

# Çocukluk Çağı Supratentorial Yüksek Dereceli Glial Tümör: Olgu Sunumu

Gökalp Silav<sup>1</sup>, Banu Atalar<sup>2</sup>, Elif Ilgaz Aydınlar<sup>3</sup>, Özlem Er<sup>4</sup>, Aydın Sav<sup>5</sup>, İlhan Elmacı<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Maslak Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>6</sup>Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## ÖZET

Pediyatrik yüksek dereceli glial tümörler erişkinlerde ortaya çıkan eşdeğerlerine göre belirgin sitogenetik ve moleküler farklılıklar gösterirler. Adjuvan tedavilere verdikleri yanıtlar açısından da erişkin yüksek dereceli glial tümörlerden farklıdır. Maksimum güvenli tümör rezeksiyonu içeren cerrahi tedavi, hastaların yaşam sürelerinin uzamasını sağlamaktadır. Ayrıca, modern kemoterapi ajanları ve radyoterapideki gelişimlerde uygulanabilecek tedavilerin sınırlarını genişletmiştir. Bu olgu sunumu ile çocukluk çağı yüksek dereceli glial tümörlere güncel yaklaşımın irdelenmesi, tanı ve tedavide ortaya çıkan gelişmelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Glial tümör, çocukluk çağı, cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi

## CHILDHOOD SUPRATENTORIAL HIGH GRADE GLIAL TUMOR

### ABSTRACT

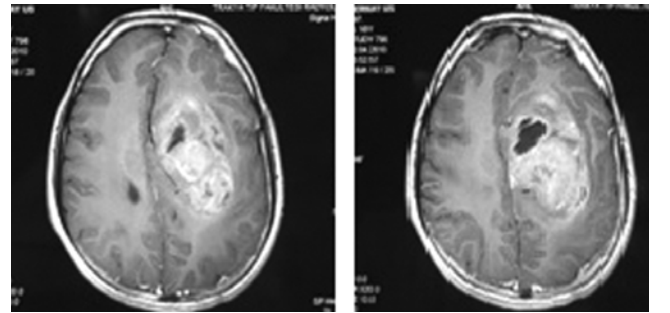
Pediatric high grade glial tumors have different cytogenetic and molecular characteristics compared to the adult forms. They also demonstrate different responses to treatment than adult high grade gliomas. Resection of the tumor in a maximal safe manner, additionally, using modern chemotherapeutic agents and advanced techniques of radiotherapy, provides a better survival.

In this case report, the aim is to enlighten the actual approach of to pediatric high grade glial tumors and to evaluate the developments of diagnosis and treatment.

**Key words:** Glial tumor, childhood, surgery, radiotherapy, chemotherapy

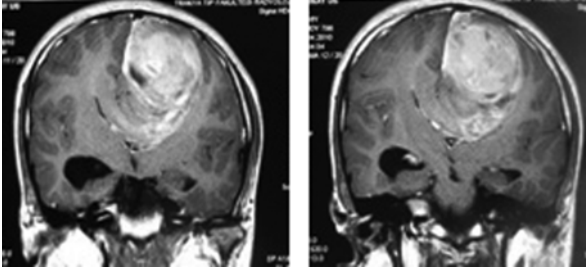
## Olgu sunumu

Bir haftadır mevcut olan bulantı, kusma ve baş ağrısı şikâyetlerine hızla ilerleyen sağ taraf güçsüzlük bulguları da eklenen 16 yaşında erkek hasta tarafımıza refere edildi. Nörolojik muayenesinde uykuya eğilim mevcuttu, zaman ve mekân oryantasyonu bozuktu. Işık reaksiyonları bilateral pozitif ve pupilleri izokorikti. Kranial sinirleri intaktı. Sağda hemiplejiye yakın parezisi mevcuttu. Kranial Bilgisayarlı Tomografi (BT) tetkikinde sol frontoparietal bölgede geniş ödem alanına sahip, orta hat yapılarında belirgin şifte neden olan kitle görünümü tespit edildi. Kontrastlı Kranial Magnetik Rezonans Görüntülemesi'nde (MRG) sol frontoparietal bölgede yerleşmiş, heterojen yapıda belirgin çevresel kontrast tutan, orta kısmı nekrotik yüksek dereceli tümör ile uyumlu bulgular gösteren yer

