

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Ependimomalarda Ki67 Ekspresyonunun Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

Mehtap KASAP KILIÇOĞLU¹, Şahsine TOLUNAY¹, Zarema FERİK¹,
Bahar ELEZOĞLU¹, Naile AŞIK¹, Ender KORFALI², Ahmet BEKAR²,
Hasan KOCAELİ², Özgür TAŞKAPILIOĞLU²

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çalışmamızın amacı, ependimal tümörlerde Ki67 proliferatif aktivite indeksi (PI)'nin yaş, cinsiyet, tümör grade'i, alt tipleri, sellülarite, pleomorfizm, nekroz, atipik endotel proliferasyonu gibi parametrelerle korelasyonunun belirlenmesidir. Çalışmaya 1997-2009 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde opere edilerek ependimoma tanısı almış toplam 58 olgu dahil edildi. Histolojik değerlendirme, H-E ve immunohistokimyasal olarak Ki67, GFAP, EMA ile boyanmış arşiv preparatlarında yapıldı. Olguların 38'i erkek (%65.51), 20'si kadın (%34.49) olup; yaşları 2-72 (ortalama 33.91±19.50) arasında değişmekteydi. Ki67 PI ölçümü ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık; Ki67 PI ile yaş arasında negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0.349$; $p=0.007$). Olguların 3'ü (%5.2) grade 1, 45'i (%77.6) grade 2 ve 10'u (%17.2) grade 3'tü. İstatistiksel olarak Ki67 proliferatif indeksi ile grade arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($r=0.363$; $p=0.005$). Ki67 PI ile sellülarite arasında korelasyon mevcutken ($r=0.289$; $p=0.028$); pleomorfizm ve nekroz ile aralarında ilişki saptanmadı ($r=0.156$, $p=0.153$). Endotel proliferasyonu, GFAP ve EMA immunohistokimyasal boyalar ile boyanma özellikleri bakımından Ki67 PI ölçümüne göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.104$, $p=0.182$ ve $p=0.567$). Sonuç olarak, çalışmamızda grade ve sellülarite ile Ki67 PI arasında istatistiksel olarak korelasyon saptandı.

AnahtarKelimeler: Ependimoma. Ki67 proliferatif aktivite indeksi. Grade.

Correlation of Ki67 Expression with Histopathological Parameters in Ependymomas

ABSTRACT

In this study, we aimed to investigate the proliferative activity of ependymomas determined as Ki67 proliferative activity index (PI), and correlate it with parameters such as age, sex, subtype, grade, cellularity, pleomorphism, necrosis or atypical endothelial proliferation. Fifty-eight ependymoma cases diagnosed and operated at Uludağ University from 1997 to 2009 were included in the study. Histologic evaluation was made from the archive preparations which were stained with H-E, GFAP, Ki67 and EMA. There were 38 men (%65.51) and 20 women (%34.49) between the age of 2-72 (mean=33.91±19.50). Although no relation was found between the sex and Ki67 PI; a negative relation was found with age ($r=-0.349$; $p=0.007$). Histologically, 3 of the tumors were grade 1 (%5.2), 45 grade 2 (%77.6) and 10 grade 3 (%17.2). A significant relation was found between Ki67 PI and histological grade ($r=0.363$; $p=0.005$). While there was a relation between Ki67 PI and cellularity ($r=0.289$; $p=0.028$); no significant relation was found with pleomorphism and necrosis ($r=0.156$, $p=0.153$). Also there was no relation with endothelial proliferation and the staining patterns of GFAP and EMA with Ki67 PI ($p=0.104$, $p=0.182$ ve $p=0.567$). A significant correlation was found between the grade and cellularity with Ki67 PI.

Key Words: Ependymoma. Ki67 proliferative activity index. Grade.

Geliş Tarihi: 28.06.2010

Kabul Tarihi: 14.09.2011

Dr. Mehtap KASAP KILIÇOĞLU
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı
Görükle/ BURSA
e-mail: kasapmehtap@hotmail.com
Tel: 0224 295 36 90

