

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Ependimoma ve Anaplastik Ependimoma Olgularında Sağkalım Belirleyicileri

Mine ÖZŞEN<sup>1</sup>, Şahsine TOLUNAY<sup>1</sup>, Adem DELİGÖNÜL<sup>2</sup>, Şeref DOĞAN<sup>3</sup>,  
Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Son dönemde ependimomalarda tanımlanan moleküler özellikler prognostik bir faktör olarak önerilmektedir. Ancak dünya genelinde eşit dağılıma sahip olmayan ekonomik koşullar moleküler çalışmaların rutin olarak tüm merkezlerde değerlendirilmesine olanak sağlamamaktadır. Bu durum göz önünde bulundurularak çalışmamızda ependimoma ve anaplastik ependimoma olgularımızdaki klinikopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamıza merkezimizde 2010-2020 yılları arasında eksizyon materyallerinden yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın ependimoma, anaplastik ependimoma tanısı alan 64 olgu dahil edildi. Olguların demografik bilgileri, tümör çapı, klinik ve radyolojik bilgileri, sağkalım durumu, nüks varlığı ve son kontrol tarihleri hastane veri tabanından ve patoloji raporlarından elde edildi. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait hematoxilen-eozin (H&E) boyalı ve immünohistokimyasal çalışma yapılan lamalar yeniden değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizde nüksüz sağkalımla lokalizasyon ve rezeksiyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu ( $p=0,050 < \alpha=0,05$  ve  $p=0,034 < \alpha=0,05$ ). Olgunun eksitus ve sağ olma durumu baz alınarak yapılan analizde eksitus ile histopatolojik tanı ve tümör derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ( $p=0,013 < \alpha=0,05$ ). Ki-67 proliferasyon indeksi total sağkalım, nüksüz sağkalım ve sağ kalma haliyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkiliydi ( $< \alpha=0,05$ ). Ependimomalarda moleküler değerlendirme klinik gidişatı öngörmede önemli bir parametre olmakla birlikte her merkezde uygulanabilir olmaması nedeniyle olgunun klinik gidişatını ön görmede tümörün lokalizasyonu, olgunun tanı yaşı, tümörün rezeksiyon genişliği, olgunun Karnofsky performans durumu, adjuvan radyoterapi tedavisi alıp almadığı ve tümörün ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilmesi gereken değerli parametrelerdir.

**Anahtar Kelimeler:** Anaplastik ependimoma. Ependimoma. Grade. Prognoz.

### Prognostic Factors in Ependymoma and Anaplastic Ependymoma

### ABSTRACT

Molecular features identified in ependymomas recently, have been suggested as prognostic factors. However, due to economic conditions, molecular studies cannot be routinely evaluated in all centers, worldwide. Considering this, we aimed to investigate the effect of clinicopathological and immunohistochemical features on survival in ependymoma and anaplastic ependymoma cases. 64 patients diagnosed with ependymoma and anaplastic ependymoma between 2010 and 2020 were included in the study. Demographic, clinical and radiological information, tumor diameters, presence of recurrence, follow-up dates and survival status of the patients were evaluated. Hematoxylin-eosin and immunostained slides were re-examined. Statistical analyses showed a significant difference between recurrence-free survival rate and localization and resection status ( $p=0,050 < \alpha = 0,05$  and  $p=0,034 < \alpha=0,05$ ). There was a statistically significant relationship between mortality and histopathological diagnosis and grade ( $p=0,013 < \alpha=0,05$ ). Ki-67 proliferation index was directly related to overall survival, relapse-free survival and survival status ( $< \alpha=0,05$ ). Although molecular evaluation is an important prognostic parameter in ependymomas, since it is not applicable in every center, the localization of the tumor, the age of diagnosis, the extent of resection of the tumor, the Karnofsky performance status of the patient, whether he received adjuvant radiotherapy and the ki-67 proliferation index of the tumor are valuable parameters to predict the prognosis of the case.