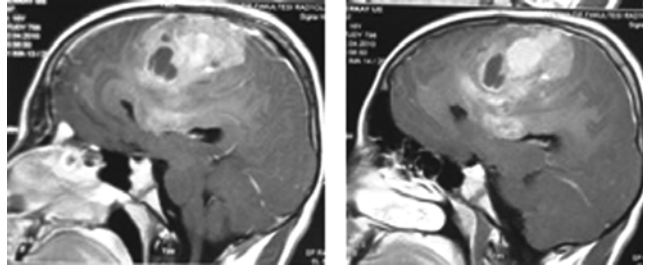


Şekil 1. Preoperatif aksiyel kontrastlı kranial MR.

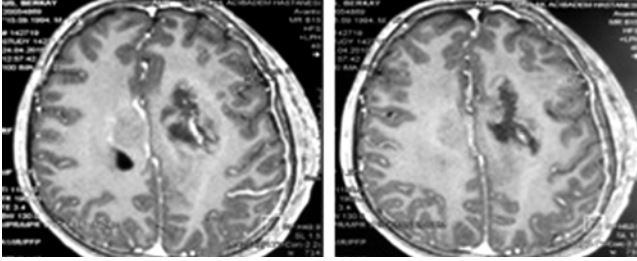
kaplayıcı lezyon tespit edildi (Şekil 1, 2, 3). Mevcut klinik bulguları ve radyolojik incelemeleri ile operasyona hazırlanan hastada saatler içerisinde uyandırılma zorluğunda artış gözlemlendi ve sol pupili dilate oldu. Acil olarak operasyona alınan hastada sol frontoparietal kraniotomi, mikröşirürjikal teknikle subtotal tümör eksizyonu yapıldı.



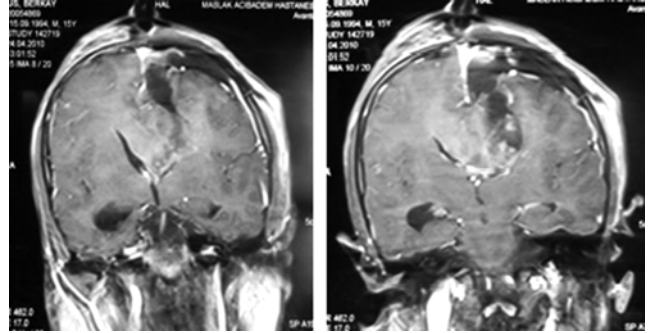
Şekil 2. Preoperatif koronal kontrastlı kranial MR.



Şekil 3. Preoperatif sagittal kontrastlı kranial MR.



Şekil 4. Postoperatif aksiyel kontrastlı kranial MR.



Şekil 5. Postoperatif koronal kontrastlı kranial MR.

Ameliyat sonrası değerlendirmede erken dönemden itibaren anizokorisi, uykuya eğilim hali ve sağ hemiparazide belirgin düzelme izlendi. Postoperatif 2. günden itibaren yürüyerek mobilize olmaya başladı. Ameliyat sonrası birinci gün çekilen kontrastlı kranial MRG tetkikinde kitlenin subtotal eksize edildiği tespit edildi (Şekil 4, 5, 6). MRG ile yapılan spinal nöroaksis taramasında başka bir lezyon bulunmadı.

