

SIK KARŞILAŞILAN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ: DÜŞÜK DERECELİ ASTROSİTOM, MEDULLOBLASTOMA, EPENDİMOMA ve TEDAVİ STANDARTLARI

Su Gülsün BERRAK*

Tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmakta olan [1,2] santral sinir sistemi tümörleri (SSS) ülkemizde ve diğer gelişmekte olan ülkelerde üçüncü en sık görülen tümör grubudur. SSS tümörleri histolojik tiplerine göre, insidans, ortaya çıkış yaşı, yerleşim yeri, uygulanacak tedavi ve prognoz açısından farklılıklar göstermektedirler (Tablo 1). Onbeş yaş altında en sık görülen histolojik tanı astrositom iken bunu sırasıyla medulloblastoma, diğer gliomlar, ependimoma ve diğer tümörler takip etmektedirler [3,4].

ASTROSİTOMLAR:

Astrositomların kendi içindeki dağılımında özellikle düşük dereceli tümörler daha sık görülmektedir [5,6].

Düşük dereceli astrositomlar:

Düşük dereceli astrositomlar tüm primer SSS tümörlerinin %30-40'ini oluştururlar [6]. Her yaşta ortaya çıkabilmeleri beraber tanı ortalama olarak 6-11 yaşta konulur. Kalıtsal bazı hastalıklar ile yakın bağlantıları vardır. Tümör baskılayıcı bir gen olan nörofibromindeki mutasyonlar ile karakterize bir hastalık olan Nörofibromatozis tip 1 (NF1) vakalarının %5-15'de düşük dereceli astrositomlar görülürken, düşük dereceli astrositomu olan hastaların yaklaşık %50'de NF1 saptanmaktadır [7]. Bir başka tümör baskılayıcı gen olan p53'deki mutasyonlar ile giden Li-Fraumeni sendromunda ise en az 2 jenerasyonda kanser sıklığında artış, ve/veya aynı kişide art arda değişik kanser tipleri görülebilmektedir. Dolayısıyla düşük dereceli astrositom varlığında bu kansere yatkınlık sendromları da araştırılmalıdır.

Düşük Dereceli Astrositomlarda Genel Klinik Bulgular:

Tümörün büyüme potansiyeli düşük olduğu için genellikle semptomlar uzun sürelidir. Ancak kısa süreli semptomlar da görülebilir. Tümörün yerleşim yeri ile bağlantılı olarak fokal nörolojik bulgular, artmış kafa içi basıncına ait bulgular da görülebilir [8].

Düşük Dereceli Astrositomlarda Tanı Yöntemleri:

Görüntüleme yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen ekzisyon veya biyopsi ile histolojik tanı sıklıkla gerekmektedir.

Düşük Dereceli Astrositomlarda Tedavi Prensipleri:

Tümörün düşük büyüme potansiyeli nedeniyle, tedavisiz hastalarda bile uzun (10-15 yıl) dönem sağ kalım müm-

kündür [9]. Bu nedenle hastaların tedavi seçimlerinde uzun dönemdeki yan etkiler göz önüne alınmalıdır.

Primer cerrahi ekzisyon eğer güvenli bir şekilde gerçekleştirilebiliyor ise, tanıda ve nüks durumlarında uygulanacak ilk tedavi seçeneğidir. Tam rezeksiyon supratentoryal tümörlerde hastaların %90'ında [10], posterior fossa yerleşimli tümörlerde ise hastaların 2/3'ünde [11] mümkün olabilmektedir. Tam rezeksiyonu takiben hastaların uzun dönem sağ kalım oranları yaklaşık olarak %90 civarında beklenmektedir [9,12].

Radyoterapi yıllardır semptomatik ve/veya progresif düşük dereceli astrositomlarda standart tedavi olarak kabul edilmiştir ancak en uygun tedavi seçeneği olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. Zira cerrahi olarak çıkartılamayan progresif düşük dereceli gliomalarda radyoterapinin yaşam süresini uzattığına dair yeterli bilgi mevcut değildir [13-17]. Ek olarak uzun dönemdeki toksisitesi kabul edilebilir sınırların üzerindedir. Bu nedenle radyoterapi için mümkün olduğunca geç döneme kaydırılması gereken ve diğer tedavi seçeneklerinin söz konusu olmadığı durumlarda başvurulacak bir tedavi yöntemidir diyebiliriz.

Kemoterapi ilk olarak özellikle 5 yaş altı olguların radyoterapiden korunması amacı ile uygulanmıştır ve etkin olduğu görülmüştür. Günümüzde çocukluk çağına kemoterapi, rezeke edilemeyen progresif veya semptomatik düşük dereceli gliomalarda ilk tedavi seçeneğidir. Hastalarda çoğu zaman uzun dönemde tümör progresyonunu durdurduğu, bazen de tümör boyutlarında küçülme oluşturabildiği gösterilmiştir. Bu amaçla kullanılacak çeşitli kemoterapötik ajanlar mevcuttur. Ancak tedavi seçeneklerinde göz önüne alınması gereken en önemli nokta ilacın uzun dönemdeki toksisite ve karsinojenik/mutajenik risk varlığıdır. Bu amaçla denenmiş ve etkinliği gösterilmiş bazı ilaç kombinasyonları mevcuttur: Vinkristin + Aktinomisin-D, Vinkristin + Sisplatin, Vinkristin + Karboplatin, 6-Tioguanin + Prokarbazin + Lomustin + Vinkristin, Temozolamid. Bu ilaç kombinasyonlarının hiç birinin bir diğerine, alınan cevap oranları, olaysız sağ kalım veya sağ kalım yönünden üstünlüğü gösterilememiştir [18-24]. Ancak uzun dönem yan etkileri açısından bakıldığında en masum görünen kombinasyonun bölümümüzde de uygulanmakta olan Vinkristin + Karboplatin olduğu görülmektedir.