**Key Words:** Anaplastic Ependymoma. Ependymoma. Grade. Prognosis.

**Geliş Tarihi:** 16.Kasım.2021

**Kabul Tarihi:** 04.Şubat.2022

Dr. Mine ÖZŞEN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0532 160 17 37  
E-posta: m.isikoglu@hotmail.com

### Yazarların ORCID Bilgileri:

Mine ÖZŞEN: 0000-0002-5771-7649  
Şahsine TOLUNAY: 0000-0002-9038-0515  
Adem DELİGÖNÜL: 0000-0002-3669-6391  
Şeref DOĞAN: 0000-0002-8706-199  
Mevlüt Özgür TAŞKAPILIOĞLU: 0000-0001-5472-9065

Ependimal tümörler radyal glial hücrelerden köken aldığı düşünülür ve tüm santral sinir sistemi glial tümörlerinin %3,2'sini oluşturan santral sinir sistemi tümörleridir<sup>1,2</sup>.

Spinal kordun en sık görülen primer tümörleri olan ependimomalar 6 ve 30-40 yaş olmak üzere iki pik insidans yaşına sahiptirler ve bimodal yaş dağılımı gösterirler ancak herhangi bir yaşta da görülebilmektedirler. Erkeklerin kadınlara oranı 1,77/1'dir. Görülebildiği lokalizasyonlar ventriküler sistem, spinal kord, serebral hemisferler ve nadiren santral sinir sisteminin dışıdır. Dağılım yüzdesi olarak bakıldığında ise olguların %60'ı posterior fossa, %30'u supratentoriyal ve %10'u spinal kord yerleşimlidir<sup>3,4</sup>.

Derece 2 ependimoma ve Derece 3 anaplastik ependimoma benzer fenotipe sahip ancak anaplazi dereceleri farklı tümörlerdir. Derece 2 ve derece 3 tümörlerin ayırımının histopatolojik kriterleri ve gözlenen histopatolojik özelliklerin klinik gidişat ile ilişkisi hala tartışmalıdır. Ayrıca son dönemde ependimomalarda tanımlanan moleküler özellikler klinik gidişatı öngörücü bir faktör olarak önerilmektedir. Ancak dünya genelinde eşit dağılıma sahip olmayan ekonomik koşullar moleküler çalışmaların rutin olarak tüm merkezlerde değerlendirilmesine olanak sağlamamaktadır<sup>1,3,5</sup>. Bu durum göz önünde bulundurularak çalışmamızda ependimoma ve anaplastik ependimoma olgularımızdaki klinikopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza merkezimizde 2010-2020 yılları arasında eksizyon materyallerinden yaş ve cinsiyet ayrımı yapılmaksızın ependimoma, anaplastik ependimoma tanısı alan 64 olgu dahil edildi. Preparatları yeniden değerlendirmeye uygun olmayan veya preparatlarına ulaşılamayan olgular ile diğer ependimal tümör tanısı alan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların demografik bilgileri (yaş, cinsiyet), tümör çapı, klinik ve radyolojik bilgileri (lokalizasyon, klinik başvuru şikayeti, rezeksiyon durumu), sağkalım durumu, nüks varlığı ve son kontrol tarihleri hastane veri tabanından ve patoloji raporlarından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait 4-5 mikrometre kalınlığında hazırlanan hematoksilen eozin (H&E) boyalı lamalar histopatolojik tanı, histopatolojik derece, mitoz sayısı, nekroz varlığı, sitolojik atipi derecesi, mikrovasküler proliferasyon varlığı ve selülarite açısından, immünohistokimyasal çalışma yapılan lamalar ise ki-67 (Ventana, klon 30-9, USA) ve p53 (Ventana, klon DO7, USA) boyanma yoğunlukları açısından yeniden incelendi.

Olguların histopatolojik tanı ve tümör dereceleri WHO 2016 kriterlerine göre yeniden değerlendirildi. Anaplastik ependimoma tanısı için şu histopatolojik özelliklerden en az ikisinin varlığı gözetildi; hiperselülerite, mikrovasküler proliferasyon, 10 büyük büyütme alanında 4'ün üzerinde mitoz ve nekroz.