Histopatolojik değerlendirmede astrosit benzeri hücreler, pleomorfik dev hücreler ve küçük hücreler içeren trimorfik yapıda tümör elemanları izlendi. Astrositik hücreler %30, multinükleer hücreler %5 ve küçük hücreler %65 oranında bulundu. Histolojik derecelendirmede atipi, mitoz, vasküler endotelial proliferasyon ve nekroz tespit edildi. Mikrovasküler proliferasyon dışında endovasküler trombuslar saptandı. İmmunohistokimyasal bulgular bakımından astrositik hücrelerde GFAP (+), EMA (-), CD99 astrositik hücrelerde (+), Ki67/MIB-1 indeksi küçük hücrelerde %90 astrositlerde %30, P53 grup 4, EGFR (+), p16 (+), MGMT (+) olarak bulundu. Patolojik tanı küçük hücreli glioblastoma, grade IV (WHO 2007) olarak konuldu. Tümörün küçük hücreli komponenti nedeni ile ayırıcı tanı arasına küçük hücreli glioblastoma, anaplastik oligodendroglioma ve anaplastik ependimoma alındı. İmmünofenotipik bulguları nedeni ile (GFAP (+), P53 (+)) küçük hücreli glioblastoma olarak yorumlandı (Şekil 7).

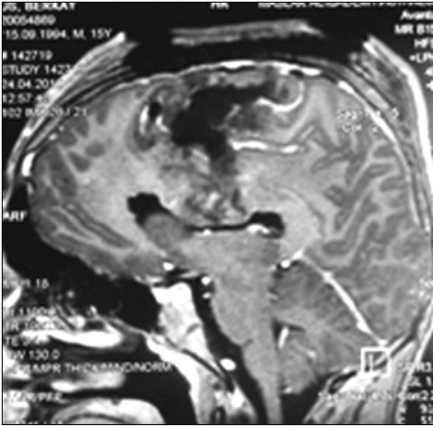
Ameliyat sırasında ek tedavileri için radyasyon ve medikal onkoloji klinikleri tarafından ve onkoloji konseyi tarafından değerlendirilen hastada radyoterapi ve zamanlı

olarak 75mg/m<sup>2</sup>/gün dozda temazolamid tedavisi uygulandı. Radyoterapide tedavi alanı postoperatif T2 MR füzyonu kullanılarak belirlendi. Primer tümör yatağı ve etrafındaki ödem bölgesine toplam 2 cm emniyet marjı verilerek 50Gy, primer tümör yatağına 1 cm emniyet marjı ile ek 10 Gy, toplam 30 fraksiyonda yoğunluk ayarlı radyoterapi uygulandı. Kemoradyoterapi sonrası hastaya Temozolamid 200mg/m<sup>2</sup>/gün 5gün, 28 günde bir başlandı. Postoperatif 11. ayda kemoterapi devam etmekte olan hasta stabil olarak izlenmektedir (Şekil 8).

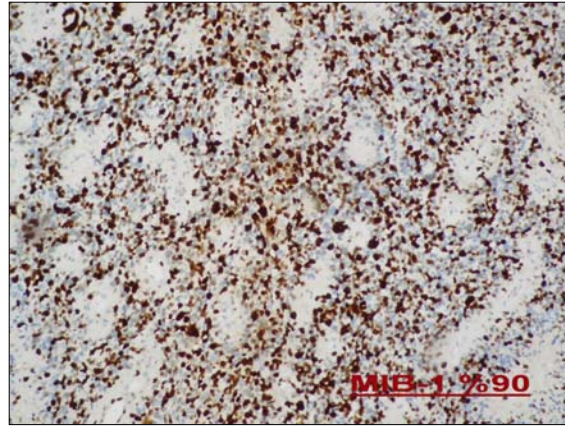
## Tartışma

Santral sinir sistemi tümörleri çocukluk çağı ve genç yetişkin dönemde ortaya çıkan tümörler arasında ikinci sırayı almaktadır. Erişkinlerde olduğu gibi, pediatrik grupta da en sık görülen primer supratentorial hemisferik tümörleri glial tümörlerdir. Bu tümörlerin yaklaşık %7-11 kadarı yüksek dereceli glial tümörlerdir (1, 2, 3).

