



**BEYİN TÜMÖRÜ TANISI ALAN 0-18 YAŞ ARASI
HASTALARDA VİTAMİN D RESEPTÖRÜ GEN
POLİMORFİZMİ**

Uzm. Dr Barış YILMAZ

ÇOCUK HEMATOLOJİSİ VE ONKOLOJİSİ

Yan Dal Uzmanlık Tezi

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AYŞE GÜLNUR TOKUÇ

İSTANBUL 2013

İÇİNDEKİLER:

BAŞLIK	SAYFA
1. ÖNSÖZ.....	3
2. KISALTMALAR.....	4
3. GENEL BİLGİLER.....	6
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
5. BULGULAR.....	51
6. TARTIŞMA.....	56
7. ÖZET.....	61
8. SUMMARY.....	62
9. KAYNAKLAR.....	63

Marmara Üniversitesine yan dal eğitimine başladığım ilk günden itibaren pediatri ailesine sıcak ve akademik bir ortam kazandırmak için çabalayan Pediatri ABD başkanlığını yürüten, öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Elif Dağlı, Prof. Dr. Mustafa Bakır ve Prof. Dr. Işıl Berat Barlan'a

Eğitimimde çok fazla emeği olan, yıllar sonra tekrar yollarımızın kesiştiği bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Gülnur Tokuç'a, her daim yanımda olan ve hematolojiye bakışımı değiştiren, sevgili hocam Prof. Dr. Ahmet Koç'a, kısa süre çalışma fırsatı bulabildiğim emekli öğretim üyemiz, Prof. Dr. Cengiz Canpolat ve Prof. Dr. Su Gülsün Berrak'a

Pediatri ailesini oluşturan tüm bilim dallarının öğretim üye ve uzmanlarına, ilk günden bu güne kadar kader birliği yaptığım tüm yan dal asistanı ve pediatri asistanlarına,

Hayatım boyunca karşılıksız sevgi ve emek veren annem, babam ve kardeşime,

Sürekli destek olan, hayatımı düzende tutan biricik eşim Uzm. Dr. Emine Hekim Yılmaz'a

Ve son olarak bu sene ailemize katılan, hayatıma yeni bir anlam katan, eşsiz neşe kaynağım oğlum Ömer'e

Sonsuz teşekkürler....

Uzm Dr Barış Yılmaz

2 KISALTMALAR

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MRI: Magnetic Resonance Imaging

CT: Computed Tomography

MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy

PNETs: Primitive Neuroectodermal Tumor's

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

OD: Otozomal Dominant

OR: Otozomal Resesif

NF: Neurofibromatosis

JMML: Juvenile Myelomonocytic Leukemia

HNPCC: Hereditary Nonpoliposis Colorectal Cancer

APC: Adenomatosis Poliposis Coli

FAP: Familial Adenomatosis Poliposis

NIH: National Institute of Health

ICP: Intracranial Pressure

CBF: Cerebral Blood Flow

CBV: Cerebral Blood Volume

MTT: Mean Transit Time

DIBG: Diffuse Infiltrative Brainstem Glioma

DPG: Diffuse Pontine Glioma

IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy

GBM: Glioblastoma Multiforme

CSI: Craniospinal Irradiation

AT/RT: Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor

CYP27B1: 25-Hydroxyvitamin D₃ 1-alpha-hydroxylase

CYP24A1: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ 24-hydroxylase

VDDR1: Vitamin D Dependent Receptors Type 1

CRR: Calcitriol Resistance Receptors

FGF23: Fibroblast Growth Factor 23

TLR: Toll Like Receptor

CKIs: Cyclin Kinase Inhibitors

PG: Prostaglandin

NSCLC: non-Small Cell Lung Cancer

NGF: Nerve Growth Factor

GDNF: Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor

3 GENEL BİLGİLER

BÖLÜM I

3.1 ÇOCUKLUK ÇAĞI BEYİN TÜMÖRLERİ

Beyin tümörleri lösemilerden sonra en sık görülen ikinci, solid tümörler içerisinde en sık görülen çocukluk çağı kanser grubudur. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %25 ini oluşturur.¹National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology End Results Report and through the Central Brain Tumor Registry of the USA (CBTRUS) verilerine göre 0-19 yaş grubunda sıklığı 4,84/100.000 olarak belirtilmektedir.²

Çocukluk çağı MSS tümörlerinde 1975-77 yıllarında 5 yıllık sağkalım %57 civarında iken, 2001-07 yılları arasında bu oran %75'e kadar yükselmiştir.³ Bu sağkalımın artışında MSS tümörlerine karşı yürütülen multidisipliner takım çalışması en önemli rolü oynamıştır. Bu takımda beyin cerrahı, pediatrik nöro-onkolog, nöro-radyolog, radyasyon onkoloğu, nörolog ve oftalmolog birincil olarak yer alır. Ayrıca bu takıma yardımcı moleküler biyolog, farmakolog, odyolojist, onkoloji hemşiresi, sosyal çalışan, çocuk psikiyatristi ve konuşma terapisti olması mortalite ve morbiditenin azaltılmasında rol oynamıştır.¹

3.2 GLİOMLAR, EPENDİMOMLAR VE DİĞER NONEMBRİYONEL MSS TÜMÖRLERİ

3.2.1 EPİDEMİYOLOJİ

90'lı yılların başında itibaren MRG deki teknik gelişmelere paralel olarak çocukluk çağı MSS tümörlerinin sıklığında artış gözlenmiştir. 1977-81 yılları arasında 2.7/100.000 olan sıklık 1990-94 aralığında 3.3/100.000 olarak verilmektedir.⁴ MSS

tümörleri görülme sıklığı bimodal dağılım gösterir. İlk pikini ilk dekatta, ikinci pikini ileri erişkin yaşlarda gösterir.^{1,5} İlk 2-3 yaşta beyaz ırkta daha sıktır, diğer yaş gruplarında etnik köken farkı yoktur. Medulloblastom ve ependimom erkeklerde sıktır, diğer histolojik tipler eşit dağılım gösterir. Bu da tüm MSS tümörlerinin erkeklerde daha sık gözlenmesine neden olur. İlk iki yaşta supratentoriyal yerleşimli tümörler sık görülürken, ilk dekattın diğer yaş gruplarında infratentoriyal tümörler sıktır. Geç adölesan ve ileri yaşa doğru tekrar supratentoriyal MSS tümörlerinin sıklığı artar. Embriyonel histoloji örn; medulloblastom sPNETs, pineablastom vb. ilk dekatta sık gözlenirken , yüksek gradeli gliomlar erişkin çağda çocukluk çağına göre sık görülmektedir.¹

Şu ana kadar kesinlik kazanmış iki ana etiyolojik sebep vardır. Birincisi bazı genetik sendromlar, diğeri iyonize radyasyondur.¹

3.3 MSS TÜMÖRLERİ İLE İLİŞKİLİ HEREDİTER GENETİK SENDROMLAR

Nadir görülen bu sendromlar tüm MSS tümörlerinin %10 undan azını oluştururlar. Güncel olarak bilinen, beyin tümörü oluşumu ile ilişkili genetik sendromların tümü OD geçiş gösterir. Bu sendromlar ve ilişkili genler Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo I : MSS tümörleri ilişkili genetik sendromlar

Sendrom	Gen(ler)	MSS tümör(leri)	MSS dışı tümör(ler)
Cowden	PTEN	Serebellumun displastik ganliyositomu (Lhermitte-Duclos)	
Hereditör Retinoblastom	Rb	Pineoblastom, meningiom, gliom	Retinoblastom, osteosarkom, melanom
Li-Fraumeni	TP53	Multiple beyin tümörleri, medulloblastom, PNET, astrositom	Sarkom, akut lösemi, Meme kanseri, adrenokortikal tümörler
NF-Tip1	NF-1	Nörofibrom, optik gliom, astrositom	JMML, akut lösemi
NF-Tip2	NF-2	akustik ve periferik schwannom, meningiom, spinal ependimom	
Nevoid basal hücreli karsinom (Gorlin Send)	PTCH	Medulloblastom, meningiom	Basal hücreli karsinom
Rubenstein-Taybi	CBP	Medulloblastom, oligodendrogliom, meningiom	
Tuberous sclerosis	TSC1, TSC2	Subependimal dev hücreli astrositom	
Turcot	APC, hMLH1, hPMS2	Astrositom ve ependimom (daha nadir)	Kolorektal adenom, kolorektal adenokarsinom
von Hippel-Lindau	VHL	Hemangioblastom	

Turcot Sendromu HNPCC ve FAP grubunun nadir görülen fenotipik bir varyantıdır. İlk kez 1959 da J Turcot FAP ile ilişkili MSS tümörü gelişen iki vaka yayınlamıştır.^{6,7} Turcot Sendromu iki subgrup şeklinde görülür. Birinci grup APC gen mutasyonu ile artmış medulloblastom, yaygın kolon adenomları ve ekstrakolonik manifestasyonları (örn: çene kisti, fazladan diş oluşumu, desmoid tümörler ve osteomlar gibi) görülür. İkinci grupta DNA mismatch repair genlerinde (hMLH1, hPMS2) mutasyon söz konusudur. Bu grupta gliom ve kolorektal adenokarsinom sıklıdır.⁸

Li-Fraumeni sendromu TP53 geninde, germline mutasyonlar sonucu oluşur. İlk kez 1969 yılında Fraumeni yüksek genetik geçiş gösteren, pre-menopozal meme kanseri, yumuşak doku sarkomları, osteosarkom, beyin tümörleri ve adrenokortikal tümörleri içeren ailesel kanser sendromu olarak tanımlamıştır.⁹TP53 geni, hücre siklusunda DNA tamiri ve bütünlüğünün korunması ve tamiri ve programlanmış hücre ölümü (apoptozis) de dahil çoklu fonksiyonları içeren proteini kodlar. Çocukluk çağında TP53 geninde oluşan ailesel mutasyonlar en sık , multifokal düşük ya da yüksek gradeli gliomlara neden olur. Bunun yanı sıra medulloblastom , PNET, koroid pleksus papillomu gibi MSS tümörleri, sarkomlar, lösemiler ve adrenokortikal tümörler gibi MSS dışı tümörlere de neden olur.^{1,6,7}

NF-1 genindeki mutasyonu taşıyan çocuklar, dermal ve pleksiform nörofibrom ve belirgin olarak artmış gliom gelişme riski altındadırlar. NF-1 geni 17. kromozomdadır ve OD kalıtım gösterir. Yaklaşık insidansı 1/2500-3000 arasındadır. İlk kez 1882 yılında Von Recklinghausen tanımlamıştır.¹⁰ Tablo 2 de NF-1 tanı kriterleri sıralanmıştır.

Tablo II: NF-1 tanı kriterleri

NIH NF-1 TANI KRİTERLERİ¹⁰
Aşağıdaki klinik bulgulardan iki ya da daha fazlasının olması
Altı ya da daha çok cafe-au lait lekesi (prepubertal >0,5 cm, postpubertal >1,5 cm)
Aksiler yada inguinal çillenme (intertiginoz alanlarda çillenme) (Crowe bulgusu)
İki ya da daha çok nörofibrom, bir ya da daha çok pleksiform nörofibrom
İki yada daha çok Lisch Nodülü (iris hamartomu)
Özgün bir osseöz lezyon
Birinci derece akrabalarda yukarıdaki lezyonlardan ikisinin bulunması

NIH: Amerikan Sağlık Enstitüsü

NF-1 hastaları gliom, optik gliom açısından risk taşırlar. Gliomlar tipik olarak düşük gradlidir. NF-1 hastaları ayrıca myeloid lösemi, JMML, rabdomyosarkom ve adrenal karsinom gelişimi açısından da normal topluma göre daha yüksek risk taşırlar.¹⁰

NF-2 tümör supressor gen mutasyonu sonucunda, multiple neoplazi gelişimi açısından risk taşıyan NF2 gelişir. NF-2 geni 22q12 de kodlanmaktadır. Merlin ya da schwannomin ismi verilen proteini kodlar. Sıklığı 1/25.000 canlı doğum olup OD kalıtım gösterir.¹¹ Başlıca etkilenen dokular sinir sistemi, göz ve deridir. Deride schwannomlar, gözde epiretinit, katarakt ya da retinal hamartomları görülür. Periferik sinirlerde schwannom, MSS'de ise astrositom, ependimom, meningiom nadiren de nörofibrom gelişir.¹¹ Tanı klinik kriterlerle konur, NF-2 gen mutasyonu göstermek şart değildir.

Tablo III: NF-2 tanı kriterleri

Manchester kriterleri ¹¹	Tanı için gerekli ek bulgular
Bilateral vestibular schwannom	
Aile öyküsü	Unilateral vestibuler schwannom ya da iki NF2 ilişkili lezyon (katarakt, gliom, meningiom, nörofibrom, schwannom)
Multiple meningiolar	Unilateral vestibuler schwannom ya da iki NF2 ilişkili lezyon (katarakt, gliom, meningiom, nörofibrom, schwannom)
Unilateral vestibuler schwannom	Eşlik eden iki NF2 ilişkili lezyon bulunması (katarakt, gliom, meningiom, nörofibrom, schwannom)

Cowden sendromu PTEN geninde oluşan mutasyon sonucunda gözlenen nadir bir ailesel kanser sendromudur. Meme, endometriyum, tiroid kanseri, genitoüriner problemler, akral keratoz, hamartamatoz nodüller ve beyin kanserleri ile karakterizedir.¹² Sendromun yalnızca Lhermitte-Duclos hastalığı (serebellumun displatik gangliyositomu) tipinde beyin lezyonları görülür. Bunlar serebellumda yavaş büyüyen , malign karakterde olmayan hamartamatöz lezyonlardır.¹²

3.4 MSS TÜMÖRLERİ İLE İLİŞKİLİ DİĞER DURUMLAR

3.4.1 İYONİZE RADYASYON

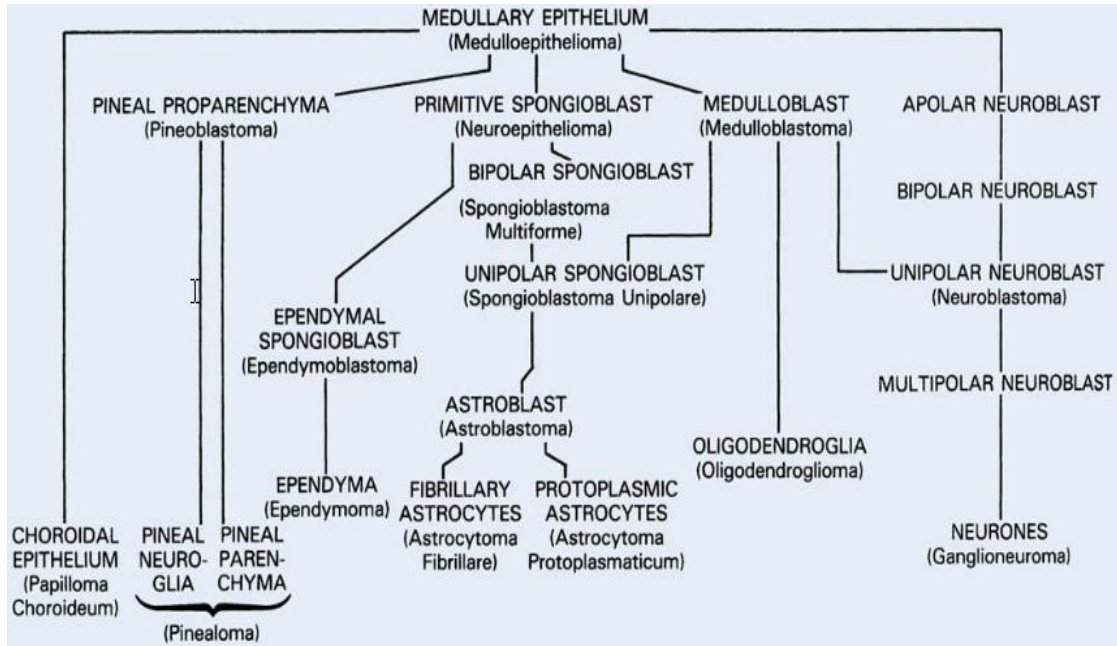
Uzun dönem etkileri incelenen iyonize radyasyon başta meningiom, daha az astrositom olmak üzere beyin tümörleri ile ilişkilidir. Konu ile ilgili en güncel veri Braganza ve arkadaşlarının yaptığı sistematik reviewdir. Diğer faktörlerden bağımsız olarak (yaş, ırk, cinsiyet vb) alınan orta ve yüksek doz iyonize radyasyonun

meningiom ile oldukça kuvvetli, gliom ile daha az ilişkili olmakla beraber tüm histolojik tiplerde beyin tümörüne yol açtığı gösterilmiştir.¹³

Diğer faktörler arasında immunsupresyon (primer MSS lenfoması), ailesel özellikler (özellikle gliomlarda ailesel yığılma gözlenir), çevresel faktörlerde (örn: cep telefonları) araştırılmış ancak kuvvetli sayılabilecek bir ilişkiye rastlanmamıştır.¹

3.5 MSS TÜMÖRLERİNDE PATOLOJİK SINIFLAMA

MSS tümörlerinin sınıflandırılması ,Bailey ve Cushing tarafından 1920 li yıllarda başlayan ve günümüzde halen devam eden zorlu ve karmaşık bir süreçtir. Köken aldığı hücre, bulunduğu bölge ve malignite kraterleri (Grade I-IV) göz önüne alınarak düzenlenen uzun bir listeden oluşmaktadır. (Tablo 4)