Mitoz için farklı tümör preparatlarından mitozun en yoğun olduğu 10 büyük büyütme alanı seçilerek sayım yapıldı. Mitoz değerlerinin klinik gidişat ile ilişkisi iki farklı şekilde değerlendirildi. İlk değerlendirmede herhangi bir gruplandırma yapılmadı ancak ikinci değerlendirmede tümörler 10 büyük büyütme alanında sayılan mitoz sayısı 5 ve altı ile 5'in üzeri sınır değer olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Nekroz varlığı yok, fokal ve yaygın olarak, mikrovasküler proliferasyon yok ve var olarak, sitolojik atipi ve selülarite hafif, orta ve belirgin olarak üç grupta değerlendirildi. ki-67 ve p53 için 400'lük büyütmede en yoğun olduğu alanda en az 1000 hücre sayılarak ve her yoğunluktaki boyanma pozitif kabul edilerek yüzde değeri belirlendi. ki-67 ile klinik gidişat arasındaki ilişki değerlendirilirken ki-67 değerleri iki ayrı şekilde gruplandırıldı. İlk değerlendirmede ki-67 %0-10 arası, %11-50 arası ve %50'nin üzeri olarak, ikinci değerlendirmede ise %6'nın altı ve üzeri olarak değerlendirme yapıldı. Çalışma öncesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı.

## İstatistiksel analiz

Cinsiyet, yaş, tümör lokalizasyonu, histopatolojik tanı, derece, nekroz, sitolojik atipi, mikrovasküler proliferasyon, selülarite, ki-67 ve p53 immünohistokimyasal boyaması, rezeksiyon durumu, sağkalım durumları ve nüks değişkenleri için frekans ve yüzde bilgileri verildi. Total sağkalım ve nüksüz sağkalım değişkenleri için normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. İncelenen değişkenlerin normal dağılıma sahip olduğu görüldü. Değişkenler normal dağılıma sahip olduğundan, düzey sayısı iki olan değişkenlerin analizinde bağımsız örnekler t testi, düzey sayısı ikiden fazla olan değişkenlerin analizinde ise ANOVA F testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson Korelasyon analizi, kategorik değişkenler arasındaki ilişki ise ki-kare analizi ile incelendi. Çalışmada kullanılan tüm analizler IBM-SPSS-21 programında yapıldı.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 64 olgunun 32'si (%50) kadın, 32'si (%50) erkekti. Olguların ortalama yaş değeri 28,53±21,03 iken yaş dağılımları 1 ile 66 yaş arasında değişmekteydi. 0-18 yaş arası 26 (%40,6), 19-50 yaş arası 26 (%40,6) ve 50 yaş üzeri 12 (%18,8) olgu saptandı. Olgu ve tümörlere ait bulgular Tablo I'de özetlendi.

## Ependimoma ve Anaplastik Ependimoma

**Tablo I.** Relapsız sağ kalım ile değişkenlerin ANOVA F ve t testi analizleri

	Değişken	n	Ortalama	Standart Sapma	F / t	p değeri
Cinsiyet	Kadın	32	39,34	24,95		
	Erkek	32	45,22	35,61	- / -0,757	0,452
Yaş	0-18	26	29,71	22,94		
	19-50	26	51,76	33,98	4,124 / -	<b>0,021*</b>
	51 ve üzeri	12	49,81	30,68		
Lokalizasyon	Spinal	34	50,41	32,15		
	Supratentorial	10	23,89	13,90	3,136 / -	<b>0,050*</b>
Tanı	İnfratentorial	29	38,11	30,38		
	Ependimoma	58	42,79	30,63		
Grade	Anaplastik Ependimoma	15	40,14	32,58	- / 0,258	0,797
	2	58	42,79	30,63		
Nekroz	3	15	40,14	32,58	- / 0,258	0,797
	yok	48	42,78	30,76		
Atipi	Fokal	16	40,55	33,57	0,091 / -	0,713
	Yaygın	7	37,71	29,93		
MVP	Hafif	30	38,26	28,10		
	Orta	34	48,17	33,26	1,626 / -	0,205
Selülarite	Belirgin	7	27,29	24,05		
	yok	55	42,90	32,74	- / 0,492	0,625
ki-67	var	16	38,40	23,85		
	Hafif	11	34,20	29,70		
p53	Orta	34	43,77	31,03	0,369 / -	0,693
	Belirgin	26	42,55	31,61		
Rezeksiyon durumu	% 0-10	42	49,21	32,09		
	% 11-50	28	30,89	26,60	2,686 / -	0,076
p53	% 51 ve üzeri	3	43,00	7,07		
	% 0-5	58	41,64	28,31		
Rezeksiyon durumu	% 6-50	11	46,82	40,96	0,160 / -	0,852
	% 51 ve üzeri	4	38,25	35,45		
Rezeksiyon durumu	Subtotal	22	28,09	33,54		
	Total	45	47,61	29,13	- / -2,178	<b>0,034*</b>

34 (%46,6) olguda tümör spinal, 29 (%39,7) olguda infratentoriyal ve 10 (%13,7) olguda supratentoriyal yerleşimliydi.

