

MİKSOPAPİLLER EPENDİMOM (10 OLGUNUN KLİNİKOPATOLOJİK DEĞERLENDİRMESİ)

MYXOPAPİLLARY EPENDYMOMA (CLINICOPATHOLOGIC EVALUATION OF 10 CASES)

Yeşim ERTAN¹

Deniz NART¹

Tuncer TURHAN²

Ali VERAL¹

Mehmet ZİLELİ²

Taner AKALIN¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı

Anahtar sözcükler : miksopapiller ependimom, prognoz, immunhistokimya

Key words: myxopapillary ependymoma, prognosis, immunohistochemistry

*Bu çalışma XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumunda 1- 6 Ekim 2004 tarihleri arasında poster bildiri olarak sunulmuştur.

ÖZET

Bu çalışma, bölümümüzde 8 yıllık süre içinde miksopapiller ependimom tanısı alan 10 olgunun klinikopatolojik araştırmasıdır. Tümörlerin tümü miksopapiller ependimom için tipik olan lumbosakral yerleşimlidir. İki olgu dışındaki olguların tümü nispeten sakin histoloji göstermekte idi. İki olguda orta derecede hücrel atipi ve mitoz ile solid alanlar vardı. Bu iki olgudan birisi sepsise bağlı kaybedildi, diğer hastada multipl rekürrensler ve ilk eksizyondan 22 yıl sonra akciğer metastazı gelişti. Yaklaşık 6 yıllık izlem süresi olan beş olguda nüks görülmedi. Miksopapiller ependimomun rekürrens riski düşüktür fakat uzun süreli takibi gereklidir ve çok nadir de olsa uzak metastaz gösterebilir.

SUMMARY

This study is a clinicopathologic investigation of ten myxopapillary ependymomas encountered during 8 year period. All tumors were located to lumbosacral region that is typical for myxopapillary ependymomas. All but two cases showed relatively indolent histology. Two cases have solid areas with moderate cytologic atypia and mitotic activity. One of these two patient died of sepsis, other patient had pulmonary metastasis after multipl recurrences and 22 years later fom the first excision. Five cases with a follow-up period of approximately 6 year have no recurrences so far. Myxopapillary ependymomas have low risk for recurrences but it should be follow-up for a long time and very rarely it may show distant metastasis.

Yazışma adresi: Yeşim ERTAN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, TÜRKİYE
Makalenin geliş tarihi : 14.07.2005 ; kabul tarihi : 01.08.2005

GİRİŞ

Ependimomlar tüm nöroepitelyal tümörlerin % 3-9'unu oluşturan primer glial tümörlerdir (1). Spinal kord glial tümörlerin %55-60'ını oluşturur (1,2). Miksopapiller ependimom ilk kez 1932 yılında tanımlanmış ve daha sonraki yıllarda da gerek tipik denebilecek yerleşimi (filum terminale-conus medullaris) gerek farklı morfolojik bulguları ile ependimomun bir varyantı olarak kabul görmüştür (1).

Mayo Kliniğin 60 yıllık arşivinde 286 spinal ependimom vakasının 77'sinin (%27) miksopapiller tip olduğu belirtilmiştir (3).

Bu çalışmada son sekiz yıl içinde Anabilim Dalımızda miksopapiller ependimom tanısı almış on olgunun klinik, morfolojik ve immunhistokimyasal özellikleri sunulmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde Ocak 1997 – Mayıs 2005 tarihleri arasında tanı alan 68 ependimom olgusu içinde miksopapiller ependimom tanısı alan 10 olgu çalışmaya alındı. Olguların histolojik, histokimyasal ve immunhistokimyasal preparatları tekrar gözden geçirildi. Hastalara ait klinik bilgiler operasyonların yapıldığı Ege Üniversitesi Nöroşirurji Anabilim Dalı arşivinden derlendi. Poliklinik izlem kayıtları yetersiz olan hastalara telefonla ulaşıldı.

