

Çocukluk Çağı İntrakraniyal Ependimal Tümörleri: 28 Olgunun Klinikopatolojik Değerlendirilmesi

Pediatric Intracranial Ependymal Tumors: Clinicopathologic Evaluation of 28 Cases

Yeşim ERTAN¹, Murat SEZAK¹, Mehmet KANTAR², Tuncer TURHAN³, Serra ARUN⁴, Nazan ÇETİNGÜL²,
Taner AKALIN¹

¹Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR, TÜRKİYE, ²Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Nöroonkoloji Bilim Dalı, İZMİR, TÜRKİYE, ³Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İZMİR, TÜRKİYE, ⁴Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İZMİR, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda ependimom tanısı alan pediatrik olguların yaş, tümör lokalizasyonu, cerrahi tipi, histolojik derece, p53 proteini ve Ki67 proliferatif indeksinin prognoza olan etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 1997-2007 yılları arasında Anabilim Dalımızda ependimom tanısı alan 28 çocuk olgu dahil edildi. Klinik takibi olan 23 olguda yaş, tümör lokalizasyonu, cerrahi tipi yanı sıra histolojik derece, Ki67 proliferatif indeksi, p53 tümör baskılayıcı protein ile yaşam süresi arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Histolojik olarak tümörlerin 14'ü anaplastik, 14'ü klasik ependimom idi. Ki67 proliferatif indeksi %10 ve altında olan 12 olgunun 13'ü ve %10'un üstünde olan 12 olgunun da biri derece 2 ependimom morfolojisindeydi. Ki67'nin histolojik derece ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. p53 proteini 10 olguda pozitif, 18 olguda negatif saptandı. p53 protein immüneaktivitesi gösteren olguların %70'i derece 3 ependimom idi, ancak p53 ekspresyonu ile histolojik derece arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Klinik takibi olan 23 olgunun altısı üç yaş altında olup, ortalama yaşam süreleri 16 ay iken, üç yaş üstü 17 olgunun ortalama yaşam süreleri 83,7 ay olarak saptandı. Yaş ile ortalama yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Histolojik derece, p53, Ki67, tümör lokalizasyonu, cerrahi tipi ile yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda, pediatrik ependimom olgularında histolojik derece ile Ki67 proliferatif indeksi arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve prognostik parametrelerden de sadece yaşın prognostik önemi saptandı.

Anahtar Sözcükler: Ependimom, Prognoz, p53 tümör baskılayıcı protein, Ki67 Antijen, Beyin tümörü

ABSTRACT

Objective: In the present study we aimed to assess the prognostic value of age, tumor localization, extent of surgery, histological grade, p53 protein and Ki67 proliferation index in pediatric cases diagnosed as ependymoma.

Material and Method: Twenty-eight pediatric ependymoma cases diagnosed from 1997 to 2007 in our department were included in the study. The relation between age, tumor localization, extent of surgery, histological grade, Ki67 proliferative index, p53 tumor suppressor protein, and survival for the 23 cases with follow up data were evaluated.

Results: Histologically, 14 of the tumors were anaplastic and 14 classical ependymoma. 13 of the 16 cases with Ki67 equal or lower than 10% and one of the 12 cases with Ki67 more than 10% were grade 2 ependymoma. A significant relation was found between Ki67 and histological grade. p53 protein was positive in 10 cases, negative in 18. Seventy percent of the mutant p53 immunoreactive cases were grade 3 ependymomas. No significant relation was found between p53 expression and histological grade.

Of the 23 cases with follow up, the mean survival was 16 months for six patients younger than three years and 83,7 months for 17 patients older than three years. A significant relation was found between age and survival.

No significant relation was found between histological grade, expressions of p53, and Ki67, and tumor localization, extent of surgery and survival.

Conclusion: In the present study, a significant relation was found between histological grade and Ki67 proliferation index. Age was the only prognostic factor shown to have prognostic significance in cases of pediatric ependymoma.

Key Words: Ependymoma, Prognosis, p53 tumor suppressor protein, Ki67 Antigen, Brain tumor

Geliş Tarihi : 08.12.2008

Kabul Tarihi : 30.01.2009

Yazışma Adresi: Yeşim ERTAN

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İZMİR, TÜRKİYE

E-posta: yesim.ertan@ege.edu.tr

GİRİŞ

Pilositik astrositom ve medulloblastomlardan sonra en sık görülen çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörü olan ependimomlar tüm beyin tümörlerinin %6-12'sini oluşturur (1). Ependimomlar çocuklarda sıklıkla posterior fossada yerleşim gösterir. Tümör lokalizasyonu prognostik açıdan önemlidir. Özellikle makroskopik tümör rezeksiyonu uygulanmış spinal lokalizasyonlu olgularla karşılaştırıldığında intrakranial lokalizasyonlu olgularda prognoz oldukça kötüdür (2). Bu olgularda 5 yıllık yaşam süresi oranı tedavi protokollerine rağmen %70'i geçememektedir. Ependimomlarda prognozun kötü seyretmesinin en önemli nedeni tedaviye rağmen hastalığın olguların yaklaşık yarısında nüks etmesidir (3-5). Bu nedenle ependimomlarda tanı anında riskli hastaları saptayabilmek için, prognostik faktörleri araştırarak çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, rezeksiyon tipi gibi klinik parametreler yanı sıra histolojik derece, Ki67 proliferatif indeksi ve p53 proteini gibi histopatolojik parametreler prognostik açıdan çeşitli araştırmalarda incelenmiş, tartışmalı sonuçlar bulunmuştur (2, 4, 5-12).