Şekil 1: Bailey ve Cushing'in hüresel kökene dayalı normal gelişim ve nöroepitelyal tümör gelişimi şeması¹

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) 2007 MSS TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI

➤ Nöroepitelyal kökenli tümörler

○ **Astroitik tümörler**

- Pilocytic astrocytoma (ICD-O 9421/1, WHO grade I)
- 1.1.1a Pilomyxoid astrocytoma (ICD-O 9425/3, WHO grade II)
 - Subependymal giant cell astrocytoma (ICD-O 9384/1, WHO grade I)
 - Pleomorphic xanthoastrocytoma (ICD-O 9424/3, WHO grade II)
 - Diffuse astrocytoma (ICD-O 9400/3, WHO grade II)
 - Anaplastic astrocytoma (ICD-O 9401/3, WHO grade III)
- 1.1.6. Glioblastoma (ICD-O 9440/3, WHO grade IV)
- 1.1.6a Giant cell glioblastoma (ICD-O 9441/3, WHO grade IV)
- 1.1.6b Gliosarcoma (ICD-O 9442/3, WHO grade IV)
 - Gliomatosis cerebri (ICD-O 9381/3, WHO grade III)

○ **Oligodendroglial tümörler**

- 1.2.1 Oligodendroglioma (ICD-O 9450/3, WHO grade II)
- 1.2.2 Anaplastic oligodendroglioma (ICD-O 9451/3, WHO grade III)

○ **Oligoastroitik tümörler**

- 1.3.1 Oligoastrocytoma (ICD-O 9382/3, WHO grade II)
- 1.3.2 Anaplastic oligoastrocytoma (ICD-O 9382/3, WHO grade III)

○ **Ependimal tümörler**

- 1.4.1 Subependymoma (ICD-O 9383/1, WHO grade I)
- 1.4.2 Myxopapillary ependymoma (ICD-O 9394/1, WHO grade I)
- 1.4.3 Ependymoma (ICD-O 9391/3, WHO grade II)
- 1.4.4 Anaplastic ependymoma (ICD-O 9392/3, WHO grade III)

○ **Choroid plexus tümörleri**

- 1.5.1 Choroid plexus papilloma (ICD-O 9390/0, WHO grade I)
- 1.5.2 Atypical choroid plexus papilloma (ICD-O 9390/1, WHO grade II)
- 1.5.3 Choroid plexus carcinoma (ICD-O 9390/3, WHO grade III)

○ **Diğer nöroepitelyal tümörler**

- 1.6.1 Astroblastoma (ICD-O 9430/3, WHO grade I)
- 1.6.2 Chordoid glioma of the third ventricle (ICD-O 9444/1, WHO grade II)
- 1.6.3 Angiocentric glioma (ICD-O 9431/1, WHO grade I)
- **Nöronal ve nöronal-gliyal tümörler**
- 1.7.1 Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos) (ICD-O 9493/0)
- 1.7.2 Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma (ICD-O 9412/1, WHO grade I)
- 1.7.3 Dysembryoplastic neuroepithelial tumour (ICD-O 9413/0, WHO grade I)
- 1.7.4 Gangliocytoma (ICD-O 9492/0, WHO grade I)
- 1.7.5 Ganglioglioma (ICD-O 9505/1, WHO grade I)
- 1.7.6 Anaplastic ganglioglioma (ICD-O 9505/3, WHO grade III)
- 1.7.7 Central neurocytoma (ICD-O 9506/1, WHO grade II)
- 1.7.8 Extraventricular neurocytoma (ICD-O 9506/1, WHO grade II)
- 1.7.9 Cerebellar liponeurocytoma (ICD-O 9506/1, WHO grade II)
- 1.7.10 Papillary glioneuronal tumour (ICD-O 9509/1, WHO grade I)
- 1.7.11 Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle (ICD-O 9509/1, WHO grade I)
- 1.7.12 Paraganglioma (ICD-O 8680/1, WHO grade I)
- **Pineal bölge tümörleri**
- 1.8.1 Pineocytoma (ICD-O 9361/1, WHO grade I)
- 1.8.2 Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation (ICD-O 9362/3, WHO grade II, III)
- 1.8.3 Pineoblastoma (ICD-O 9362/3, WHO grade IV)
- 1.8.4 Papillary tumors of the pineal region (ICD-O 9395/3, WHO grade II, III)
- **Embriyonal tümörler**
- 1.9.1 Medulloblastoma (ICD-O 9470/3, WHO grade IV)
- 1.9.1b Medulloblastoma with extensive nodularity (ICD-O 9471/3, WHO grade IV)

- 1.9.1c Anaplastic medulloblastoma (ICD-O 9474/3, WHO grade IV)
- 1.9.2. CNS Primitive neuroectodermal tumour (ICD-O 9473/3, WHO grade IV)
- 1.9.2a CNS Neuroblastoma (ICD-O 9500/3, WHO grade IV)
- 1.9.3 Atypical teratoid/rhabdoid tumour (ICD-O 9508/3, WHO grade IV)

➤ **Kranial ve paraspinal sinir tümörleri**

- 2.1 Schwannoma (ICD-O 9560/0, WHO grade I)
- 2.2 Neurofibroma (ICD-O 9540/0, WHO grade I)
- 2.3 Perineurioma (ICD-O 9571/0, 9571/3, WHO grade I, II, III)
- 2.4 Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST) (ICD-O 9540/3, WHO grade II, III, IV)

➤ **Meningial tümörler**

- 3.1 Meningothelial hücre kökenli tümörler
 - 3.1.1 Meningioma (ICD-O 9530/0, WHO grade I)
 - 3.1.11 Atypical meningioma (ICD-O 9539/1, WHO grade II)
 - 3.1.1o Anaplastic meningioma (ICD-O 9530/3, WHO grade III)
- 3.2 Mesenkimal tümörler
 - 3.2.1 Lipoma (ICD-O 8850/0)
 - 3.2.2 Angiolipoma (ICD-O 8861/0)
 - 3.2.3 Hibernoma (ICD-O 8880/0)
 - 3.2.4 Liposarcoma (ICD-O 8850/3)
 - 3.2.5 Solitary fibrous tumour (ICD-O 8815/0)
 - 3.2.6 Fibrosarcoma (ICD-O 8810/3)
 - 3.2.7 Malignant fibrous histiocytoma (ICD-O 8830/3)
 - 3.2.8 Leiomyoma (ICD-O 8890/0)
 - 3.2.9 Leiomyosarcoma (ICD-O 8890/3)
 - 3.2.10 Rhabdomyoma (ICD-O 8900/0)
 - 3.2.11 Rhabdomyosarcoma (ICD-O 8900/3)
 - 3.2.12 Chondroma (ICD-O 9220/0)
 - 3.2.13 Chondrosarcoma (ICD-O 9220/3)
 - 3.2.14 Osteoma (ICD-O 9180/0)

- 3.2.15 Osteosarcoma (IDC-O 9180/3)
- 3.2.16 Osteochondroma (IDC-O 9210/0)
- 3.2.17 Haemangioma (IDC-O 9120/0)
- 3.2.18 Epithelioid hemangioendothelioma (IDC-O 9133/1)
- 3.2.19 Haemangiopericytoma (IDC-O 9150/1, WHO grade II)
- 3.2.20 Anaplastic haemangiopericytoma (IDC-O 9150/3, WHO grade III)
- 3.2.21 Angiosarcoma (IDC-O 9120/3)
- 3.2.22 Kaposi Sarcoma (IDC-O 9140/3)
- 3.2.23 Ewing Sarcoma - PNET (IDC-O 9364/3)
- **3.3 Primer melanositik lezyonlar**
- 3.3.1 Diffuse melanocytosis (IDC-O 8728/0)
- 3.3.2 Melanocytoma (IDC-O 8728/1)
- 3.3.3 Malignant melanoma (IDC-O 8720/3)
- 3.3.4 Meningeal melanomatosis (IDC-O 8728/3)
- 3.4 Meninkslerle ilişkili diğer lezyonlar
- 3.4.1 Haemangioblastoma (IDC-O 9161/1, WHO grade I)

➤ **Hematopoietik sistem tümörleri**

- 4.1 Malignant Lymphomas (IDC-O 9590/3)
- 4.2 Plasmocytoma (IDC-O 9731/3)
- 4.3 Granulocytic sarcoma (IDC-O 9930/3)

➤ **Germ hücreli tümörler**

- 5.1 Germinoma (IDC-O 9064/3)
- 5.2 Embryonal carcinoma (IDC-O 9070/3)
- 5.3 Yolk sac tumour (IDC-O 9071/3)
- 5.4 Choriocarcinoma (IDC-O 9100/3)
- 5.5 Teratoma (IDC-O 9080/1)
- 5.6 Mixed germ cell tumours (IDC-O 9085/3)

➤ **Sellar bölge tümörleri**

- 6.1 Craniopharyngioma (IDC-O 9350/1, WHO grade I)
- 6.2 Granular cell tumour (IDC-O 9582/0, WHO grade I)
- 6.3 Pituicytoma (IDC-O 9432/1, WHO grade I)

- 6.4 Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis (IDC-O 8991/0, WHO grade I)

➤ **Metastatic tümörler**

3.6 KLİNİK PREZANTASYON: MSS TÜMÖRLERİNİN NÖROLOJİSİ

MSS tümörlerinde klinik yaşa ve tümörün bulunduğu bölgeye göre değişkenlik gösterir. Başlıca bulguları ICP artışı ve kitle etkileridir. Bu iki etken gelişim hızına göre şikayetlere yol açar. Süt çocuklarında irritabilite iştahsızlık, kusma, baş çevresinde anormal hızda büyüme, okul çocuklarında yorgunluk, okul performansında azalma, baş ağrısı ve letarji şeklinde kendini gösterir.^{1,15}

3.6.1 KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞI

Beyin tümörlerinde ICP'nin iki nedeni vardır. Birincisi direk tümör dokusunun artışı, diğeri ise CSF akışının engellenmesidir. Sonuç olarak ortaya non-kominikan hidrosefali çıkar. Başlangıç olarak artmış ICP sinsi, lokalize ve özgün olmayan bir şekilde başlar. Bitkinlik, okul başarısında düşme, kişilik değişiklikleri ve aralıklı müphem baş ağrısı görülür. Daha ileriki dönemde sabah kusmaları, baş ağrısı ve peşinden uyuşukluk hali gelişir. Uzun dönem süregelen ICP artışı sonrasında papilödem oluşur. Beyin tümörlerinden kaynaklanan baş ağrısı gerilim tipi baş ağrısı ya da migren gibi yorumlanabilir. Gece yatar pozisyonda artmış ICP uykudan uyandırabilir, ya da sabah uyandığında şiddetlenebilir. Uyandıktan sonra oluşan kusma baş ağrısının şiddetini azaltabilir. Gün boyu dik pozisyonda durmak ICP yi azaltabilir ve baş ağrısının şiddetinde azalma olabilir. Zamanla baş ağrılarının karakterinde değişiklik, sıklığında artış gözlemlenir. Baş ağrısı olan çocuklarda tümör şüphesi mutlaka ilk planda düşünülmeli, eşlik eden semptomlar sorgulanmalı, anamnez derinleştirilmelidir. Aslında baş ağrısı şikayetinin başlamasından 6 ay sonra

çocukların %100'ünde şaşılık, ataksi, kas zayıflığı gibi nörolojik bulgular ortaya çıkar.^{16,17}

İnfant ve daha küçük çocuklarda ICP artışının bulguları daha farklıdır, kafatası daha yumuşaktır, suturalar genleşebilir, fontanel açıklığı sürmektedir ve artan basınca uyum gösterebilir. İştahsızlık, huzursuzluk, gelişim duraksaması yada gerilemesi, artmış ICP bulguları olabilir. Suturlarda açılmayla makrosefali, gözlerde batan güneş manzarası gelişebilir.¹⁷

3.6.2 LOKALİZE SEMPTOM VE BULGULAR

Çocukluk çağı MSS tümörleri bulunduğu bölgeye özgün semptomlar verir. Suprtentoriyal bölge (serebrum, talamus, hipotalamus, bazal ganglionlar, ve optik kiasma) tümörlerinde ICP artışı sıklıkla; hemiparezi, tek taraflı işitme kaybı, nöbet ve görme kaybı ile ortaya çıkar.

Görme kaybı optik traktusun herhangi bir bölgesinde ya da kiasmada olabilir. Tümör optik traktusa invaze yada bası yapıyorsa tek taraflı görme kaybı ile sonuçlanır. Marcus- Gunn pupill bulgusu (direk ışık refleksinin olmayıp indirek ışık refleksinin korunması) optik kiasma ya da traktus hasarı bulgusu olabilir.

Erişkin deneyimlerinin aksine supratentoriyal kitlesi olan çocuklarda nöbetler kliniğin olmazsa olmazı değildir. Fokal ya da generalize olabilir. İlk nöbetini geçiren çocukların sadece %0.2-0.3'lük bir kısmında intrakraniyal kitle tespit edilmektedir. Beyin tümörü olan venöbetle başvuran çocuk hastaların %40 kadarında EEG bulguları normaldir.¹⁸Tümörün yeri nöbet gelişimi için önemli iken, histolojik tipinden bağımsızdır. Diğer risk faktörleri tanı yaşının <2 olması ve hiponatremi gelişimidir.¹⁹

İnfratentoriyal tümörler (serebellum ve beyin sapından kaynaklananlar) ataksi, spinoserebellar ve/veya serebrospinal traktus bulguları ve kafa çiftlerinde nöropatik semptomlarla bulgu verirler. Serebellar fonksiyon bozulması silik olabilir, örn yazının bozulması, becerilerin kaybı, zıplama ya da koşmada güçlük, konuşma

güçlüğü olabilir. Serebellar hemisferden kaynaklanan tümörler sıklıkla taraf bulguları appendiküler dismetri ve nistagmus, orta hat tümörlerinde ise gövdede dengesizlik, duruş bozukluğu ve artmış ICP bulguları görülür.^{1,18,19}

Kraniyal nöropatiler sıklıkla beyin sapı tutulumunu akla getirir. Beyin sapı tümörleri tüm beyin tümörlerinin %10-15'i kadardır ve ne yazıkki tedavi başarıları çok düşüktür.²⁰Bu tutulumların abducens paralizisi, gaze palsi olabilir. Trigeminal, fasial ve vestibulokohlear sinirler tek tek ya da birlikte tutulabilir. Birden fazla kafa çifti kusurunun ortaya çıkması, kuvvetle infratentorial tümör etkisini düşündürmelidir. Serebellopontin açının tutulumu, fasial parali, korneal refleks ve işitme kaybı ile sonuçlanır. Yutma güçlüğü ve ağızdan salya akması medulla tutulumunu gösterir. Beyin sapı, hipotalamus ve üst servikal sempatik sinir tutulumuna bağlı olarak parsiyel Horner Sendromu gözlenebilir.

3.6.3 SPESİFİK VE LOKALİZE OLMAYAN SEMPTOM VE BULGULAR

Bazen beyin tümörü olan hastalar özgün olmayan şikayetlerle başvurabilirler. Örn davranış bozukluğu, kilo kaybı, halsizlik olabilir. Puberte prekoks ya da gecikmiş puberte nedeniyle araştırılırken beyin tümörü tanısı alabilirler.

Beyin tümörlerinin bazı histolojik tipleri medulloblastom, ependimom, yüksek gradeli gliomlar ve germ hücreli tümörler %15 kadarı tanı anında diğer alanlara yayılmış olarak gelirler. Özellikle CSF ve omurilik tutulumu görülür. Bu hastalar bel ve sırt ağrıları ile başvurabilirler. Yine spinal kord tutulumu idrar ve gaita kaçırma ya da barsak alışkanlıklarında değişiklik sebebi olabilir.

3.7 PEDIATRİK MSS TÜMÖRLERİNDE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

3.7.1 MRG

Beyin tümörü gelişen ayaktan bir hastanın şikayetlerinin gelişim hızı ve şiddetine göre ilk tercih edilen görüntüleme tekniği değişkenlik gösterir. Örneğin yavaş gelişen, silik semptomları olan çocuklar elektif MRI tercih edilirken, akut gelişen, gürültülü semptomlarla başvuran bir çocukta “acil” şartlarında, tipik olarak kontrastsız kraniyal CT görüntüleme ilk tercihtir.²¹ Teknik olarak CT yüksek yoğunluklu X ışınlarının çoklu açılardan taranarak, absorbe edilen ışınlar arasındaki farkları bir ekrana yansıtarak dokuların dansite farklarını görüntü haline getirme prensibi ile çalışır. Bu da kemik dokundan suya (örn: CSF) gidildikçe, “hiperintens” (parlak-çok X ışını absorbe etmiş) “hipointens” (siyah- X ışınlarının çoğunu geçirmiş) şeklinde gözlenir. Gri madde, nükleuslar, sinir yolları gibi sıvı yoğunluğu farklı olan dokular ise, arada beyazdan siyaha uzanan grinin çeşitli tonlarını oluşturur ve anatomik detaylandırma sağlar. Avantajları kolay ulaşılabilir, hızlı çekim yapılabilir ve hızlı yorumlanabilir. Bu özellikleri ile sıklıkla ilk başvuru görüntüleme tekniğidir.

