

Pilositik astrositom

Pilocytic astrocytomas

Çiçek Bayındır

İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

Özet

Pilositik astrositom (PA) diffuz astrositom ile karşılaştırıldığında iyi sınırlı bir neoplazmdir. Genellikle 20 yaşın altında görülür, 8-13 yaşları arasında pik yapar. Lokalizasyon, serebellum, optik sinir, optik kiazma, hipotalamus, üçüncü ventrikül bölgesi, spinal kord ve temporal lob olarak sıklık sırasına göre sıralanabilir. Ponsun dorsal bölümünde ekzofitik gelişir. Nörofibromatozis (N.F) tip I ile birlikte görülebilir. Sporadik olanların %20'sinde 17 q kromozomda allelik kayıp görülür. Bu tümörlerde diffüz astrositomlardan farklı olarak TP 53 mutasyonu çok azdır. Pilositik astrositomun makroskopik özellikleri farklı lokalizasyonlarda, farklılık gösterir.

Histolojik olarak; bifazik doku paterni ile karakterizedir. "Rosenthal" fibrilleri, eozinofilik granüler cisimcikler ve damarlarda hyalinizasyon görülebilir. Hüresel pleomorfizm, nükleer hiperkromazi, vasküler proliferasyon, meningeal yayılım ve nekrozun bulunuşu anaplazi belirtisi değildir. Pilositik astrositomda anaplazi (malignite) bulgusu, mitozun anlamlı artışıdır.

Sağaltım, total cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi olarak çıkarılmıyan orta hat yerleşimli tümörlerde radyoterapi uygulanabilir.

5 yaşın altındaki çocuklarda hipotalamus ve optik traktüs lokalizasyonlu tümörlerde, 5 yaşın sonuna kadar, çocuğu cerrahi tedavi ve RT'nin travmatik etkisinden korumak için kemoterapi kullanılabilir.

Pilositik astrositom, benign, yavaş büyüyen, klinik öyküsü uzun olan bir tümördür. Rekürrensiz survi 20 yılın üzerinde olabilir. PA'da seyrek olarak malign rekürrens görülebilir (Anaplastik PA, WHO Grade III)

Anahtar sözcükler: Pilositik astrositom, Rosenthal fibrilleri, bifazik görünüm.

Summary

Pilocytic astrocytoma (PA) is a well circumscribed neoplasm compared to diffuse astrocytoma. It is generally encountered under the age of 20 with a peak incidence between the ages 8 and 13. With respect to incidence, localization is as follows: cerebellum, optic nerve, optic chiasm, third ventricle region, spinal cord and temporal lobe. It arises as an exophytic mass at the dorsal part of the pons. It may be associated with neurofibromatosis (NF) type I. Allelic loss is noticed at chromosome 17q in the sporadic cases. When compared with diffuse astrocytomas, TP 53 mutation is very low in these tumors. Gross features of pilocytic astrocytoma differ in various localizations.

Histologically it is characterized by biphasic tissue pattern. "Rosenthal" fibres, eosinophilic granular bodies and hyalinization of vessels may be observed. Cellular pleomorphism, nuclear hyperchromasia, vascular proliferation, meningeal extension and the presence of necrosis are not indicators of anaplasia. In pilocytic astrocytoma the feature of anaplasia (malignancy) is considerable increase of mitoses.

Treatment is total surgical excision. For midline tumors which cannot be removed surgically, radiotherapy may be applied.

In children under the age of five with tumors of hypothalamus and optic tract, chemotherapy may be administered till the end of age five in order to protect the child from the traumatic effects of surgery and radiotherapy.

Pilocytic astrocytoma is a benign, slow growing neoplasm with a long clinical history. Survival without recurrences may be over 20 years. Malignant recurrence may be rarely encountered (Anaplastic PA, WHO Grade III).

Key words: Pilocytic astrocytoma, Rosenthal fibres, biphasic pattern

Pilositik astrositomlar primer beyin tümörlerinin %2-6'sını oluşturur, %70'i 20 yaşın altında görülür. Bu yaş grubunda serebellumun en sık görülen tümördür. Erkek ve kadın cinsleri arasında görülme sıklığı açısından fark azdır (1).