Bu çalışmadaki amacımız, ependimom tanısı alan pediatrik olguların yaş, tümör lokalizasyonu, cerrahi tipi, histolojik derece, p53 proteini ve Ki67 proliferatif indeksinin prognoza olan etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 1997-2007 yılları arasında Anabilim Dalımızda ependimom tanısı alan 28 çocuk olgu dahil edildi. Bu yıllar arasında toplam 32 çocuk olguya ependimom tanısı verildi. Çalışmaya alınmayan dört olgudan ikisi miksoepidimom, biri tanisitik ve biri klasik ependimom (spinal yerleşimli) idi.

Olguların Hematoksilen-Eozin ve immünohistokimya uygulanan preparatları (GFAP, EMA, p53, Ki67) tekrar değerlendirildi. Histolojik derecelendirme, 2007 Dünya Sağlık Örgütü Santral Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflaması temel alınarak yapıldı (1). Derece 2 tümörler için esas alınan kriterler nükleuslarda üniformite, perivasküler psödoretikler, gerçek rozetler, 10 büyük büyütme alanında beşin altında mitoz, derece 3 tümörler için ise nükleer pleomorfizm ve/veya hiperkromazinin de eşlik ettiği belirgin sellülarite artışı, 10 büyük büyütme alanında 5'in üstünde mitoz, vasküler endotelial proliferasyon ve psödopapiller nekrozdan oluşmaktaydı (5). Derece 3 tümörler için tanımlanan bu kriterlerden en az ikisinin olmasına dikkat edildi. Derece 3 tümörler için tanımlanan kriterlerden sadece nekrozun izlendiği tümörler derece 2 ependimom olarak değerlendirildi.

Olguların klinik izlemleri pediatrik nöro-onkoloji grubu kayıt arşivinden elde edildi. Beş olgunun operasyon sonrası klinik takibine ulaşılamadı. Klinik takibine ulaşılan 23 olguda p53 proteini, Ki67 proliferatif indeksi ve histolojik derece yanı sıra yaş, tümör lokalizasyonu cerrahi tipi, gibi parametreler ile prognoz arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildi.

İmmünohistokimyasal Yöntem

İmmünohistokimyasal yöntemle p53 ve Ki67'nin varlığını göstermek için %10'luk tamponlanmış formalinde tespit edilmiş ve parafine gömülmüş dokulardan beş µm kalınlığında hazırlanan kesitler lizimli lamalar üzerine alındı. p53 ve Ki67 değerlendirilmesi için ayrılan lamalar bir gece 55°C'de kurutuldu. Rutin deparafinizasyon ve rehidratasyon işlemlerinden sonra kesitler önce distile suda, daha sonra hidrojen peroksit solüsyonunda beşer dakika yıkandı. Tekrar çeşme suyu ve distile su ile yıkanan kesitler antijenik determinantların daha iyi açığa çıkarılması için sodyum sitrat solüsyonu içinde yüksek ısıda ("duduklu tencere") iki dakika tutuldu ve oda ısısına gelene kadar soğutuldu. Beş dakika TRIS solüsyonuna (pH:7.6) konuldu. p53 için primer antikorla inkübasyondan önce 10 dakika blok proteini (DAKO, kod no:X0909) ile inkübasyon yapıldı. Kesitler, anti-p53 (DAKO, kod no:M 7001) ve MIB-1 (DAKO, kod no: M 7240) primer antikorları ile 30 dakika inkübe edildi. Primer antikorlar ile bu inkübasyondan sonra tüm kesitlere işaretlenmiş streptavidin-biotin yöntemi (DAKO, LSAB-2) ile immünohistokimyasal boyama yapıldı. Kesitler sırasıyla sekonder antikor (biotinlenmiş Anti-Ig) ve streptavidin-peroksidaz (DAKO, strept. AB kompleks /HRP) solüsyonunda on beşer dakika inkübe edildi. İnkübasyonlar arasında kesitler TRIS solüsyonu ile beşer dakika yıkandı. Ardından kromojen olarak diaminobenzidin (DAB) (DAKO) solüsyonunda 15 dakika bekletilen kesitler son kez TRIS solüsyonu ve distile su ile yıkandı. Tüm kesitler Harris Hematoksilen ile zıt boyama yapılarak lityum karbonatta iki dakika bekletilip, dehidrate edildi.

