

Çocukta Makrosefaliye Neden Olan Dev Supratentorial Ekstraventriküler Anaplastik Ependymoma Olgusu Olgusu

A Case of Giant Supratentorial Extraventricular Anaplastic Ependymoma Causing Macrocephaly in Children

ÖZ

Ekstraventriküler ependimomalar, glial nöroepitelyal tümörler içinde nispeten nadir görülen tümörlerdir. Ependimomalar, medulloblastoma ve astrositoma gibi çocukluk çağında sık görülen tümörlere aittir. Dört gruba ayrılmaktadır; subependimoma, mikropapiller ependimoma, ependimoma ve anaplastik ependimoma. Baş çevresi büyük olan 3 yaşındaki erkek çocuk bulantı, kusma, bilinç bulanıklığı ve sağ hemiparezi gelişmesi üzerine acil servise başvurdu. Yapılan kranial manyetik rezonans görüntüleme sol paryetal supratentorial ekstraventriküler içerisinde yer yer kistik alanları olan, tübüler vasküler yapıların izlendiği, yoğun kontrast tutan solid 101x72x67 mm boyutlarında tümöral kitlesel lezyon tespit edildi. Tedavide cerrahi ilk tercihtir, radyoterapi ve kemoterapi olgunun yaş ve klinik özelliklerine göre değerlendirilir. Tümör mikroskopik gross total parankimden sıyrılarak çıkarıldı. Ameliyat esnasında tümörün lateral ventrikülle ilişkisinin olmadığı saptandı. Yapılan histopatolojik incelemede perivasküler psödorozet formasyonu, mitoz ve masif kalsifikasyonlar izlendi. İmmünohistokimyasal incelemede glial fibriller asidik protein (GFAP) ile zayıf boyanma, epitelyumyal membran antijen (EMA) ve sinoptofizin kromogranin ile fokal boyanma tespit edildi. Bu bulgular anaplastik ependymoma (WHO 2000'e göre grade 3) ile uyumlu bulundu. Ameliyat sonrası yapılan nöroradyolojik incelemelerde tümörün total çıktığı görüldü. Hastaya daha sonra radyoterapi de uygulandı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Makrosefali, Anaplastik ependimoma, Dev tümör, Supratentorial ekstraventriküler ependimoma.

ABSTRACT

Extraventricular ependymomas are rarely seen neoplasms among neuroepithelial tumors. Ependymomas are frequently encountered tumors like medulloblastomas and astrocytomas in childhood. They are divided into four groups, ie. subependymoma, micropapillary ependymoma and anaplastic ependymoma.

A 3 year -old child whose head circumference is abnormally larger for his age referred to the emergency service because of development of nausea, blurred conscious, and right hemiparesia. Cranial magnetic resonance imaging demonstrated a solid tumoral mass lesion (101 x 72 x 67 mm) with intense contrast uptake, which contained tubular vascular formations, and occasional cystic areas. Commonly surgery is the first treatment option for such tumors. Adjuvant therapy such as radiotherapy and/or chemotherapy is performed according to the evaluation of age and clinical manifestations of the patients. Tumor was dissected totally from the parenchyma using microsurgical approach. During operation tumor was found to be at a safe distance from lateral ventricle. Histopathological examination revealed perivascular pseudoresette formation, mitoses and massive calcifications. Immunohistochemical examination demonstrated poorly stained areas with glial fibrillary acidic protein (GFAP), and focal areas retaining epithelial membrane antigen (EMA) and synaptophysin chromogranin dyes. These findings were found to be consistent with anaplastic ependymoma (Grade 3 according to WHO 2000 criteria). Postoperative neuroradiological examinations confirmed total extirpation of the tumor. Later on the patient also underwent radiotherapy.