BULGULAR

Klinik ve Cerrahi bulgular

Miksopapiller ependimom tanılı on hastanın ikisi dış merkezde opere edilmiş ve bu nedenle bu iki hastaya ait bazı verilere ulaşmak mümkün olmamıştır. Hastalara ait klinik veriler tablo 1 de gösterildi.

Yedisi erkek, üçü kadın olan hastaların ortalama yaşı 32 (13-52) idi. Tümörün tanısından önce semptomların ortalama süresi 16.7 ay (3-42), postoperatif ortalama izlem süresi 57 aydır (2-276).

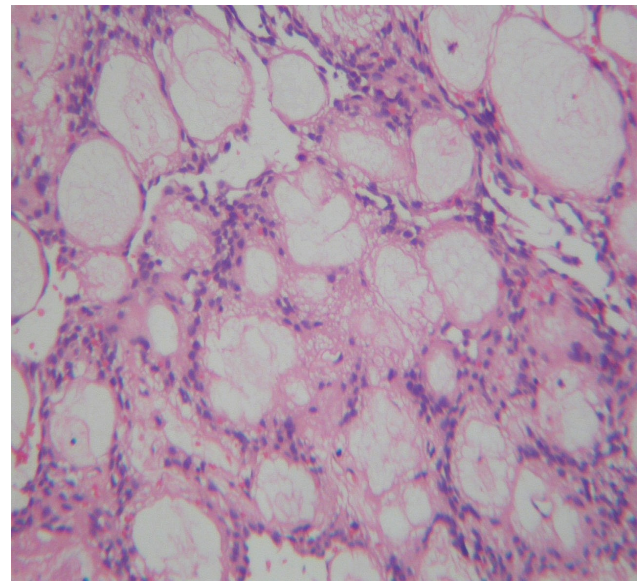
Hastaların tümünde başlangıçta bel ve bacak ağrısı yakınması mevcuttu. Nörolojik muayene üç hastada normal bulundu. İki hastada spastik paraparezi, bir hastada tam anal sfinkter kaybı ve iki hastada perianal hipoestezi mevcuttu.

Sekiz hastaya lumbosakral bölge manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi görüntüleme tetkikleri yapıldı. Altı numaralı hastanın ilk operasyonu, 1982 yılında sadece bilgisayarlı tomografi tetkiki ile planlanmıştır.

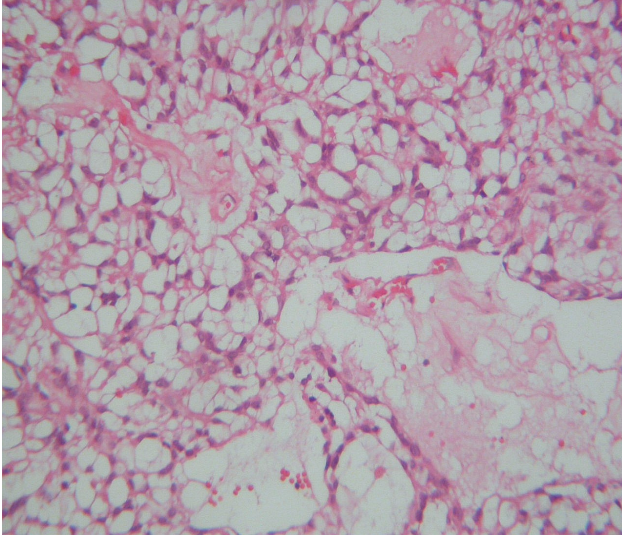
İlk dört hastada tümör, konus medullaris bölgesini içerisine almaktadır. Son beş hastada ise tümör konusun kaudalinde yerleşmişti. Tümör lokalizasyonu genel olarak lumbosakral bölgeydi. Serideki en genç hastada (3 numaralı olgu) tümör T6 seviyesinden başlayıp konus medullarisin hemen altına kadar uzanmaktaydı. Bir numaralı hastaya ait lomber MRG görüntüsü resim 1'de izlenebilir. Altı hastada sadece laminektomi ile yapılan tümör boşaltılması yeterli olmuştur. Altı ve 7. hastalarda ise ek olarak anterior transperitoneal girişimde uygulanmıştır. Altı hastada total tümör eksizyonu başarılmıştır.