MRI ise bir magnetik alana yerleştirilen hastanın, dokularında bulunan protonlara hareket kabiliyeti kazandırılması, ve bunların elektromagnetik enerjiye dönüşümü prensibi ile çalışır. Oluşan elektromagnetik enerji dokuların içerdiği proton sayısı ile koreledir. Her bir protonun mikroçevresi tarafından, magnetik alanın etkisi (örn; hareketlilik ve lokal homogenite)sinyal gücü modifiye edilir. Magnetik rezonans “ağırlık” kavramı ile bazı özellikleri vurgulamak, bazı özellikleri baskılamak için kullanılır. T1 ağırlıklı görüntüleme; anatomik yapı kan ürünleri, beyin yağ içeriği, kistik alanların sıvı içeriği görüntülenir. T1 + kontrast: kontrast verilmesi ile BBB in yıkıldığı bölgeler, tümör vaskülitisi ve nekroz oluşumunu görmek hedeflenir. T2 ağırlıklı incelemede, parlak “hiperintense” alanlar suyun varlığını (göz küresi, ventriküller gibi) gösterir. Temelde ödem incelemesi ve evaluasyonu için kullanılır. Kontrastlı MRI’da normal BBB ve patolojik değişimler gözlenir. Beyin dokusunda

fizyolojik olarak kontrast tutan bölgeler; koroid pleksus, pineal bölge ve hipofiz bezidir. Ayrıca leptomeningial (pial), pakimeningial (dural), ve endimial dokular değişik derecelerde kontrastlanma gösterir. Bu bölgelerin dışında anormal kontrastlanmalar yıkım ve yeni oluşan vasküler yapıya delalet eder. Kontrast madde dağılım morfolojisi, heterojen ya da homojen, halkasal ya da kıvrımlı olarak tanımlanır. Neoplastik süreç kapiller yıkım ile kontrastlanmanın artışına yol açar. Patolojik kontrastlanmanın derecesi, genellikle tümör grade ile korelasyon göstermez. Lezyon çevresinde oluşan ödemi değerlendirmek için en iyi yöntem FLAIR görüntülemelerdir. Genel görüş olarak, hızlı büyüyen invaziv lezyonlar daha fazla vazogenik ödeme yol açarlar. Bazı neoplazmlarda perilezyonal ödem vazogenik ödem ve tümöral ödem kombinasyonundan oluşur.²²

3.7.2 MRS (MR SPEKTROSKOPİ)

Dokulardaki metabolik aktiviteyi ölçmeye yönelik, noninvaziv, in-vivo bir yöntemdir. Bu amaçla proton (¹H) HMRS ile klinik kullanımdaki pek çok MRI cihazında otomatik olarak ölçüm vermektedir. Ölçümler tek-voksel (pikselin üç boyutlu karşılığıdır) ya da çoklu-voksel olarak ifade edilir. Tek-voksel çalışma pek çok merkezde rutinde kullanılmaktadır.

MRS'de kullanılan metabolitler normalde beyinde bulunan, N-asetilaspartat (NAA, nöral marker), kolin (Cho, membran markeri), kreatindir (Cre, enerji metabolizması markeri). Kısa echo-zamanı nda kullanılan diğer metabolitler; miyoinositol (mI, glial marker), laktat (hipoksik bölgelerdeki anaerobik metobolit), lipid ve glutamin-glutamat kompleksleridir. Metabolitlerin birbirine olan oranları ile patolojik sürecin metabolizması hakkında bilgi elde edilir. Örn pek çok beyin tümöründe non-spesifik olarak, Cho/Cr oranı artmış, NAA/Cr oranı azalmıştır.²³Yüksek gradeli tümörlerde bu oranlardaki değişim daha belirgindir.^{22,23}Erişkin yaş grubundaki beyin tümörlerinde laktat tipik olarak yüksek grade gliomlar ile ilişkilidir. Paradoksal

olarak çocukluk çağı astrositomlarında düşük gradeli de olsa laktat yüksek bulunur.^{23,24}

3.7.3 MR PWI (PERFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME)

PWI görüntüleme, mikrodolaşım düzeyinde serebral hemodinami ölçülür. Ölçülebilen parametreler CBF (beyin kan akımı), CBV (beyin kan volümü), MTT (ortalama geçiş süresi) dir. CBV sıklıkla ml/100g beyin dokusu olarak ifade edilir. Tümöral dokuda kan akımı hızı, volümü birlikte değerlendirildiğinde vaskülerite, BBB defektleri, tümörün agresifliği hakkında bilgi edinilir. Ayrıca stereotaksik biyopsi, radyoterapi sonrasında fokal doku nekrozunun değerlendirilmeside yardımcı bir görüntüleme metodudur.²³

3.7.4 MR DWI (DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME)

DWI su moleküllerinin beyin dokuları arasındaki geçişlerini ölçerek iki ya da üç boyutlu görüntü elde etme tekniğidir. Beyaz traktus myelin kılıf yapısı nedeniyle normalde su moleküllerine karşı geçirgen değildir, bu olay anisotropi olarak adlandırılır.^{1,23} Bu temelden yola çıkarak DWI tümör selülaritesi, tipi, derecesi değerlendirilmek üzere kullanılır.

3.8 NÖROŞİRURJİ: TANI VE TEDAVİ

Pek çok MSS tümörü tanı ve tedavide başlangıç olarak nöroşirurjik girişim gerektirir. İmkan varsa tümör dokusunun tamamının çıkarılması esastır, bu olanak yoksa histolojik tanı için mutlaka cerrahi girişim gereklidir. İstisnai durumlar da

vardır rezektabl olmayan tümörler örn: diffüz pons gliomu, optik gliom gibi.¹ düşük gradeli gliomlarda GTR uygulandığında 5 yıllık sağkalım %97 düzeyindedir. Sağkalıma en çok etkili faktör kalan rezidüel tümör dokusunun < 1.5 cm³ olması, dolaylı yoldan da diğer etkili faktör tümörün yeri, yanicerrahiye uygun bölgede olmasıdır.²⁵

Hipotalamik bölge tümörlerinin çoğuna endokrinopati eşlik eder. Bu tümörlere pre-op ve bazen de post-op hidrokortizon, levotiroksin gibi hormon replasmanı gerekir. Bu bölge tümörlerinde DI gelişimi de sıktır.

Serebral korteks kaynaklı tümörlerde ise cerrahiden sonra nöbet gelişimi gözlenebilir. Preoperatif başlanan bir antikonvülzan (örn: fenitoin) postoperatif dönemde devam edilebilir ve birkaç ay sonra kesilebilir.

Geniş rezeksiyon uygulanan tümörlerde, cerrahi sonrası uzun dönem morbidite cerebellar gliomlarda <%10, serebellar astrositomlarda <%20, ependimom ve kraniofaringiom gibi daha derin yerleşimli tümörlerde ise >%40tır.

3.9 RADYOTERAPİ

Radioterapi pediatrik MSS tümörlerinde küratif ve palyatif tedavinin merkezi komponentlerinden biridir. Son 25 yılda 3D görüntü tekniklerinde ve RT teknolojisinde ilerleme, tümör biyolojisi ve davranışlarındaki yeni bilgiler, kemoterapi eşliğinde RT, optimal RT dozlarının ve zamanın daha iyi anlaşılması ile RT MSS tümörlerinin tedavisinde vazgeçilmez bir yere sahip olmuştur.

Radyoterapi endikasyonları tümör histolojisi ve yaşa göre değişkenlik gösterir. Ependimom ve derin yerleşimli astroglial tümörlerde ışınlamanın zamanı yerleşim yeri ve rezeksiyon derecesine bağlıdır.

3.9.1 RADYASYON VOLÜMÜ

Hedef volüm tümör histolojik tipi, yerleşim bölgesi ve çevre doku invazyonuna göre belirlenir. Tümör yatağına 1 cm sınır, astrositom, ependimom, kraniofarangiom için, 1-2 cm arası sınır medulloblastom için ve yüksek gradeli gliom, DIBG için klinik hedef volüm olarak alınır.

3.9.2 RADYOTERAPİ TEKNİKLERİ

Konvansiyonel eksternal-beam RT, 3D-konformal RT, IMRT, stereotaksik radyocerrahi, particle beam RT ve brakiterapi gibi farklı metotları vardır.

3.10 KEMOTERAPİ VE KEMOTERAPİ PRENSİPLERİ

Son birkaç dekada başta medulloblastom ve düşük gradeli gliomlar olmak üzere çocukluk çağı MSS tümörlerinin tedavisinde kemoterapinin önemi belirgin derecede artmıştır.¹ Diğer dokulardan farklı olarak MSS dokusu BBB gibi doğal bir bariyer içerir. Bu bariyeri oluşturan endotelial hücreler, yine diğer dokularda bulunmayan metabolik enzimler ve taşıyıcı proteinler (örn P- glikoprotein,MRP1, MRP3 gibi) ihtiva eder. Tüm bunlar göz önüne alındığında lipid çözünürlüğü düşük olan, proteinlere yüksek oranda bağlanan, iyonize moleküller BBB zor geçer ve tümöral dokuda etkin konsantrasyona ulaşır. Bu sorunu aşmak için bazı stratejiler geliştirilmiştir.

- 1) Yüksek doz sistemik kemoterapi
- 2) Yüksek osmolar bir ajan (örn: mannitol, labradimil-bradikinin analogu)
- 3) Bölgesel tedavi. Örnek olarak ; inratekal, intra arteriyal, intra tümöral tedavi gibi.

3.11 YENİ AJANLAR VE YAKLAŞIMLAR

3.11.1 DİFERANSİYE EDİCİ AJANLAR:

Bu grupta retinoik asit, histon deasetilaz inhibitörleri, (phenylbutyrate, valproic acid, depsipectide, and suberoylanilide hydroxamic acid [SAHA]), pediatrik MSS tümörlerinde prelinik olarak denenmektedir.^{26,27}

3.11.2 ANTIANGİJENİK AJANLAR

Tümör gelişimi ve yayılımı için yeni damarsal ağların oluşumu gerektiği ve bu yapıların bloke edilmesi ile tümör büyümesi ve dağılımının kontrol altına alınabileceği düşüncesi ile bu grup ilaçlar geliştirilmiştir. Bu grubun ilk örneği erişkinlerde GBM tedavisinde 2009 yılında FDA onayı alan Bevacizumab'tır.²⁸ VEGFr inhibitörü SU5416 (semaxaninib) pediatrik yaş grubunda dirençli beyin tümörü vakalarında kullanılan ve faz I çalışması yayınlanan diğer bir küçük molekül antiangiogenik ajandır.²⁹ Yine faz I çalışması tamamlanan lenalidomide³⁰ cediranib³¹ bu grupta sayılabilir.

3.11.3 KÜÇÜK MOLEKÜL İNHİBİTÖRLER

Pediatrik MSS tümörlerinin moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte, sinyal ileti yolunun inhibisyonun önemi daha iyi açığa çıkmış ve bu grup moleküller

üzerindeki ilgi artmıştır.^{32,33} Bu grupta lapatinib³⁴, gefitinib³⁵,erlotinib³⁶ gibi ERBB grubu tirozin kinaz inhibitörleri ile ilgili faz I ve faz II çalışmaları yayınlanmıştır.

Yine bir başka enzim grubu farnesiltransferaz inhibitörü tipifarnib DBSG tedavisinde RT eşliğinde tedavide denenmektedir.³⁷ Ancak klinik yanıtlar yüz güldürücü olmaktan uzaktır.

Pediyatrik MSS tümörlerinde denenilen diğer yollar immünoterapi ve gen transferidir. Ancak henüz kanıta dayalı veriler açısından tartışmalıdır.

3.12 EMBRİYONEL VE PİNEAL BÖLGE TÜMÖRLERİ

18 yaş altında tanı alan MSS tümörlerinin yaklaşık %25'lik ve tüm malign tümörlerin yaklaşık %40'lık grubunu embriyonel tümörler oluşturur. CSF aracılığı ile erken dönemde malign yayılım gösteren bu grup tümörler WHO sınıflamasında beş alt gruba ayrılır.

Tablo IV: Embriyonel MSS tümörleri

Medulloblastom Desmoplastic/nodular medulloblastoma Medulloblastoma with extensive modularity Anaplastic medulloblastoma Large cell medulloblastoma
MSS primitive neuroectodermal tumor MSS neuroblastoma MSS ganglioneuroblastoma Medulloepithelioma Ependyblastoma
Atypical teratoid/rhabdoid tümör

3.13 MEDULLOBLASTOM

Medulloblastom çocukluk çağında görülen en sık MSS tümörüdür. Geride bıraktığımız on yılda moleküler biyoloji teknikleri ile dört subgrup belirlenmiş ve tümörün farklı davranış gösteren altgrupları daha iyi anlaşılmıştır.³⁸ 0-14 yaş grubunda toplam MSS tümörlerinin %20sini oluştururken, 15-19 yaş grubunda bu oran %6'dır. Bu oran erişkin beyin tümörlerinde %2'dir. Çocukluk çağında 3-4 yaş ve 8-10 yaş arasında iki pik yaptığı dönem vardır.

Gorlin Sendromu, Li-Freumeni sendromu ve AT gibi bazı ailesel sendromlarla ilişkisi bilinirken etiyojisi tam olarak bilinmemektedir.³⁹

3.13.1 KLİNİK

Temel olarak dördüncü ventrikül boşluğundan kaynaklanır ve klinik tablo CSF akımının engellenmesi ile oluşur. En sık semptom kusma ve baş ağrısıdır. Diğer bulgular direk serebellum hasarı ya da beyin sapı invazyonu ile oluşan hasardan kaynaklanır. Bu bulgular diplopi, ataksi, şaşılık, postür anormallikleri olarak sıralanabilir.

3.13.2 GÖRÜNTÜLEME

Karakteristik olarak dördüncü ventrikül duvarından ya da küçük çocuklarda midserebellar, büyük çocuklarda serebellar hemisferlerden kaynaklanan genişçe kitle imajı olarak görülür. %10-20 vakada kalsifikasyon görülür.³⁹ MRI ve MRS diğer posterior fossa tümörlerinden ayırımında yardımcı olur.

3.13.3 EVRELEME VE RİSK SINIFLAMASI

Evreleme ve risk sınıflaması medulloblastom tedavisinin dönüm noktası olmuştur. Temel olarak tümör boyutu, cerrahi çıkarılabilirlik, CSF yayılımı ile preop ve postop dönemde yapılan görüntülemelerle tümörün evresi belirlenir. Özel olarak bu evrelemeye Chang Evrelemesi adı verilir.⁴⁰

Tablo V : MEDULLOBLASTOM RİSK SINIFLAMASI

	STANDART RİSK	YÜKSEK RİSK	
Tanı yaşı	>3 yaş	< 3 yaş	
Cerrahi sonrası rezidü	< 1,5 cm ³ tm dokusu	≥ 1,5 cm ³ tm dokusu	
Hastalık yayılımı	M0	M1-4	

Ekstranöronal yayılım (M4) nadir görülür ve rutin tarama önerilmez, yayılım şüphesi olduğunda kemik taraması yapılabilir. Diğer dokulara metastaz daha nadirdir.

3.13.4 TEDAVİ VE PROGNOZ

Prognozu belirleyen en önemli faktörler cerrahi çıkarılabilirlik ve yaştır. Diğer faktörler histolojik subgrup ve moleküler paterndir. Buna göre totale yakın (>%90) çıkarılan, M0 olan, yaşı üçten büyük olan çocuklarda prognoz iyiyken, yüksek oranda rezidü kalan, M1-4 olan ve desmoplastik/anaplastik histolojik yapı gözlenen tümörlerde prognoz kötüdür.^{41,42}

Yine MYCN, Neurotrophin-3 receptörü, ERBB2, RAS/MAPK ve PDGFRA yüksek oranda ekspresyonu ve p53 varlığı kötü prognostik moleküler markerlardır.^{39,42,43}

3.13.5 TEDAVİ

Medulloblastomun temel tedavisi tüm MSS tümörlerinde olduğu gibi cerrahidir. Post-op 24 ile 72 saat arasında MRI ile değerlendirilmelidir. Cerrahi sonrasında posterior fossa sendromu ya da serebellar mutizm diye adlandırılan ve mutizm, ataksi, tremor, kafa çiftleri paralizisi, kognitif bozulma ve davranış değişiklikleri ile karakterize tablo oluşabilir. Cerrahi sonrası sıklığı %11-29 arasında belirtilmektedir.^{43,44} Kalıcı ya da geçici olabilir. Prognoz ve post-op görüntüleme değişiklikleri ile doğrudan ilişki bulunamamıştır.

Medulloblastom radyosensitif bir tümördür. RT multimodal tedavinin diğer bir önemli ayağını oluşturur. CSI veya "boost" (tümör yatağına) uygulanabilmektedir. Postoperatif dönemde tek başına verilebileceği gibi vinkristin, platinium bileşikleri ve CCNU ile de verilebilir. Standart doz 36 Gy'dir.

Kemoterapi medulloblastom tedavisinin temel taşlarından biridir. Her yaş grubuna risk grubuna göre mutlak surette KT uygulanır. Sisplatin, etoposid ve değişken bir alkilleyici ajanın birlikte kullanıldığı tedavi rejimlerinde yanıt %40-60 oranında değişmektedir. Değişik çalışma gruplarının sonuçlarına göre 5 yıllık sağkalım standart risk medulloblastom için %59-89, yüksek risk medulloblastom için %43-60 arasında değişmektedir.

3.14 SUPRATENTORIAL PNET

SPNET ikinci sıklıkta görülen emriyonel MSS tümörüdür. Tüm MSS tümörlerinin yaklaşık %2-3 ünü oluşturur. Erişkin yaşta ise çok daha nadirdir. Tüm dünyada bildirilen erişkin vaka sayısı 57'dir.⁴⁵ Prognozu medulloblastoma göre çok daha kötüdür.