Sonuçların Değerlendirilmesi:

Mutant p53 protein immünoreaktivitesi için standart ışık mikroskopunda x40 objektif kullanılarak güçlü nükleer boyanma gösteren hücrelerin bulunduğu olgular p53 pozitif olarak değerlendirildi.

Ki67 pozitifliğinin değerlendirilmesi için x40 objektif ile boyanmanın en yoğun olduğu bir alanda 1000 hücre sayıldı. Ki67 pozitif hücrelerin yüzdesi, nükleer boyanma gösteren hücrelerin 100 hücreye oranı hesaplanarak bulundu.

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS versiyon 15.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Karşılaştırılan veriler Pearson ki kare testi, beklenen yaşam süreleri Kaplan Meier testi kullanılarak hesaplandı. Kaplan Meier testi ile elde edilen sağkalım değerleri log rank analizi yapılarak karşılaştırıldı. Ki67 değerinin derece 2 ve derece 3 ependimomları ayırmadaki etkisi Roc analizi ile test edildi. Roc analizine göre sensitivite %100, spesifite %72 olduğunda Ki67 sınır değeri %10 olarak hesaplandı. Bütün belirleyicilerin sayısal değerleri ve yüzdeleri frekans analizleri ile değerlendirildi. p değeri 0,05'den küçük bulunduğu karşılaştırılan değerler arasındaki ilişki anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Olgularımızın tüm klinik, histolojik ve immünohistokimyasal verileri Tablo I'de özetlenmiştir.

Olgularımızın 10'u (%35,7) kız, 18'i (%64,3) erkek olup, yaşları 1-13 arasında değişmekteydi (ortalama $6,1 \pm 5,5$). Histolojik olarak tümörlerin 14'ü (%50) anaplastik ependimom (Şekil 1), 14'ü (%50) klasik ependimom idi (Şekil 2). İmmünohistokimyasal incelemede p53 proteini 10 (%35,7) olguda pozitif, 18 (%64,3) olguda negatif saptandı. p53 proteini pozitif olguların 7'sinin (%70) derece 3, üçünün ise (%30) derece 2 ependimom olduğu dikkati çekti. p53 proteini pozitifliği derece 3 olgularda daha sık görülmüş olmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,2$).

Ki67 proliferatif indeksi %1-45 (ortalama %13,3, median %10) arasında değişmekteydi. Median Ki67 değeri derece 2 ependimom olgularında %6 iken derece 3 olgularda %15,5 idi. Ki67 proliferatif indeksi %10 ve altında olan 16 olgunun 13'ü (%81,2) derece 2 (Şekil 3A), üçü (%18,8) ise derece 3 ependimom morfolojisinde, %10'un üstünde olan 12 olgunun da biri (%8,3) derece 2, 11'i (%91,7) derece 3 ependimom (Şekil 3B) morfolojisindeydi. Ki67 proliferatif indeksinin histolojik derece ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).

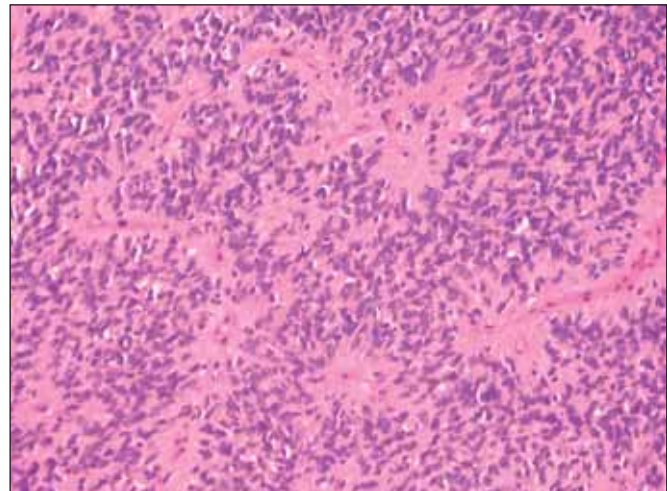
Klinik izlemine ulaşabildiğimiz 23 olgunun (7'si kız, 16'sı erkek) altısı üç yaş altında olup, ortalama yaşam süreleri 16 ay iken, üç yaş üstü 17 olgunun ortalama yaşam süreleri 83,7 ay olarak saptandı. Yaş ile ortalama yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,005$). Üç yaş altındaki olgularda prognozun üç yaş üstündeki olgulara göre daha kötü olduğu dikkati çekti.