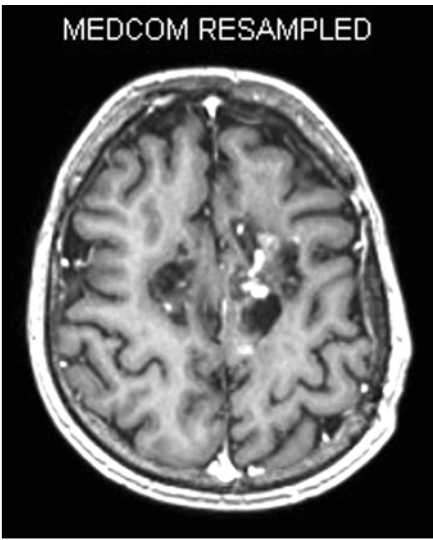
Epidemiyolojik açıdan genetik ve çevresel risk faktörleri ile ilgili kesin bilgiler olmamakla birlikte bazı iyi bilinen genetik sendromlar santral sinir sistemi tümörlerinin gelişimine yatkınlığa neden olmaktadır. Nörofibromatozis Tip 1'de nörofibromin gen mutasyonu, Turcot sendromunda adenomatoz polipozis coli geni mutasyonu, Li-Fraumeni sendromunda p53 tümör süpresör gen mutasyonları yüksek dereceli glial tümörlerin ortaya çıkışına zemin hazırlayabilmektedir. Pediatrik çağ yüksek dereceli glial tümörleri



Şekil 6. Postoperatif sagittal kontrastlı kranial MR.



Şekil 7. Küçük hücreli komponentte yüksek MIB-1 indeksi (%90). (Streptavidin- biotin, Ki-67 [MIB-1], x100).



Şekil 8. Postoperatif 11. ay aksiyel kontrastlı MR.

aynı zamanda bazı sitogenetik ve moleküler farklar da ortaya koyarlar. Pediatrik popülasyonda 1p, 2q ve 21q kromozom fazlalıkları, 6q, 11q, 16q kromozom kayıpları bulunur (4).

Çocukluk çağında yüksek dereceli glial tümörler çoğunlukla 5 yaş üzerinde ortaya çıkmaktadır (5, 6). Literatürde yaş ve sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmektedir (5,7). Aynı şekilde histopatolojik tip (anaplastik astrositom ve glioblastoma multiformi) sağ kalım üzerine anlamlı bir etki göstermez (5, 6, 8-10). Bu durumun tek istisnası infant ve 2 yaş altı çocuklardır. Özellikle anaplastik astrositom olmak üzere bu yaş grubunda sağ kalım daha büyük çocuklara göre daha iyidir (11, 12).

Yüksek dereceli glial tümörlerde tercih edilen tedavi yöntemi maksimum cerrahi eksizyonu takiben tümör yatağı ve çevresini hedefleyen radyoterapi uygulanmasıdır.

Standart radyoterapi şeması 30 fraksiyonda 6000cGy uygulanma şeklindedir (13,14). Faz II çalışmalarda, standart radyoterapiye ek olarak lipofilik ikinci jenerasyon alkile edici ajan olan temozolamidin eklenmesinin radyoduyarlaştırıcılıkta olarak etkin olduğu ve sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (15). Aynı konu ile ilgili EORTC ve NCI-C tarafından yapılan Faz III randomize çalışmada 573 glioblastom tanılı hasta, ameliyat sonrasında sadece 60 Gy radyoterapi ve radyoterapi beraberinde Temazolamid 75 mg/m<sup>2</sup>/gün ve takiben 6 kür idame temazolamid 150-200 mg/m<sup>2</sup>/28gün uygulama gruplarına randomize edilmiştir. Medyan sağ kalım tek başına radyoterapi ile 12.1 ay iken radyoterapi ve Temazolamid kolunda 14.6 ay bulunmuştur. Bu fark, 2 yıllık sağ kalımda %10'a karşılık %26 ile daha fazladır. (p<0.0001). Bu çalışmanın sonunda glioblastom tedavisinde postoperatif radyoterapi ve Temazolamid standart olarak kabul edilmiştir (16). Bu çalışmaya alınan hastaların tamamı 18 yaşın üzerindedir ancak radyoterapi ile eşzamanlı temazolamidin pozitif sonuçları üzerine çocukluk çağı malign glial tümörler ve pons gliomları için de Faz II çalışmalarda klinik gelişme saptanmış ve gelişmeler umut vericidir (17, 18, 19).