Gross total eksizyon şansı medulloblastoma göre çok daha düşüktür. RT tedavide çok önemlidir. KT rejimi ise yüksek risk medulloblastom tedavileri verilmektedir. 5

yıllık sağkalım total çıkarılan ve kombine RT+KT uygulanan hastalarda %50 kadar, diğer hastalarda ise %20 ve daha düşüktür.^{39,45}

3.15 PİNEOBLASTOM

Klinik karakter olarak diğer embriyonel tümörlere benzerken, bölgesel olarak pineal bölgeden köken alır. Biyolojik olarak SPNET ve medulloblastomdan farklı karakterdedir. Klinik bulgular 3. Ventrikülde CSF akımının engellenmesine bağlı olarak oluşur. Evreleme medulloblastoma benzerdir. Tanı anında yayılım %15-30 vakada görülür. Yüksek oranda vaskülarite görüldüğü için total rezeksiyon ihtimali düşüktür. Yüksek risk medulloblastom gibi kombine tedavi uygulanır. 5 yıllık sağkalım %40'tan düşüktür.^{39,47,48}

3.16 Atipik Teratoid/Rabdoid Tümör (AT/RT)

Genellikle infant ve küçük çocukların tümörüdür. Median yaş 1-2 arası, hastaların %80'i 3 yaşın altındadır. Son derece agresif seyirli bir tümördür, semptomların ortaya çıkmasından tanıya kadar geçen süre ortalama bir aydır.³⁹ tümör epitelyal ve düz kas antijenleri sentezler ve mikroskopik görüntüsü ‘‘rabdoid’’ tümöre benzediği için bu isim verilmiştir. Optimal bir tedavi seçeneği yoktur. Maksimal güvenli cerrahi sonrasında RT ve kombine KT önerilir.⁴⁸ Ancak diğer embriyonel MSS tümörlerine göre çok daha kötü bir prognoza sahiptir. Post-op ortalama yaşam süresi 6 ila 11 ay arasındadır.⁴⁸

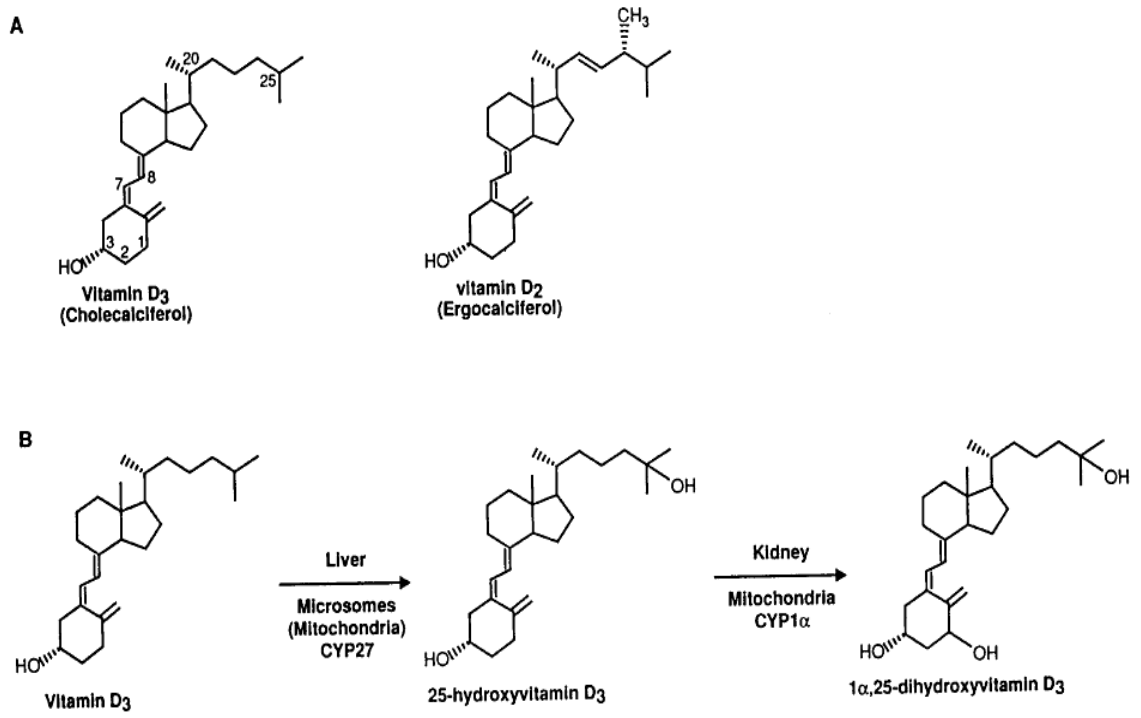
BÖLÜM II

3.17 D VİTAMİNİ SENTEZİ, METABOLİZMASI VE VÜCUTTAKİ FONKSİYONLARI

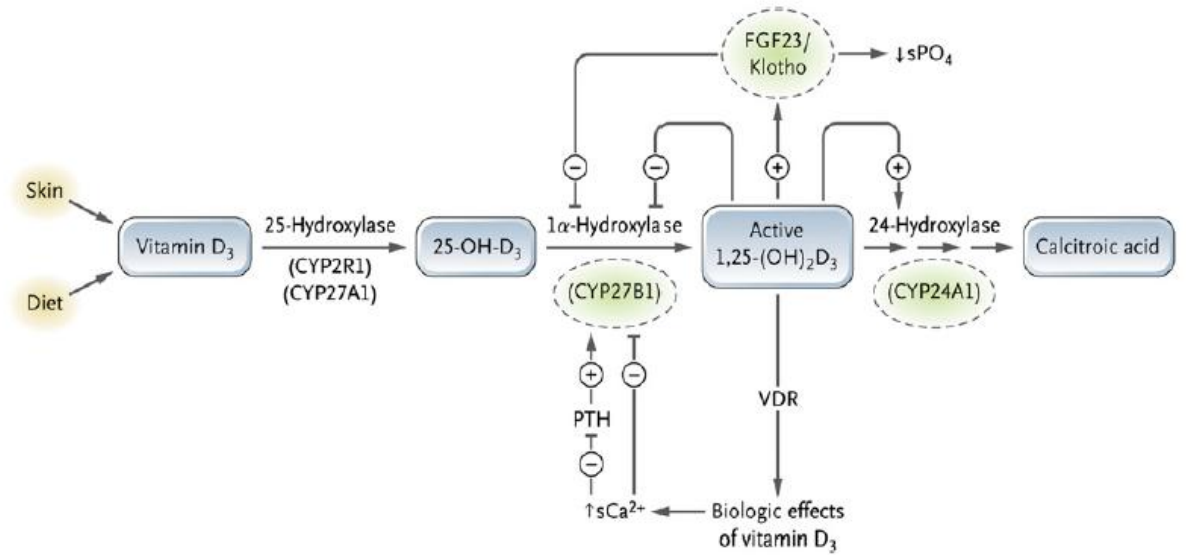
D vitamini yağda çözünen A,D,E,K vitaminleri grubunun bir üyesidir. Deri epitelyal hücrelerinde sentezlenebilir. Bu yönüyle teknik olarak bir vitamin değildir. Güneş kökenli UV ışınları ile deride 7-kolekalsiferolün vitamin D3 e dönüşmesi en önemli D vitamini kaynağıdır.⁴⁹ Yüz yılı aşkın süredir D vitamininin kemik metabolizması ve Ca-P dengesi üzerindeki rolü bilinmektedir. Son 25-30 yıldır ise iskelet sistemi dışındaki fonksiyonları (örn; kanser, metabolik sendrom, infeksiyon hastalıkları ve otoimmün hastalıklar) üzerindeki rolleri ortaya çıkmıştır.⁵⁰

Ca metabolizmasında merkezi rolü 25-hidroksivitamin D3-1 α -hidroksilaz (CYP27B1) oynar.^{51,52} Bu enzim 25-(OH)D3 formunu 1,25 (OH)₂D3 formuna çevirir (Şekil 2). Bu D vitamininin aktif formudur ve barsaklardan Ca, P emilimini böbrek ve kemiklerde transportunu sağlar. Önceleri CYP27B1'nin yalnızca renal hücrelerde sentezlendiği düşünülürken 1980'lerin ortalarında keratinositler, kemik hücreleri ve makrofajlarda da olduğu gösterilmiştir.

Ekstrarenal makrofaj kökenli CYP27B1 lenfomalar ve sarkoidozda görülen hiperkalseminin sorumlusu olabilir. Serum 1,25 (OH)₂D3 düzeyi yeterli konsantrasyonun üzerine çıktığında, D vitamini deaktive edici enzim 1,25-(OH)₂D3–24-hidroksilaz (CYP24A1) aktive olur. Mitokondriyal bir enzim olan CYP24A1 24 α hidroksilasyon ile D vitaminini inaktif form olan 24,25 (OH)₂D3 formuna çevirir.⁵³ D vitamini metabolizmasındaki önemli basamaklar Şekil 3 de özetlenmiştir.



Şekil 2 : D vitaminin nutrisyonel formları ve aktivasyonu.⁵²



Şekil 3 Ca ve P metabolizmasında önemli enzimatik basamaklar.⁵³

Normal ve neoplastik kolon hücrelerinde tespit edilen CYP27B1 aktivitesi, apoptozis ve proliferasyonu azaltıcı etkisinin saptanmasıyla dikkat çekmiştir.⁵⁴

3.18 VİTAMİN D RESEPTÖRÜ (VDR) VE D VİTAMİNİN DOKULAR ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

3.18.1 RİKETS

Rikets ve D vitamini ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Kemik yapısı osteoid diye adlandırılan protein matriks ve mineral fazdan oluşur. Mineral yapının başlıca elementleri Ca ve P'dur, en çok hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur. Rikets tanımı büyüyen kemikte, epifizler kapanmadan önce epifizlerde protein matriksin yetersiz mineralizasyonu olarak tanımlanır.^{49,56,57} Rikets etiyolojisinde rol alan faktörlere göre iki grupta incelenir.

1) Kalsipenik rikets

- a) D vitamini anormallikleri
 - i) Prekürsör düşüklüğü nedeniyle 25(OH)D
 - (1) Vitamin D yetersizliği
 - (a) Nutrisyonel yetmezlik
 - (b) Malabsorbsiyon
 - (i) Barsak hastalığı
 - (ii) Bilier atrezi başta olmak üzere bilier hastalıklar
 - ii) Prekürsör yetersizliği olmaksızın 25(OH)D
 - (1) Hepatik yetmezlik (nadir)
 - (2) İlaç indüksiyonu ile inaktif formlara hepatik katabolizma
 - iii) Renal 1 α Hidroksilaz yetersizliğine bağlı düşük kalsitriol (VDDR1)
 - iv) Kalsitirol cevapsız (CRR, en sık VDR defekti kaynaklı)
 - b) Nutrisyonel Ca yetersizliği

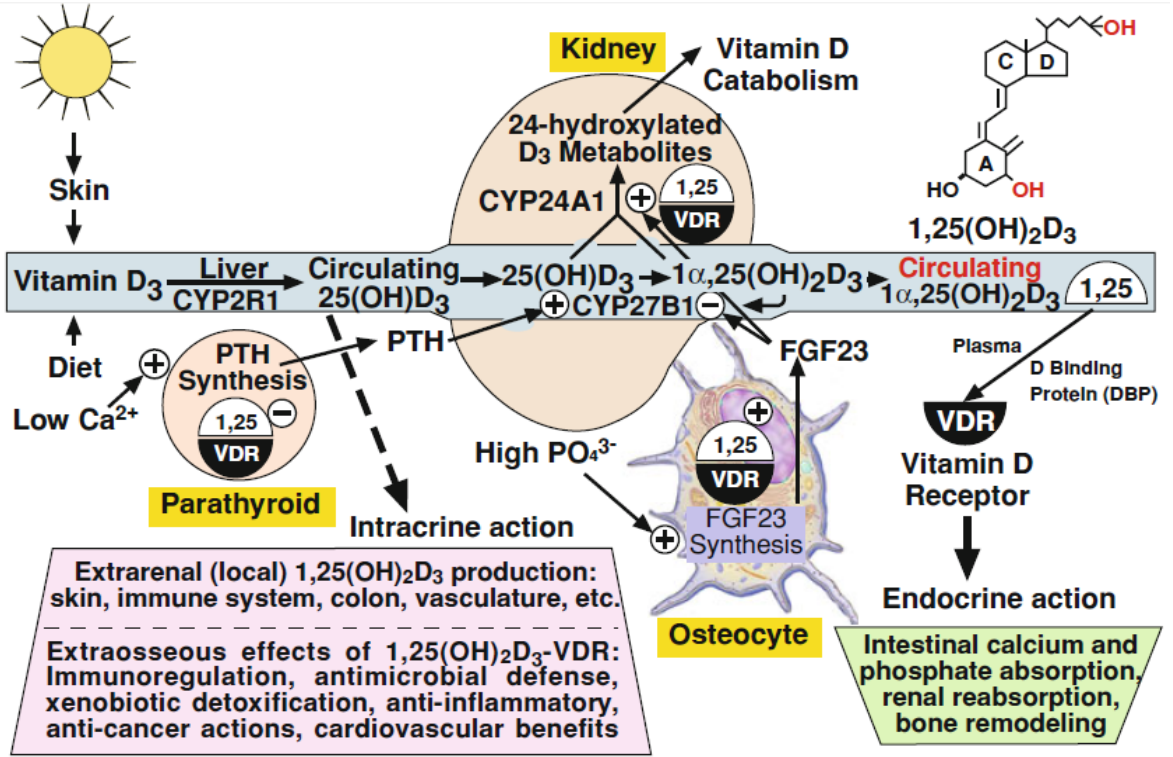
2) Fosfopenik rikets

- a) FGF-23 sinyali artışı

- i) Herediter hipofosfatemi
 - (1) XLH
 - (2) OD veya OR formlar
 - ii) Tümör ilişkili rikets ya da osteomalazi
- b) FGF-23 sinyal artışı olmaksızın
- i) Renal tubuler hastalık (Fanconi sendromu)
 - (1) İzole form
 - (2) Sekonder form (sistinozis, tirozinemi, Lowe sendromu, toksinler vb)

Tablo VI: rikets oluşum mekanizmaları ve tedavi.⁵⁷(2° HPTH : sekonder Hiperparatiroidizm)

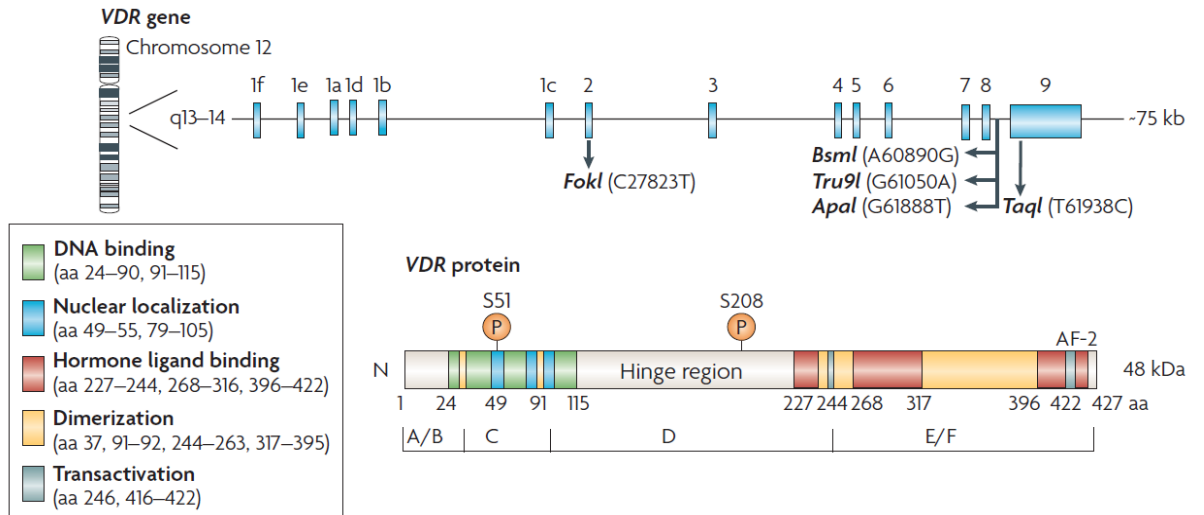
Tip	Hipofosfemi nedeni	D vit düzeyi	Tedavi
Nutrisyonel D vitamini yetersizliği	2° HPTH	25OHD D, Kalsitriol D,N,Y	D vit replasmanı
VDDR-1	2° HPTH	25OHD N, Kalsitriol Çok D	Kalsitriol
CRR	2° HPTH	25OHD N, Kalsitriol Y	PO Ca desteği, gerekirse IV Ca
Nutrisyonel Ca yetersizliği	2° HPTH	25OHD D,N, Kalsitriol D,N,Y	Diyet düzenlemesi.Ca + Dvit
Hereditör fosfotemik rikets (XLH, OD, OR)	FGF-23 mutasyonları	25OHD N, Kalsitriol D, yada uyumsuz	Oral fosfat+kalsitriol
Tümör ilişkili rikets	FGF-23 salgılayan tümör	25OHD N, Kalsitriol D, yada uyumsuz	Tümörün çıkarılması
Renal tübüler hastalık	Tübüler kayıp	25OHD N, Kalsitriol D, (renal hastalık varlığında değişken)	Oral fosfat ve diğer metabolik düzeltmeler
Y: yüksek N: normal D: düşük			



Şekil 4: Vitamin D nin sentezi ve doku düzeyinde etkileri, Ca ve P homeostazisi.⁵⁵

D vitamini yağda erir bir vitamin olduğu için dokulara taşınabilmesi için taşıyıcı proteine ihtiyaç duyar (DBP). VDR RXR (retinoid X reseptör) aracılığı ile bağlanır. VDR nükleer bir reseptördür. 1,25(OH)₂D-RXR kompleksi VDR'ye bağlandığı zaman aktive olur ve vitamin D'nin fonksiyonlarını yansıtan proteinleri transkripsiyonunu kodlamaya başlar. VDR ve RXR kompleksine dokular düzeyinde yanıt hücrelere özgün bir dizi gen tarafından kontrol edilmektedir. Örneğin kemik doku oluşumu (mineral remodeling) RANKL, SSP1 (osteopontin), BGP (osteokalsin), intestinal Ca absorpsiyonu; TRPV6, CaBP_{9k}, claudin 2, renal Ca ve P absorpsiyonu; TRPV5, klotho, ve Npt2c. 1.25 (OH)₂D keratinositler ve saç siklusundaki CASP14, S100A8, SOSTDC1 genleri aracılığıyla oluşturulmaktadır.