Makroskopik özellikleri

Pilositik astrositom geliştiği bölgeye göre değişir. Bu tümör, lokalizasyona göre serebellar astrositom, optik gliom, beyin sapı gliomu ve infundibulum olarak da adlandırılır.

Pilositik astrositomun en sık yerleşim yeri serebellumdur. Serebellumda mural nodül içeren kistik tümör yada soliter tümör özelliğindedir. Çevre dokudan iyi sınırlıdır.

Optik sinir ve beyin sapında sınırları daha az belirgindir. Optik kiazma ve optik sinirdeki PA'lar fuziform yayılım gösterir ya da küresel kitle yapar.

Serebellumda %80, hemisferlerde %20 vermişde lokalize olur. Olguların 1/3'ünde beyin sapına sekonder invazyon vardır.

Pilositik astrositomların kesit yüzü gri-pembedir, mukoid dejeneresans gösterir, kist içerebilir.

Optik yol astrositomlarının %55'i 5 yaşın altındaki çocuklarda görülür, bunların %50-85'i optik kiazmayı ve hipotalamusu tutar. Optik yolun posterior bölümünün PA'ları, optik sinire sınırlı tümörlerden özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda daha agresiftir.

Optik sinir PA'larında sinir dokusuna diffüz yayılım görülebilir.

PA subaraknoidal alanda yayılabilir. Bu tümörlerde kollagen ve retikülün içeren desmoplazik reaksiyon görülür. Subaraknoidal invazyon NF I ile birlikte olan PA'da daha sıktır.

Hipotalamus, talamus ve beyin sapını tutan geniş çaplı tümörler, intraventriküler tümör özelliğindedir. Bunlarda orijini belirlemek zor olabilir.

Pilositik astrositom, beyin sapında ponsun dorsal bölümünde egzoftik gelişir (Diffüz astrositom, beyin sapında ponsun ventral bölümünde lokalize olur) (2).

Serebral hemisferlerde diffüz astrositom, PA'dan daha sıktır. Bu bölgede PA'nın en sık yerleşim yeri temporo-omezial bölgedir.

Nörofibromatozis (NF) tip I olan hastalarda, optik sinirde, üçüncü ventrikül bölgesinde, serebellumda ve spinal kordda PA görülebilir.

NF I'de en sık görülen ve en karakteristik olan, optik sinir tümörleridir. Bilateral optik sinir PA'ları NF tip I için karakteristiktir. Bu tümörlerin çoğu yavaş seyirlidir. Bazı örneklerde spontan regresyon görülebilir (3).

Korpus kalozumda çıkan az sayıda PA vardır.

Sitolojik özellikleri

Pilositik astrositomun sitolojik özellikleri geniş farklılıklar gösterir, tümörün bifazik karakterini, kompakt ve gevşek alanlar oluşturur.

a) Kompakt alanlar: Dağınık düzensiz saç benzeri uzantıları olan uzun bipolar pilositik hücreler bulunur. Pilositik sözcüğü "saç hücresinin" karşılığıdır. Bu hücrelerin kısmen hiperkromatik ovoid nükleusları vardır. Hücreler demetler oluşturur ya da dağınık gelişigüzel oryantasyon gösterir.

b) Gevşek mikrokistik alanlar: Yıldızlı hücreler ("stellate" hücreler) vardır.

Her iki patern glial fibrilleri içerir.

Değişik lokalizasyonlu tümörlerde bu iki yapısal karakter farklı orandadır. Örneğin; yıldızlı hücreler serebellar astrositomda belirgindir.

Mitoz çok az ya da yoktur. BUDR labelling indeks çoğu olguda %1'in altındadır. Pilositik astrositomların çoğunda Ki-67 (MIB-1) proliferasyon indeksi %1'in hafif üzerindedir (4).

Bazı örneklerde fokal olarak %4'in üzerinde olabilir (5). DNA flow (akım) sitometri ile tümör hücrelerinde S-fazı %3-5'den azdır. PA'lar aneuploiddir.