Görme Yolları Tümörlerinde Tedavi Prensipleri:

Görme yolları tümörlerinde tedavi prensipleri diğer düşük

* Marmara Üniversitesi, Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı, Altunizade - İstanbul

Tablo 1: Santral Sinir Sistemi Tümörleri Modifiye WHO Sınıflaması

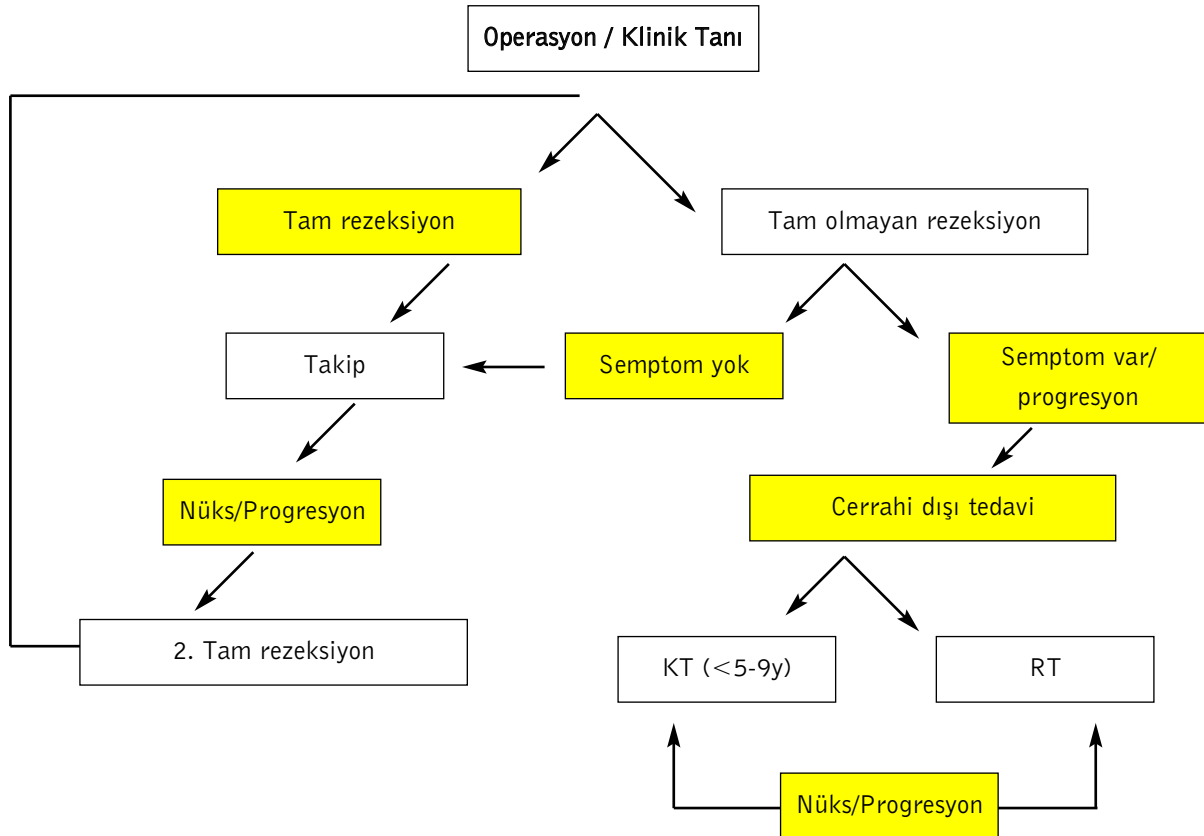
Nöroepitelyal doku tümörleri	WHO 'grade'
A. Glial tümörler	
1. Astroitik tümörler	
a. Astrositom	I
Pilositik	II
Nonpilositik (fibriller, protoplazmik, gemiostatik, gigantoselüler)	III
b. Anaplastik astrositom	III
2. Oligodendrogliyal tümörler	
a. Oligodendrogliom	II
b. Anaplastik oligodendrogliom	III
3. Ependimal tümörler	
a. Ependimom	II
b. Miksopapiller ependimom	I
c. Subependimom	I
d. Anaplastik Ependimom	III
4. Koroid pleksus tümörleri	
a. Koroid pleksus papillomu	I
b. Koroid pleksus adenomu	
c. Koroid pleksus karsinomu	III
5. Mikst gliomlar	
a. Oligoastroitom	II
1. Anaplastik oligoastroitom	III
b. Ependimoastroitom	II
1. Anaplastik ependimoastroitom	III
c. Oligoastroependimom	II
1. Anaplastik oligoastroependimom	III
d. Gliofibrom	
6. Glioblastomatöz tümörler	
a. Glioblastome multiforme	IV
b. Giant-cell glioblastom	IV
c. Gliosarkom	IV
7. Gliomatozis serebri	III-IV
B. Mikst glial-nöronal tümörler	
1. Gangliogliom	I-II
a. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET)	I
2. Süperfişiyal serebral astrositom-desmoplastik infantil gangliogliom	I
3. Pleomorfik ksantoastroitom	II
4. Subependimal dev hücreli tümör (tüberoskleroz)	I
5. Anaplastik gangliogliom	III
a. Anaplastik süperfişiyal serebral astrositom-desmoplastik infantil gangliogliom (DIG)	III
b. Anaplastik pleomorfik ksantoastroitom	III
C. Nöral tümörler	
1. Gangliositom	
a. Anaplastik gangliositom	
2. Nörositom	
a. Anaplastik nörositom	
D. Embryonal tümörler	
1. Primitif nöroektodermal tümör (PNET)	
a. PNET, spesifiye edilmemiş	
b. PNET, glial diferansiyasyonu olan	
c. PNET, ependimal diferansiyasyonu olan	
d. PNET, nöronal diferansiyasyonu olan	
e. PNET, retinal diferansiyasyonu olan	
f. PNET, mezenşimal diferansiyasyonu olan	
g. PNET, melanositik diferansiyasyonu olan	
h. PNET, multiple diferansiyasyonu olan	
2. Medulloepitelyom	
a. Medulloepitelyom, glial ependimal nöronal retinal mezenşimal melanositik ve multipl diferansiyasyonu olan	
3. Atipik teratoid-rabdoid tümör	
E. Pineal hücreli tümörler	
1. Pineositom	