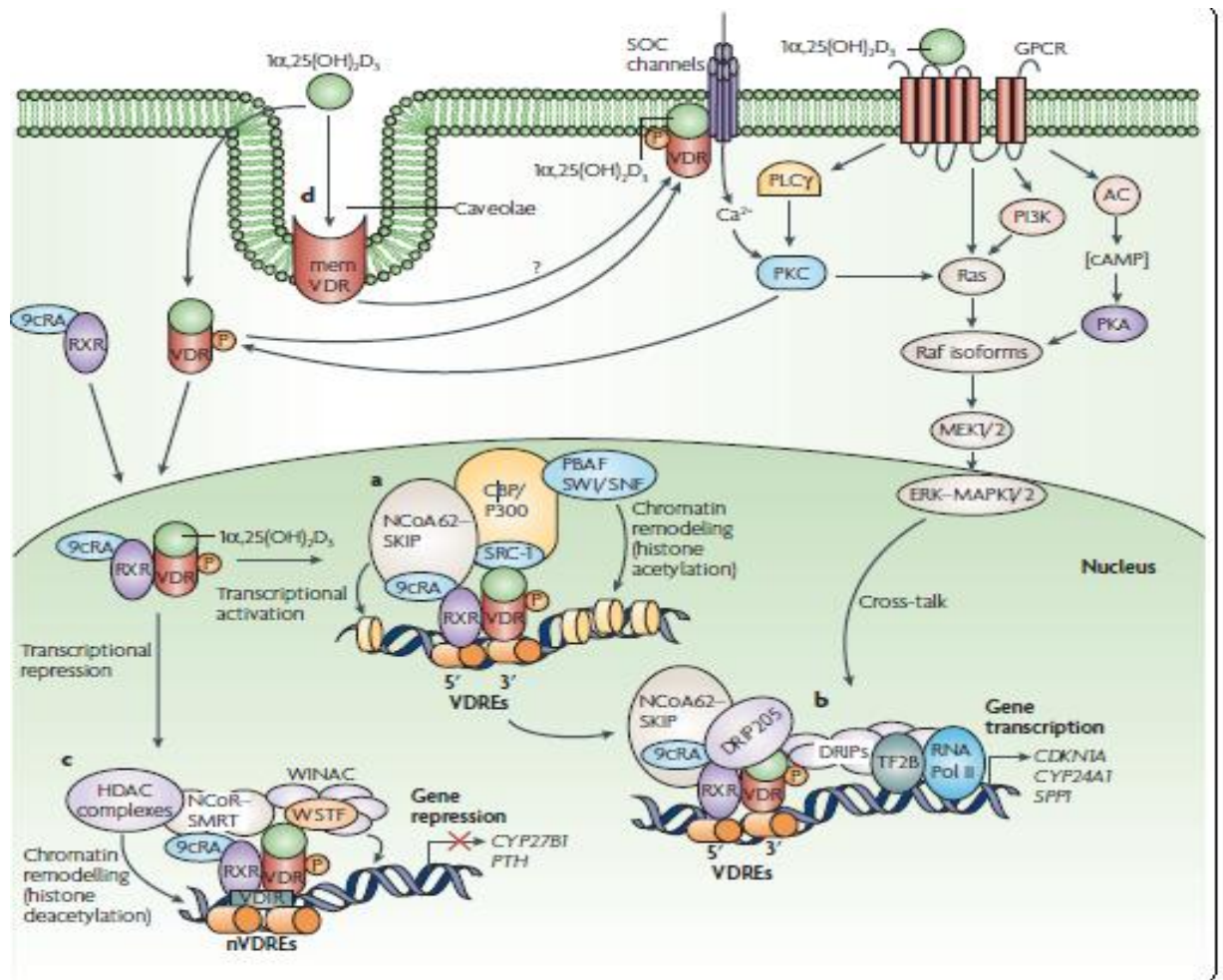
Son olarak VDR ligandları ve 1.25(OH)₂D/VDR kompleksi kontrolünde gen ekspresyonunda gecikme yaşlanmaya bağlı kronik hastalıklar örneğin: Tip 2 DM, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserde görülmektedir.⁵⁵



Şekil 5: Vitamin D reseptörü. Polimorfizm bölgeleri.¹⁰⁸ (Deeb KK. al. 2007 Nature

Vol:7:

684-700



Şekil 6 : 1,25(OH)₂D₃ intraselüler gen transkripsiyonunda rolü, intraselüler sinyal yolları.^{107,108}

3.19 VİTAMİN D VE İNFLAMASYON

Kalsitriol D vitaminin en aktif biyolojik formudur. Antiproliferatif ve pro-diferansiye etkileri bilinmektedir. Hayvan tümör modellerinde bu etkileri ile anti-kanser etkinlikleri gösterilmiştir. Anti-inflamatuar etkilerinin, faydalarını en iyi gösterdiği tümör tipleri; prostat, kolon, akciğer, meme, over, karaciğer ve ciltkanserleridir.

Kronik inflamasyon iyi bilinen bir kanser nedenidir. Ülseratif kolit gibi kronik inflamasyonun süregeldiği durumlarda kolon kanseri riski 10 kat artmıştır.⁵⁸ inflamasyon >> displazi >> karsinom üçlemesinin en iyi örneğini oluşturur.

Tablo VII: immün hücrelerde kalsitriolün etkileri.⁵⁹

HÜCRE TİPİ

1,25(OH)2D3 ETKİSİ

Dentritik hücreler	Azalmış proliferasyon Azalmış diferansiyasyon, yaşam süresi ve matürasyon Azalmış CD40, CD80, CD86, MHC-2: azalmış T hücre stimülasyonu Azalmış IL-12; Th1 cevabının indirek inhibisyonu Artmış IL-10 ve Fox-P3: Treg indüksiyonu Azalmış Th17 indüksiyonu
Makrofajlar	Azalmış IL-6 ve IL-23; azalmış Th17 cevabı Azalmış TNF ve IL1 Azalmış MHC-2 ; azalmış antijen sunumu Artmış cathelicidin, fagositoz ve hemotaksis Artmış enfeksiyona cevap situmilasyonu Azalmış TLRs 9/4/2
T Hücreleri	Artmış IL-5±IL-4 transkripsiyonu Artmış Th2 cevabı stünilasyonu Azalmış Th1 hücre proliferasyonu , azalmış IL-2 ve IFN γ , azalmış Th1 cevabı Artmış IL-10 üretimi (Tr1 hücrelerinde) Azalmış Th17 diferansiyasyonu ve IL-17 üretimi Azalmış CD8 hücre sitotoksitesitesi
B hücreleri	Azalmış proliferasyon Azalmış diferansiyasyon (plazma hücrelerine) Azalmış Ig üretimi

Kanser ilişkili inflamasyon tümör hücrelerinin bulunduğu bölgelerde artmış inflamatuvar mediatörler, kemokin, sitokin, prostaglandin, reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri ile karakterizedir. Bazı proinflamatuvar mediatörler angiogenik devreleri açarlar ve genellikle VEGF aracılığı ile invazyon ve metastazdan sorumludurlar.

Hücre siklusunun devamı, siklinlere, ve dolaylı olarakta CDKs (Cyclin Dependent Kinaseses) ve CDK inhibitörlerine bağlıdır. CKIs'nin ekspresyonları örn: p21^{Waf1/Cip1} ve p27^{Kip} G0/G1 hücre siklusu duraksaması aracılığı ile proliferasyonu inhibe eder.⁶⁰ Vitamin D CDK'lar TYMS ve TK1 aracılığı ile DNA sentezini G1 fazında inhibe eder. Cyclin E-CDK2 ve Skp2 (S-phase kinase-associated protein 2) ubiquitin ligazlar kalsitriol tarafından baskılanır.⁶⁰

Kalsitriol bazı indirek yollar aracılığı ile de hücre siklusunda antiproliferatif etkilere sahiptir. Kalsitriol tedavisi : IGFBP3 (encoding insulin growth factor binding protein 3) ve transforming growth factor- β (TGF- β)-SMAD3 sinyal yolağında aktivasyon artışına, epidermal growth factor receptor (EGFR) sinyal yolağında is aktivasyon azalmasına neden olur.⁶¹

Kalsitriol mitogen-activated protein kinase phosphatase-5 (MKP5) ; daha az bilinen adıyla (dual specificity phosphatase-10 [DUSP10]) sentezi artışıyla, proinflamatuvar sitokinlerin sentezinin azalmasına neden olur.⁶²

Tüm bunlara ek olarak güncel araştırmalar göstermiştir ki kalsitriol; nuclear factor-kappaB (NFkB) aktivasyonu yolu ile, pek çok gen etkileşimi aracılığı ile inflamatuvar, immun ve hücrel proliferasyon kontrolünde rol oynar. İnflamasyondan karsinogeneziste en önemli ve anahtar rol NFkB yolu ile olmaktadır.⁶³

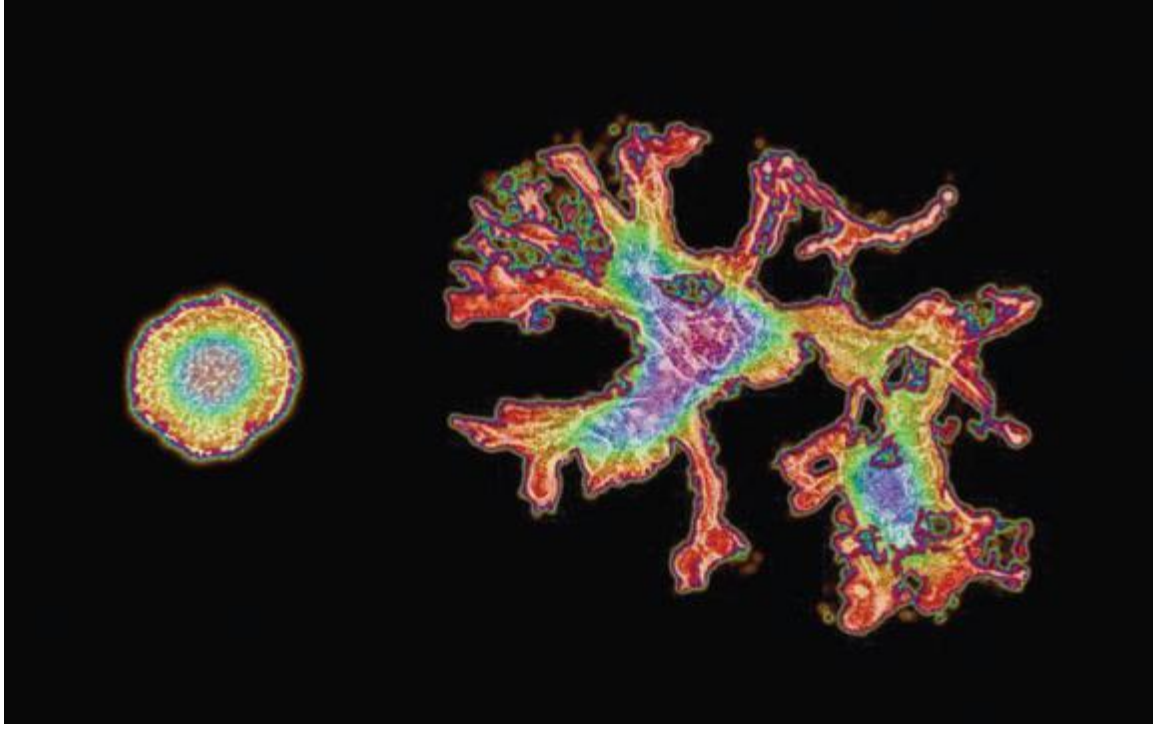
Prostaglandinlerin (PGs) , COX-2 enzim yolağıyla bazı kanserlerin oluşum ve gelişiminde önemli roller oynadığına dair kanıtlar elde edilmiştir. Bu da PG leri ve etkin enzimleri kanser tedavisinde önemli bir moleküler hedef haline getirmiştir. PGLer hücre proliferasyonunu indükler, apoptozisi baskılar, angiogenezisi aktive eder ve karsinogenezisle sonuçlanır.

COX-2: PG sentezinde hız sınırlayıcı enzimdir. COX iki izoformundan biridir. COX-2 indüklenebilir formudur. COX-2 ekspresyonun artışı karsinogenezis artışıyla sonuçlanır. Celecoxib gibi selektif COX-2 inhibitörlerinin kolorektal Ca koruyucu olduğu gösterilmiş ancak potansiyel kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle bu endikasyonla kullanımı önerilmemiştir.⁶⁴

Birkaç çalışma göstermiştir ki; COX-2'nin fazla ekspresyonu-stimulasyonu, prostat adenokarsinomu oluşumu ve agresif seyri ile ilişkilidir.⁶⁵Yine benzer şekilde akciğer, kolon, meme, özafagus ve gastrointesinal karsinomlarla ilişkili bulunmuştur. COX-2 proteininin yüksek oranda eksprese edilmesi, meme kanserinde Her2/neu onkogenin, p53 geninin yüksek oranda eksprese edilmesi, yüksek grade, geniş tümör kitlesi ve negatif hormon reseptör sentezi ile ilişkili bulunmuştur.⁶⁶ 15- hidroksiprostoglandin Dehidrogenaz (15-PGDH) COX-2'nin doğal bir antagonisti olup PGleri 15-keto derivelerine çevirir. Meme ve kolon kanserinde tümör büyümesini yavaşlattığı gösterilmiştir.⁶⁷

3.20 VİTAMİN D VE ANJİOGENEZİS

Angiogenesis yeni damar oluşumu anlamına gelen fizyolojik bir süreçtir. Ancak tümör gelişimi, invazyonu ve metastazı içinde gerekli bir süreçtir. Vitamin D reseptörleri endotel hücreler ve vasküler düz kas hücrelerinde tespit edilmiştir. Fizyolojik angiogenesis gelişme, büyüme ve yara iyileşmesi için gereklidir. Patolojik olarak, kanser, ateroskleroz, otoimmün hastalıklar ve yaşlanmaya bağlı maküler dejenerasyon sırasında görülür.⁶⁹ Yetişkinlerde hipoksi gibi bir uyarıcı varlığında endotel hücreleri hızla angiogenesis yanıtı oluşturur.



Şekil 7: sol tarafta görülen imajda yaklaşık 1000 kadar insan karsinom hücresi görülmektedir. İki gün düşük O₂ (%1.5) yoğunluğunda kültürde bırakılan hücrelerin hipoksiden kaçış için yeniden oluşturduğu mikroçevre görülmektedir.⁷⁰ (x200 lük büyütme)

Folkman'ın ilk kez 1971 de ortaya attığı tümör gelişimi angiogenezise bağımlıdır hipotezi halen geçerlidir ve üzerinde sayısız çalışma yapılmaktadır. Yirmiden fazla endojen angiogenesis inhibitörü faktör tespit edilmiş olup interferon beta, endostatin, tetrahidrokortizol gibi bazı inhibitörlerle ilgili faz II ve faz III klinik çalışmalar sürmektedir.⁷¹

Bevacizumab (Avastin) FDA tarafından 2004 yılında ruhsatlandırılan ve ilk VEGF blokajı yapan angiogenesis inhibitörüdür.⁷² İlk kez metastatik kolorektal karsinomda ruhsat almış daha sonrasında GBM, metastatik renal karsinom, NSCLC'de de ruhsatlandırılmıştır.⁷²

Angiogenesis başlangıç, endotel hücre proliferasyonu ve migrasyon, lümen formasyonu ve olgunlaşması ile yeniden oluşum (remodeling) safhalarını içerir.⁶⁹ Angiogenesis vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış ve plazma proteinlerinin

doku dışına çıkması ile başlar. Her basamakta MMPs, VCAM, ICAM gibi adhezyon molekülleri, integrinler, e-selektin p-selektin gibi hücreler arasında bağlantı sağlayan moleküller yer alır. Sonuçta proliferasyon ve migrasyonla sonuçlanır. Büyüme gelişim ve yeniden modellenme için PDGF, VEGF gibi büyüme faktörlerine ihtiyaç duyar.

Vitamin D'nin angiogenezisteki rolü hücre kültürü modellerinde gösterilmiştir. Endotelial dokularda lokal olarak bulunan 1α -hidroksilaz ile $1,25D_3$ sentezlenir. $1,25D_3$ VEGF aracılıklı angiogenezisi bloke eder, apoptozisi indükler.