Multinükleer dev hücreler görülebilir. Bunlar hiperkromatik nüveli değildir. Mitotik aktivite göstermez.

"Rosenthal" fibrilleri, elonge, irregüler şişkinlikleri olan 20 yada daha fazla m μ çapında eozinofilik hiyalen yapılarıdır.

Pilositik astrositom'da gruplar halinde ya da tek tek dağınık halde görülür. Kompakt alanlarda "Rosenthal" fibrilleri daha sıktır. Bu fibrillerde eozinofilik eritrositler gibidir, küçük çaplı damarlar içinde tek sıra halinde dizilmiş eritrositlerle karıştırılmamalıdır. Rosenthal fibrilleri PA'ların çoğu için karakteristiktir. Diğer astrositik tümörlerde, ependimomlarda ve reaktif gliozis gösteren beyin parankiminde de görülebilir.

“Rosenthal” fibrillerinin periferinde değişik miktarda, yumak tarzında GFAP bulunur. “Rosenthal” fibrilleri Alfa-B “crystallin’e immün pozitifdir.

Elektron mikroskopik olarak; glial intermediet filamentleri içerir (1).

PA’da “eozinofilik granüler cisimcikler” (protein damlacıkları) tanı için değerlidir, spesifik değildir, tümörün gevşek alanlarında görülür, 20 mμ çapındadır. Bu cisimcikler uzun süreli gliozisde de görülebilir.

Eozinofilik granüler cisimcikler, alfa-B-“crystallin”, Ubiquitin, alfa-1 antitripsin, alfa-1 “antichymotripsin” ve beta-amiloid prekürsor protein içerir.

Elektron mikroskopik olarak, osmiofilik materyalin membrana bağlı “acretion”larıdır.

PA’da damarlarda hiyalinizasyon diğer bir belirleyici özelliktir. PA’da damarlar yavaş büyüyen astrositik tümörlere uymayan özellikler gösterir.

Mikrovasküler proliferasyon sıklık ve biyolojik gidişin kötü olacağına göstergesi değildir. Tümör hücrelerinin vasküler endotelial “growth” faktör (VEGF) ekspresyonu vasküler proliferasyonu açıklayabilir. PA’lar BT ve MRI’da kontrast tutar. Bu nedenle radyolojik olarak çocuklarda, serebellumda medülloblastom ve ependimomla, erişkin hastalarda hemangioblastom ve metastazla karıştırılabilir.

Histolojik olarak, multikanallı damar grupları görülebilir. Bunlar glioblastomdaki tipik glomerüloid, damar topluluklarından farklıdır. PA’da ince duvarlı damarları perivasküler boşluk ve glia limitansın bazal membranı çevreler. Bu topluluklar, hipertrofik endotel içeren hiyalinize damarlardan da oluşabilir. Aynı kanalların seçilmesi ile glioblastomdaki mikrovasküler endotelial proliferasyonu içeren glomeruloid yapılardan ayrılır.

PA lokal olarak yayılabilir, çevresindeki dokuyu 1-2 mm infiltre edebilir (6). Bu alan içinde nöronlar ve diğer normal hücreler kalabilir.

Subaraknoid invazyon NF 1 ile birlikte olan PA’da görülür (7). Subaraknoidal alanda gelişen tümörlerde, retikülin ve kollagen bağ dokusunun varlığı ile karakterize desmoplastik reaksiyon görülür. Bu tümörün subaraknoidal boşluktan uzak yayılımı nadirdir. Yayılım olursa yavaş olur.

Nöroradyolojik olarak; klasik olanlar, kontrast tutan mural nodül içeren kistik tümörlerdir. Olguların %68’inde kistik yapı bulunur. Kiazmatik lokalizasyonlu PA’larda kistler daha düşük orandadır (6).

BT’de tümörün solid komponenti hipodens (%43) ya da isodens (%51), az olarak (%6) hiperdensdir. Kalsifikasyon %11 oranındadır. MRI’da %96 iyi sınırlı görülür, %5 vazojenik ödem vardır. %94 oranında görülen kontrast tutulumu mikrovasküler proliferasyonun varlığına bağlıdır.