Klinik başvuru en sık ağrı şikayetiyleydi. Bunu bulantı-kusma, uyuşma, denge kaybı, baş dönmesi, yürüme güçlüğü ve kuvvet kaybı takip ediyordu. En az görülen şikayetler ise idrar-gaita inkontinansı, ateş, unutkanlık, halsizlik ve nöbetti. 4 olguda aktif şikayet saptanmadı. Aktif şikayet saptanmayan olgulardan 3'ünde tümör rutin takip esnasında, 1'inde ise travma sonrası insidental olarak tespit edildi.

Radyolojik incelemelerde tümör genellikle homojen kontrastlanan, kistik yapılar ihtiva edebilen, bazıları ödem etkisi oluşturmuş, spinal kordu tuttuklarında intradural intramedüller yerleşimli kitle lezyonu olarak gözlemlendi.

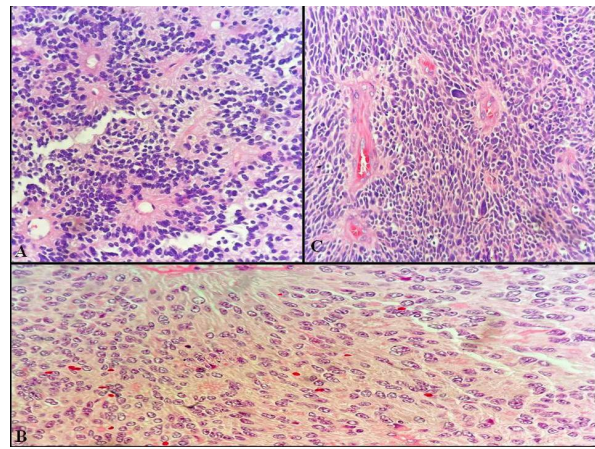
Tümör boyutu 0,6 cm ile 9 cm arasında değişmekte olup ortalama boyutu 3,7±1,9 cm'di. 7 olguda tümör boyutuna ulaşamadı.

Olguların 58'i (%79,5) derece 2 ependimoma, 15'i (%20,5) derece 3 anaplastik ependimoma tanısı aldı.

Mitoz sayısı 0 ile 24 arasında değişmekteydi ve ortalama değer 2,9±5,4 olarak saptandı. Sitolojik atipi

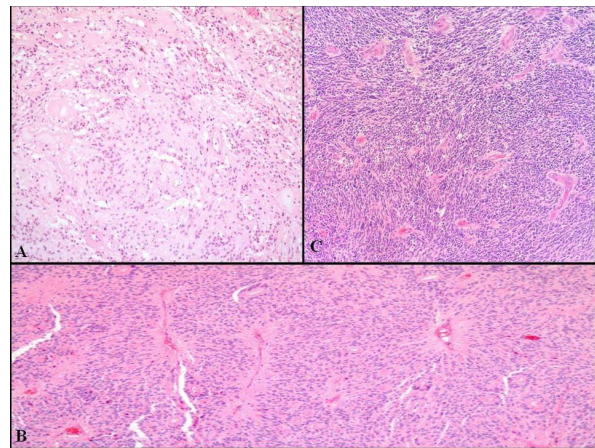
30 (%42,3) olguda hafif, 34 (%47,9) olguda orta ve 7 (%9,9) olguda belirgindi (Şekil 1). Selülarite 11 (%15,5) olguda hafif, 34 (%47,9) olguda orta, 26 (%36,6) olguda belirgin olarak gözlemlendi (Şekil 2). Nekroz 48 (%67,6) olguda gözlenmezken, 16 (%22,5) olguda fokal, 7 (%9,9) olguda yaygındı (Şekil 3A). Mikrovasküler proliferasyon 55 (%77,5) olguda saptanmazken, 16 (%22,5) olguda mevcuttu (Şekil 3B).

ki-67 proliferasyon indeksi yapılan ilk değerlendirmede; 42 (%57,5) tümörde %0-10 arası, 28 (%38,4) tümörde %11-50 arası ve 3 (%4,1) tümörde ise %50'nin üzeri olarak saptandı. İkinci değerlendirmede ise tümörlerin %60,9'unda ki-67 proliferasyon indeksi %6 ve altıyken, %39,1'inde %6 üzeri olarak saptandı (Şekil 3C,D).