dereceli astrositomlarla benzerdir. Cerrahi tedavi ekzofitik kiazmatik hipotalamik tümörler dışında mümkün değildir. Geç yan etkilerinden dolayı radyoterapi özellikle küçük yaşta hastalarda kullanılmamaktadır. Kullanılan çeşitli kemoterapi seçeneklerinin de başarıları (stabil hastalık+parsiyel cevap) benzer olarak saptanmıştır: Vinkristin + Aktinomisin-D (%62.5) [25]; Vinkristin + Karboplatin (%92) [26]; 6-Tioguanin + Prokarbazin+ Lomustin + Vinkristin (%78-95) [27,28]. Kliniğimizde de sıklıkla uygulanmakta olan Vinkristin + Karboplatin tedavisine optik yolak tümörlerindeki cevap oranının (stabil hastalık+parsiyel cevap) %86 olarak bulunmuştur. Düşük dereceli astrositomlarda genel tedavi prensiplerini özetlersek (Şekil 1), tümör tam olarak rezeksiyon edildi ise veya hastanın semptomu yok ise hasta klinik ve radyolojik olarak takip edilmelidir. Tümör tam rezeksiyon edilemedi ve hastanın semptomu da var ise cerrahi dışı bir tedavi uygulanmalıdır. Tedavi sırası öncelikle kemoterapi sonrasında radyoterapi şeklinde olmalıdır.

Tablo2: Medulloblastoma Chang Evreleme Sistemi

T1:	Tm < 3cm; orta hatta/serebellar hemisferlerde sınırlı.
T2:	Tm ≥ 3cm; komşu bir yapıya yayılımı var veya kısmen 4. ventrikülü doldurmakta.
T3A:	Tm komşu iki yapıyı da kapsamakta veya 4. ventrikülü tamamen doldurmakta ve akuadakt, Foramen Magendie/Luschka'ya uzanmakta.
T3B:	Tm 4. ventrikül tabanından veya beyin sapından köken alıyor ve 4. ventrikülü doldurmakta.
T4:	Tm akuadakt'tan 3. Ventrikül/mezensefalona veya üst servikal omuriliğe yayılmakta.
M0:	Metastaz yok.
M1:	B0St mikroskopik tümör hücreleri.
M2:	Beyinde subaraknoid aralıkta gros nodüler yayılım.
M3:	Spinal subaraknoid aralıkta gros nodüler yayılım.
M4:	SSS dışına metastaz .

Şekil 1. Düşük Dereceli Astrositomlarda Tedavi Prensipleri



MEDULLOBLASTOMA:

Primitif nöroektodermal tümör (PNET) santral sinir sisteminin malign invazif bir embriyonik tümörüdür. Serebellum veya 4. ventrikül yerleşimli PNET'ler medulloblastoma olarak adlandırılır. Medulloblastoma daha çok 15 yaş altında (pik 5-8 yaş) sık karşılaşılan bir beyin tümörüdür

[2]. Sıklıkla lokal olarak ya da beyin omurilik sıvısı aracılığı ile metastaz görülürken, hematogen yolla kemik, kemik iliği gibi uzak metastazlara tanıda nadir rastlanılır.

Genel Klinik Bulgular:

Kafa içindeki basınç artışına bağlı oluşan baş ağrısı, sabah projektıl kusma ve letarji sıklıkla ilk semptomları oluşturur.

Tablo 3: Standart Risk Medulloblastomada Tedavi Uygulamaları ve Sonuçları

Protokol	Tedavi Şekli	Olaysız Sağ Kalım %	Referans
SIOP III	RT vs pre-RT VCR, Karbo, VP-16, CYC	60 vs 74	34
HIT 91	CDDP, VP-16, IFX, MTX, ARA-C pre-RTvs VCR, CDDP, CCNU, post-RT	65 vs 78	35
CCG9892	VCR, CDDP, CCNU, Post-RT	79	36
SJMB'96	VCR, CDDP, yüksek doz CYC, post-RT	94 (2yıl)	39

CDDP, sispilin; VP-16, etoposid; IFX, ifosfamid; MTX, metotreksat; ARA-C, sitarabin; VCR, vinkristin; CCNU, lomustin; Karbo, karboplatin; CYC, siklofosfamid; RT, radyoterapi

Tablo 4: Yüksek Riskli Medulloblastomada Tedavi Uygulamaları ve Sonuçları

Protokol	Tedavi Şekli	Olaysız Sağ Kalım %	Referans
CCG 921	8'li ilaç (VCR, BCNU, CDDP, Prok, 5-HU, Ara-C, Pred, CYC) pre-RT vs VCR, CCNU, CDDP, post-RT	43 vs 63	29
SJMB96	Topotecan pencere preRT, VCR, CDDP, Yüksek doz CYC ve otolog-KİT	70	40
SFOP	8'li ilaç (VCR, BCNU, CDDP, Prok, 5-HU, Ara-C, Pred, Cyc) + Karbo, VP-16 pre and post-RT	49.8	41

CDDP, sispilin; VP-16, etoposid; ARA-C, sitarabin; VCR, vinkristin; BCNU, karmustin; Karbo, karboplatin; CYC, siklofosfamid; Prok, prokarbazin; 5-HU, 5-hidroksiüre; Pred, metilprednizolon; RT, radyoterapi; KİT, kemik iliği nakli

Daha sonrasında ise ataksik yürüyüş, altıncı kranyal sinir felci ve diğer kranyal sinir defisitleri, duruş bozukluğu karşımıza çıkabilir [8].