T1’de düşük signal intensitesi gösterir. T2’de gri-cevhere kıyasla daha yüksek signal verir.

Pilositik astrositom yavaş büyüyen bir tümördür. Hastanın klinik öyküsü aylara yıllara dayanır. Diffüz astrositomun aksine malign astrositoma değişme eğilimi göstermez denecek kadar düşüktür.

Pilositik astrositom da rekürrensiz survirin süresi primer tümörün total olarak çıkarılıp çıkarılmamasıyla ilintilidir. Klinik bulguların hızla ilerlemesi her zaman progresyon anlamına gelmez. Tümör kistinin genişlemesi gibi başka nedenlere de bağlı olabilir.

NF 1’i olan hastaların %15’inde, çoğu optik sinir lokalizasyonlu PA vardır. Optik sinir lokalizasyonlu PA’sı olan hastaların 1/3’ünde NF 1’in diagnostik özelliği görülür (7).

NF-1’in bulunduğu hastalarda multisentrik PA nöroradyolojik olarak gösterilmiştir (11).

İyi bir cerrahi tümör rezeksiyonu takiben, rekürrens 20 yıla varabilen uzun bir süre sonra ortaya çıkar.

Rekürrens yapan tümörün histolojik özellikleri primer tümörle aynıdır.

Sıradışı örneklerde PA’nın malign rekürrens gösterdiğini saptayan ve bildiren kaynaklar vardır. Meningial yayılım ve malign transformasyon gösteren örneklerin çoğunda primer tümör hipotalamusta lokalizedir. Cerrahi tümör eksizeyonunu takiben hastalara RT ve kemoterapi uygulanmıştır (12,13). Bu örneklerde meningial yayılım ve malign transformasyon görülmüştür.

Sporadik PA’larda, NF 1 geni şifreleyen bölgeyi kapsayan 17Q kromozom kaybı vardır. Bu bölge tümör supresör fonksiyonu nedeniyle 17Q’da LOH ile PA dahil çeşitli neoplazmların gelişiminde rol oynayabilir.

PA’da diffüz astrositomdan farklı olarak TP53 mutasyonu çok nadirdir.

Kiazmatik ve hipotalamik gliomlar

Hipotalamus ve optik yol gliomları pediatrik intrakranial tümörlerin %5’ini oluşturur. Bunlar içinde, optik kiazma

ve hipotalamus tutulumu %60'dır. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu PA'dır. Bu bölgede erişkinlerde malign gliomlar ve glioblastom görülebilir.

Kiazmatik ve hipotalamik gliomu olan hastaların ¾'ünde NF tip I vardır (14).

Kiazma ve hipotalamus birlikte tutulduğunda genellikle neoplazinin çıkış yerini saptamak zordur.

Bu nedenle bu tümörler tek bir antite olarak düşünülür. Vizuel septomlar, baş ağrısı ve endokrin bozukluklardan oluşan klinik bulgular 5 yaş civarında ortaya çıkar.

MR'de T1'de genellikle iso yada hipointens, mikrokist yapıları gösteren solid karakterdedir.

T2'de hiperintestdir ve kontrast tutar. Sella genellikle normaldir.

Tedavide cerrahi rezeksiyon, RT ve/veya kemoterapi uygulanır. Kemoterapi özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda cerrahi ve RT'nin travmatik etkisini geciktirmek için kullanılır.

İnfantlarda kiazmatik-hipotalamik tümörler leptomeningeal yayılım ("seeding") gösterebilir. Bu durum prognoza kötü etki eder (11).

Kiazmatik neoplazilerin prognozu optik sinir gliomlarından daha kötüdür.

Pilositik astrositomun variantları

1. Anaplastik pilositik astrositom
2. Diffüz pilositik astrositom
3. Monomorf pilomiksoid astrositom

Anaplastik (malign) pilositik astrositom (DSÖ Derece III)

Fibriler astrositomda, anaplazi ve progresyon belirtisi olan, belirgin nükleer pleomorfizm, vasküler proliferasyon, meningeal yayılım, nekroz odaklarının varlığı gibi pek çok özellik, PA'da malignite (anaplazi) işareti değildir (16).