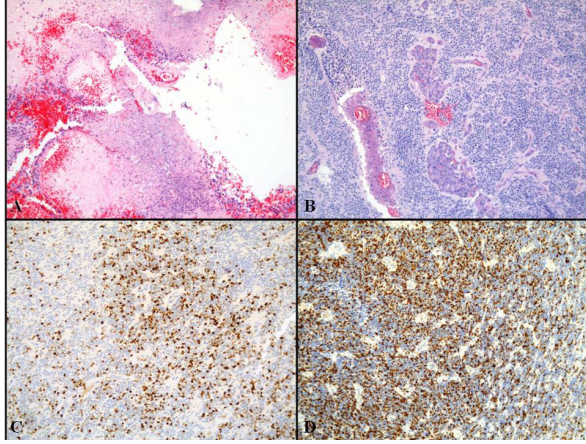
**Şekil 1.**

Fotoğraf sırasıyla hafif, orta ve belirgin sitolojik atipi saptanan tümörleri göstermektedir. Sitolojik atipisi belirgin olan tümörde hiperkromatik, bizar görünümde hücreler dikkati çekmektedir. (1A; H&Ex200, 1B; H&Ex200, 1C; H&Ex200).



**Şekil 2.**

Fotoğraf sırasıyla hafif, orta ve belirgin selülarite saptanan tümörleri göstermektedir. Selülaritesi belirgin olan tümörde hücrelerdeki kalabalıklaşma dikkati çekmektedir. (2A; H&Ex100, 2B; H&Ex100, 2C; H&Ex100).



**Şekil 3.**

Fotoğraf sırasıyla yaygın nekroz alanları gözlenen tümöral lezyonu (3A, H&Ex100), belirgin mikrovasküler proliferasyon alanlarını (3B, H&Ex100), sırasıyla ki-67 proliferasyon orta ve yüksek düzeyde saptanan tümöral alanları (3C ve 3D, ki-67x100) göstermektedir.

p53 immünohistokimyasal boyaması 58 (%79,5) tümörde %0-5 arasında, 11 (%15,1) tümörde %6-50 arasında ve 4 (%5,5) olguda %50'nin üzerindeydi.

Tümörlerin 22'sinde (%32,8) eksizyon subtotalken, 45'inde totaldi.

Takip sürelerine ulaşılabilen olgularda ortalama takip süresi 30,4 aydı (aralık: 1-135 ay). Takipler esnasında 64 olgudan 7'sinde (%10,9) nüks saptandı, 9'u (%14,06) ise tümör nedeniyle eksitus oldu. Nüksüz sağkalım süresi ortalama 42,32±30,72 ay, total sağkalım süresi ortalama 46,96±31,53 aydı.

Yapılan istatistiksel analizde total sağkalımla sadece ki-67 proliferasyon indeksinin %6 sınır değer ile değerlendirildiği grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Total sağkalımın ki-67 proliferasyon indeksi %6 ve altında olan olgularda daha uzun olduğu saptandı (p=0,039, <math>\alpha=0,05</math>). Bu grupta ayrıca nüksüz sağkalım ve sağ kalma durumu da istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (sırasıyla p=0,027, <math>\alpha=0,05</math>, p=0,029, <math>\alpha=0,05</math>). Nüksüz sağkalımla da yaş, lokalizasyon ve rezeksiyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Yaş ile nüksüz sağkalım arasında gözlenen fark 0-18 yaş arasındaki olgulardan kaynaklanmaktaydı (p=0,021 <math>\alpha=0,05</math>). Bu farklılardan bir diğerinin sebebi ise nüksüz sağkalımın spinal kord yerleşimli olgularda diğer olgulara oranla daha yüksek olmasıydı (p=0,050 <math>\alpha=0,05</math>). Diğer fark ise nüksüz sağkalımın total rezeksiyon yapılan olgularda subttotal rezeksiyon yapılan olgulara oranla daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (p=0,034 <math>\alpha=0,05</math>).