KEY WORDS: Macrocephaly, Anaplastic ependymoma, Giant tumor, Supratentorial extraventricular ependymoma

Adem YILMAZ¹
S. Meltem CAN²
Okan KAHYAOĞLU³
Murat MÜSLÜMAN⁴
Yüksel ŞAHİN⁵
Yunus AYDIN⁶
Canan TANIK⁷

1,2,3,4,5,6 Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Nöroşirürji Kliniği, İstanbul
7 Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Patoloji Kliniği, İstanbul

Geliş Tarihi: 20.07.2006
Kabul Tarihi: 27.11.2006

Bu çalışma Türk Nöroşirürji Derneği'nin
2006 yılı ulusal kongresinde poster bildiri
olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi:

Adem YILMAZ

Hamidiye Mah. Serakent Sitesi

Sümbül Blok No:16 D:24

Kağıthane, İstanbul

Tel : 212 2343338

Faks : 212 2343338

E-posta: ademylimaz70@yahoo.com

GİRİŞ

Ependimomalar, glial nöroepitelyal tümörler içinde nispeten nadir görülen tümörlerdir. Ependimomalar, medulloblastoma ve astrositoma gibi çocukluk çağında sık görülen tümörlerdendir. Ependimomalar çocukluk çağı tümörlerinin %5 ile 10'unu ve ilk 3 yaş dönemdeki çocukluk çağı tümörlerinin ise %30'unu kapsarlar. Supratentorial ependimoma daha az görülürler ve infratentorial ependimomaların %30'u kadardır. Ventriküler sistem ve spinal kordun ependimal hücrelerinden kaynaklanır(19,22). Ependimomaların çok küçük bir kısmı ventriküler sistemden bağımsız olarak beyin parankiminden de kaynaklanabilirler ve bunların embriyonik ependimal kalıntılardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Dünya sağlık örgütü (WHO) 2000 histopatolojik sınıflamasına göre ependimomalar dört gruba ayrılmaktadır; subependimoma, mikropapiller ependimoma, ependimoma ve anaplastik ependimoma(24).

Biz nadir görülen üç yaşında sol parietookspital ekstrasventriküler dev anaplastik ependimom nedeniyle kliniğimizde ameliyat edilen olguyu klinik, nöroradyolojik özellikler, cerrahi tedavi, patoloji, ve takip yönünden inceledik.