Tanı Yöntemleri:

Tanı cerrahi rezeksiyon materyalinin histolojik değerlendirilmesi ile konulur.

Medulloblastomada Evreleme:

Medulloblastoma için uygun tedavi seçeneğini belirlemede evreleme yapılması çok önem taşımaktadır. Medulloblastoma evreleme sistemleri arasında en yaygın olarak kullanılanı ise Chang evreleme sistemidir (Tablo 2). Bu amaçla yapılması gereken, operasyon sonrasındaki ilk 24–36 saat içinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile operasyon öncesi MRG'deki görüntülerin karşılaştırılması ile kalan rezidü tümörün belirlenmesidir. Ek olarak eğer operasyon öncesi yapılmadı ise, operasyondan 21 gün sonra spinal MRG çekilmesi ve lomber ponksiyon ile BOS sitolojisinin sitosantrifüj ile çalışılması evrelemenin diğer önemli basamaklarıdır. Yapılan tetkiklerin sonucuna göre hastalar standart risk veya yüksek risk olarak ikiye ayrılırlar. Üç yaşından büyük bir hastada MRG ile 1.5cm²'den az rezidüel hastalık saptanması standart risk iken, hastanın 3 yaş ve altında olması veya rezidüel tümörünün 1.5cm²'den fazla olması ve/veya metastazların varlığı yüksek risk ola-

rak tanımlanır. Standart risk hastalarda olaysız sağ kalım oranları %60–94, yüksek riskli hastalar içinse %30–67 olarak saptanmıştır [29-37].

Standart Risk Medulloblastomada Tedavi Prensipleri:

Standart risk hastalarda tedavideki ilk ve en önemli basamak tümörün maksimum rezeksiyonudur. Başka bir deyişle cerrahi ile amaç 1.5cm²'den az rezidüel tümör bırakmaktır. Cerrahi sonrasında ise lokal olarak tümörün tekrarlama önlem amacını ile kraniospinal (36 Gy) ve posterior fossaya boost ile (toplam 55-56 Gy) radyoterapi uygulanır. Operasyon ve radyoterapiye ek olarak kemoterapi uygulanır. Sıklıkla uygulanan kemoterapötik ilaçlar etkinliği Packer ve arkadaşları [38] tarafından kanıtlanmış olan vinkristin, lomustin ve sispilin kombinasyonudur. Ancak standart risk medulloblastoma'da bu tedavinin yanı sıra değişik seçenekler de mevcuttur (Tablo 3). Alman grubu tarafından radyoterapi öncesi kemoterapi ile radyoterapi sonrası kemoterapi seçenekleri HIT91 protokolü ile karşılaştırıldığında radyoterapiyi operasyondan hemen sonra vermenin olaysız sağ kalım oranını yükselttiği saptanmıştır [35]. Avrupa'da yapılan bir başka çalışmada sadece radyoterapi ile radyoterapi öncesinde kemoterapi uygulaması karşılaştırılmış ve sonuç olarak radyoterapi ile beraber kemoterapi uygulamasının daha başarılı olduğu gösterilmiştir [34]. Amerika'da yapılan iki çalışmada da

Tablo 5: Erken Çocukluk Döneminde Medulloblastoma Tedavi Uygulamaları ve Sonuçları

Protokol	Tedavi Şekli	Olıysız Sağ Kalım %	Referans
POG 8633	VCR,CYC/CDDP,VP16, 2yaş sonu RT vs	%31.5 vs %28	45,46
POG 9233	doz-yoğun	(MO/GTR %69)	
CCG	8in1 (VCR, CYC, CDDP, BCNU, prok, 5-HU,Ara-C, Pred) çoğu RT almadı	%22	44
SJ (<4y)	CYC, CDDP/Karbo, VP16; Nükste RT	%21	47
GPOH	VCR, CYC, Carbo, VP16, MTX, intra-ventrik MTX; nükste RT	%58 (Lökoensalop)	42
SFOP (<5y)	Carbo, Prok/VP16, CDDP/CYC, VCR; Nükste Busulf,Tiot ve otolog KİT sonra RT	MO/GTR %29 (S 73%) MO/<GTR %6	43

CDDP, sisplatin; VP-16, etoposid; ARA-C, sitarabin; VCR, vinkristin; BCNU, karmustin; Karbo, karboplatin; CYC, siklofosfamid; Prok, prokarbazin; 5-HU, 5-hidroksiüre; Pred, metilprednizolon; MTX, metotreksat; Busulf, busulfan; Tiot, tiotepa; RT, radyoterapi; KİT, kemik iliği nakli

azaltılmış doz kranyospinal (23.4 Gy) ve 55.8 Gy lokal radyoterapiyi takiben uygulanan kemoterapi ile olaysız sağ kalım oranlarının %80 civarında olduğu gösterilmiştir [36,39]. Bu çalışmaların sonucunda net olarak radyoterapi ve kemoterapinin beraber uygulanması gerektiği anlaşılmıştır. Ancak optimal radyoterapi dozu konusunda araştırmalar devam etmektedir.