Olgunun sağ olma durumu baz alınarak yapılan analizde histopatolojik tanı ve derece ile sağ kalma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.

Derece 2 ependimoma olgularında eksitus oranı derece 3 anaplastik ependimoma olgularına göre daha düşüktü (p=0,013 <math>\alpha=0,05</math>).

## Tartışma ve Sonuç

Ependimomalarda tümörün lokalizasyonu, tanı yaşı, rezeksiyon genişliği, Karnofsky performans durumu, adjuvan radyoterapi ve ki-67 proliferasyon indeksi önemli prognostik parametreler olarak değerlendirilmektedir. 2016 WHO santral sinir sistemi (SSS) tümörleri sınıflandırmasında ependimoma derecelendirmesi için anaplazi, artmış mitotik aktivite, palizatlanmış nekroz ve mikrovasküler proliferasyon varlığı değerlendirilmektedir. Aralık 2021 tarihinde yayınlanan ve moleküler değerlendirmenin daha ön planda yer aldığı 2021 WHO SSS tümörleri sınıflandırması ependimoma derecelendirmesine bir farklılık getirmemiştir ancak derece 3 olarak değerlendirilse dahi anaplastik ependimoma terminolojisinin kullanımı kaldırılmıştır. Her ne kadar ependimal tümörlerde de histolojik derece diğer glial tümörlerde olduğu gibi prognoz ve biyolojik davranış düzeyine etkili bir parametre olarak kabul edilse de bu durum tartışmalıdır<sup>6-9</sup>. Histolojik derecenin prognozu ön görmedeki tartışmalı hali farklı klinik çalışmalarda sağ kalma etkisinin tutarsız olmasından ileri gelmektedir. Bu tutarsızlığın histolojik derecelendirme yapılırken gözlemciler arası farklılıklardan ve ependimomaların heterojen doğasından kaynaklandığı düşünülmektedir<sup>1,10</sup>. Garvin ve ark. 84 olgudan oluşan serilerinde histolojik derece ile 5 yıllık hastaliksiz sağkalım arasında bir ilişki bulunmamıştır<sup>11</sup>. Çalışmamızda histopatolojik derece ile nüksüz sağkalım ve total sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken sağ kalım durumu (sağ/eksitus) ile histopatolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Elde edilen bu sonucun tüm materyallerin deneyimli bir nöropatolog tarafından değerlendirilmesi ile gözlemciler arasındaki farkın ortadan kalkmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen olgularda diğer glial tümörlerin derecelendirmesinde baz alınan nekroz, mitoz, mikrovasküler proliferasyon, selülarite ve sitolojik atipi gibi histopatolojik kriterler de değerlendirilmiştir. Raghunathan ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada fokal anaplastik alanlar saptanan derece 2 tümörlerin, anaplazi saptanmayanlara kıyasla daha kötü prognozlu olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada progresyonsuz sağkalımla selüler alanlar, mikrovasküler proliferasyon ile nekroz varlığı ve mitotik aktivite arasında da anlamlı bir ilişki mevcuttur<sup>12</sup>. Xi ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise nekroz, yüksek ki-67 varlığı ve yüksek mitotik aktivitenin daha kısa sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>13</sup>. Literatürde farklı çalışmalarda