3.21 TERAPÖTİK ANGIOGENEZİS İNHİBİTÖRLERİ

Aşağıda klinik kullanımda olan angiogenezis inhibitörlerinin jenerik ve piyasa isimleri, hedef molekül ve kullanım endikasyonları sıralanmıştır:

1. Bevacizumab (Avastin) VEGF alokeri ilk ajan. Endikasyonları: Kolon Ca, GBM, Metastatik renal Ca,
2. Cetuximab (Erbix) EGFR blokeri Endikasyonları: kolorektal Ca, Başve boyun kanserleri
3. Sorafenib (Nexavar) VEGFR ve Raf Kinaz dual etkili bloker. Endikasyonları: Renal hücreli Ca ve Hepatoselüler Ca, Tiroid Ca
4. Sunitinib (Sutent) VEGFR ve PDGFR blokeri. Renal hücreli Ca. , GISTs (Imatinib dirençli), Pankreas Ca
5. Erlotinib (Tarceva) EGFR blokeri Akciğer Ca, Pankreas Ca,
6. Temsirolimus (Torisel) small molekül, mTOR inhibitörü. Renal hücreli Ca.
7. Bortezomib (Velcade) proteosome inhibitörü. Multiple Myelom, Mantle Hücreli Lenfoma
8. Thalidomide (Thalomid) VEGF, FGF Beta. Endikasyonları Multiple Myeloma, Prostat Ca, otoimmün hastalıklar

3.22 VİTAMİN D VE KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ

Uzun yıllardır belirli kanser tipleriyle D vitamini serum düzeyi ile mortalite ve tümör agresifliği arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Üzerinde en çok epidemiyolojik çalışma yapılan kanser tipleri kolorektal karsinom, meme ve prostat karsinomudur.^{72,73} Ancak bunun aksine sonuçların olduğu çalışmalarda mevcuttur. Freedman ve ark kolon karsinomlu hastalarda yaptıkları çalışmada serum 25OHD düzeyi ile kanser mortalitesi ile ilişki bulamamışlardır.⁷⁴ FDA günlük D vitamini 0-50 yaş için 200 IU, 51-70 yaş için 400 IU, +70 yaş için 600 IU olarak vermektedir. Eğer UV ışık temasında eksiklik varsa öneri 800-1000 IU ya çıkmaktadır.⁷⁵

4 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Marmara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji BD’da takip edilmekte olan, patolojik ve/veya radyolojik olarak beyin tümörü tanısı alan, 32 gönüllü 0-18 yaş arası hastadan veya velisinden onam alınarak dahil edildi ve hasta grubu oluşturuldu. Kontrol grubu olarak Marmara Üniversitesi Çocuk Polikliniklerine başvuran, kronik bir hastalığı olmayan, sağlıklı, gönüllü, 0-18 yaş arası 42 bireyden veya velisinden onam alınarak dahil edildi.

Çalışma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan, 28. Haziran 2013 oturumunda onay alındı.

Çalışma için gerekli materyal Ca-EDTA içeren tüplere 4 cc olarak alınacak tam kan örneği alındı.. Bu örnekler 24-48 saat içerisinde ilgili genetik laboratuvara ulaştırıldı.

4.1 Kullanılan Yöntemler

4.1.1 1. DNA izolasyonu

Çalışma grubunu oluşturan olgulardan 0,5 M Etilendiamintetraasetikası (EDTA) (Sigma, ABD) tüp içerisine 5cc kan örneği alınmıştır. Alınan kan örneği RBC (Red Blood Cell) lizis solüsyonu [155 mM Amonyum Klorid (AppliChem, Almanya); 10 mM Sodyum Bikarbonat (Merck, Almanya); 0,5 mM EDTA (AppliChem, Almanya)] ile karıştırılarak 20 dk +4 °C’ bekletilmiştir. Daha sonra +4 °C’ de 4000 rpm’ de 20 dk santrifüj (Hettich, Almanya) edildikten sonra süpernatant dökülüp, pellet üzerine tekrar RBC Lizis solüsyonu eklenmiştir. Bu işlem tüm eritrositler giderilene kadar tekrarlanmıştır. Dipte kalan lökositler üzerine 1000 µl RBC lizis solüsyonu eklenmiş, bu karışımın 800 µl’ si ependorf tüpüne alınarak stok olarak saklanmıştır. Geriye kalan 200 µl’ lik karışım ependorf tüpüne alınarak üzerine 20 µg/ml olacak şekilde Proteinaz K enzimi (MBI Fermentas, Litvanya), son konsantrasyon %0,5 olacak şekilde %10’ luk Sodyum Dodesil Sülfat (Merck,

Almanya) ve lökosit hacminin 2,5 katı olacak şekilde nükleaz solüsyonu [10 mM Trisklorid (Amresco, ABD) pH: 8; 100 mM Sodyum Klorid (Merck, Almanya), 1 mM EDTA (AppliChem, Almanya) pH: 8] eklenerek bir gece 56 °C ' de sıcak su banyosunda (Kotterman, Almanya) bekletilmiştir. İkinci gün 1:1 oranında Fenol/Kloroform [Fenol (Merck, Almanya), Kloroform (Merck, Almanya), İzoamilalkol (Merck, Almanya) eklenerek 10 dk çalkalanmıştır. Buz içerisinde 20 dk bekletildikten sonra +4 °C 4000 rpm'de 20dk santrifüj edilmiştir. İki faza ayrılan karışımın üst kısmı başka bir ependorf tüpüne alınarak üzerine toplam hacmin 1/10' u kadar 3 M Sodyum Asetat (Sigma, ABD) ve toplam hacmin 2 katı kadar %95' lik alkol (Tekel, Türkiye) eklenmiştir. Ependorf tüpü alt –üst edilerek DNA görünür hale getirildikten sonra -20 °C' de bir gece bekletilmiştir. Üçüncü gün +4 °C 4000 rpm'de 20dk santrifüj edilerek DNA çöktürülmüştür. Süpernatant kısmı dökülerek tüpe 500 µl %70'lik alkol eklenmiş ve +4 °C 4000 rpm'de 20dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda alkol dökülmüş ve tüp kurumaya bırakılmıştır. Kurutulduktan sonra tüp içerisine Tris-EDTA (10 mM TrisHCl, 1 mM EDTA) solüsyonu eklenip 37 °C' de bir gece bekletilerek DNA' nın çözülmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA +4 °C' de saklanır.

4.1.2 2. VDR Geni FokI (rs10735810), BsmI (rs1544410) Ve TaqI (rs731236) Polimorfizmlerinin Taranması

Bu çalışmada VDR geninde yer alan polimorfizmlerin analizi için PCR-RFLP yöntemi kullanılmıştır. Yapılan PCR' da son konsantrasyonu 0,6 pikomol/µl olacak şekilde primer çifti kullanılmıştır. Diğer PCR bileşenleri; 10 mM Tris-HCl (25 °C pH: 8,8), 50 mM KCl, son konsantrasyonu 0,2 mM olacak şekilde deoksiniükleotittrifosfatlar [dATG, dGTP, dCTP, dTTP (Fermentas, Litvanya)] ve 15 mM MgCl₂' dür. Toplam hacim 25 µl' ye ddH₂O ile tamamlanarak PCR reaksiyonu gerçekleştirilmiştir.

VDR BsmI polimorfizmini içeren gen bölgesi;

5'- CAA CCA AGA CTACAA GTA CCG CGT CAG TGA-3'

5'- AAC CAG CGG GAAGAG GTC AAG GGA-3';

FokI polimorfizmini içeren gen bölgesi;

5'- AGC TGG CCCTGG CAC TGA CTC TGC TCT-3'

5'- ATG GAA ACA CCTTGC TTC TTC TCC CTC-3'

TaqI polimorfizmini içeren gen bölgesi;

5'- CAG AGC ATGGAC AGG GAG CAA-3'

5'- GCA ACT CCT CATGGC TGA GGT C CTC-3'

primerleri kullanılarak PCR tekniği ile çoğaltılmış, amplifikasyon sonunda BsmI polimorfizmi için 825bç'lik, FokI polimorfizmi için 265, TaqI polimorfizmi için 740 bç'lik PCR ürünleri elde edilmiştir.

PCR' da sıcaklık koşulları; 95 °C' de 5 dk denatürasyon, 40 döngü olarak 95 °C' de 1 dk denatürasyon, 60°C' de 1 dk hibridizasyon , 72 °C' de uzama ve 72 °C' de 7 dk son uzama olarak gerçekleştirilmiştir (T100, Biorad).

PCR sonrası PCR ürünleri %2'lik agoroz jele 5µl yüklenerek agoroz jel elektroforezinde kontrol edilmiş; doğru gen bölgesinin amplifikasyonu görülmüşse restriksiyon endonükleaz ile kesim işlemi yapılmıştır.

4.1.3 3. PCR Ürünlerinin Restriksiyon Endonükleaz İle Kesimi

VDR BsmI, FokI ve TaqI polimorfizmlerinin taranması için sırası ile BsmI, FokI ve TaqI enzimleri kullanılmıştır. 12,5 µl hacimdeki PCR ürünü 33mM Tris-asetat, 10mM Magnezyum asetat, 66 mM Potasyum asetat ve 0,1 mg/ml BSA (37 C,pH:7,9) içeren RE tamponu ve her birey için 10 ünite/µl uygun enzim olacak şekilde hazırlanan tampon-enzim karışımı ile muamele edilmiştir. PCR ürünü-enzim-tampon

karışımı enzimin optimum çalışma sıcaklığı olan 37°C'de 14-16 saat inkübasyona bırakılmıştır.

4.1.4 Agoroz Jel Elektroforezi

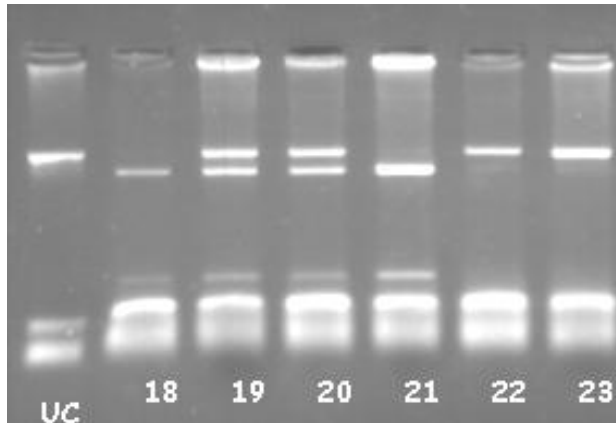
Restriksiyon enzim kesim sonuçları %3' lük agoroz jelde değerlendirilmiştir. Uygun enzim ile kesim yapılmış ürünler orange G ile muamele edilerek jele yüklenmiştir. 90-100V akımda 30-50 dk kadar yürütülmüş (Biogen, ABD) sonuçlar ultraviyole ışıkta incelenmiştir.

Örnekler UV ışık altında değerlendirildiğinde;

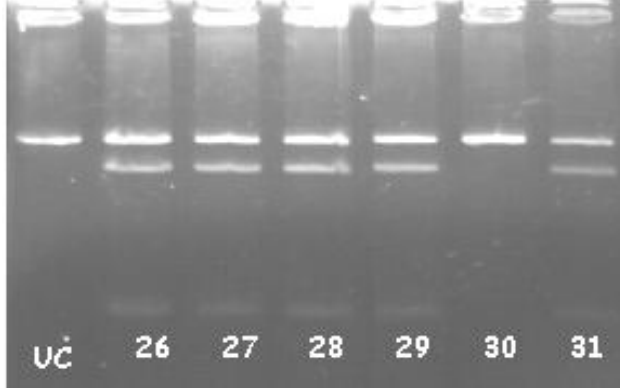
BsmI polimorfizmi için bb olan bireylerde 649 ve 176 bç'lik , BB olan bireylerde 825 bç'lik, Bb olan bireylerde 825, 650, 175 bç'lik bantlar görülmüştür (Şekil1).

FokI polimorfizmi için ff olan bireylerde 196, 69 bç'lik , FF olan bireylerde 265 bç'lik, Ff olan bireylerde 265, 196, 69 bç'lik bantlar görülmüştür (Şekil2).

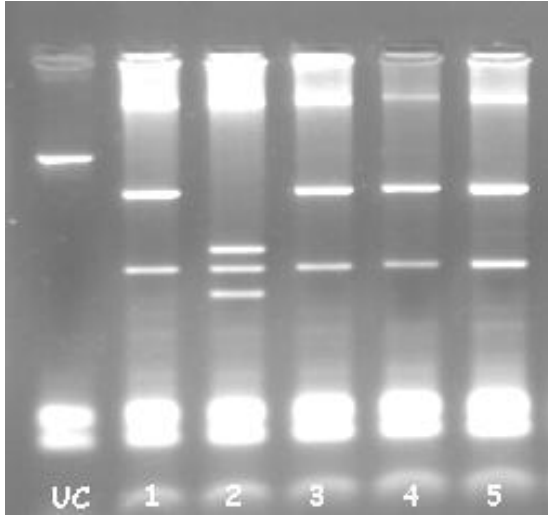
TaqI polimorfizmi için TT olan bireylerde 495 ve 245 bç'lik , CC olan bireylerde 290, 245, 205 bç'lik 'lik, TC olan bireylerde 495, 290, 245, 205 bç'lik bantlar görülmüştür (Şekil3).



Şekil 1. VDR BsmI polimorfizmi RFLP genotiplemesi. UC : kesilmemiş PCR ürünü, 18., 21. örnekler : bb, 19., 20. örnekler :Bb, 22., 23. örnekler : BB



Şekil 2. VDR FokI polimorfizmi RFLP genotiplenmesi. UC : kesilmemiş PCR ürünü, 26., 27., 28., 29., 31. örnekler : Ff, 30. örnek FF



Şekil 3. VDR Taq polimorfizmi RFLP genotiplenmesi. UC : kesilmemiş PCR ürünü, 1., 3., 4., 5. örnekler : TT, 2. örnek CC

Veriler elektronik ortamda kaydedildi. Deęerlendirme SPSS 17.0 istatistik yazılımı kullanıldı. Allel gruplarında karşılaştırma olarak, χ^2 testi $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilerek , allelerin risk olasılığı ise odds oranı (OR) ve %95 güven aralığı kullanılarak değerlendirildi.

5. BULGULAR

5.1 Cinsiyet dağılımı

Çalışmaya hasta grubuna 0-18 yaş arası beyin tümörü tanısı almış 32 hasta, kontrol grubuna herhangi bir kronik rahatsızlığı olmayan 40 sağlıklı gönüllü alındı.

Tablo VIII : Çalışma ve kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Kız	Erkek	Toplam
Hasta	19	13	32
Kontrol	24	16	40
Toplam	43	29	72

(p=0,96)

Her iki grup arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel açılarından fark yoktu.
(p=0,96)

Hasta grubunun yaş ortalaması: $8,35\pm 4,77$ yıl, Kontrol grubunun yaş ortalaması: $8,72\pm 4,67$ yıl olarak bulundu. Her iki grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p=0,74)

,

5.2 Yaş, Ca, P, ALP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo XIX: Hasta ve kontrol gruplarında, yaş, Ca, P, ALP değerleri

		Ortalama±SD	p
Yaş (yıl)	Hasta	8,35±4,77	0,74
	Kontrol	8,72±4.67	
Ca (mg/dl)	Hasta	9,6±0,67	0,4
	Kontrol	9,7±0,56	
P (mg/dl)	Hasta	4,3±0,9	0,063
	Kontrol	4,6±0,8	
ALP (U/L)	Hasta	163±72	0,76
	Kontrol	168±67	

Ca metabolizmasının serumdaki göstergeleri olarak Ca, P ve ALP düzeylerine bakıldığında Hasta grubunda Ca: 9,6±0,67, Kontrol grubunda Ca: 9,7±0,56 mg/dl (p=0,4)

Hasta grubunda P: 4,3±0,9 , Kontrol grubunda P: 4,6±0,8 mg/dl (p=0,063)

Hasta grubunda ALP: 163±72 U/L, Kontrol grubunda ALP: 168±67 U/L (p=0,76) olarak bulundu. Her iki grup arasında Ca, P, ALP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

5.3 Beyin tümörü olan olgularımızın dağılımı

Halen takipte bulunan, çalışmaya katılmayı kabul eden 32 beyin tümörü hastamızın histolojik tipleri aşağıda görüldüğü gibiydi

Tablo X: Beyin tümörü hastalarının histolojik dağılımı

	Frekans	Yüzde (%)
LGG (düşük gradeli glioma)	14	43,8
Medulloblastom	10	31,3
SPNET	3	9,4
Ependimom	2	6,3
HGG (yüksek gradeli glioma)	2	6,3
Kraniofaringioma	1	3,1
Toplam	32	100,0

(Not: Beyin sapı gliomu olan 1 hasta HGG grubunda değerlendirilmiştir.)

5.4 VDR Gen polimorfizmlerinin değerlendirilmesi

5.4.1 VDR , Bsm1 polimorfizmi

Tablo XI: BSM1 gen polimorfizmi, hasta ve kontrol grupları dağılımı

Bsm1	BB	Bb	bb	Toplam
Hasta	8	16	8	32
Kontrol	10	19	11	40
Toplam	18	35	19	72

(p=0,97)

Bsm1 gen polimorfizmi açısından bakıldığında bb alleli hasta grubunda 8/32, kontrol grubunda ise 11/40 olarak bulundu. Beyin tümörü bb allelinin dağılımı hasta grubuna benzerlik taşıyordu. (p=0,97)

Her iki bağımsız grup karşılaştırıldığında bsm1 polimorfizmi için , ‘b’ aleli taşımak risk faktörü olarak değerlendirildiğinde ise: hasta grubunda 24/32, kontrol grubunda ise 30/40 olarak bulundu.