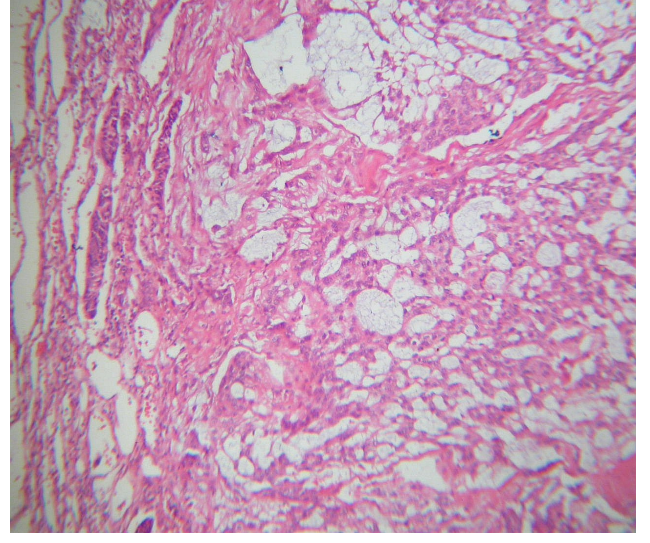
Resim 1. Bir numaralı hastaya ait T2 ağırlıklı (A) ve T1 ağırlıklı kontrastlı (B) sagittal MRG görüntüleri



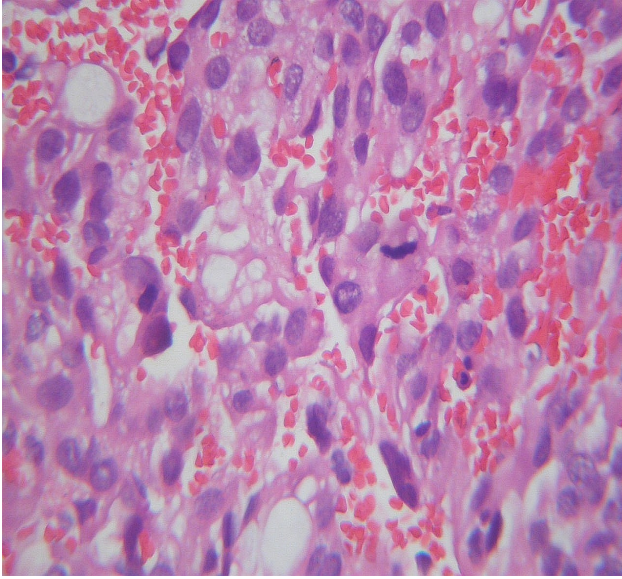
Resim 2. Miksopapiller ependimomda papiller-pseudopapiller yapılar ve müsin gölcükleri. HE x 100



Resim 3. Minkopapiller ependimomda vakuollerin belirgin olduğu 10 no'lu olgu. HE x 100



Resim 5. Altı no'lu olgunun akciğerde minkopapiller metastazından bir alan. HE x 100



Resim 4. Altı no'lu olgunun en son nüks materyelindeki hücresel pleomorfizm ve atipik mitoz. HE x 400

Tablo 1. Hastalara ait demografik ve klinik bilgileri gösteren tablo.

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Semptom Süresi (ay)	Tümör Yerleşimi	Cerrahi Rezeksiyon Miktarı	İzlem Süresi (ay)	Lokal Rekürrens	Radyoterapi	Metastaz
1	Erkek	35	6	T12-L4	Subtotal	63	Yok	1 kez ¹	Yok
2	Erkek	16	12	L1-L2	Total	41	Yok	Yok	Yok
3	Kadın	13	36	T6-L2	Subtotal	97	Yok	1 kez ²	Yok
4	Erkek	18	3	L1-L2	Total	79	Yok	Yok	Yok
5	Kadın	40	6	L5-S4	Total	2	Yok	Yok	Yok
6	Erkek	16	12	L5-S4	Total	276	2 kez ³	3 kez ⁴	Var ⁵
7	Kadın	52	42	S1-S4	Total	12	Yok	yok	Yok ⁶
8	Erkek	32	16	S1-S4	Total	48	Yok	yok	Yok
9 ⁷	Erkek	51							
10 ⁷	Erkek	47		L2-L4					