Yüksek Risk Medulloblastomada Tedavi Prensipleri:

Yüksek risk hastalarda tedavi aynı prensip ile yapılır yani; ilk ve en önemli basamak tümörün tama yakın çıkartılmasıdır. Sonrasında ise lokal olarak tümörün tekrarlamasını önlemek amacı ile kraniyospinal (36-40 Gy) ve posterior fossaya boost ile (toplam 55-56 Gy) radyoterapi uygulanır. Ve sonrasında operasyon ve radyoterapiye ek olarak kemoterapi uygulanır. Yüksek risk hastalarda, standart riskli hastalardan farklı olarak kemoterapi her zaman tedavi protokolünde mevcuttur ancak kemoterapi ilaçlarının seçimi, dozu ve zamanlaması konuları halen daha araştırılmaktadır (Tablo 4) [29,40,41]. Miyeloablatif ve hiperfraksiyone veya akselere radyoterapi tedavi seçenekleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Erken Çocukluk Döneminde Medulloblastoma Tedavi Prensipleri:

Nörotoksisite, kognitif fonksiyonlarda ve büyümede bozulma riskleri nedeni ile 5 yaş altında tanı alan medulloblastomalarda kraniyospinal radyoterapisiz tedavi seçenekleri araştırılmaktadır (Tablo 5) [42-47]. Küçük yaşta çocuklarda genel olarak benzer kemoterapötik ajanlar yani vinkristin, siklofosfamid, platin grubu ajanlar ve etoposid kullanılmıştır ve radyoterapi mümkün olduğunca geciktirilmeye çalışılmıştır. 1980'li yıllarda uygulanan POG çalışmalarında radyoterapinin ilk tedavi şemasından tamamen çıkarılmamış olması nedeniyle bu çalışmadaki sağ kalan hastaların tümünün 5 yılın sonunda IQ düzeylerinin 60 ve altında olduğu ve yardımsız kendi işlerini yapamaz bireyler

oldukları gözlenmiştir [45,46]. Radyoterapinin geç yan etkilerinden korunmak adına radyoterapi verilmeden yapılan çalışmalarda ise 5 yıllık olaysız sağ kalım oranları 20-30% düzeylerinde seyretmiştir [44,47]. Bugüne dek yayınlanmış çalışmaların içinde en yüksek olaysız sağ kalım oranı %58 ile Rutkowski ve arkadaşlarının çalışmasındadır [42]. Ancak bu çalışmada intraventrikuler metotreksat yüzünden hastaların çoğunda lökoensefalopati olduğu görülmüştür. İlginç olarak lökoensefalopatisi olan hastaların hiç birinde nörokognitif fonksiyonlarda bozulma görülmemiştir. Fransız grubu 2005 yılında yayınlanan çalışmalarında medulloblastomada primer radyoterapi yerine progresyon veya relaps ile karşılaştıklarında ikincil operasyonu takiben yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli ardından radyoterapi uygulamışlardır. Hastalardaki yüksek yaşam süresi de bu ikincil tedavi opsiyonunun başarılı olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada radyoterapi almayanlarda IQ'nun 91 seviyelerinde olduğu ancak radyoterapi alan grupta 72 seviyesine düştüğü görülmüştür [43].

Relaps Medulloblastomada Tedavi Prensipleri:

Kombine radyoterapi ve kemoterapi uygulandıktan sonra nüks eden olguların iyileşme şansı çok düşüktür. Yüksek doz kemoterapinin relaps medulloblastoma tedavisinde rolü olabilir. Ancak relaps sonrası yüksek doz kemoterapi ile iyileşme şansı olanlar izole olarak lokal nüks etmiş, rölafif olarak daha az kemoterapi almış ve yüksek doz kemoterapi alacakları sırada tümörleri total rezeke edilebilmiş hastalar şeklinde sayılabilir.

EPENDİMOMA:

Ependimal hücre kaynaklı olan ependimoma çocukluk çağının 3. en sık görülen beyin tümörüdür [48]. Olguların %70-80'i 8yaş altındadır. Dünya Sağlık Örgütüne göre ependimomalar 3 histolojik alt gruba ayrılır: Subependimoma and mikso-papiller ependimoma (Grade I), düşük

dereceli ependimoma (Grade II), and anaplastik ependimoma (Grade III) [49].

Ependimoma olgularının 2/3'ü posterior fossa yerleşimlidir ve %7-15 olduğu tanıda dissemine hastalık mevcuttur [50,51]. Çocukluk çağında ependimomada sıklıkla rekürrens lokal olurken, vakaların %20'de izole uzak nüks de görülebilir. Nüks varlığını etkileyen en önemli prognostik faktör yapılan cerrahi rezeksiyonun miktarıdır. Rezeksiyon miktarı ile karşılaştırıldığında, prognoza etkili diğer faktörler olan yaş ve anaplazi varlığının yaşam süresi üzerine etkisi çok kısmi kalmaktadır.

Ependimomada Genel Klinik Bulgular:

Kafa içindeki basınç artışına bağlı oluşan baş ağrısı, sabah projektal kusma, letarji görülebildiği gibi ataksi, kranyal sinir tutulumu, duruş bozukluğu ile de hastalar karşımıza çıkabilir [8].

Ependimomada Tanı Yöntemleri:

Tanı cerrahi rezeksiyon materyalinin histolojik değerlendirilmesi ile konulur.

Ependimomada Evreleme:

Operasyon sonrasındaki ilk 24–36 saat içinde yapılan MRG ile operasyon öncesi MRG'deki görüntülerin karşılaştırılması ile kalan rezidü tümörün belirlenmesi önemlidir. Ek olarak eğer operasyon öncesi yapılmadı ise, operasyondan 21 gün sonra spinal MRG çekilmesi ve lomber ponksiyon ile BOS sitolojisinin çalışılması evrelemenin diğer önemli basamaklarıdır.