Cerrahi rezeksiyonun sınırları ve tümör lokalizasyonu da sağ kalım süresi üzerine etki eden önemli bağımsız etmenlerdir. Pek çok çalışmada subtotal eksizyon veya biopsi ile karşılaştırıldığında gross total eksizyon uygulanan hastaların sağ kalım sürelerinin anlamlı derecede uzun olduğu bildirilmektedir (5, 23, 24). Kemoterapi erişkinlerde sağ kalım üzerine olumlu etki gösterirken çocukluk çağında bu etki anlamlı değildir. Cerrahi tedavi ve ışın tedavisi ile birlikte uygulanan kemoterapiden çok daha anlamlı yanıtlar alınmaktadır (5).

Pediyatrik yüksek dereceli glial tümörler prognoz açısından değerlendirildiklerinde en önemli etkinin tümör rezeksiyon miktarı olduğu görülmektedir (5,10,24). Bununla birlikte birkaç sitogenetik ve moleküler faktörde prognoz üzerine etkili görünmektedir. Bunlar arasında p53 ekspresyon durumu ve tümör proliferasyon indeksi sayılabilir (25, 26, 27).

Kombine tedavilerin sağ kalım süresini uzatmalarına rağmen rekürrens kaçınılmazdır. Tipik olarak rekürrens primer tümör alanında ortaya çıksa da yüksek dereceli glial tümörler subaraknoid boşluklar yolu ile komşu olmayan alanlara ve leptomeningial yayılma ile diğer alanlara yayılabilirler. Nöroaksiyel değerlendirmenin rutin kullanımında olmaması nedeni ile leptomeningial yayılma sıklığı dökümente edilememektedir. Spinal görüntüleme ve beyin omurilik sıvı sitolojisi çalışmalarında bu oran %10 civarında verilmektedir (1).

Rekürren tümörlerde ikinci bir cerrahi tedavi şansı bulunmakla birlikte, sağkalım oranlarına katkısı yeterli bulunmamıştır (5, 24). Rekürrens sonrasında hastalar ortalama 1 yıl içerisinde kaybedilebilirler. Modern teknoloji pediatrik nöroonkoloji üzerinde son 10 yılda belirgin derecede ilerleme sağlamıştır. İntraoperatif monitörizasyon, görüntüleme teknikleri, bilgisayar destekli stereotaktik işlemler ile cerrahi girişimler daha güvenle ve çok daha efektif olarak uygulanabilmektedir. Radyolojik alanında ortaya