(T: torakal, L: lomber, S:sakral)

¹: Postoperatif 1. ay

²: Postoperatif 3. ay

³: Birinci operasyondan 15 ve 18 yıl sonra

⁴: Birinci operasyon ve ardından her iki nöksden sonra

⁵: Birinci operasyondan 22 yıl sonra akciğer metastazı

⁶: Sepsis nedeniyle postop 12. ayda exitus olmuştur

⁷: Dış merkezde opere edilen hastalardır. Bu nedenle tüm verilere ulaşmak mümkün olmamıştır.

Üç hastanın tedavisine postoperatif radyoterapi eklenmiştir. Bunlar subtotal eksizyon yapılan veya lokal nöks izlenen hastalardır. Lokal rekürrens sadece 6 numaralı hastada mevcuttur. İlk operasyonundan 15 yıl sonra ilk, 18 yıl sonra ise ikinci lokal rekürrensi ortaya çıkmıştır. Bu hasta toplam 7 kez değişik cerrahi yöntemlerle tümöre yönelik olarak opere edilmiştir. Primer operasyondan ve ardından gelen her nöksden sonra olmak üzere toplam 3 kez radyoterapi alan bu hastada 22 yıl sonra akciğer metastazı

gözlenmiş ve lobektomi yapılmıştır. Primer operasyon bölgesinde yeniden oluşan nöks kitle nedeniyle inoperabl kabul edilmiş ve deneysel tümör aşısı çalışmasına alınmıştır.

Yedi numaralı hasta postoperatif 12. ayda sepsis nedeniyle exitus olmuştur. Kayıtlarına ve kendilerine ulaşabildiğimiz diğer hastalar halen yaşamaktadır.

Morfolojik bulgular

Histolojik incelemede, mikropapiller ependimom için tipik denebilecek vaskülerize bağ doku çevresinde dizilmiş küboidal-kolumnar hücre dizileri, olguların tümünde değişen oranlarda görüldü (Resim 2). Papiller ve pseudopapiller yapılar ile müsin gölcükleri altı olguda belirgin, diğer dört olguda ise fokal idi. Özellikle papiller

yapılar ve müsin gölcüklerin belirgin olduğu olgularda müsin birikiminin yer yer mikrokist formasyonu şeklinde olduğu görüldü.

On no'lu olguda tipik alanlar yanı sıra geniş alanlarda izlenen dejeneratif vakuoller dikkati çeken bir bulgu idi (Resim 3). Perivasküler hyalinizasyon, mikrohemoraji ve tromboz olguların çoğunda değişen oranlarda görüldü.

Papiller ve pseudopapiller yapılar yanı sıra nöropil zemininde gevşek dizilen küboidal-kolumnar hücrelerin oluşturduğu solid alanlar bazı olgularda fokal idi ancak 7 no'lu olguda geniş alanlara yayılmıştı.

Hüresel pleomorfizm altı olguda görülmedi, iki olguda separe iri-simplastik hücreler şeklinde iken 7 no'lu olguda ve 6 no'lu olgunun son nöks materyellerinde en azından orta derecede olmak üzere izlendi (Resim 4).

Mitotik aktivite, on büyük büyütme alanında sekiz olguda bir veya altında iken, 6 ve 7 no'lu olgularda üç-dört idi.

Altı no'lu olgunun akciğer lobektomi materyelinde vakuoller ve miksoid gölcükler ile karakterli genel mikropapiller ependimom morfolojik paterninin korunduğu tümör görüldü. Hüresel düzeyde ise orta derecede pleomorfizm ve 10 BBA'da dört mitoz görüldü (Resim 5).