## Ependimoma ve Anaplastik Ependimoma

ependimoma olgularında gözlenen hiperselüler alanların ve yüksek mitotik aktivitenin kötü prognozla ilişkili olabileceği üzerinde durulmakla birlikte nükleer atipi, vasküler proliferasyon ve nekrozun sağkalımla ilişkili olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur<sup>14</sup>. Çalışmamızda ise histopatolojik parametreler ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Ependimomalarda klinik gidişatı belirleyen en önemli parametrelerden biri de tümör lokalizasyonudur. Supratentoriyal, infratentoriyal ve spinal bölgede gelişebilen ependimomalarda tümör lokalizasyonu yaşa göre farklılık göstermektedir. Çocuklarda en sık saptanan lokalizasyon infratentoriyal bölge iken yetişkinlerde infratentoriyal ve spinal bölge ependimomaları neredeyse eşit sıklıktadır. Supratentoriyal ependimomalar infratentoriyal yerleşimlere göre daha kötü prognoza sahiptir. Ayrıca supratentoriyal ependimomaların ventrikül ile ilişkili ve ventrikül ile ilişkisiz (supratentoriyal ependimomaların yaklaşık %40'ı) yerleşimleri de klinik gidişat üzerinde etkilidir. Ventrikül ile ilişkisiz gelişen supratentoriyal ependimomalarda klinik gidişat daha kötü seyretmektedir<sup>15</sup>. Sayegh ve ark. 183 olgudan oluşan meta analizinde supratentoriyal ependimomalarda nüksüz sağ kalım 24 ay olarak saptanırken bu değer infratentoriyal tümörlerde 144 aydır. İnfratentoriyal yerleşimli tümörlerle kıyaslandığında total sağkalım süreleri supratentoriyal yerleşimli tümörlerde belirgin şekilde azdır<sup>16</sup>. Çalışmamızda olguların total sağkalım ortalaması supratentoriyal, infratentoriyal ve spinal bölge olmak üzere sırasıyla 25.33, 49.15 ve 51.46 aydır. Nüksüz sağkalım ortalaması da aynı sırayla 23.89, 38.11 ve 50.41 aydır. Literatürde artan yaşın da sağkalımı olumlu yönde etkilediği ve çocuklarda klinik gidişatın daha kötü seyrettiğini bildirilen yayınlar mevcuttur<sup>17</sup>. Çalışmamızda nüksüz sağkalım ile yaş ve lokalizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. 0-18 yaş arasındaki olgularda nüksüz sağkalım süresi 18 yaşından büyük olgulara göre daha kısadır. Total sağkalımla benzer bir ilişkinin saptanmamasının serideki vaka sayısının nispeten sınırlı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Ependimomalarda klinik gidişat ile ilişkili bir başka parametre de tümör boyutudur ancak literatürde tümör boyutu ile klinik gidişat arasında bir ilişki olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur<sup>16,17</sup>. Wahab ve ark. bir çalışmada artan tümör boyutunu kötü klinik gidişat ile ilişkili bulmuştur. Boyutu 6 cm'den küçük tümörlerde 10 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %92,3 iken 6 cm'den büyük tümörlerde bu oran %58,3'e düşmektedir<sup>18</sup>. Khalid ve ark.nın çalışmasında ise tümör boyutu ile klinik gidişat arasında bir ilişki saptanmamıştır<sup>17</sup>. Bizim serimizde de tümör boyutu ile klinik gidişat arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Ependimomalar nadiren metastaz yapsalar da ön planda lokal agresif tümörlerdir. Bu sebeple rezeksiyon genişliği tüm yaş gruplarında sağkalım ve nüks gelişimi üzerinde kritik bir öneme sahiptir. Supratentoriyal yerleşimli tümörlerin total rezeksiyon ile çıkarılma olasılığı infratentoriyal yerleşimli tümörlere oranla daha fazla olmasına rağmen supratentoriyal yerleşimli tümörler daha büyük boyutlu olmaları, ileri tanı yaşları ve yüksek histolojik dereceleri nedeniyle özellikle yetişkinlerde daha kötü prognozudur<sup>4,16</sup>. Subtotal rezeksiyon sonrası tümörün büyüme oranları 5 yılda %20 ile %50 arındadır<sup>18</sup>. Hollon ve ark.nın 109 olgudan oluşan serilerinde subtotal rezeksiyon yapılan olguların, sadece %28'i 5 yıl hayatta kalabilmiştir. 10 yıl hayatta kalabilen olgu ise gözlenmemiştir<sup>15</sup>. Çalışmamızda total rezeksiyon yapılan olgularda nüksüz sağkalımın subtotal rezeksiyon yapılan olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