OR=1 %95 güven aralığı içerisinde (0,77-1,3) olarak bulundu. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde ‘b’ alleli taşımanın beyin tümörü için risk faktörü olmadığı düşünüldü.

5.4.2 VDR, Fok1 polimorfizmi

Tablo XII : FOK1 gen polimorfizmi, hasta ve kontrol grupları dağılımı

Fok1	FF	Ff	ff	Toplam
Hasta	15	17	0	32
Kontrol	14	25	1	40
Toplam	29	42	1	72

(p=0,43)

Hasta grubunda ff allelerini taşıyan kimse yoktu. Kontrol grubunda ise 1 vakada ‘ff’ alleleline rastlandı

Hasta ve kontrol grubu arasında VDR geni Fok1 polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Fok1 polimorfizmi için ‘f’ alleli taşıyan kontrol ve hasta grubu karşılaştırmasında OR=1,22, %95 güven aralığında (0,82-1,82) olarak bulundu. Bu sonuçlar ışığında ‘f’ alleli taşımak risk faktörü olarak değerlendirilmedi.

5.4.3 VDR, Tak1 polimorfizmi

TabloXIII : TAK1 gen polimorfizmi, hasta ve kontrol grupları dağılımı

Tak1	TT	TC	CC	Toplam
Hasta	10	16	6	32
Kontrol	11	19	10	40
Total	21	35	16	72

(p=0,81)

Tak1 polimorfizmi için hasta grubunda CC 6/32, kontrol grubunda 10/40 olarak bulundu.

VDR Tak1 polimorfizmi, hasta ve kontrol gruplarında benzer dağılıma sahipti, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p=0,81)

“C” alleli taşıyanların her iki grupta karşılaştırılmasında OR=1,05 %95 güven aralığında (0,78-1,43) olarak bulundu. Mevcut bulgular “C” alleli taşımanın beyin tümörü riskini arttırmadığı yönünde değerlendirildi.

6 TARTIŞMA:

Çocukluk çağında beyin tümörleri, en sık görülen solid tümörlerdir.⁷⁸ 1995-2002 yılları arasında 23 Avrupa ülkesi kayıtları değerlendirilmiş, EURO CARE çalışma grubu sonuçlarını yayınlamıştır. Bu sonuçlara göre 5 yıllık sağkalım tüm MSS tümörleri için %57 (orta ve doğu Avrupa) ve %62 (batı Avrupa) arasında bulunmuştur.⁷⁹ 2009 yılından itibaren kanser kayıtlarına giren ve optik gliomlarında dahil olduğu listede merkezimiz için sağkalım %72 , optik gliomlar liste dışında bırakıldığında genel sağkalım %68 dolayındadır.

Hasta grubumuzda beyin tümörleri histolojik tiplerine göre incelendiğinde literatürde verilen dağılımlara yakın özellik göstermektedir. Rickert ve Paulus 0-17 yaş grubu esas alındığında, tüm gliomları toplam tümörlerin %47'si, medulloblastomu %17, SPNET'i %2, ependimomu %10, kraniofaringiomayı %6 kadar vermiştir.⁸⁰ Bizim çalışmamızda sırasıyla %50, %31, %9, %6, %3 olarak bulduk. Bu oranlar ırk ve yaş gruplarına göre de değişiklik göstermektedir.⁸¹

Vitamin D'nin kemik ve kalsiyum metabolizmasındaki rolü uzun yıllardır bilinmesine rağmen, kanser üzerindeki etkisi son 25-30 yıldır dikkat çekmiştir. Nükleer yerleşimli VDR yapısal özelliklerinin kanser gelişimi üzerindeki rolünün keşfi ise çok daha yenidir. Vitamin D ve kanser ilişkisine ilk kez 1981'de yayınladıkları makalede Colston ve ark dikkat çekmiştir.⁸² $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ insan melanom hücre kültüründe, konsantrasyonu azalttığını göstermişlerdir.⁸³ Yine Honma ve ark myeloid M1 klonu implante edilen iki deney faresi grubuna $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ vermiş ve D vitamini etkilerini gözlemişler, lökomogeneziste koruyucu rolü olduğunu göstermişlerdir.⁸⁴ Ayrıca aktif D vitamini formlarının kullanılması ile hayvan modellerinde kolorektal, akciğer, meme ve prostat kanserlerinde koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir.⁸⁵ Preklinik çalışmaların ışığı doğrultusunda klinik çalışmalar hız kazanmıştır. Gorham ve ark. Yayınladıkları iki makalede, serum vitamin D düzeylerinin kolorektal kanser üzerinde kesin koruyucu rolü olduğunu göstermişlerdir. Günlük D vitamini oral 1000-2000 U olarak kullanılmasının kolorektal ca. Riskini minimale indireceği görüşünü

paylaşmışlardır.^{86,87} Lappe ve ark 55 yaşın üzerinde 1179 kadın hastada çift kör, randomize kontrollü çalışmada bir gruba D vit+Ca, bir gruba yalnızca Ca, üçüncü gruba ise plesebo vermiş 4 yıllık izlem sonucunda Ca+ D vit grubunda kanser gelişim riskini belirgin derecede düşük bulmuşlardır.⁸⁸ (p<0,03) Bjelokovic ve ark. 2009 yılında yayınladıkları meta analizde 18 yaş üzerinde, hamile ve kanser hastaları dışlanarak sonuçlar değerlendirildiğinde Vitamin D desteğinin kanserden koruyucu olduğunu göstermişlerdir.⁸⁹ AAP çocuklar için D vitamini desteği önerileri; eğer anne sütü ile besleniyorsa ilk birkaç gün içerisinde 400 IU/gün başlanmasını önermektedir. Ayrıca daha önce kabul gören 25-(OH)₂D₃ düzeyinin 25 nmol/L den 50 nmol/L (20 ng/ml) ye çıkartılması gerekliliğini savunmuşlardır.⁹⁰

Kanser oluşumu ya da kanserden koruyucu rolü olduğunun anlaşılması üzerine, moleküler düzeyde çalışmalar hız kazanmış ve vitamin D'nin hücre içi davranışı, VDR polimorfizmi üzerine pek çok çalışma ve derleme ve meta analiz yayınlanmıştır. VDR gen polimorfizmine ilk defa dikkat çeken Morrison ve ark.dır.Osteocalcini belirteç olarak kullanıp D vitaminin yaştan ve menapoz sonrasında bağımsız olarak farklı hücre içi davranış gösterdiğini yayınlamışlardır.⁹¹

Kanser VDR polimorfizmi üzerine ilk klinik çalışma Ingles ve ark tarafından 151 yeni tanı almış prostat kanseri üzerinde Bsm1 gen polimorfizmi incelemesidir. Sonuçta b alleli taşımanın ileri evre prostat kanserinden koruyucu olduğu savını ortaya atmışlardır.⁹² Ancak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ve derlemelere bakıldığında sonuçlar tartışmalıdır. Berndt ve ark 2005 yılında yayınladıkları makalede TaqI, poly(A), BsmI, ApaI ve FokI polimorfizmlerinin prostat kanseri için risk faktörü olmadığını söylemişlerdir.⁹³ Çiçek ve ark FokI ve ApaI varyantlarının prostat kanseri ile ilişkili olduğunu "FF", "aa" allelerine sahip beyaz erkeklerde ileri evre hastalıktan korunduğunu, diğer polimorfizmlerin prostat kanseri ile ilişkisiz olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁹⁴ Taylor ve ark TakI polimorfizmi için "tt" genotipine sahip, prostat kanserli hastalarda kontrol grubuna göre belirgin düşüklük saptamış, hastalığın derecesiyle ise ilgili olmadığını ileri sürmüştür.⁹⁵

VDR gen polimorfizmi ile ilişkisi en fazla araştırılan bir diğer kanser türü kolorektal kanserdir. Avusturyalı araştırmacı Peller 1936'da , ilk kez güneş ışığının deri kanserleri dışındaki kanserlerde koruyucu rolü, deri kanserleri içinse bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür.⁹⁶ Garland ve ark. 1980'de yayınladıkları epidemiyolojik çalışmada kolon kanseri için güneş ışığı ve D vitaminin koruyucu rolü olduğunu savunmuşlardır.⁹⁷ Dayanak olarak ise kolon kanseri sıklığının güneş ışığını fazla alan bölgelerde daha az, güneş ışığını az alan bölgelerde ise daha fazla kolon kanseri görülmesi ile açıklamışlardır. Slattery ve ark. BsmI polimorfizmi için, "SS" genotipinin koruyucu rolü olduğunu savunmuşlardır.⁹⁸ Yine Slattery ve ark 2001 yılında yayınladıkları makalede FokI polimorfizminin kolon kanseri ile ilişkili olmadığını, polyA (kısa), BsmI (BB), TaqI (tt) varyantlarının ise kolon kanserinden koruyucu olduklarını göstermişlerdir.⁹⁹

Meme kanseri, VDR polimorfizminin irdelendiği bir diğer kanser türüdür. Luo ve ark. 2013 yılında yayınladıkları meta-analizde, Asya ve Kafkasya kökenli kadınlardan oluşan, 8254 vakanın değerlendirmişlerdir. ApaI polimorfizminin meme kanserinde belirleyici bir rolünün olmadığı gösterilmiştir.¹⁰⁰ Yine 2009'da Tang ve ark yayınladığı meta-analizde BsmI, ApaI, TaqI ve FokI polimorfizmleri incelenmiş yalnızca FokI için meme kanseri ile ilişki bulunmuştur. Bu meta-analiz "ff" genotipine sahip bireylerde, belirgin şekilde artmış meme kanseri riski bulunduğunu göstermiştir.¹⁰¹ (OR, 1.16, 95% CI: 1.04–1.30) Wang ve ark 2013 yılında yayınladıkları meta-analizde benzer sonuçlar bulmuşlardır.¹⁰² Toplam 31 çalışmanın derlendiği meta-analizde "f" alleli taşıyan FokI polimorfizmi hastalarının "F" alleli taşıyanlarla karşılaştırıldığında (OR, 1.19; 95 % CI, 1.03–1.36) , diğer polimorfizmlerle meme kanseri ilişkisi gösterilememiştir.¹⁰² İki büyük meta-analizde D vitamini düzeyinin yüksek oluşunun meme kanserinden koruyucu olduğu gösterilmiştir.^{103,104}

D vitaminin sinir sistemi gelişiminde önemli rol oynadığı öteden beri bilinmektedir. İlk kez Stumpf ve ark geliştirmekte olan rat beyni ve omuriliğinde 1.25D3 birikimini göstermişlerdir.¹⁰⁵

Eyles ve ark inutero D vitamininden eksik bırakılmış ratları incelemişler, ventriküllerde genişleme, beyin volümünde belirgin derecede azalma ve amygdalada

ve subkortikal nükleuslarda hipoplazi, NGF ve GDNF düzeylerinde belirgin azalma tespit etmişlerdir.¹⁰⁶

D vitaminin redifferansiye edici-antineoplastik etkisi üzerine pek çok çalışma mevcuttur. van Ginkel ve ark nöroblastom hücre kültürü serilerinde, $1\alpha(OH)D_2$ belirgin antiproliferatif etkisinin olduğunu, potansiyel bir tedavi aracı olabileceğini öngörmüşlerdir.¹⁰⁹ Trouilas ve ark glioblastoma multiforme ve anaplastik astrositom hastalarından oluşan 11 kişilik çalışma grubuna standart radyoterapi ve kemoterapiye ek olarak 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ alfacalcidiol vermişler ve rediferansiasyon gözlemlenmiştir.¹¹⁰ Diesel ve ark glioblastoma multiforme hücre kültürlerinde calsitriolün belirgin büyüme inhibisyonu yaptığını göstermişlerdir.¹¹¹ Yine Yagishita ve ark vitamin D3 ve ATRA'nın (all-trans retinoic acid) benzer etkilerini göstermişlerdir.¹¹² Veenestra ve ark nöroblastom hücre kültürü serilerine $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D3 eklemiş ve c-myc, n-myc, PKC ve TGF- β_2 konsantrasyonlarını ölçmüşler, c-myc ve n-myc ekspresyonunda azalma, PKC konsantrasyonunda iki kat artış, TGF- β_2 konsantrasyonunda doz bağımlı artış saptamışlardır.¹¹³ Yine insan nöroblastom hücre kültürü serilerinde (SH-SY5Y) Celli ve ark D vit etkisinin incelemiş, VDR mRNA düzeylerini ölçmüşlerdir. Veenestra ve ark ın aksine çeşitli konsantrasyonlarda D vitamini etkin bulunmamış, ancak bazı hücre gruplarında VDR mRNA tespit edilmiştir.¹¹⁴

Literatür araştırıldığında, çocukluk çağında VDR gen polimorfizmi ile beyin tümörü ilişkisini irdeleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Toptaş ve arkadaşlarının, glioma ve meningiomalı 56 erişkin hastada Taq-1 ve Fok-1 polimorfizmleri açısından yaptıkları bir çalışma bulunmaktadır.¹¹⁵ Bu çalışmada, gliomalı hasta grubunda polimorfizm etkisi gözlemezken, meningiomalı olgularda Fok-1 için "ff" alleli taşımanın belirgin risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır. (p=0,005)

Biz bu çalışmada, yaş ve cinsiyet grupları benzer özellikte olan 32 beyin tümöründen oluşan hasta grubunda ve 40 sağlam çocuktan oluşan kontrol grubunda Taq-1, Fok-1 ve Bsm-1 polimorfizmlerini çalıştık ve beyin tümörüyle ilişkisini

irdeledik. Sonuç olarak, VDR geninin bu üç bölgesindeki polimorfizmin beyin tümörü gelişiminde etkisi olmadığı sonucuna vardık.

Vitamin D nin MSS deki etkileri halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Hücre proliferasyonu, apoptozis, inflamasyon ve çeşitli kanserlerde rol oynadığı bilinse de MSS gelişimi ve tümörlerindeki davranışları hakkında bildiklerimiz buzdağının görünen kısmı kadardır. Bu nedenle önümüzdeki yıllarda bu konuyla ilgili daha geniş hasta grupları ve farklı polimorfizmlerle ilgili çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulacağını düşünüyoruz.

6. ÖZET

Vitamin D, steroid yapıda bir vitamindir. İntraselüler özgün reseptörüne bağlanır. Hücre proliferasyonu, inflamasyonda rol alır. Ayrıca, son yıllarda ,D vitamininin bazı kanser türlerinde koruyucu rolü olabileceği düşünülmektedir.

VDR geninin belirli bölgeleri genetik farklılıklar gösterebilir. En sık gözlenen polimorfizimler Taq-1, Fok-1 ve Bsm-1 bölgelerindedir. Çeşitli kanser türleri VDR gen polimorfizmiyle ilişkilidir. Erişkinlerde yapılan çeşitli çalışmalarda kolorektal Ca , meme Ca ve prostat Ca da VDR gen polimorfizimleri ile kanser ilişkileri kurulmuştur. Çocuklarda bu konuda yapılmış geniş serili bir çalışmaya rastlanmamıştır

Biz bu çalışmamızda 32 beyin tümörlü çocuk ve 40 sağlam çocukta VDR geninde en sık gözlenen üç gen polimorfizmini araştırdık. Bakılan üç polimorfizmin de beyin tümörleriyle bir ilişkisi bulunmadığı sonucuna vardık.

7. SUMMARY:

Vitamin D is a steroid in structure. Intracellularly, it binds to special receptors and plays a role in cell proliferation and inflammation. In recent years, it is also believed that Vitamin D may play a protective role in some cancer types.

Certain regions of the VDR gene may show a genetic difference. The most frequent polymorphisms in this gene are in Taq-1, Fok-1 and Bsm-1 regions. Some cancers are associated with VDR gene polymorphism. In the literature, there are many studies, about the relationship of VDR gene polymorphism and Colorectal Ca, breast Ca and prostate Ca in adults. As far as we saw, there isn't any study done with children in this subject.

In our study, we investigated the three most common gene polymorphisms in VDR gene in 32 childhood brain tumour and 40 healthy children. We couldn't find any relationship between childhood brain tumors and VDR gene polymorphism in these 3 regions.