Ependimoma Tedavi Prensipleri:

Ependimomada en optimal tedavi şekli cerrahidir. Beş yıllık sağ kalım oranları gros total rezeksiyon sonrası %60-89 arasında iken, tam rezeke edilemeyen tümörlerde bu oran %21-46'ya düşmektedir [52-59]. Ancak cerrahin raporladığı rezeksiyon miktarının değil, görüntüleme ile saptanan rezeksiyon miktarının prognostik öneminin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle operasyonu takiben 24 saat içinde yapılan MRG ile rezeksiyon derecesinin gösterilmesi önemlidir. Amerika'da yapılan çocuk kanser grubu (CCG) çalışması ile yeni cerrahi teknik ve teknolojilere rağmen vakaların %53'ünde post-op rezidüel tümör kaldığı gösterilmiştir [51]. Aynı çalışmada tam rezeksiyon sağlanamayan olgularda rezidüel tümörün 1.5cm²'den az olması durumunda yaşam süresinin tam rezeksiyonlu olgulara benzer oranlarda seyrettiği saptanmıştır [51]. Bazı yayınlarda ise ilk rezeksiyonu takiben kalan lokal rezidüel tümörün güvenli bir şekilde cerrahi olarak çıkartılması durumunda yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir [55,60-62]. Ancak ikinci cerrahinin rolü halen daha net değildir. Bu nedenle Amerika'da çocuk onkoloji grubu (COG) bir çalışma ile lokal rezidüel hastalığı olan vakalarda adjuvan kemoterapiyi takiben ikincil cerrahinin rolünü araştırmaktadır (COG ACNS0121).

Ependimomanın devam tedavisinde radyoterapinin rolü

çok önemlidir. Bu nedenle 1960-1970 tarihleri arasında lokal alan ışınlaması yapılırken, yaşam süresini arttırmak amacı ile 1975 tarihinde tüm beyin ışınlaması uygulamaları başlamıştır. Ancak 1980'lerin sonunda lokal alan ışınlaması ile tüm beyin ışınlaması sonrasında meydana gelen lokal nüks oranları benzer bulununca toksisiteden kaçınmak amacıyla tekrar lokal alan ışınlamasına geri dönmüştür. Sonuç olarak 45 Gy (1.5-1.8Gy / fraksiyon) lokal RT ependimomada standart tedavi seçeneği haline gelmiştir [58,59,63-65]. Daha sonra yapılan çalışmalar ile hiperfraksiyone radyoterapinin de lokal ışınlamaya bir üstünlüğünün olmadığı gösterilmiştir [60,66]. Şu anda araştırılmakta olan konformal ve stereotaktik ışınlama teknikleri ile elde edilen ilk sonuçlar çok umut vericidir [67-72]. Konformal radyoterapi tekniği özellikle 12 aydan büyük çocuklar için kullanılmaya başlanmıştır. Konformal radyoterapiden 24 ay sonra yapılan değerlendirme ile nörokognitif fonksiyonlarda da anlamlı bir kayıp gösterilememiştir [73]. Her ne kadar bu çalışmalarda 2-3 yıllık olaysız sağ kalım oranları iyi görünmekte ise de geç dönem nüks oranlarında veya toksisitede artış açısından değerlendirme süresi henüz kısadır.

Bugüne kadar yapılan çeşitli çalışmalarda primer veya nüks ependimoma tedavisinde kemoterapinin olaysız sağ kalım oranları üzerine hiç etkisinin olmadığı gösterilmiştir [44,51,74-77]. Ancak HIT 88/89/91 çalışmasında adjuvan kombine radyoterapi ve kemoterapinin (ifosfamid, etoposid, metotreksat, sisplatin, sitarabin veya metotreksat, sisplatin, vinkristin) anaplastik ependimom tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [75].

Sonuç olarak, Dünya Sağlık Örgütüne göre Grade 1 ve 2 ependimomada ana tedavi prensibi; mümkün olan en maksimum rezeksiyonu takiben fokal RT şeklinde özetlenebilir. Anaplastik ependimomda operasyon sonrası radyoterapiyi takiben mutlaka kemoterapi uygulanmalıdır. Lokal rezidüel hastalıkta adjuvan kemoterapiyi takiben ikincil cerrahinin rolü ise halen araştırılmaktadır.

Erken Çocukluk Döneminde Ependimoma Tedavi Prensipleri:

Nörotoksosite, kognitif fonksiyonlarda ve büyümede bozulma riskleri nedeni ile 5 yaş altında tanı alan ependimomalarda radyoterapisiz tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. Amerikada pediatrik onkoloji grubu (POG) ve çocuk kanser grubu (CCG), erken çocukluk dönemindeki ependimomalarda kemoterapi uygulamaları ile radyoterapinin geciktirilmesini amaçlar iken Fransız çocuk onkoloji grubu (SFOP) bu hastalara sadece kemoterapi vererek radyoterapiyi hiç vermemek yolunu tercih etmişlerdir. Ancak tüm bu çalışmalardan net olarak ependimomada kemoterapinin sadece radyoterapinin geciktirilmesinde etkili olabileceği sonucu çıkmıştır [45,78,79].

Relaps Ependimomada Tedavi Prensipleri:

Nüks ependimomada mümkün ise re-operasyon ve daha önce uygulanmadı ise radyoterapi önerilir. Nüks ependimomda kemoterapi seçenekleri ise çok kısıtlı ve daha çok

palyatiftir. Nisbeten etkili olduğu bilinen kemoterapötik ajanlar vinkristin, siklofosamid, etoposid, karboplatinolarak sayılabilir [80-82]. Stereotaktik radyoterapinin rolü ise halen daha araştırılmaktadır [67,72,83]. Yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog kemik iliği nakli de nüks endimomda denenmiştir. Ancak hem toksisitesi çok yüksek, hem de klinik yanıt çok düşük olarak bulunmuştur [81,82].