Ependimomalar spinal kanal, filum terminale, koroid pleksus veya ventriküler yüzeylere bitişik; beyaz çevredeki nöroektodermal orijinli ependimal hücrelerden köken alan tümörlerdir¹. Nöroepitelyal tümörlerin %3-9'unu oluşturan ependimomalar, supratentorial, infratentorial ve spinal bölge yerleşimli olabilirler². İnfratentorial bölge en sık görülen lokalizasyondur³. Tüm yaş gruplarında gelişebilen bu tümörler, erkek ve kadınlarda eşit oranda görülürler. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre ependimal tümörler, miksoepitelyal ve subependimoma (grade 1), ependimoma (grade 2)

ve anaplastik ependimoma (grade 3) olarak sınıflandırılmıştır⁴. Histopatolojik olarak klasik ependimomalar çevreden iyi bir sınırla ayrılmış, monomorfik nükleer morfolojiye sahip, mitozun çok az veya hiç gözlenmediği, perivasküler psödorozetler ve ependimal rozetlerin izlendiği tümörlerdir. Grade 2 ependimomalar içinde sellüler, papiller, berrak hücreli ve tannisitik ependimoma yer alır. Anaplastik ependimomalar ise hipersellülarite, sellüler ve nükleer pleomorfizm, artmış mitoz, psödopalizasyon nekrozu ve endotel proliferasyonu içerir. İmmunohistokimyasal olarak glial fibriler asidik protein (GFAP) ile psödorozetlerde, epitelyal membran antijen (EMA) ile ependimal rozetlerin lüminal yüzlerinde veya paranükleer odaksal boyanma izlenir⁴. Ependimomalarda günümüzdeki tedavi, cerrahi rezeksiyon ile postoperatif radyoterapi ve/veya kemoterapiyi içerir. Postoperatif tedavi seçenekleri ve hasta takibi, tanı anındaki prognostik faktörlerin belirlenmesiyle yapılmaktadır⁵. Yapılan sağkalm çalışmaları cerrahi eksizyonun en önemli prognostik faktör olduğu görülmüştür⁶. Cerrahi tipi bağımsız prognostik faktör olmakla birlikte; yaş, anatomik lokalizasyon ve histopatolojik grade gibi parametrelerin de prognozda oldukça etkili olduğu bildirilmiştir^{7,8}. Prognostik parametrelerin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda Ki67, topoizomerez II α , p53 gibi immunohistokimyasal yöntemlerden de faydalanılmıştır^{9,10}.

Çalışmamızın amacı, Ki67 proliferatif aktivite indeksinin (PI) yaş, cinsiyet, grade, tümör alt tipleri, sellülarite, pleomorfizm, nekroz, endotel proliferasyonu, GFAP, EMA gibi prognostik parametreler ile karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 1997-2009 yılları arasında tanı almış toplam 58 ependimoma olgusu çalışma kapsamına alındı.

Histolojik değerlendirme, %10'luk formaldehit içinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş dokulardan hazırlanan H-E ve immunohistokimyasal olarak Ki67, GFAP, EMA ile boyanmış arşiv preparatlarında yapıldı. Histolojik tiplendirme için santral sinir sistemi tümörlerinin 2007 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması esas alındı. Olgulara immunohistokimyasal olarak Ki67 (Neomarker RMSP6 Clone, 1/200), GFAP (Neomarker 1/200) ve EMA (Neomarker 1/200) boyaları uygulanmıştı. İki mikronluk kesitler alınıp 50-55 C°'de bir gece etüvde bekletildi. Alkol serilerinden geçirilen, daha sonra da distile suda yıkanan kesitler mikrodalga fırında toplam 20 dakika bekletildi. Mikrodalgadan çıkarılan kesitler soğutulduktan sonra hidrojen peroksitte 15 dakika bekletildi. Protein blokaj uygulanan kesitlere Ki67, GFAP ve EMA antikorları damlatıldı. Bu antikorlar

ile 30 dakika inkübe edilen kesitlere streptavidin-biotin damlatıldı. Ardından kromojen olarak kullanılan diaminobenzidin (DAB) solüsyonunda 8-10 dakika bekletilen kesitler Mayer Hematoksilin ile boyandı.

Ki67 PI'nin değerlendirilmesi için boyanmanın en yoğun olduğu alanda 1000 hücre sayıldı. EMA ile tümör hücrelerinde paranükleer odaksal ve/veya ependimal rozetlerin lüminal yüzlerinde boyanma pozitif olarak kabul edildi. GFAP ile perivasküler psödorozetlerde pozitiflik saptandı.

Veri girişi ve analizi bilgisayar ortamında SPSS 13 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare testi, sürekli değişkenlerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U ve t-testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Olguların cinsiyet, alt tipler, lokalizasyon, endotel proliferasyonu, GFAP ve EMA gibi histopatolojik özellikleri Tablo-I'de görülmektedir.