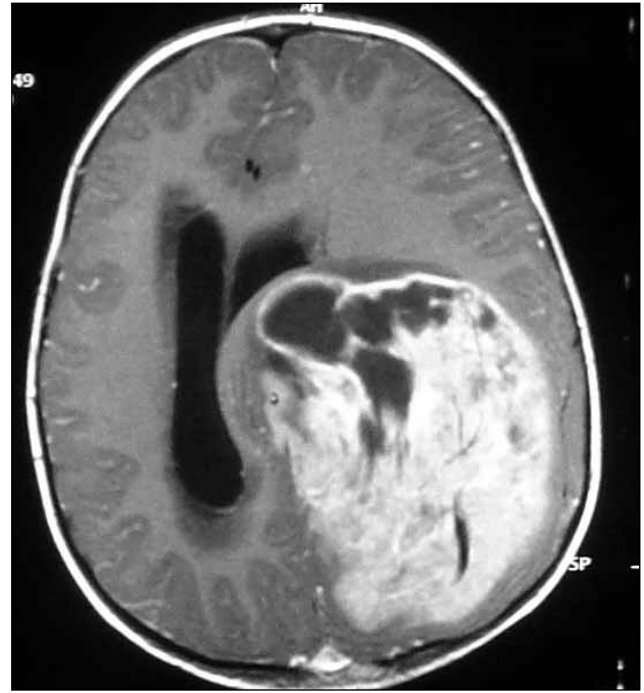
OLGU SUNUMU

Baş çevresi yaşlarına göre büyük olan 3 yaşında erkek çocuk, 01.12.2005 de 2.5 aydır devam eden son 2 gündür şiddeti artan bulantı, kusma, iştahsızlık ve zaman zaman gelişen bilinç bozukluğu şikayetleri ve aynı gün nöbet geçirme öyküsü ile acil polikliniğimize başvurdu. Nörolojik muayenesinde sağ kol ve bacakta güçsüzlük ve sağ taraftaki derin tendon reflekslerinde canlılık saptandı. Baş çevresinde fazla büyüme ailesi tarafından bildirildi ve yapılan ölçümde 55 cm bulundu (Şekil 1). 02.12.2005 de yapılan kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRI) sol parietalde T1 ağırlıklı seride hipointens, T2 ağırlıklı seride heterojen hiperintens içerisinde yer yer kistik alanların ve tübüler vasküler yapıların izlendiği ağırlıklı olarak solid iç yapıda, kontrastlı incelemelerde yoğun kontrast tutulumu gösteren 101x72x67 mm boyutlarında tümoral kitlesel lezyon saptandı. (Şekil 2). Sol lateral ventrikül posterior kesiminde kompresyon, üçüncü ve lateral ventriküllerde hafif genişleme, orta hat yapılarında sağa doğru 18 mm şift vardı.

Yapılan rutin laboratuvar, endokrin ve serolojik incelemelerde bir özellik saptanmadı. Hastaya

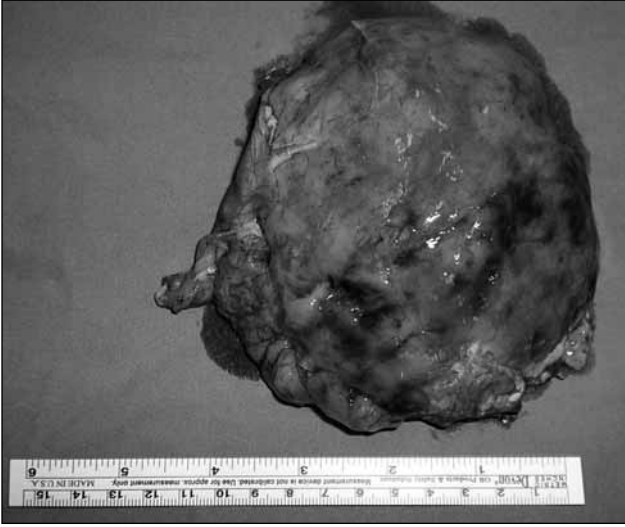


Şekil 1: Baş çevresi 55 cm



Şekil 2: Pre op MRG

05.12.2005 tarihinde yapılan sol parietookspital kraniotomi ile kirli sarı renkte, kısmen yumuşak, normal beyin dokusundan kolay ayrışabilen, çevresinde vasküler yapılar ve kalsifikasyonlar barındıran tümör dokusu mikroskobik total enblok tarzda çıkarıldı (Şekil 3). Ameliyatta tümör duraya yapışık fakat kemikte invazyon yoktu. Tümör periventriküler bölgeye invaze olmasına rağmen ventrikül operasyon esnasında açılmadı.

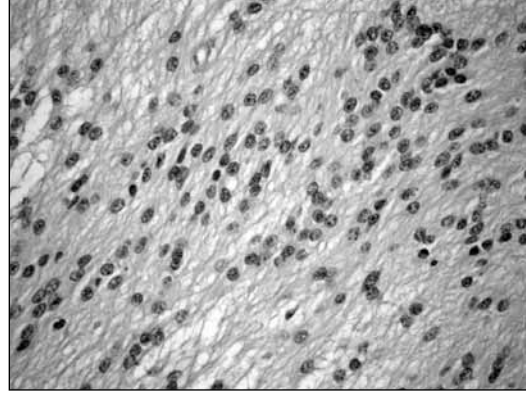


Şekil 3: Olgunun histopatolojik görüntüsü

Tümörün histopatolojik incelemesinde gliofibriler doku içinde diffüz tarzda yayılan ince granüler kromatin yapısına sahip oval şekilli sitoplazmaları seçilemeyen atipik ependimal hücrelerden meydana gelen malign tümöral infiltrasyon görüldü. Tümör hücreleri belirgin ependimal rozetler yapıyordu. İçinde fokal nekroz alanları, yaygın vasküler proliferasyon, belirgin endotelial proliferasyon vardı. Ayrıca pseudorozetler, rozet formasyonları ve 10 büyük büyütme alanında (10 BBA da) 5 adet mitoz tespit edildi. Dural infiltrasyon da saptanmıştır. İmmunohistokimyasal incelemede glial fibriller asidik protein (GFAP) ile zayıf boyanma olup epitelyal membran antigen (EMA) ve sinoptofizin kromogranin de fokal boyanma izlendi. Bu bulgularla olgunun fokal anaplastik değişiklikler gösteren piamater ve subaraknoide yayılan anaplastik ependimom (WHO 2000'e göre grade 3) kabul edildi (Şekil 4).