Pilositik astrositomda anaplazi belirtisi neoplazik hücrelerde mitotik aktivitenin artışıdır. Anaplastik PA'da nekroz genellikle vardır. Nekrozun varlığı, mitozun anlamlı düzeyde artmadığı hallerde, tek başına, anaplazi (malignite) için tanı değeri taşımaz (16).

Anaplastik (malign) PA, cerrahi nöropatologun nadir karşılaştığı bir tümördür. 107 PA'nın incelendiği bir yayında, 2'si RT görmüş 4 hastada, malign (anaplastik) PA saptanmıştır (17).

Agresif infantil PA'lar üç yaşın altındaki çocuklarda supraseller bölgede yazılmıştır. Bu tümörler belirgin mukoid değişiklikler ve yüksek mitotik aktivite gösterir. Kafa kadesine ve sfenoid sinüse invazyon gösteren örnekler rapor edilmiştir.

Diffüz pilositik astrositom

Klinik olarak diffüz astrositoma benzeyen nadir neoplazilerdir. Bir örnek rapor edilmiştir, prognoz hakkında kesin bilgi yoktur.

Diffüz yayılan bir tümördür. Esas tabloyu "Rosenthal" fibrilleri oluşturur. "Rosenthal" fibrilleri damarlar çevresinde yoğundur. Bu özelliği ile "Alexander" hastalığına benzer. Yaş ve klinik hikaye farklıdır. "Alexander" hastalığındaki genetik defektin belirlenmesi iki hastalığı ayırır.

Diffüz PA, nodüler PA'nın çevresi olarak değerlendirilmemelidir.

Monomorf pilomiksoid astrositom

Küçük çocuklarda görülür. Ortalama görülme yaşı 10 aydır. Klinik bulguları; gelişme geriliği ve intrakranial basınç artışıdır.

Mikroskopik olarak, gevşek fibriler mikzoid bir zemin üzerinde, küçük igsi bipolar hücrelerden oluşur. PA'nın klasik bifazik yapısı yoktur. "Rosenthal" fibrilleri görülmez. Eozinofilik cisimcikler bir örnekte görülmüştür. Kistik yapılar sıktır, vasküler proliferasyon yaygındır. Nükleer pleomorfizm orta derecededir.

Tümör hücreleri GFAP'ye immün pozitifdir, sinaptosin ve kromogranine negatif immün yanıt verir.

Pediyatrik astrositomlar içinde, monomorf pilomiksoid histolojik yapıda, hipotalamus, optik kiazma, talamus ve temporal lob lokalizasyonlu 18 vaka rapor edilmiştir. Bunların 4'ünde fokal nekroz, 3'ünde komşu parankime infiltrasyon görülmüştür. Neoplazik hücrelerde Ki-67 (MIB-1) proliferasyon indeksi %4 civarındadır.

Progresyonsuz 1 yıllık sürvi %38.7'dir. Bu tümörler PA'dan daha agresif gidişlidir.

Son çalışmalar bu tümörü klinik ve patolojik olarak klasik PA'dan ayırmıştır.

Histolojik ayırıcı tanı

Biopsi örneği küçük olduğunda, PA'nın tipik histolojik özellikleri görülemeyebilir. Klinik ve radyolojik özelliklerle, ayırıcı tanıda aşağıdaki tümörler bulunabilir.

Intrakranial ve spinal lokalizasyonlu tümörlerde histolojik ayırıcı tanı, hastanın yaşı ve tümörün lokalizasyonu göz önünde tutularak yapılır.

Çocuklarda, medulloblastom, ependimom, kavernöz hemanjiom ve arterio-venöz malformatif damar yumağı (AVM).

Erişkinlerde, serebellar hemangioblastom, karsinom metastazı, vestibüller "Schwannom", AVM ve diffüz astrositom.

a) Medulloblastom hücrelerinin nükleusları PA hücrelerinden daha irregülerdir ve hiperkromatiktir, sitoplazmaları daha azdır.