Tablo I- Olguların histopatolojik özellikleri

	Olgu sayısı % (n)	Ki67 PI Ortalama \pm SS	P değeri
Cinsiyet			
Kadın	20 34.49	65.15 \pm 92.56	0.395
Erkek	38 65.51	109.16 \pm 155.60	
Alt tipler			
Klasik ependimoma	31 53.45	50.16 \pm 51.86	<0.001*
Sellüler ep.	11 18.97	57.27 \pm 138.40	
Anaplastik ep.	10 17.24	312.50 \pm 159.57	
Lokalizasyon			
Supratentorial	14 24.1	174.23 \pm 196.80	0.001**
Infratentorial	29 50.0	38.13 \pm 69.87	
Medulla spinalis	15 25.9	127.06 \pm 132.76	
GFAP			
Negatif	12 20.68	146.08 \pm 189.40	0.182
Pozitif	46 79.32	80.39 \pm 120.03	
EMA			
Negatif	20 34.49	118.70 \pm 164.70	0.567
Pozitif	38 65.51	80.97 \pm 121.91	
Endotel proliferasyonu			
Var	30 51.72	129.96 \pm 160.22	0.104
Yok	28 48.28	55.42 \pm 97.95	

*: Anaplastik alt tipin Ki67 değeri diğer alt tiplere göre istatistiksel olarak anlamlı farklıdır

** :İnfratentorial yerleşimli olgular diğer olgulara göre Ki67 açısından farklılık göstermektedir

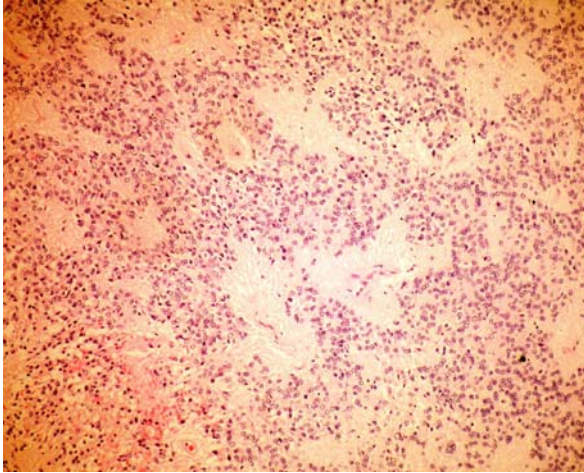
SS: Standart sapma

Olguların 38'i erkek (%65.51), 20'si kadın (%34.49) olup, yaşları 2-72 (ortalama 33.91 \pm 19.50) arasında değişmekteydi. Cinsiyet ile Ki67 PI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.395); yaş ile aralarında negatif korelasyon mevcuttu (r=-0.349, p=0.007).

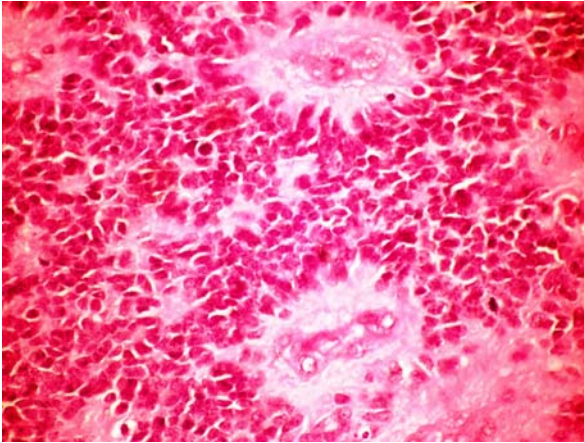
Ependimomalarda Ki67 Ekspresyonu

Olguların 3'ü (%5,2) grade 1, 45'i (%77,6) grade 2 ve 10'u (%17,2) grade 3'tü. İstatistiksel olarak Ki67 proliferatif indeksi ile grade arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($r=0,363$; $p=0,005$).

Histolojik olarak grade 1 olan olguların 1'i subependimoma (%1.72), 2'si mikropapiller ependimoma (%3.44), grade 2 olan olguların 31'i klasik (%53.44) (Şekil 1), 11'i sellüler (% 18.96), 2'si tansisitik (%3.44), 1'i berrak hücreli ependimoma (%1.72) ve grade 3 olanların 10'u anaplastik ependimomadan (%17.24) (Şekil 2) oluşmaktadır.