Tümör lokalizasyonu açısından olgular kıyaslandığında, infratentorial yerleşimli tümörü olan 19 olgunun (%82,6)

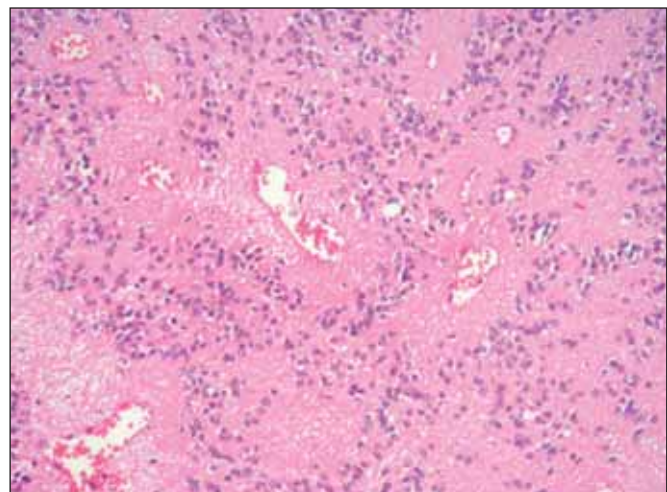
ortalama yaşam süresi 69,8 ay iken, supratentorial yerleşimli tümörü olan dört olgunun (%17,4) ortalama yaşam süresi 43,7 ay olarak saptandı. Tümör lokalizasyonu ile ortalama yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,7$).

Cerrahi olarak total tümör rezeksiyonu yapılan 15 olgunun (%65,2) ortalama yaşam süresi 78,1 ay iken, subtotal tümör rezeksiyonu yapılan sekiz olgunun (%34,8) ortalama yaşam süresi 43,5 ay olarak saptandı. İstatistiksel olarak cerrahi tipi (total veya subtotal) ile yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,2$).

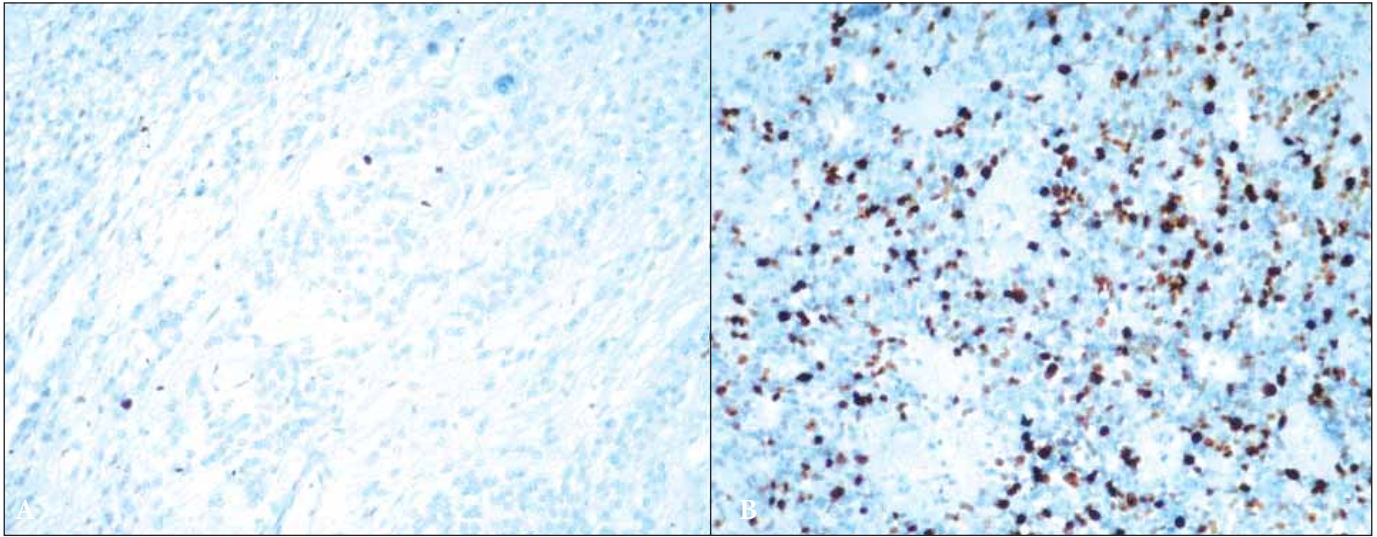
Klinik takibi olan olguların 13'ü (%56,5) anaplastik, 10'u (%44,5) klasik ependimom idi. Histolojik derecesi 2 olan 10 (%43,5) olgunun ortalama yaşam süresi 66,5 ay iken,



Şekil 1: Belirgin hücresellik, artmış mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm ile karakterli anaplastik ependimom (H&E, x200).



Şekil 2: Tipik psödorozetlerin izlendiği klasik ependimom (H&E, x200).



Şekil 3: A) Klasik ependimomda düşük nükleer Ki67 pozitifliği (x200). B) Anaplastik ependimomda yüksek nükleer Ki67 pozitifliği (x200).

Tablo I: Olguların klinik, histolojik ve immünohistokimyasal bulguları.