KAYNAKLAR:

1. Kutluk MT, On behalf of TPOG. First National Pediatric Cancer registry in Turkey: A Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) Study. *Pediatric Blood and Cancer* 2004;43:452.
2. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ et al (eds). *International Incidence of Childhood Cancer*. VolIII. Lyons: International Agency for Research on Cancer, 1998: IARC Scientific Publication No 144.
3. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:215-225.
4. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
5. Kaatsch P, Rickert CH, Kuhl J, et al. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 2001;92:3155-3164.
6. CBTRUS. Statistical report: primary brain tumors in the United States, 1998–2002. Hindsale (IL): Central Brain Tumor Registry of the US (publishing assistance was provided by the Stromberg Allen Company), 2005.
7. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, et al. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 1997;41:143-149.
8. Yazıcı N, Varan A. Çocukluk çağı beyin tümörleri. *Türkiye Klinikleri* 2004;Onkoloji Özel Sayısı:867-876.
9. Pollack IF, Pang D, Albright AL. The long-term outcome in children with late-onset aqueductal stenosis resulting from benign intrinsic tectal tumors. *J Neurosurg* 1994;80:681-688.
10. Hirsch JF, Sainte Rose C, Pierre-Kahn A, et al. Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. *J Neurosurg* 1989;70:568-572.
11. Smoots DW, Geyer JR, Lieberman DM, et al. Predicting disease progression in childhood cerebellar astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 1998;14:636-648.
12. Kilic T, Ozduman K, Elmaci I, et al. Effect of surgery on tumor progression and malignant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas. *J Clin Neurosci* 2002;9:549-552.
13. Pollack IF, Claassen D, al-Shboul Q, et al. Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. *J Neurosurg* 1995;82:536-547.
14. Forsyth PA, Shaw EG, Scheithauer BW, et al. Supratentorial pilocytic astrocytomas. A clinicopathologic, prognostic, and flow cytometric study of 51 patients. *Cancer* 1993;72:1335-1342.
15. Jenkin D, Angyalfi S, Becker L, et al. Optic glioma in children: surveillance, resection, or irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:215-225.
16. Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, et al. Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 1989; 70: 853-861.
17. Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, et al. Supratentorial low-grade astrocytoma. Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 1993;72:190-195.
18. Bouffet E, Goldman S, Jakacki R, et al. Pilot study of vinblastine in patients with recurrent and refractory low-grade glioma [abstract]. *Neuro-oncol* 2004;6:450.
19. Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al. Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 21 2003;21:646-651.
20. Kuo DJ, Weiner HL, Wisoff J, et al. Temozolomide is active in childhood, progressive, unresectable, low-grade gliomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:372-378.
21. Walter AW, Gajjar A, Reardon DA, et al. Tamoxifen and carboplatin for children with low-grade gliomas: a pilot study at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:247-251.
22. Packer RJ, Ater J, Allen J, et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *J Neurosurg* 1997;86:747-754.
23. Pons MA, Finlay JL, Walker RW, et al. Chemotherapy with vincristine (VCR) and etoposide (VP-16) in children with low-grade astrocytoma. *J Neurooncol* 1992;14:151-158.
24. Petronio J, Edwards MS, Prados M, et al. Management of chiasmal and hypothalamic gliomas of infancy and childhood with chemotherapy. *J Neurosurg* 1991;74:701-708.
25. Packer RJ, Sutton LN, Bilaniuk LT, et al. Treatment of chiasmatic/hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: an update. *Ann Neurol* 1988;23:79-85.

26. Gnekow AK, Kortmann RD, Pietsch T, et al. Low grade chiasmatic-hypothalamic glioma-carboplatin and vincristin chemotherapy effectively defers radiotherapy within a comprehensive treatment strategy - report from the multicenter treatment study for children and adolescents with a low grade glioma - HIT-LGG 1996 - of the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH). *Klin Padiatr* 2004;216:331-342.
27. Lancaster DL, Hoddes JA, Michalski A. Tolerance of nitrosurea-based multiagent chemotherapy regime for low-grade pediatric gliomas. *J Neurooncol* 2003;63:289-294.
28. Prados MD, Edwards MS, Rabbitt J, et al. Treatment of pediatric low-grade gliomas with a nitrosurea-based multiagent chemotherapy regimen. *J Neurooncol* 1997;32:235-241.
29. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999;17:832-845.
30. Miralbell R, Bieri S, Huguenin P, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytology in pediatric medulloblastoma. *Swiss Pediatric Oncology Group. Ann Oncol* 1999;10:239-241.
31. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 1990;72:572-582.
32. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. *International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. Med Pediatr Oncol* 1995;25:166-178.
33. Gottardo NG, Gajjar A. Current Therapy for Medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol* 2006;8:319-334.
34. Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ, et al. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:727-734.
35. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:269-279.
36. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2127-2136.
37. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4202-4208.
38. Packer RJ, Sutton LN, Goldwein JW, et al. Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy in the treatment of medulloblastoma. *J Neurosurg* 1991;74:433-440.
39. Strother D, Ashley D, Kellie SJ, et al. Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem-cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiotherapy: results of a collaborative study. *J Clin Oncol* 2001;19:2696-2704.
40. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006;7:813-820.
41. Verlooy J, Mosseri V, Bracard S, et al. Treatment of high risk medulloblastomas in children above the age of 3 years: a SFOP study. *Eur J Cancer* 2006;42:3004-3014.
42. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 2005;352:978-986.
43. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvet A, et al; French Society of Paediatric Oncology. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol* 2005;6:573-580.
44. Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1607-1615.
45. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:1725-1731.
46. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. *Neuro-oncol* 1999;1:152-161.

47. Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, et al. Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999;17:3720-3728.
48. Strother DR, Pollack IF, Fisher PG, et al. Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo PA, Poplack DG, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Volume 1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p 751-824.
49. Wiestler O, Schiffer D, Coons S, et al. Ependymoma. In: Kleihaus P, Cavaneer W, editor. *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System*. Lyon: IARC Press; 2000. p 71-81.
50. Perilongo G, Massimino M, Sotti G, et al. Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:79-85.
51. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 1998;88:695-703.
52. Kulkarni AV, Bouffet E, Drake JM. Ependymal Tumors. In: Walker DA, Perilongo G, Punt JA, et al, editor. *Brain and Spinal Tumors of Childhood*. 1st ed. London: Arnold; 2004. p 331-344.
53. Rogers L, Puschel J, Spetzler R, et al. Is gross-total resection sufficient treatment for posterior fossa ependymomas? *J Neurosurg* 2005;102:629-636.
54. Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, et al. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995;37:655-666.
55. Goldwein JW, Glauser TA, Packer RJ, et al. Intracranial ependymomas in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1497-1502.
56. Paulino AC, Wen BC, Buatti JM, et al. Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol* 2002;25:117-122.
57. Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, et al. Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *J Neurooncol* 2002;56:87-94.
58. Rousseau P, Habrand JL, Sarrazin D, et al. Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:381-386.
59. Carrie C, Mottolese C, Bouffet E, et al. Non-metastatic childhood ependymomas. *Radiother Oncol* 1995;36:101-106.
60. Massimino M, Gandola L, Giangaspero F, et al; AIEOP Pediatric Neuro-Oncology Group. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma: final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia-Oncologia Pediatrica) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1336-1345.
61. Foreman NK, Love S, Thorne R. Intracranial ependymomas: analysis of prognostic factors in a population-based series. *Pediatr Neurosurg* 1996;24:119-125.
62. Foreman NK, Love S, Gill SS, et al. Second-look surgery for incompletely resected fourth ventricle ependymomas: technical case report. *Neurosurgery* 1997;40:856-860.
63. Vanuytsel L, Brada M. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:825-830.
64. Shaw EG, Evans RG, Scheithauer BW, et al. Postoperative radiotherapy of intracranial ependymoma in pediatric and adult patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1457-1462.
65. Goldwein JW, Corn BW, Finlay JL, et al. Is craniospinal irradiation required to cure children with malignant (anaplastic) intracranial ependymomas? *Cancer* 1991;67:2766-2771.
66. Kovnar E, Curran W, Tomita T, et al. Hyperfractionated irradiation for childhood ependymoma: Early results of a phase III Pediatric Oncology Group study. *J Neurooncol* 1997;33:268.
67. Jawahar A, Kondziolka D, Flickinger JC, et al. Adjuvant stereotactic radiosurgery for anaplastic ependymoma. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999; 73: 23-30.
68. Aggarwal R, Yeung D, Kumar P, et al. Efficacy and feasibility of stereotactic radiosurgery in the primary management of unfavorable pediatric ependymoma. *Radiother Oncol* 1997;46:269-273.
69. Grabb PA, Lunsford LD, Albright AL, et al. Stereotactic radiosurgery for glial neoplasms of childhood. *Neurosurgery* 1996;38:696-701.
70. Hirato M, Nakamura M, Inoue HK, et al. Gamma knife radiosurgery for the treatment of brain stem tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995;64:32-41.
71. Loeffler JS, Rossitch E Jr, Siddon R, et al. Role of stereotactic radiosurgery with a linear accelerator in treatment of intracranial arteriovenous malformations and tumors in children. *Pediatrics* 1990;85:774-782.
72. Stafford SL, Pollack BE, Foote RL, et al. Stereotactic radiosurgery for recurrent ependymoma. *Cancer* 2000;88:870-875.
73. Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ, et al. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *J Clin Oncol* 2004;22:3156-3162.

74. Humpl T, Neuser H, Bruhl K, et al. Clinical aspects and prognosis of ependymoma in infants and children. A single institution experience. *Childs Nerv Syst* 2001;17:246-251.
75. Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J, et al. Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:287-295.
76. Spagnoli D, Tomei G, Ceccarelli G, et al. Combined treatment of fourth ventricle ependymomas: report of 26 cases. *Surg Neurol* 2000;54:19-26.
77. Evans AE, Anderson JR, Lefkowitz-Boudreaux IB, et al. Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymomas: Cranial-spinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and prednisone: A Children's Cancer Group Study. *Medical and Pediatric Oncology* 1996;27:8-14.
78. Grill J, Le Deley MC, Gambarelli D, et al; French Society of Pediatric Oncology. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1288-1296.
79. Strother D, Kepner J, Aronin, et al. Dose-intensive chemotherapy prolongs EFS for very young children with ependymoma. Results of pediatric oncology group study 9233. Proceedings of the Am Soc Clin Oncol 2000;19:585a, Abstract 2302.
80. Chiu JK, Woo SY, Ater J, et al. Intracranial ependymoma in children: analysis of prognostic factors. *J Neurooncol* 1992;13:283-290.
81. Grill J, Kalifa C, Doz F, et al. A high dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase 2 study. *Pediatr Neurosurg* 1996;25:7-12.
82. Mason WP, Goldman S, Yates AJ, et al. Survival following intensive chemotherapy with bone marrow reconstitution for children with recurrent intracranial ependymoma. A report of the Children's Cancer Group. *J Neuro-Oncol* 1998;37:135-143.
83. Kinoshita M, Izumoto S, Kagawa N, et al. Long-term control of recurrent anaplastic ependymoma with extracranial metastasis: importance of multiple surgery and stereotactic radiosurgery procedures--case report. *Neurol Med Chir* 2004;44:669-673.