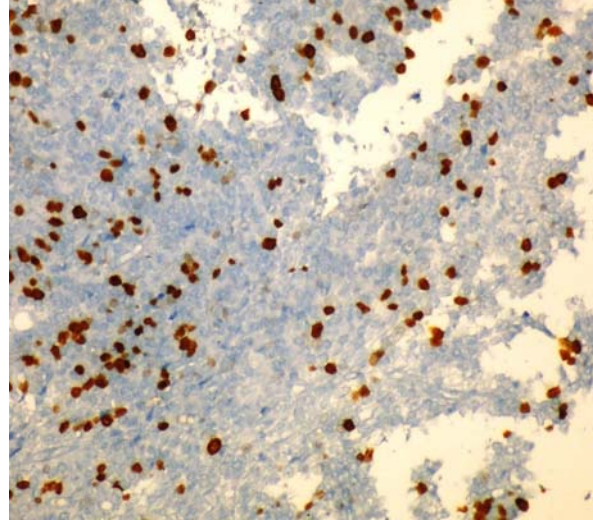
Şekil 1:
Tipik psödorozetlerin izlendiği klasik ependimoma
(H-E, x100)



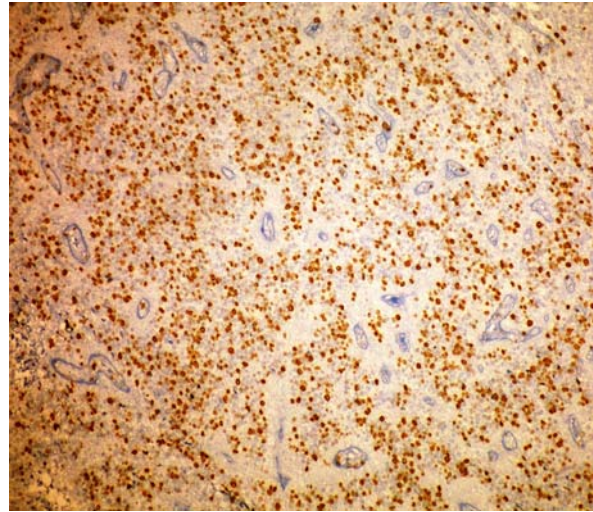
Şekil 2:
Belirgin hücresellik, artmış mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm ile karakterli anaplastik ependimoma
(H-E, x200)

Mikropapiller, tansisitik, berrak hücreli ve subependimoma sayıca az olduğundan bu alt tipler Ki67 PI ile karşılaştırmada istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Klasik ependimomaların ortalama Ki67 PI'si 50.16 ± 51.86 (Şekil 3), sellüler ependimomaların 57.27 ± 138.40 ve anaplastik

ependimomaların 312.50 ± 159.57 (Şekil 4) olarak saptandı. Klasik, sellüler ve anaplastik ependimomalar arasında Ki67 PI'ya göre istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p < 0.001$). Anaplastik ependimomaların Ki67 değeri diğer alt tiplere göre daha yüksek bulundu.



Şekil 3:
Klasik ependimomada düşük nükleer Ki67 pozitifliği (x200)



Şekil 4:
Anaplastik ependimomada yüksek nükleer Ki67 pozitifliği (x100)

Tümörlerin 14'ü (%24.1) supratentorial, 15'i (%25.9) medulla spinalis, 29'u (%50) infratentorial yerleşimliydi. Tümörlerin yerleşimi ile Ki67 arasında anlamlı farklılık vardır ($p=0.001$). İnfratentorial yerleşimlilerde Ki67 PI, supratentorial ($P=0.003$) ve medulla spinalis ($P=0.002$) yerleşimlilere göre daha düşük bulundu.

Histopatolojik olarak tümörlerde sellülarite 10 olguda (%17.24) az, 24 olguda orta (%41.37) ve 24 olguda (%41.37) belirgin olarak izlendi. Olguların 5'inde

(%8.62) pleomorfizm gözlenmezken; 17'sinde (%29.31) hafif, 24'ünde (%41.37) orta, 12'sinde (%20.68) belirgin olarak tespit edildi. Otuz bir olguda (%53.44) nekroz izlenmeyip, 19'unda (%32.75) fokal, 8'inde (%13.79) yaygındı.