Olgu	Tanı yaşı (Yıl)	Cins	Tümör Yerleşimi	Derece	Ki67 (%)	p53	Durum	Takip süresi (Ay)
1	2	K	İnfratentorial	Klasik	6	Negatif	(-)	(-)
2	2	E	Supratentorial	Klasik	10*	Negatif	(-)	(-)
3	3	E	Supratentorial	Klasik	6	Negatif	(-)	(-)
4	3	E	Supratentorial	Klasik	10*	Negatif	Yaşamıyor	5
5	3	E	Supratentorial	Klasik	9	Negatif	Yaşamıyor	4
6	4	K	İnfratentorial	Klasik	16*	Pozitif	Hayatta	77
7	4	E	İnfratentorial	Klasik	1	Negatif	Yaşamıyor	16
8	4	E	İnfratentorial	Klasik	1	Negatif	Hayatta	48
9	5	K	İnfratentorial	Klasik	1	Negatif	(-)	(-)
10	6	K	İnfratentorial	Klasik	4	Pozitif	Yaşamıyor	96
11	7	E	İnfratentorial	Klasik	1	Negatif	Hayatta	17
12	7	E	İnfratentorial	Klasik	5	Pozitif	Yaşamıyor	1
13	11	E	İnfratentorial	Klasik	10	Negatif	Hayatta	109
14	13	K	İnfratentorial	Klasik	8	Negatif	Hayatta	112
15	1	E	Supratentorial	Anaplastik	35	Pozitif	Hayatta	83
16	2	K	İnfratentorial	Anaplastik	14	Negatif	Yaşamıyor	1
17	2	E	İnfratentorial	Anaplastik	16	Negatif	Yaşamıyor	1
18	3	E	İnfratentorial	Anaplastik	23	Pozitif	Yaşamıyor	2
19	4	E	İnfratentorial	Anaplastik	15	Negatif	Yaşamıyor	54
20	8	K	İnfratentorial	Anaplastik	20	Pozitif	Hayatta	40
21	8	E	İnfratentorial	Anaplastik	10	Pozitif	Hayatta	120
22	9	K	İnfratentorial	Anaplastik	12	Negatif	Hayatta	54
23	9	E	İnfratentorial	Anaplastik	20	Negatif	Hayatta	20
24	11	K	İnfratentorial	Anaplastik	10	Negatif	(-)	(-)
25	11	E	İnfratentorial	Anaplastik	10	Pozitif	Yaşamıyor	1
26	11	E	Supratentorial	Anaplastik	45	Pozitif	Hayatta	22
27	12	K	İnfratentorial	Anaplastik	44	Negatif	Yaşamıyor	29
28	12	E	İnfratentorial	Anaplastik	15	Pozitif	Hayatta	98

(-):Takibi olmayan olgular, *: Fokal pozitiflik

derece 3 olan 13 (%56,5) olgunun ortalama yaşam süresi 66,6 ay olarak saptandı. İstatistiksel olarak histolojik derece ile yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,5$).

Ki67 proliferatif indeksi %10 ve altında olan 11 olgunun (beşi yaşıyor) ortalama yaşam süresi 64,5 ay iken, Ki67 değeri %10'un üstünde olan 12 (yedisi yaşıyor) olgunun ortalama yaşam süresinin 60,7 ay olduğu saptandı. Ancak istatistiksel olarak Ki67 proliferatif indeksi ile yaşam süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,73$).

p53 immün ekspresyonu olmayan 13 olguda (%56,5) ortalama yaşam süresi 55 ay, pozitif immün ekspresyonu olan 10 olguda (43,5) ise ortalama yaşam süresi 78,8 ay olarak saptandı. p53 immün reaktivitesi ile yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,5$).

TARTIŞMA

Çocukluk çağı ependimomlarında gerek klinik gerekse histolojik parametrelerin prognostik önemi hala tartışmalıdır. Ependimomlarda prognostik faktörleri belirlemek için yapılan çalışmalarda yaşın prognoza etkisini saptamak için olgular genellikle üç yaş altı ve üstü olarak gruplandırılmıştır. Tihan ve ark. (5), 96 ependimom olgusundan oluşan çalışmalarında, olgularının %53'ünün (51 olgu) üç yaş altında olduğunu ve bu yaş grubunda, prognozun üç yaş üstündeki olgulara göre daha kötü olduğunu vurgulamışlardır. Perilongo ve ark. (10), ise çalışmalarında yaş için sınır değeri beş yaş olarak belirlemişler ve beş yaş altındaki olgularda prognozun beş yaş üstündekilere göre daha kötü olduğunu belirtmişlerdir. Figarella-Branger ve ark. (6), ependimomlarda yaşın, cerrahi tipi ve tümör lokalizasyonundan bağımsız bir prognostik faktör olduğunu öne sürmüşlerdir. Ependimomlarda yaşın prognoza etkisinin olmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (4, 6, 13-15). Çalışmamızda, üç yaş altındaki çocuklarda üç yaş üstündekilere göre ortalama yaşam süresinin daha kısa olduğu saptandı.

Literatürde tümör lokalizasyonunun prognoza etkisi ile ilgili bildirilen sonuçlar da tartışmalıdır. Posterior fossa yerleşimli tümörlerde prognozun daha iyi olduğunu savunan çalışmalar (16,17) yanı sıra aynı lokalizasyonlu tümörlerde prognozun daha kötü olduğunu öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (18). Çeşitli çalışmalarda ise supratentorial yerleşimli tümörlerde, prognozun kötü olmasının, bu lokalizasyonlarda sıklıkla anaplastik ependimomların görülmesine bağlı olduğu öne sürülmektedir (2, 19). Ancak bu çalışmada, supratentorial yerleşimli altı olgunun sadece ikisi derece 3 ependimom idi.