Smearlerde medulloblastom hücrelerinin, pilositik hücrelerdeki gibi uzun astrositik uzantıları yoktur. Parafin kesitlerde, medulloblastomda mitoz ve apoptotik hücreler belirgindir. GFAP'ye karşı PA'da yaygın ve kuvvetli, medulloblastomda hücreler glial diferansiyasyon varsa yama tarzında immünpozitivite görülür. Medulloblastom hücreleri, sinaptofizine karşı da benzer özellikte immün pozitivite gösterilebilir.

b) Ependimom ve PA glial tümörlerdir ve GFAP ekspresyon ederler.

Rosenthal fibrilleri ependimomda da görülebilir. Ependimomda damarlar çevresinde pseudorozetler ve gerçek rozetler vardır. GFAP, damarlar çevresindeki hücre uzantılarında pozitiftir, PA'da GFAP pozitifitesi yaygındır. Her iki tümörde de damarlarda hiyalinizasyon görülür. Pilositik astrositomda kompleks multikanallı damarlar vardır, bu özellik ependimomda görülmez. Ependimom, cerrahi tümör rezeksiyonunu takiben subaraknoidal alana yayılabilir, prognoz, başarılı cerrahi rezeksiyonun uygulandığı PA'dan daha kötüdür.

c) Gangliogliom, PA gibi kistik, mural nodül içeren bir tümördür. Kist duvarı ve tümörün glial komponenti PA'ya benzeyebilir. Gangliogliomda gangliyon hücrelerine benzeyen büyük neoplastik nöronal hücreler mevcuttur. Bu hücreler PA içinde kalmış normal nöronlardan ayrılmalıdır. Gangliogliomdaki nöronal hücreler irregülerdir, birbirinden farklı görünümündedir. İki nüveli nöronal ve ganglion hücrelerinin artmış sayıda oluşu neoplastik gangliyon hücresi kuşkusu uyandırmalıdır. Gangliogliomda glial komponent PA özelliğini taşıyor-

sa, genellikle daha az elonge, daha ovalimsi hücrelerden oluşur, "Rosenthal" fibrilleri daha azdır, damarlar çevresindeki lenfositik hücreler daha belirgindir, damarlar daha irregülerdir. malformasyon benzeri özelliktedir. Gangliogliomda meningeal yayılım daha sıktır.

d) Kavernöz hemanjiomda damarlar çevresindeki, AVM' de damarlar arasındaki gliotik doku PA'nın sitolojik özelliklerini gösterebilir. Burada diğer reaktif gliozis gösteren beyin parankiminde olduğu gibi "Rosenthal" fibrilleri de bulunabilir.

Rosenthal fibrilleri, uzun süreli gliozisde, geniş alanlar oluşturur, PA'da tümör içinde birbirinden ayrı olarak, dağınık halde bulunur. PA hücrelerinin genellikle oval, nükleolusu seçilen nüvesi, gliotik dokuyu oluşturan hücrelerin, daha küçük ve daha koyu nüvesi vardır.

e) Serebellar hemanjioblastomda, kist duvarındaki gliozis PA'dan yukarıda belirtilen farklılıklarla ayrılır.

Nodülden alınan biyopsi örnekleri de PA ile ayırıcı tanıya girebilir. Hemangioblastomda frozen kesitlerde sudanofilik lipid görülür. Parafin kesitlerde, hücre gruplarını retikülin sarar, damarlar ince duvarlıdır ve ince dallanmalar gösterir. PA'da damarlar hiyalinizedir.

g) Metastatik sarkomlar, PA'ya benzeyebilir. Sarkomu oluşturan hücreler arasındaki retikülin, PA'da GFAP immünpozitivitesi, histolojik ayırıcı tanıyı sağlar.

h) Vestibüler "Schwannom"da, PA'ya benzer özellikteki işi hücreler arasında retikülin ağının bulunuşu, PA'da GFAP ekspresyonunun varlığı histolojik ayırımı sağlar.

i) Diffüz astrositoma göre PA genellikle daha iyi sınırlıdır. Diffüz astrositomda damarlar ince duvarlıdır, PA'da damarlar hiyalinizedir ve multikanallıdır.

j) Temporal bölgede lokalize PA'larla disemبریoblastik nöroepitelial tümörle (DNET) histolojik ayırıcı tanıya girebilir.

k) DNET kortikal lokalizasyonludur, nodüler yapıdadır, glio-nörol hücrelerden oluşur, musin içinde matür dismorfik nöronlar bulunur, kortikal displazi ile birlikte olabilir.

l) Çocuklarda anaplastik (malign) beyin sapı tümörlerinin periferik bölümü PA'ya benzeyebilir.