İmmunhistokimyasal incelemede, olguların tümünde GFAP pozitifliği saptandı. Sitokeratin veya EMA uygulanan olguların hiçbirinde pozitiflik saptanmadı. Mitotik aktivitesi bir veya altında olan sekiz olgunun tümünde Ki-67 (MIB-1) değerleri %1'in altında iken, 6 ve 7 no'lu olgularda sırasıyla %7 ve %10 saptandı. İmmunhistokimyasal olarak p53 altı olguda pozitif iken, dört olguda negatif idi.

TARTIŞMA

Mikropapiller ependimom (MPE), ependimomun varyantlarından birisidir ve spinal ependimomun %27'lik bölümünü oluşturduğu bildirilmiştir (3). Bu çalışmada bildirilen on MPE olgusu Anabilim Dalımızda aynı süre içinde tanı alan 68 ependimom olgusunun % 14.7' sini oluşturmaktadır.

Bu çalışmadaki olguların tümü MPE için tipik denebilecek lumbosakral bölgede yerleşmiştir. Literatürde servikotorasik (3), lateral ventrikül (4), veya beyin parankiminde yerleşen (5) örnekleri bildirilmiştir.

Literatürdeki en geniş MPE serisinde %17 oranında nüks ve %6,5 oranında tümöre bağlı exitus bildirilmiştir (3). Exitus ile sonuçlanan olguların yaşam süreleri 12 ile 15 yıl arasında değişmektedir. Bu çalışmada takibi olan 8 olgunun birisi postoperatif 12. ayda sepsise bağlı exitus olmuş, diğerinde ise primer cerrahiden 22 yıl sonra akciğer metastazı saptanmıştır. Diğer altı olgunun biri yeni tanı almış, diğer beş olguda ortalama 6 yıllık takipte nüks saptanmıştır. Ancak Sonneland ve ark kendi serilerinde nüks görülme süresi olarak ortalama 5,8 yıl olarak belirttiklerinden MPE olgularının uzun süreli takipleri gereklidir (3).

Bu çalışmadaki multipl nüksleri takiben akciğer metastazı gelişen olgu (6 no'lu olgu) literatürde bildirilen akciğer metastazı yapmış nadir MPE olgularından birisidir (6-8). Subkutanöz sakrokoksigeal MPE olgularında uzak metastazın daha sık görüldüğü (% 17) bildirilmiştir (9,10). Bu çalışmadaki olgunun da multipl nüks esnasında çevre kas doku ve subkutanöz dokuyu infiltre etmesi nedeniyle, tümörün damardan zengin bir ortam ile uzun süre temasından sonra metastazın gelişmiş olabileceği düşünülebilir. Bu olgunun akciğer metastazına yönelik uygulanan lobektomi sonrasında 15 ayda başka bir akciğer metastaz odağı saptanmamıştır. Biyolojik yarılanma ömrü düşük olan MPE olguları metastektomi için uygun tümör grubu gibi görünmektedir. Literatürde prognozu belirleyen en önemli faktörün tümörün total çıkarılıp çıkarılmaması

olduğu belirtilmiştir. Düzgün konturlu tümörlerin çevre dokuya uzanım gösteren tümör grubuna kıyasla daha fazla sayıda total çıkarılabildiği ve bu grubun subtotal çıkarılan gruba göre nüks oranının belirgin daha düşük olduğu bildirilmiştir (3). Bu çalışmada total eksize edilen olgulardan beşinde ve subtotal eksize edilen iki olguda takip süresince nüks gelişmemiştir. Akciğer metastazı gelişen 6 no'lu olgunun ilk eksizeyonunun total yapılmasına rağmen 15 yıl sonra nüks gelişmiştir. Total eksizeyonun da nüksü önleme konusu kesin değildir.