Akyüz ve ark., (20) ve Wolfsberger ve ark. (9), ependimom olgularında tümör lokalizasyonunun prognoza etkisinin olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda olgularımızın %82,6'sında tümör infratentorial yerleşimli, %17,4'ünde ise supratentorial yerleşimli idi ve tümör lokalizasyonunun prognozla ilişkisi bulunamadı.

Ependimomlarla ilgili çok sayıda çalışmada tümörün cerrahi olarak tamamına yakınının çıkarılmasının prognozda önemli bir parametre olduğu vurgulanmaktadır (2, 5, 9, 10, 21). Bu çalışmada, total tümör eksizyonu yapılan olgularla, subtotal çıkarılan olgular arasında prognoz açısından anlamlı bir fark saptanmadı ancak bu bulgunun olgu sayımızın nispeten az olması ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Ependimomlarda histolojik derecenin prognostik önemini ortaya koyan çok sayıda çalışma bulunmaktadır (6, 10, 19, 22-26). Bu çalışmalarda, histolojik derecenin özellikle hastaliksız sağkalımı etkilediği vurgulanmıştır. Tihan ve ark. (5) çalışmalarında histolojik derecelendirme için Dünya Sağlık Örgütü kriterlerini esas aldıklarını ve vasküler endotelial proliferasyon, 10 büyük büyütme alanında 10'un üstünde mitoz, psödopalizatlı nekroz, nükleer hiperkromazi ve pleomorfizmin eşlik ettiği belirgin sellülarite artışı bulgularından en az ikisini gösteren olguları derece 3 olarak ele aldıklarını belirtmişlerdir. Aynı çalışmada derece 3 ependimomlarda hastaliksız sağkalımın, derece 2 ependimomlara göre daha kısa olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmalardaki bulguların aksine, ependimomlarda histolojik derecenin prognozla ilişkisinin olmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (27-32). Literatürde histolojik derece ile ilgili farklı sonuçların olması patoloğlar arası yorum farkı ve farklı histolojik kriterlerin kullanılması olarak yorumlanmaktadır (5). Çalışmamızda, histolojik derece ile prognoz arasında bir ilişki bulunmadı.

Ependimomlarda p53 gen mutasyonunun nadir olarak görüldüğü, yapılan bazı çalışmalarda bildirilmiştir (33-36). Korshunov ve ark. (37), p53 protein ekspresyonunun düşük dereceli ependimom olgularının hiçbirinde izlenmediğini ancak yüksek dereceli 54 olgunun 31'inde nükleer p53 pozitifliğini saptadıklarını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada p53 protein ekspresyonunun kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.

Verstegen ve ark. (38), ise p53 protein ekspresyonunun ependimomlarda histolojik derece ile ilişkisini saptayamadıklarını fakat p53 proteini pozitif olgularda prognozun kötü olduğunu vurgulamışlardır. Rushing ve ark. (39), 37 ependimom olgusundan oluşan çalışmalarında p53 proteininin yüksek dereceli olgularda pozitif reaktivite

gösterdiğini ancak prognozla bir ilişkisinin olmadığını ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda, yapılan çalışmalara benzer şekilde, nükleer p53 protein pozitifliği gösteren olguların %70'ini derece 3 olgular oluşturmaktaydı ancak p53 reaktivitesi ile histolojik derece arasında bir ilişki saptanmadı. Ayrıca p53'ün prognoz ile ilişkisi de bulunmadı.

Literatürde birçok çalışmada, ependimomlarda Ki67 proliferatif indeksinin önemli bir prognostik belirleyici olduğu belirtilmiştir. Astroitomlarla kıyaslandığında, ependimomlarda Ki67 proliferatif indeksinin prognoz açısından daha önemli olduğu bildirilmiştir (9, 21). Ritter ve ark. (12), 34 ependimom olgusu içeren çalışmalarında Ki67 proliferatif indeksi %20'nin üzerinde olan olgularda prognoz daha kötü olduğunu, bu olgularda nekroz, artmış mitotik aktivite ve vasküler proliferasyonun daha sık görüldüğünü böylece anaplastik ependimom tanısında Ki67 proliferatif indeksinin önemli bir belirleyici olduğunu belirtmişlerdir. Benetto ve ark. (11), posterior fossa yerleşimli tümörü olan 74 pediatrik ependimom olgusunda Ki67 proliferatif indeksinin önemli bir prognostik belirleyici olduğunu, nekroz ve mikrovasküler proliferasyonun bulunduğu tümörlerde Ki67'nin yüksek oranda nükleer pozitiflik gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Preusser ve ark. (40), intrakraniyal yerleşimli tümörü olan 78 ependimom olgusunda Ki67'nin güvenilir ve umut verici bir prognostik belirleyici olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızda, Ki67 proliferatif indeksi düşük olan olguların %81,2'sini derece 2 ependimom olguları, Ki67 proliferatif indeksi yüksek olan olguların ise %91,7'sini derece 3 olguları oluşturmaktaydı. Histolojik derece ile Ki67 proliferatif indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulundu; ancak Ki67'nin prognoz ile ilişkisi saptanmadı.