Spearman korelasyon katsayısına göre Ki67 PI ile sellülarite arasında korelasyon mevcutken ($r=0.289$; $p=0.028$); pleomorfizm ve nekroz ile aralarında korelasyon saptanmadı ($p=0.056$; $p=0.153$).

Otuz (%51.72) olguda endotel proliferasyonu mevcut olup, yirmi sekizinde (%48.28) izlenmedi. Endotel proliferasyonu ile Ki67 PI arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0.104$).

Olguların 12'si (%20.68) GFAP ile negatif boyanırken, 46'sında (%79.31) pozitif boyanma saptandı. Pozitif boyananlarda ortalama Ki67 PI'si 80.39 ± 120.03 iken; negatif olanlarda 146.08 ± 189.40 'di. GFAP ile Ki67 PI karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0.182$).

Yirmi (%34.48) olgu EMA ile negatif, otuz sekiz (%65.51) olgu pozitif boyandı. Negatif olanlarda ortalama Ki67 PI'si 118.70 ± 164.70 , pozitif olanlarda ise 80.97 ± 121.91 olarak tespit edildi. EMA ile Ki67 PI karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.567$).

Tartışma

Ependimomalarda histopatolojik parametrelerin prognostik önemi halen tartışmalıdır¹¹. Buna yönelik yapılan çeşitli çalışmalarda, ependimomaların düşük insidanda görülmesi nedeniyle yayınların az sayıda vaka içermesinden, istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlar alınamamasına neden olduğu ileri sürülmüştür^{1,7}.

Ependimomaların prognostik parametrelerinin tanımlanmasına yönelik yapılan çalışmalarda immunohistokimyasal boyalardan da faydalanılmıştır^{10,12}. Bunlardan en çok kabul gören ise Ki67 PI'dir. Literatürde Ki67 PI ve ependimoma arasındaki ilişki ve prognostik önemine dair pek çok çalışma mevcuttur^{2,5,12-14}.

Suri ve ark.'nın⁷ 70 ependimom olgusu içeren çalışmalarında Ki67 PI'nin anaplastik ependimomalar ile aynı zamanda grade 2 ependimoma olan 11 berrak hücreli ependimomadan 4'ünde yüksek olduğu saptanmıştır. Suzuki ve ark.'nın⁹ çalışmasında da berrak hücreli ependimomalarda Ki67 PI yüksek, prognoz kötü iken; yine grade 2 olan tannisitik ependimomada Ki67 PI düşük ve prognoz daha iyi olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda sadece 1 olgu berrak hücreli, 2 olgu ise tannisitik ependimoma olduğu için bu olgular değerlendirmeye alınmamıştır. Berrak hücreli ependimomada Ki67 PI'si 5 iken; tannisitik ependimomaların ikisinin de Ki67 PI'si 18'dir. Grade ile Ki67 PI arasında korelasyon saptandı ve değerlendirildi.

dirmeye alınan klasik, sellüler ve anaplastik ependimomalar arasında Ki67 PI bakımından anlamlı farklılık bulundu. Anaplastik ependimomalarda Ki67 PI daha yüksek bulundu.

Ependimomalarda tümör lokalizasyonunun prognoz üzerine olan etkisi tartışmalıdır¹. Literatürde supratentorial yerleşimli ependimomaların beyin parankimine infiltratif tarzda yayılım gösterdiği ve nadiren kapsüllü olduğundan cerrahi olarak tamamen rezeke edilememesinden dolayı prognozlarının daha kötü olduğu bildirilmiştir^{15,16}. Aynı zamanda infratentorial yerleşimli tümörlerde mitotik aktivitenin supratentorial yerleşimlilere göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur^{17,18}. Çalışmamızda infratentorial yerleşimli tümörlerde Ki67 PI daha düşük olarak bulundu.