ki-67 proliferasyon indeksi ependimoma olgularında değerlendirilen ve klinik gidişatı öngörmeye değerli kabul edilen bir başka prognostik parametredir. Zawrocki ve ark. çalışmalarında artmış ki-67 proliferasyon indeksini kötü klinik gidişat ile ilişkili bulmuştur<sup>14</sup>. Ancak derecelendirme de kullanılabilecek veya klinik gidişatı belirleyebilecek dünya genelinde kabul gören bir cut-off ki-67 değeri mevcut değildir. Ayrıca uygulanan prosedür, sayma teknikleri, sayımı yapan patologlar, patologların tecrübe düzeyleri de ki-67 değerini oldukça etkileyen değişkenlerdir. Serimizde ki-67 proliferasyon indeksi iki farklı şekilde değerlendirilmiş ve gruplamalardan birinde total sağkalım, nüksüz sağkalım ve sağ kalma hali arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Ependimomalarda prognostik parametrelerin saptanması sağkalımı öngörmeye önem arz etmektedir. Son yıllarda tanımlanan moleküler çalışmalar klinik gidişatı ön görmede yardımcı tekniklerdir ancak dünya genelinde eşit olmayan ekonomik koşullar nedeniyle her yerde uygulanabilirliği eşit düzeyde değildir. Bu nedenle klinik gidişat belirlenirken kullanılabilecek histopatolojik ve klinik veriler açısından serimiz değerlendirilmiş ve elde ettiğimiz veriler literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

### **Etik Kurul Onay Bilgisi: Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır.**

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 24.02.2021  
Karar No: 2021-4/46

### **Araştırmacı Katkı Beyanı:**

Fikir ve tasarım: M.Ö., Ş.T.; Veri toplama ve işleme: M.Ö., Ş.T., A.D., Ş.D., M.Ö.T; Analiz ve verilerin yorumlanması: M.Ö., Ş.T.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: M.Ö., Ş.T., A.D.

### **Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Makalemiz çalışmasına finansal destek sağlanmamıştır.

### **Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

---

**Kaynaklar**

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. (2016), *World health organization classification of tumours of the central nervous system: ependymal tumors*. Revised 4th ed. Lyon, France: IARC Press.
2. Miller KD, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Brain and other central nervous system tumor statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(5):381-406.
3. Schniederjan MJ, Brat DJ. (2011), *Biopsy interpretation series biopsy interpretation of the central nervous system: ependymal tumors*. 2th ed. Philadelphia.
4. Perry A, Brat DJ. (2018), *Practical surgical neuropathology a diagnostic approach: ependymal tumors*. 2th edition. Philadelphia.
5. Pajtler KW, Witt H, Sill M, et al. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer Cell*. 2015;27(5):728-43.
6. Benson R, Mallick S, Julka PK, et al. Molecular predictive and prognostic factors in ependymoma. *Neurol India*. 2016;64(2):279-86.
7. Wang L, Han S, Yan C, et al. The role of clinical factors and immunocheckpoint molecules in the prognosis of patients with supratentorial extraventricular ependymoma: a single-center retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(4):1259-70.
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-51.
9. DrMed SG, Batchelor TT, Castro LNG. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Cancer*. 2022;128:47-58.
10. Lin FY, Chintagumpala M. Advances in management of pediatric ependymomas. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(10):47.
11. Garvin JH, Selch MT, Holmes E, et al. Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1183-9.
12. Raghunathan A, Wani K, Armstrong TS, et al. Histological predictors of outcome in ependymoma are dependent on anatomic site within the central nervous system. *Brain Pathol*. 2013;23(5):584-94.
13. Xi S, Sai K, Hu W, et al. Clinical significance of the histological and molecular characteristics of ependymal tumors: a single institution case series from China. *BMC Cancer*. 2019;19(1):717.
14. Zawrocki A, Izycka-Świeszewska E, Papierz W, et al. Analysis of the prognostic significance of selected morphological and immunohistochemical markers in ependymomas, with literature review. *Folia Neuropathol*. 2011;49(2):94-102.
15. Hollon T, Nguyen V, Smith BW, et al. Supratentorial hemispheric ependymomas: an analysis of 109 adults for survival and prognostic factors. *J Neurosurg*. 2016;125(2):410-8.
16. Sayegh ET, Aranda D, Kim JM, et al. Prognosis by tumor location in adults with intracranial ependymomas. *J Clin Neurosci*. 2014;21(12):2096-101.
17. Khalid SI, Kelly R, Adogwa O, et al. Pediatric spinal ependymomas: an epidemiologic study. *World Neurosurg*. 2018;115:e119-e128.
18. Wahab SH., Simpson, JR, Michalski JM, et al. Long term outcome with post-operative radiation therapy for spinal canal ependymoma. *Journal of Neuro-Oncology*. 2007;83(1):85-9.