Sonuç olarak bu çalışmada, üç yaş altındaki olgularda sağkalım süresinin kısa olduğu ve histolojik derece ile Ki67 proliferatif indeksi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. Ependimomların derecelendirilmesinde immünohistokimyasal olarak belirlenen Ki67 proliferatif indeksinin, klasik morfolojik değerlendirmeye katkısı olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. *Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds): Tumors of the Central Nervous System. Pathology and Genetics: World Health Organization International Classification of Tumours. Lyon, IARC Press, 2007, 72-81*
2. *Korshunov A, Golanov A, Sycheva R, Timirgazi V: The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era: an analysis of 258 patients. Cancer 2004, 100:1230-1237*
3. *McLaughlin MP, Marcus RB Jr, Buatti JM, McCollough WM, Mickle JP, Kedar A, Maria BL, Million RR: Ependymoma: Results, prognostic factors and treatment recommendations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998, 40:845-850.*
4. *Van Veelen-Vincent ML, Pierre-Kahn A, Kalifa C, Sainte-Rose C, Zerah M, Thorne J, Renier D: Ependymoma in childhood: Prognostic factors, extent of surgery, and adjuvant therapy. J Neurosurg 2002, 97:827-835*
5. *Tihan T, Zhou T, Holmes E, Burger PC, Ozuysal S, Rushing EJ: The prognostic value of histological grading of posterior fossa ependymomas in children: A Children's Oncology Group study and a review of prognostic factors. Mod Pathol 2008, 21:165-177*
6. *Figarella-Branger D, Civatte M, Bouvier-Labit C, Gouvernet J, Gambarelli D, Gentet JC, Lena G, Choux M, Pellissier JF: Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. J Neurosurg 2000, 93:605-613*
7. *Foreman NK, Love S, Thorne R: Intracranial ependymomas: analysis of prognostic factors in a population-based series. Pediatr Neurosurg 1996, 24:119-125*
8. *Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR, Stanley P, Li H, Albright AL, McGuire-Cullen P, Finlay JL, Stevens KR Jr, Milstein JM, Packer RJ, Wisoff J: Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: A report of the Children's Cancer Group. J Neurosurg 1998, 88:695-703*
9. *Wolfsberger S, Fischer I, Höftberger R, Birner P, Slavc I, Dieckmann K, Czech T, Budka H, Hainfellner J: Ki-67 immunolabeling index is an accurate predictor of outcome in patients with intracranial ependymoma. Am J Surg Pathol 2004, 28:914-920*
10. *Perilongo G, Massimino M, Sotti G, Belfontali T, Masiero L, Rigobello L, Garrè L, Carli M, Lombardi F, Solero C, Sainati L, Canale V, del Prever AB, Giangaspero F, Andreussi L, Mazza C, Madon E: Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-oncology Group. Med Pediatr Oncol 1997, 29:79-85*
11. *Benetto L, Foreman N, Harding B, Hayward R, Ironside J, Love S, Ellison D: Ki-67 immunolabelling index is a prognostic indicator in childhood posterior fossa ependymomas. Neuropathol Appl Neurobiol 1998, 24:434-440*
12. *Ritter AM, Hess KR, McLendon RE, Langford LA: Ependymomas: MIB-1 proliferation index and survival. J Neurooncol 1998, 40:51-57*
13. *Vinchon M, Soto-Ares G, Riffaud L, Ruchoux MM, Dhellemmes P: Supratentorial ependymoma in children. Pediatr Neurosurg 2001, 34:77-87*
14. *Guyotat J, Signorelli F, Desme S, Frappaz D, Madarassy G, Montange MF, Jouvet A, Bret P: Intracranial ependymomas in adult patients: Analyses of prognostic factors. J Neurooncol 2002, 60:255-268*
15. *Ho DM, Hsu CY, Wong TT, Chiang H: A clinicopathologic study of 81 patients with ependymomas and proposal of diagnostic criteria for anaplastic ependymoma. J Neurooncol 2001, 54:77-85*
16. *Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW, Wong WW, Lyons MK, Schomberg PJ, Shaw EG: The results of radiotherapy for ependymomas: The Mayo Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998, 42:953-958*