Ependimomalarda anaplazi kriterleri; hipersellülarite, sellüler ve nükleer pleomorfizm, artmış mitoz, psödopalizasyon ile birlikte olan nekroz ve endotel proliferasyonudur^{19,20}. Çeşitli çalışmalarda 5 yıllık sağkalım düşük grade'li tümörlerde %55-87 iken; anaplastik ependimomalarda %10-47'dir²¹⁻²³. Ritter ve ark.'ları²⁴ 34 ependimoma olgusu içeren çalışmalarında Ki67 PI %20'nin üzerinde olan olgularda prognoz daha kötü olduğunu, bu olgularda nekroz, artmış mitotik aktivite ve vasküler proliferasyonun daha sık görüldüğünü, böylece anaplastik ependimoma tanısında Ki67 PI'nin önemli bir belirleyici olduğunu belirtmişlerdir. Bennetto ve ark.'ları²⁵ posterior fossa yerleşimli tümörü olan 74 pediatrik ependimoma olgusunda Ki67 PI'nin önemli bir prognostik belirleyici olduğunu göstermişlerdir; ayrıca nekroz ve mikrovasküler proliferasyonun izlendiği tümörlerde Ki67 PI'nin yüksek oranda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmamızda Ki67 PI ile sellülarite arasında korelasyon mevcuttu. Buna karşın nekroz ve pleomorfizm ile Ki67 PI arasında ise korelasyon saptanmadı. Endotel proliferasyonu bakımından istatistiksel olarak farklılık saptanmadı.

Sağkalımın kadınlarda daha iyi olduğuna dair literatürde sadece bir çalışma mevcuttur²⁶. West ve ark.'nın²⁷ 25 ependimoma içeren çalışmalarında ortalama sağkalımın erkeklerde 93, kadınlarda 32.5 ay olduğu gösterilmiştir. Genel olarak cinsiyetin prognozda herhangi bir rolü belirtilmemiştir²⁸. Çalışmamızda da Ki67 PI ölçümleri için cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Yaş ve prognoz arasındaki ilişkiye dair literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur^{29,30}. Sıklıkla pediatrik yaş grubunda görülen ependimomalarda 5 yıllık sağkalım oranı %14-60 iken; erişkinlerde bu oran %55-90'dır¹⁶. Genel olarak çocuklarda yaş ne kadar küçükirse prognoz da o kadar kötüleştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda Ki67 PI ile yaş arasında negatif yönde korelasyon saptadık. Bu durum pediatrik hastalardaki ependimomaların agresif seyirini destekler niteliktedir.

Ependimomalarda Ki67 Ekspresyonu

Suri ve ark.'nın⁷ çalışmasında GFAP pozitifliği grade 2 tümörlerde, EMA pozitifliği ise grade 3 tümörlerde daha fazla saptanmıştır. Vege ve ark.¹⁰ ise GFAP boyanmasının anaplastik ependimomlarda daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise grade 2 tümörlerde hem GFAP hem de EMA ile pozitiflik daha fazlaydı. Ki67 PI ile aralarında herhangi bir korelasyon elde edilmedi.

Sonuç olarak çalışmamızda, Ki67 PI ile grade ve sellülarite arasında istatistiksel olarak korelasyon saptandı. İnfratentorial yerleşimli tümörlerde Ki67 PI daha düşük olarak bulundu. Yaş ile ise aralarında negatif yönde korelasyon mevcuttu. Ependimomalarda prognostik değeri olan parametrelerin belirlenmesi sağkalım açısından önem taşımakla birlikte, halen tartışma konusudur. Birçok çalışmada histopatolojik parametrelerin önemi bildirilmiştir. Sağkalım ve prognoza ilişkin yapılan çalışmalarda Ki67 PI'nin oldukça önemli bir rol oynadığı görülmüş, fakat Ki67 PI için net bir kesim noktası belirlenememiştir. Ependimomalarda prognoz ve sağkalımın belirlenebilmesi ve histopatolojik grade'lemeye katkısı olması nedeniyle Ki67 PI kesim noktasının belirlenmesine yönelik daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünüyorum.