çıkan gelişmeler ile yüksek detaylı görüntüler elde edilebilmekte, MR-Anjiyografi, fonksiyonel beyin haritalamaları, traktografi ve spektroskopik incelemeler cerrahi tedavinin önünü açabilmektedir. Modern radyasyon tedavi uygulamaları ile normal dokular büyük oranda korunarak radyoterapi uygulanabilmektedir. Kemoterapi rejimlerindeki gelişmeler tümör progresyonu olmadan yaşam süresini uzatabilmektedir. Radyoterapi uygulanamayacak kadar küçük yaşta olan hastalarda bu rejimler aynı şekilde etkin olarak kullanılabilir (28). Cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi üçlüsüne ek olarak uygulanan destek tedavileri de beklenen yaşam sürelerinin uzamasına katkı sağlamaktadır. Anjiogenezis tümör progresyonunu sağlayan en önemli olaydır (29,30). Anti-anjiogenetik tedaviler tümör progresyonunu yavaşlatmak amacı ile kemoterapiye ek olarak kullanılmaya başlanmıştır (31). Uygulanan modern multimodal tedavilere rağmen pediatrik çağ yüksek dereceli glial tümörlerinde uzun süreli sağkalım iyi değildir. 5 yıllık sağ kalım oranları %30'un altında seyretmektedir (5, 10, 23, 32). Yeni tedavilerin geliştirilmesi iki ana ekseninde ilerlemektedir. Birincisi yeni protokollerin dizayn edilmesi, ikincisi de tedavi uygulamaları sırasında ortaya çıkan morbiditenin azaltılmasıdır. Yaşam süresinin uzatılması konusunda en anlamlı katkıyı cerrahi tedavi sağlamaktadır. Cerrah hastanın operasyon sonrasında nörolojik kötüleşme göstermesi ile maksimum tümör rezeksiyonu arasındaki hassas dengeyi çok iyi kurabilmektedir.

## Kaynaklar

1. Heideman RL, Kuttesch J, Gajjar AJ, Walter AW, Jenkins JJ, Li Y, Sanford RA, Kun LE Supratentorial malignant gliomas in childhood. *Cancer* 1997;80/3:497-504
2. Dohrmann GJ, Farwell JR, Flannery JT: Astrocytomas in childhood: a population-based study. *Surg Neurol* 1985;23:64-68
3. Dohrmann GJ, Farwell JR, Flannery JT: Glioblastoma multiforme in children. *J Neurosurg* 1976;44:442-448
4. Rickert CH, Sträter R, Kaatsch P, Wassmann H, Jürgens H, Dockhorn-Dworniczak B, Paulus W: Pediatric high-grade astrocytomas show chromosomal imbalances distinct from adult cases. *Am J Pathol* 2001;158:1525-1532,
5. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, Wisoff JH, Milstein JM, Geyer JR Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine and prednisone with the eight-drugs-in-1-day regimen. *J Clin Oncol* 1995;13:112-23
6. Phuphanichh S, Edwards M, Levin V, Vesttmys PS, Vara WM, Davis RL Supratentorial malignant gliomas of childhood. *J Neurosurg* 1984;60:495-9
7. Marchese MJ, Chang CH Malignant astrocytic gliomas in children. *Cancer* 1990; 65:2771-8
8. Al-Mefty O, Al-Rodhan NF, Phillips RL, El-Senossi M, Fox JL. Factors affecting survival of children with malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987; 20: 416-20
9. Dropcho EJ, Wisoff JH, Walker RW, Allen JC. Supratentorial malignant gliomas in childhood: a review of fifty cases. *Ann Neurol* 1987; 22: 355-64
10. Campbell JW, Pollack IF, Martinez AJ, Shultz B. High-grade astrocytomas in children: radiologically complete resection is associated with an excellent long-term prognosis. *Neurosurgery* 1996; 38: 258-64
11. Duffner PK, Horowitz ME, Krisher JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328: 1725-31
12. Geyer JR, Finlay JL, Boyett JM, Wisoff J, Yates A, Mao L, Packer RJ.: Survival of infants with malignant astrocytomas. *Cancer* 1995; 75: 1045-50
13. Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979 Oct;5(10):1725-31.
14. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazar O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer.* 1983 Sep 15;52(6):997-1007.

15. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, Pica A, Maillard I, Maeder P, Meuli R, Janzer R, Pizzolato G, Miralbell R, Porchet F, Regli L, de Tribolet N, Mirimanoff RO, Leyvraz S. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1375-82.
16. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):987-96
17. Lashford LS, Thiesse P, Jouvet A, Jaspan T, Couanet D, Griffiths PD, Doz F, Ironside J, Robson K, Hobson R, Dugan M, Pearson AD, Vassal G, Frappaz D. Temozolomide in Malignant gliomas of childhood: a United Kingdom children's cancer study group and French society for pediatric oncology intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20:4684-4691
18. Verschuur AC, Grill J, Lelouch-Tubiana A, Couanet D, Kalifa C, Vassal G. Temozolomide in pediatric high-grade glioma: a key for combination therapy? *Br J Cancer* 2004; 91:425-429
19. Broniscer A, Iacono L, Chintagumpala M, Fouladi M, Wallace D, Bowers DC, Stewart C, Krasin MJ, Gajjar A. Role of temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: results of a multiinstitutional study (SJHG-98) *Cancer* 2005; 103:133-139
20. Fulton DS, Urtasun RC, Scott-Brown I, Johnson ES, Mielke B, Curry B, Huyser-Wierenga D, Hanson J, Feldstein M: Increasing radiation dose intensity using hyperfractionation in patients with malignant glioma. Final report of a prospective phase I-II dose response study. *J Neuro-oncol* 1992;14:63-72
21. Packer RJ, Boyett JM, Zimmerman RA, Rorke LB, Kaplan AM, Albright AL, Selch MT, Finlay JL, Hammond GD, Wara WM: Hyperfractionated radiation therapy (72 Gy) for children with brainstem gliomas. A Children's Cancer Group Phase I/II Trial. *Cancer* 1993; 72:1414-1421
22. Spoto R, Ertel IJ, Jenkin RD, Boesel CP, Venes JL, Ortega JA, Evans AE, Wara W, Hammond D: The effectiveness of chemotherapy for treatment of high grade astrocytoma in children: results of a randomized trial. A report from the Children's Cancer Study Group. *J Neurooncol* 1989; 7:165-177
23. Campbell JW, Pollack IF, Martinez AJ, Shultz B: High-grade astrocytomas in children: Radiologically complete resection is associated with an excellent long-term prognosis. *Neurosurgery* 38:258-264, 1996
24. Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, Brant C, Li H, Yates AJ, McGuire-Cullen P, Turski PA, Sutton LN, Allen JC, Packer RJ, Finlay JL: Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. *J Neurosurg* 1998;89:52-59
25. Pollack IF, Finkelstein SD, Burnham J, Holmes EJ, Hamilton RL, Yates AJ, Finlay JL, Spoto R: Age and TP53 mutation frequency in childhood gliomas: results in a multiinstitutional cohort. *Cancer Res* 2001; 61:7404-7407
26. Pollack IF, Finkelstein SD, Woods J, Burnham J, Holmes EJ, Hamilton RL, Yates AJ, Boyett JM, Finlay JL, Spoto R: Expression of p53 and prognosis in childhood malignant gliomas. *N Engl J Med* 2002;346:420-427
27. Pollack IF, Hamilton RL, Burnham J, Holmes EJ, Finkelstein SD, Spoto R, Yates AJ, Boyett JM, Finlay JL: The impact of proliferation index on outcome in childhood malignant gliomas: results in a multi-institutional cohort. *Neurosurgery* 2002;50:1238-1245
28. Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF, Weiss C, Schmieder K, Lohr F, Wenz F, Thomé C, Tuettenberg J: Long-term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme: experience of a single institution. *Cancer Res Clin Oncol*. 2010 Nov;136(11):1691-5
29. Jain RK. Antiangiogenic therapy for cancer: current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:7-16
30. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;358:2039-2049
31. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Sampson J, Wagner M, Bailey L, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25:4722-4729
32. Phuphanich S, Edwards MS, Levin VA, Vestnys PS, Wara WM, Davis RL, Wilson CB: Supratentorial malignant gliomas of childhood. Results of treatment with radiation therapy and chemotherapy. *J Neurosurg* 1984; 60 495-499