomas in children. *J neurosurg* (4 Suppl Pediatrics) 2007;106:261-267

128. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009;45:228–247

129. Jallo GI, Freed D, Epstein F. Intramedullary spinal cord tumors in children. *Childs Nerv Syst*. 2003;19:641-649

130. Scheinermann K, Bartels U, Huang A, Hawkins C, Kulkarni AV, Bouffet E, Tabori U. Survival and functional outcome of childhood spinal cord low-grade gliomas. *J Neurosurg Pediatrics*. 2009;4:254-261

131. Innocenzi G, Salvati M, Cervoni L, Delfini R, Cantore G: Prognostic factors in intramedullary astrocytomas. *Clin Neurol Neurosurg* 99: 1–5, 1997

132. Yasuoka S, Peterson HA, MacCarthy CS. Incidence of spinal column deformity after multilevel laminectomy in children and adults. *J Neurosurg*. 1982;57:441–445

133. Abbott R. tumors of the medulla. *Neurosurg Clin North Am*. 1993; 4:519-527

134. Marcus RB Jr, Million RR. The incidence of myelitis after irradiation of the cervical spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(1):3-8

135. Whitaker SJ, Bessell EM, Ashley SE, Bloom HJ, Bell BA, Brada M. Postoperative radiotherapy in the management of spinal cord ependymoma *J Neurosurg*. 1991 May;74(5):720-8.

136. Kopelson G, Linggood RM. Intramedullary spinal cord astrocytoma versus glioblastoma: the prognostic importance of histologic grade. *Cancer*. 1982 Aug 15;50(4):732-5.