Kaynaklar

1. Ellison D, Love S, Chimelli L, Harding B.N, Lowe J, Vinters H.V Astrocytic neoplasms. Mosby: Edinburgh 2004; 623-640.
2. Fisher PG, Breiter SN, Calson BS et al A clinicopathological reappraisal of brain stem tumour classification. Identification of pilocytic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entites. Cancer 2000; 89: 1569-1576.
3. Listerick R, Louis DN, Packer RJ Gutmann DH et al Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF 1 Optic Pathway Glioma Task Force. Ann Neurol 1997; 41: 143-149.
4. Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC et al, Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. J Neuro-pathol Exp Neurol 1999; 58: 46-53.
5. Ito S, Hoschino T, Shibuya M et al. Proliferative characteristics of juvenile pilocytic astrocytomas determined by bromodeoxyuridine labelling. Neurosurgery 1992; 31: 413-419.
6. Christoforidis GA, Drevelegas A, Bourekas EC, Karkavelas G. Low grade gliomas. In: Drevelegas A. (Ed) İmaging of Brain Tumors with Histological Correlations. Springer. Berlin, 2002 241: 40-47.
7. Peter L. Lantos, David N. Louis, Marc K.Rosenblum and Paul Kleihues. Tumors of the Nervous System. In: David I Graham and Peter L Lantos. Greenfield's Neuropathology Vol 2 Arnold: London. 2002: 767-1052.
8. Deimling A von, Louis DN, Menon AG et al, Deletions on the long arm of chromosome 17 in pilocytic astrocytoma. Acta Neuropathol (Berl) 1993: 86-81-5.
9. Shoshan Y, Nishiyama A, Chang A et al. Expression of oligodendrocyte progenitor cell antigens by gliomas: implications for the histogenesis of brain tumors. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 10361-6.
10. Figarella-Branger D, Daniel L, Andre P et al. The PEN5 epitope identifies an oligodendrocyte precursor cell population and pilocytic astrocytomas Am J Pathol 1999; 155: 1261-9.
11. Kirser RJ de, Wolt Rouendaal D de, Bots GT et al. Optic glioma with intraocular tumour and seeding in a child with neurofibromatosis. Am. J. Ophthalmol 1989; 108: 717-25.
12. Mamelak AN, Prados MD. Obana WG et al. Treatment options and prognosis for multicentric juvenile pilocytic astrocytoma. J Neurosurg 1994; 81: 24-30.
13. Matsumoto T, Uekusa T, Abe H et al. Multicentric astrocytomas of the optic chiasm, brain stem and spinal cord. Acta Pathol Jpn 1989; 39: 664-9.
14. Janss AJ, Grundy R, Cnaan A et al (1995) Optic pathway and hypothalamic (Chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6-year follow-up. Cancer 75: 1051-1059.
15. Perilongo G, Carollo C, Salvati L et al. Diencephalic syndrome and disseminated juvenile pilocytic astrocytomas of the hypothalamic-optic chiasm region. Cancer 1997; 80: 142-6.
16. In: Ironside JW, Moss TH, Louis DN, Lowe JS, Weller RO Astroitic tumors. Churchill Livingstone: London, 2002, 53-121.
17. Tomlinson FH, Scheithauer BW, Hayostek C J et al. The significance of atypia and histologic malignancy in pilocytic astrocytoma of the cerebellum: a clinicopathologic and flow cytometric study. Child Neurol 1994; 9: 301-310.

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Çiçek BAYINDIR
 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Nöroşirürji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul
 Tel : 0212 534 00 50 - 19 52 - 25 88
 0 216 635 99 70, direkt