17. **Merchant TE, Kiehna EN, Thompson SJ, Heideman R, Sanford RA, Kun LE:** Pediatric low-grade and ependymal spinal cord tumors. *Pediatr Neurosurg* 2000, 32:30-36
18. **Rawlings CE 3rd, Giangaspero F, Burger PC, Bullard DE:** Ependymomas: A clinicopathologic study. *Surg Neurol* 1988, 29:271-281
19. **Merchant TE, Jenkins JJ, Burger PC, Sanford RA, Sherwood SH, Jones-Wallace D, Heideman RL, Thompson SJ, Helton KJ, Kun LE:** Influence of tumor grade on time to progression after irradiation for localized ependymoma in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 53:52-57
20. **Akyüz C, Emir S, Akalan N, Söylemezoğlu F, Kutluk T, Büyükpamukçu M:** Intracranial ependymomas in childhood- a retrospective review of sixty-two children. *Acta Oncol* 2000, 39:97-100
21. **Kurt E, Zheng PP, Hop WC, van der Weiden M, Bol M, van den Bent MJ, Avezaat CJ, Kros JM:** Identification of relevant prognostic histopathologic features in 69 intracranial ependymomas, excluding myxopapillary ependymomas and subependymomas. *Cancer* 2006, 106:388-395
22. **Agaoglu FY, Ayan I, Dizdar Y, Kebudi R, Gorgun O, Darendeliler E:** Ependymal tumors in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2005, 45:298-303
23. **Jaing TH, Wang HS, Tsay PK, Tseng CK, Jung SM, Lin KL, Lui TN:** Multivariate analysis of clinical prognostic factors in children with intracranial ependymomas. *J Neurooncol* 2004, 68:255-261
24. **Zamecnik J, Snuderl M, Eckschlager T, Chanova M, Hladikova M, Tichy M, Kodet R:** Pediatric intracranial ependymomas: prognostic relevance of histological, immunohistochemical, and flow cytometric factors. *Mod Pathol* 2003, 16:980-991
25. **Horn B, Heideman R, Geyer R, Pollack I, Packer R, Goldwein J, Tomita T, Schomberg P, Ater J, Luchtman-Jones L, Rivlin K, Lamborn K, Prados M, Bollen A, Berger M, Dahl G, McNeil E, Patterson K, Shaw D, Kubalik M, Russo C:** A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999, 21:203-211
26. **Ernestus RI, Wilcke O, Schröder R:** Supratentorial ependymomas in childhood: clinicopathological findings and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)* 1991, 111:96-102
27. **Schiffer D, Giordana MT:** Prognosis of ependymoma. *Childs Nerv Syst* 1998, 14:357-361
28. **Bortolotto S, Chiadò-Piat L, Cavalla P, Bosone I, Mauro A, Schiffer D:** CDKN2A/p16 in ependymomas. *J Neurooncol* 2001, 54:9-13
29. **Ross GW, Rubinstein LJ:** Lack of histopathological correlation of malignant ependymomas with postoperative survival. *J Neurosurg* 1989, 70:31-36
30. **Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, Lo KH, Shultz B, Albright AL, Janosky J, Deutsch M:** Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995, 37:655-666
31. **Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Roux FX, Renier D, Sainte-Rose C:** Intracranial ependymomas in childhood. Survival and functional results of 47 cases. *Childs Brain* 1983, 10:145-156
32. **Gerszten PC, Pollack IF, Martinez AJ, Lo KH, Janosky J, Albright AL:** Intracranial ependymomas of childhood. Lack of correlation of histopathology and clinical outcome. *Pathol Res Pract* 1996, 192:515-522
33. **Hamilton RL, Pollack IF:** The molecular biology of ependymomas. *Brain Pathol* 1997, 7:807-822
34. **Tominaga T, Kayama T, Kumabe T, Sonoda Y, Yoshimoto T:** Anaplastic ependymomas: clinical features and tumour suppressor gene p53 analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 1995, 135:163-170
35. **Kramer DL, Parmiter AH, Rorke LB, Sutton LN, Biegel JA:** Molecular cytogenetic studies of pediatric ependymomas. *J Neurooncol* 1998, 37:25-33
36. **Fink KL, Rushing EJ, Schold SC Jr, Nisen PD:** Infrequency of p53 gene mutations in ependymomas. *J Neurooncol* 1996, 27:111-115
37. **Korshunov A, Golanov A, Timirgaz V:** Immunohistochemical markers for prognosis of ependymal neoplasms. *J Neurooncol* 2002, 58:255-270
38. **Versteegen MJ, Leenstra DT, Ijlst-Keizers H, Bosch DA:** Proliferation- and apoptosis-related proteins in intracranial ependymomas: An immunohistochemical analysis. *J Neurooncol* 2002, 56:21-28
39. **Rushing EJ, Brown DF, Hladik CL, Risser RC, Mickey BE, White CL 3rd:** Correlation of bcl-2, p53, and MIB-1 expression with ependymoma grade and subtype. *Mod Pathol* 1998, 11:464-470
40. **Preusser M, Heinzl H, Gelpi E, Höftberger R, Fischer I, Pipp I, Milenkovic I, Wöhrer A, Popovici F, Wolfsberger S, Hainfellner JA:** Ki67 index in intracranial ependymoma: a promising histopathological candidate biomarker. *Histopathology* 2008, 53:39-47