Kaynaklar

1. Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C. Ependymoma. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2007;63 (1):81-9.
2. Wolfsberger S, Fischer I, Höftberger R, et al. Ki67 Immunolabeling Index is an Accurate Predictor of Outcome in Patients with Intracranial Ependymoma. Am J Surg Pathol. 2004; 28(7):914-20.
3. McLaughlin MP, Marcus Jr RB, Buatti JM, et al. Ependymoma: Results, Prognostic Factors and Treatment Recommendations. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 845-50.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds): Tumors of the Central Nervous System. Pathology and Genetics: World Health Organization International Classification of Tumors. Lyon, IARC Press, 2007, 72-81.
5. Preusser M, Heinzl H, Gelpi E, et al. Ki67 Index in Intracranial Ependymoma: a Promising Histopathological Candidate Biomarker. Histopathology 2008; 53(1): 39-47.
6. Burger PC, Scheithauer BW, Vogel FS. Surgical pathology of the nervous system and its coverings. 4th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002; 241-54.
7. Suri VS, Tatke M, Singh D, Sharma A. Histological spectrum of ependymomas and correlation of p53 and ki67 expression with ependymoma grade and subtype. Ind. J of Cancer. 2004;41(2):66-71.
8. Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D, et al. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients Brain 2007;130:1338-49.
9. Suzuki S, Oka H, Kawano N, et al. Prognostic value of Ki67(MIB-1) and p53 in ependymomas. Brain Tumor Pathol 2001; 18:151-4.
10. Vege KD, Giannini C, Scheithauer BW. The immunophenotype of ependymomas. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2000;8(1):25-31.
11. Guyotat J, Metellus P, Giorgi R, et al. Infratentorial ependymomas: prognostic factors and outcome analysis in a multi-center retrospective series of 106 adult patients. Acta Neurochir 2009; 151:947-60.
12. Korshunov A, Golanov A, Timirgiz V. Immunohistochemical markers for intracranial ependymoma recurrence: An analysis of 88 cases. J Neurol Sci. 2000; 1;177(1):72-82.
13. Sharma MC, Ghara N, Jain D, et al. Study of proliferative markers and tumor suppressor gene proteins in different grades of ependymomas Neuropathology 2009; 29, 148-55.
14. Kuncova K, Janda A, Kasal P, Zamecnik J. Immunohistochemical Prognostic Markers in Intracranial Ependymomas: Systematic Review and Meta-Analysis. Pathol. Oncol. Res. 2009 ;15:605-14.
15. Metellus P, Figarella-Branger D, Guyotat J, et al. Supratentorial Ependymomas: Prognostic Factors and Outcome Analysis in a Retrospective Series of 46 Adult Patients. Cancer. 2008;113(1):175-85.
16. Baradie MM, Elhameed AA, Moneer MM, et al. Ependymoma: Outcome and Prognostic Factors. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst. 2003; 15(1): 73-81.
17. Zulch KJ. Brain tumors: their biology and pathology. 3rd ed. New York: Springer-Verlag. 1986; 258-76.
18. Goldwein JW, Leahy JM, Packer RJ. Intracranial ependymomas in children. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:1497-502.
19. Kurt E, Zheng PP, Hop WC, et al. Identification of Relevant Prognostic Histopathologic Features in 69 Intracranial Ependymomas, Excluding Myxopapillary Ependymomas and Subependymomas. Cancer 2006; 15;106(2):388-95.
20. Kawano N, Yagishita S, Hara M, Tadokoro M. Pathologic features of ependymoma: Histologic patterns and a review of the literature J Neurooncol. 2001 ;54(1):77-85.
21. Ho DM, Hsu CY, Wong TT, Chiang H. Clinicopathologic study of 81 patients with ependymomas and proposal of diagnostic criteria for anaplastic ependymoma. J Neurooncol 2001;54(1):77-85.
22. Kovalic JJ, Flaris N, Grigsby PW, et al. Intracranial ependymoma long term outcome, patterns of failure. J Neurooncol 1993;15:125-31.
23. Stuben G, Stuschke M, Kroll M, et al. Postoperative radiotherapy of spinal and intracranial ependymomas: analysis of prognostic factors. Radiother Oncol 1997;45:3-10.
24. Ritter AM, Hess KR, McLendon RE, Langford LA. Ependymomas: MIB-1 proliferation index and survival. J Neurooncol 1998, 40:51-7.
25. Bennetto L, Foreman N, Harding B, Hayward R, Ironside J, Love S, Ellison D. Ki67 immunolabeling indeks is a prognostic indicator in childhood posterior fossa ependymomas. Neuropathol Appl Neurobiol 1998, 24:434-40.
26. Vanuytsel LJ, Bessell EM, Ashley SE, et al. Intracranial ependymoma: long-term results of a policy of surgery and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;23:313-9.
27. West CR, Bruce DA, Duffner PK. Ependymomas Factors in Clinical and Diagnostic Staging. Cancer 1985; 56:1812-16.
28. Massimino M. Ependymoma. Orphanet Encyclopedia. February 2004
29. Humpl T, Neuser H, Brühl K, Bartels U, Schwarz M, Gutjahr P. Clinical aspects and prognosis of ependymoma in infants and children. Child's Nerv Syst 2001; 17:246-51.
30. McGuire CS, Sainani KL, Fisher PG. Both Location and Age Predict Survival in Ependymoma: A SEER Study. Pediatr Blood Cancer 2009;52:65-9.