8. KAYNAKLAR

- 1) Blaney SM, Haas-Kogan D, Poussaint TY et al. Gliomas, Ependimomas, and Other Nonembryonal Central Nervous System Tumors Ed: Pizzo PA, Poplack DG Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edi, pp 717-771 Lippincott Williams and Wilkins 2011
- 2) Fleming AJ, Chi SN Brain Tumors in Children. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2012;42(10), 80-103
- 3) Siegel R, Naishadham D, Jemal A. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2012;62(1), 10-29
- 4) SEER Cancer Statistics Review 1975-2010.<http://seer.cancer.gov/>
- 5) Bleyer WA. Epidemiologic Impact of Children With Brain Tumors. Child's Nerv Syst 1999;15:758-763
- 6) Turcot J, Despres JP, St. Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. Dis Colon Rectum. 1959 Sep-Oct;2:465-8.
- 7) Baehring J, Hui P, Piepmeyer J et al. Anaplastic oligoastrocytoma in Turcot syndrome. J Neurooncol 2009 95:293-298
- 8) Taylor MD, Mainprize TG, Rutka JT. Molecular Insight into Medulloblastoma and Central Nervous System Primitive Neuroectodermal Tumor Biology from Hereditary Syndromes: A Review Neurosurgery 2000;42 888-901
- 9) Magnusson S, Gisselsson D, Wiebe T et al. Prevalence of germline *TP53* mutations and history of Li-Fraumeni syndrome in families with childhood adrenocortical tumors, choroid plexus tumors, and rhabdomyosarcoma: A population-based survey. Pediatr Blood Cancer 2012;59:846-853

- 10) Williams VC, Lucas J, Babcock MA et al. Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics* 2009;123-133
- 11) Asthagiri AR, Parry DM, Butman JA, et al Neurofibromatosis Type 2. *The Lancet* 2009 Vol: 373 9679;1974-1986
- 12) Pilarski P. Cowden Syndrome: A Critical Review of the Clinical Literature. *J Genet Counsel.* 2009 18:13–27
- 13) Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de Gonzalez A et al. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. 2012 *Neuro-Oncology* 14(11):1316–1324
- 14) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol* 2007. 114:97–109
- 15) Maria BL, Menkes JH. Tumors of the nervous system. Ed: Menkes JH, Sarnat HB, MAria BL. *Child Neurology* 7th edit. pp:739-796 Lippincott Williams and Wilkins 2006
- 16) Wilne S, Collier J, Kennedy C et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr* 2012 171:87–93
- 17) Reulecke BC, Erker CG, Fiedler BJ et al. Brain Tumors in Children: Initial Symptoms and Their Influence on the Time Span Between Symptom Onset and Diagnosis. *Journal of Child Neurology* 2008 43;2 178-183

18) Fattal-Valevski A, Nissan N, Kramer U et al. Seizures as the Clinical Presenting Symptom in Children with Brain Tumors. *Journal of Child Neurology* 2012 28(3) 292-296

19) Wells EM, Gaillard WD, Packer RJ. Pediatric Brain Tumors and Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 19:3-8

20) Fried I, Hawkins C, Scheinemann K et al. Favorable Outcome With Conservative Treatment for Children With Low Grade Brainstem Tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:556–560

21) Fleming AJ, Chi SN. Brain Tumor in Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2012 42;80-103

22) Panigrahy A, Blüml S. Neuroimaging of Pediatric Brain Tumors: From Basic to Advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Journal of Child Neurology* 2009 1343-65

23) Rossi A, Gandolfo C, Maorana G et al. New MR sequences (diffusion, perfusion, spectroscopy) in brain tumours. *Pediatr Radiol*. 2010 40:999–1009

24) Hwang JH, Egnaczyk GF, Ballard E et al. Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. *AJNR* 1998 19:535–540

25) Wishoff JH, Sanford RA, Heider LA, et al. Primary Neurosurgery for Pediatric Low Grade

Gliomas: A Prospective Multi-Institutional Study From the Children's Oncology Group. *Neurosurgery*. 2011. 68;6 1548-55

26) Su JM, Li XN, Thompson P. Phase 1 Study of Valproic Acid in Pediatric Patients with Refractory Solid or CNS Tumors: A Children's Oncology Group Report. *Clin Cancer Res* 2011;17:589-597

27) Rao AAN, Scafidi J, Wells EM et al. Biologically Targeted Therapeutics in Pediatric Brain Tumors. *Pediatric Neurology* 2012. 46; 203-211

28) Cohen MH, Shen YL, Keegan P et al. FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab (Avastin) as Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme. *The Oncologist* 2009;14:1131-38

29) Kieram MW, Supko JG, Wallace D et al Phase I Study of SU5416, a Small Molecule Inhibitor of the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) in Refractory Pediatric Central Nervous System Tumors *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:169-176

30) Warren KE, Goldman S, Pollack IF et al Phase I Trial of Lenalidomide in Pediatric Patients With Recurrent, Refractory, or Progressive Primary CNS Tumors: Pediatric Brain Tumor Consortium Study PBTC-018 *J Clin Oncol* 2011;29:324-329

31) Bouffet E, Tabori U, Huang A et al Possibilities of new therapeutic strategies in brain tumors *Cancer Treatment Reviews* 2010;36:335-341

32) Fox E, Aplenc R, Bagatell R et al A Phase 1 Trial and Pharmacokinetic Study of Cediranib, an Orally Bioavailable Pan–Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor, in Children and Adolescents With Refractory Solid Tumors J Clin Oncol 2010; 28:5174-5181

33) Nageswara AA, Scafidi J, Wells EM et al Biologically Targeted Therapeutics in Pediatric Brain Tumors Pediatric Neurology 2012;46:203-211

34) Fouladini M, Stewart CF, Blaney SM et al Phase I Trial of Lapatinib in Children With Refractory CNS Malignancies: A Pediatric Brain Tumor Consortium Study J Clin Oncol 2010; 28:4221-4227

35) Pollack IF, Stewart CF, Kocak M et al A phase II study of gefitinib and irradiation in children with newly diagnosed brainstem gliomas: A report from the Pediatric Brain Tumor Consortium

36) Georger B, Hargreave D, Thomas F et al Innovative Therapies for Children with Cancer pediatric phase I study of erlotinib in brainstem glioma and relapsing/refractory brain tumors Neuro-Oncology 2011;13(1):109–118

37) Haas-Kogan DA, Benerjee A, Pouissant TY et al Phase II trial of tipifarnib and radiation in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine gliomas Neuro-Oncology 2011;13(3):298–306

- 38) Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus *Acta Neuropathol* 2012;123:465–472
- 39) Packer RJ, Rorke-Adams LB, Lau CC, et al. Embryonal and Pineal Region Tumors Ed: Pizzo PA, Poplack DG *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 6th edi, pp 772-808 Lippincott Williams and Wilkins 2011
- 40) Leon MIM. Review and update about medulloblastoma in children. *Radiologia* 2011;53(2):134-145.
- 41) Ellison DW, Kocak M, Dalton J et al. Definition of Disease-Risk Stratification Groups in Childhood Medulloblastoma Using Combined Clinical, Pathologic, and Molecular Variables *J Clin Oncol* 2011; 29:1400-1407.
- 42) Rutkowski S, von Hoff K, Emser A et al. Survival and Prognostic Factors of Early Childhood Medulloblastoma: An International Meta-Analysis *J Clin Oncol* 2011; (28):4961-4968.
- 43) Gudrunnardottir T, Sehested A, Juhler M et al. Cerebellar mutism. *Childs Nerv Syst* 2011; 27:355–363.
- 44) Wels EM, Khademian ZP, Walsh KS et al. Postoperative cerebellar mutism syndrome following treatment of medulloblastoma: neuroradiographic features and origin. *J Neurosurg Pediatrics* 2010; 5: 239-334

45) Biswas S, Burke A, Cherian S et al. Non-Pineal Supratentorial Primitive Neuro-Ectodermal Tumors (sPNET) in Teenagers and Young Adults: Time to Reconsider Cisplatin Based Chemotherapy After Cranio-Spinal Irradiation? *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:796–803

46) Fredrich C, von Bueren AO, von Hoff K et al. Treatment of young children with CNS -primitive neuroectodermal tumors/pineoblastomas in the prospective multicenter trial HIT 2000 using different chemotherapy regimens and radiotherapy. *Neuro-Oncology* 2013; 15(2):224–234

47) Alexiou GA, Varela A, Prodromou N. Management of pineal region tumours in children. *Journal of Solid Tumors* vol 2 2012; 15-22

48) Haberler C, Slave I. Early Childhood Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Ed: Hayat MA. *Pediatric Cancer* Vol:3 pp:3-12. Springer Science 2012

49) Greenbaum LA. Rickets and Hypervitaminosis D. Ed: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW et al. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th edi. Pp 200-209 Elsevier Saunders 2011

50) Pearce SHS, Cheatham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *J Of British Med* 2010(340); 142-147

51) Sawada N, Sakaki T, Takayema K, et al. Enzymatic properties of human 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase Coexpression with adrenodoxin and NADPH-adrenodoxin reductase in *Escherichia coli* . *Eur. J. Biochem.* 1999; 265, 950-956

- 52) Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiological Reviews* 1998 (78-4) ;1194-1221
- 53) Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 523 (2012) 9–18
- 54) Brozek W, Manhardt T, Kallay E et al. Relative Expression of Vitamin D Hydroxylases, CYP27B1 and CYP24A1, and of Cyclooxygenase-2 and Heterogeneity of Human Colorectal Cancer in Relation to Age, Gender, Tumor Location, and Malignancy: Results from Factor and Cluster Analysis. *Cancers* 2012;(4), 763-776
- 55) Haussler MR, Whitfiel GK, Kaneko I et al. Molecular Mechanisms of Vitamin D Action. *Calcif Tissue Int* 2013; 92:77–98
- 56) Shore RM, Chesney RW. Rickets: Part I. *Pediatr Radiol* 2013; 43:140–151
- 57) Shore RM, Chesney RW. Rickets: Part II. *Pediatr Radiol* 2013; 43:152–172
- 58) Clevers H. At the crossroad of inflammation and cancer. *Cell*, 2004; 118, 671–674.

59) Guillot X, Semarano M, Saidenberg-Kermanac'h N et al. Joint Bone Spine 2010; 77 552–557

60) Trump DL, Deeb K, Johnson CS. Vitamin D: Considerations in the Continued Development as an Agent for Cancer Prevention and Therapy. Cancer J. 2010 ; 16(1): 1–9.

61) Yanagisawa J, Yanagi Y, Masuhiro H et al. Convergence of Transforming Growth Factor β and Vitamin D Signaling Pathways on SMAD Transcriptional Coactivators. Science 1999; (283) 1317-1321

62) Nonn L, Peng L, Feldman D et al. Protein Kinase Phosphatase 5: Implications for Prostate

Production in Normal Prostate Cells via Mitogen-Activated Inhibition of p38 by Vitamin D Reduces Interleukin-6 Cancer Prevention by Vitamin D. Cancer Res 2006;66:4516-4524.

63) Maeda S, Omata M. Inflammation and cancer: Role of nuclear factor-kappaB activation. Cancer Sci. 2008;99-5:836-842

64) Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG et al. Celecoxib for the Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas N Engl J Med 355;9 :873-884

65) Gupta S, Srivasta M, Ahmad N et al. Over-Expression of Cyclooxygenase-2 in Human Prostate Adenocarcinoma. The Prostate 2000;42:73–78

- 66) Ristimaki A, Sivula A, Lundin J et al. Prognostic Significance of Elevated Cyclooxygenase-2 Expression in Breast Cancer. *Cancer Research* 2002 ;62:632-635
- 67) Backlund MG, Mann JR, Holla VR et al. 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase Is Down-regulated in Colorectal Cancer. *J. Biol. Chem.* 2005, 280:3217-3223.
- 68) Fleet JC, Desmet M, Johnson R et al. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochem. J.* 2012;441, 61–76
- 69) Ma Y, Johnson CS, Trump DL. Vitamin D and Angiogenesis. Ed: Trump DL, Johnson CS *Vitamin D And Cancer*. 1st ed. Pp: 99-114 Springer Science. 2011
- 70) Michieli P. Hypoxia, angiogenesis and cancer therapy To breathe or not to breathe? *Cell Cycle* 2009;8:20, 3291-3296
- 71) Folkman J. Angiogenesis. *Annu. Rev. Med.* 2006;57:1–18
- 72) Bevacizumab (Avastin) Highlights of prescribing information. 2004 (revised 3/2013) Manufactured Genetech Inc - Roche Group
- 73) Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: A review (United States) *Cancer Causes and Control* 2005;16: 83–95.

74) Freedman DM, Looker AC, Chang SC et al. Prospective Study of Serum Vitamin D and Cancer Mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 1594 – 1602

75) Moore CE, Murphy MM, Holick MF. Vitamin D Intakes by Children and Adults in the United States Differ among Ethnic Groups. *The Journal of Nutrition*. 2005;2478-2485

76) Garland CF, Gorham ED, Mohr SB et al. Vitamin D for Cancer Prevention: Global Perspective. *Ann Epidemiol* 2009;19:468–483.

77) SEER Cancer Statistics Review 1975-2005 survival 0-20 age, brain and other central nervous system tumors.<http://seer.cancer.gov/>

78) Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2010;36: 277–285

79) Gatta G, Zigon G, Coppocacia R et al. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995–2002. *European Journal of Cancer*. 2009;45:992-1005

80) Rickert HC, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Child's Nerv Syst* 2001;17:503–511

81) Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and

Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2005–2009. 2012; *Neuro-Oncology* 14:v1–v49

82) Colston K, Colston MJ, Feldman D. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* 1981; 108:1083–1086

83) Miyaura C, Abe E, Krubayashi T et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces differentiation of human myeloid leukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun* 102:937–943

84) Honma Y, Hozumi M, Abe E et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and 1 α -hydroxyvitamin D₃ prolong survival time of mice inoculated with myeloid leukemia cells. *Proc. Natl Acad.* 1983;80:201-204

85) Mazilli SA, Reid ME, Foster BA. Vitamin D and Cancer Chemoprevention. Ed: Trump DL, Johnson CS *Vitamin D And Cancer*. 1st ed. Pp: 175-189 Springer Science. 2011

86) Gorham ED, Garland CF, Grant WB et al. Optimal Vitamin D Status for Colorectal Cancer Prevention. *Am J Prev Med* 2007;32(3): 210-216

87) Gorham ED, Garland CF, Grant WB et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2005;97: 179–194

- 88) Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586–1591
- 89) Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D et al Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons 2009
- 90) Wagner CL, Greer FR, Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents *Pediatrics* 2008;122:1142-1152
- 91) Morrison NA, Yeoman R, Kelly RJ et al Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1992;89:6665-6669
- 92) Ingles SA, Coetze GA, Ross RK et al Association of Prostate Cancer with Vitamin D Receptor Haplotypes in African-Americans *Cancer Research* 1998;58:1620-1623
- 93) Berndt SI, Dodson JL, Huang WY et al. A systematic review of vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. *J Urol* 2006;175:1613–1623
- 94) Cicek MS, Liu X, Schumacher RF et al Vitamin D Receptor Genotypes/Haplotypes and Prostate Cancer Risk *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2549-2552.

- 95) Taylor JA, Hirvonen A, Watson M et al. Association of Prostate Cancer with Vitamin D Receptor Gene Cancer Res 1996;56:4108-4110
- 96) Peller S. Carcinogenesis as a means of reducing cancer mortality. Lancet 1936;2:552–556
- 97) Garland CF, Garland FC Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? Int J Epidemiol 1980;9(3):227–231
- 98) Slattery ML, Neuhausen SL, Hoffman M et al Dietary Calcium, Vitamin D, VDR Genotypes and Colorectal Cancer Int. J. Cancer 2004;111: 750–756
- 99) Slattery ML, Yakumo K, Hoffman M et al Variants of the VDR gene and risk of colon cancer. Cancer Causes and Control 2001;12:359-364
- 100) Luo S, Guo Y, Li Y et al. Vitamin D receptor gene ApaI polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis.
- 101) Tang C, Chen N, Wu M et al FokI polymorphism of vitamin D receptor gene contributes to breast cancer susceptibility: a meta-analysis Breast Cancer Res Treat 2009: 117:391–399
- 102) Wang J, He Q, Shau Y et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and breast cancer risk. Tumour Biol.2013;
- 103) Garland CF, Gorham ED, Mohr SB; et al Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2007;103:708–711

104) Yin L, Grandi N, Raum E et al Meta-analysis: Serum vitamin D and breast cancer risk EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 2010;46:2196 –2205

105) Stumpf WE, Sar S, Clarc SA et al. Brain target sites for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Science. 1982;215:1403-1405

106) Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A et al Vitamin D₃ and Brain Development Neuroscience 2003;118:641–653

107) Deeb KK, Trump DL, Johnson CS Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics Nature Review 2007;7:684-700

108) Campell FC, Xu H, El-Tanani M et al The Yin and Yang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression: Operational networks and tissue-specific growth control Biochemical Pharmacology 2010;79:1–9

109) van Ginkel PR, Yang W, Marcet MM et al 1 α -Hydroxyvitamin D₂ inhibits growth of human neuroblastoma J Neurooncol 2007;85:255–262

110) Trouillas P, Honnorat J, Bret P et al Redifferentiation therapy in brain tumors: long-lasting complete regression of glioblastomas and an anaplastic astrocytoma under long term 1-alpha-hydroxycholecalciferol Journal of Neuro-Oncology 2001;51:57–66

111) Diesel B, Radermacher J, Bureik M et al Vitamin D3 Metabolism in Human Glioblastoma Multifome Functionality of CYP27B1 Splice Variants, Metabolism of Calcidiol, and Effect of Calcitriol Clin Cancer Res 2005;11:5370-5380

112) Yagishita T, Kushida A, Tamura H Vitamin D3 enhances ATRA-mediated neurosteroid biosynthesis in human glioma GI-1 cells J. Biochem. 2012;152(3):285–292

113) Veenestra TD, Windebak AJ, Kumar R 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Regulates the Expression of N-myc, c-myc, Protein Kinase C, and Transforming Growth Factor- β 2 in Neuroblastoma Cells Biochemical and Biophysical Research Communications 1997;235:15-18

114) Celli A, Trevis C, Stio M Vitamin D receptor in SH-SY5Y human neuroblastoma cells and effect of 1,25 dihydroxyvitamin D2 on cellular proliferation Neurochemistry International 1999;34:117-124

115) Totaş B, Kafadar AM, Cacina C et al The Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms in Turkish Brain Cancer Patients BioMed Research International 2013 1-6