Sonneland ve ark MPE olgularında sitolojik atipi ve mitotik aktivitenin prognostik önemi olmadığını ve kendi olgularında dediferansiyasyon gözlemediklerini belirtmişlerdir (3). Bu çalışmada akciğer metastazı gelişen olgunun metastaz saptanmadan önceki 18 ay içinde yapılan primer tümör nüks eksizeyon materyellerinin histolojik incelemesinde atipik mitozların izlenebildiği en azından orta derecede sitolojik atipi ile karakterli odaklar gözledik. Metastaz, tümörün histolojik derecesinin artması ile mi, yoksa çevre yumuşak dokuya taşınmış multipl nüks ile mi ilişkili olduğu yorumunu tek bir olgu ile yapmak mümkün değildir.

Ayırıcı tanıda, schwannom, kordoma, paraganglioma ve papiller adenokarsinom olasılıkları düşünülebilir. Papiller ve pseudopapiller yapılar ve miksoid alanların belirgin, hücresellik ve hücresel pleomorfizmin hafif düzeyde olduğu MPE olgularında özellikle tipik denebilecek filum terminale-konus medullaris yerleşimi ile ayırıcı tanı sorunu genellikle yaşanmaz ancak özellikle perivasküler hyalinizasyonun belirgin olduğu olgularda schwannoma ve paragangliomaya, vakuolizasyonun belirgin olduğu olgularda kordomaya, hücresellik ve hücresel pleomorfizmin nispeten fazla olduğu olgularda papiller adenokarsinom ve paragangliomaya yaklaşan görüntüler sergileyebilir. Bu tür olgularda morfolojik bulgulara ek olarak GFAP pozitifliği ve sitokeratin negatifliği tanıya katkı sağlayan immunhistokimyasal belirleyicilerdir.

Sonuç olarak MPE nispeten az görülen ependimom varyantıdır. Nüks olasılığı düşük olsa vardır ve uzun süreli takipleri gereklidir. Nadir de olsa uzak metastaz yapabilirler. Primer tümörün total çıkartılması tedavi ve prognozda en önemli faktördür. Çevre radiklere uzanım gösteren ve total çıkarılmayan olgulara postoperatif radyoterapi eklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wiestler OD, Schiffer D, Coons SW, Prayson RA and Rosenblum MK. Myxopapillary Ependymoma. Kleihues P and Cavenee WK. ed. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARCC Press 2000: 78-79.
2. Zileli M, Coşkun E, Özdamar N, Övül İ, Tunçbay E, Öner K, Oktar N. Surgery of intramedullary spinal cord tumors. *Europ Spine J* 1996; 5: 243-250.
3. Sonneland P, Scheithauer B, Onofrio B: Myxopapillary ependymoma: A clinicopathologic and immunocytochemical Study of 77 cases. *Cancer* 1985; 56: 883-893.
4. Matyja E, Naganska E, Zabek M, Koziara H: Myxopapillary ependymoma of the lateral ventricle with local recurrences: Histopathological and ultrastructural analysis of a case. *Folia Neuropathol* 2003; 41 (1): 51-57.
5. Warnick RE, Raisanen J, Adornato BT, Prados MD, Davis RL, Larson DA, Gutin PH. Intracranial myxopapillary ependymoma: case report. *J Neurooncol* 1993;15: 251-256.
6. Rubinstein LJ, Logan WJ. Extraneural metastases in ependymoma of the cauda equina. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33: 763-770.
7. Mavroudis c, Townsend JJ, Wilson CB. A metastasizing ependymoma of the cauda equina. Case report. *J Neurosurg* 1977; 47: 771-775.
8. Miralbell R, Louis D, Keeffe D. Metastatic ependymoma of the sacrum. *Cancer* 1990;65: 2353-2355.
9. Helwig EB and Stern J. Subcutaneous sacrococcygeal myxopapillary ependymoma. A clinicopathologic study of 32 cases. *Am J Clin Pathol* 1984;81:156-161:
10. İlhan I, Berberoglu S, Kutluay L, Maden HA. Subcutaneous sacrococcygeal myxopapillary ependymoma. *Med Pediatr Oncol* 1998;30: 81-84;