Operasyon sonrası hastada ek nörolojik defisit gelişmedi, hafif başağrısı dışında yakınması yoktu. On günde hafif hemiparezisi tamamen düzeldi. Postoperatif dönemde yapılan kontrol beyin tomografisinde ve MRI da tümörün total çıktığı operasyon alanında nöral dokulara bası yapmayan az miktarda hematoma mevcut olduğu görüldü (Şekil 5). Spinal incelemede metastatik özellik 'seeding' saptanmadı.

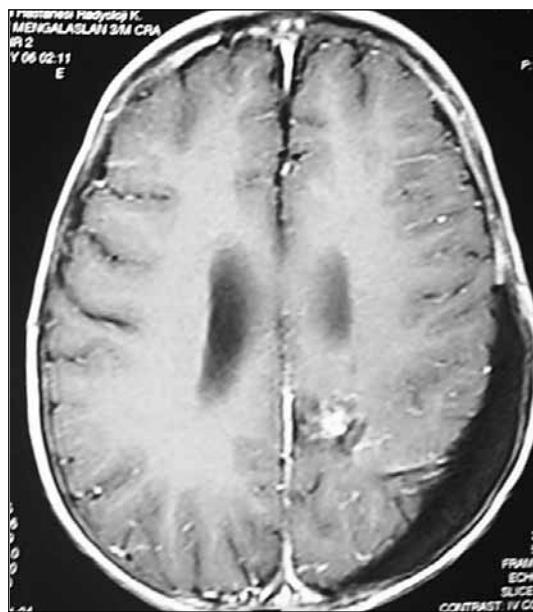
Hasta postoperatif dönemde pediatrik onkolojiye yönlendirildi. Hastaya tümör sahası olan sol paryetal bölgeye 180cGyX25=45Gy'ye ilave olarak 5.4Gy de Boost olmak üzere toplam 50.4 Gy



Şekil 4: Olgunun mikroskopik görüntüsü



Şekil 5: Post op erken MRG



Şekil 6: Post op 6. ay MRG

lokal radyoterapi uygulandı ancak kemoterapi yapılmadı. Olgumuzun 6. ay kontrolünde kontrast tutan kitle saptanmadı (Şekil 6).

TARTIŞMA

Ependimomalar çocukluk çağı beyin tümörlerinin %5 ile 10'u arasında görülmektedirler. İlk 3 yaş dönemindeki çocukluk çağı tümörlerinin ise % 30'u ependimomalardır(14,18). Pediatrik beyin tümörleri içinde medulloblastoma ve astrositomadan sonra üçüncü sıradaki tümörlerdir. Pediatrik dönemde görülen ependimomaların üçte ikisi posterior fossada görülmektedir. Bu yüzden bulantı, kusma, başağrısı, ataksi, papilödem, nistagmus, kranial sinir paralizileri, kilo kaybı ve küçük çocuklarda baş çevresi büyümesi gibi bulgularla başvururlar. Çok daha küçük çocuklarda gelişim geriliği, iritabilite ve kilo kaybı görülmektedir. Bizim olgumuz büyük, supratentorial, extraaksiyal ve ventriküler sistemle ilişkisiz çocuklarda özellikle bu lokalizasyonda çok az rastlanan anaplastik ependimoma olgusu idi. Supratentorial lokalizasyonlu ependimomalar literatürde de sık değildir (17). Çocuklarda supratentorial paraventriküler lokalizasyondaki kitlelerin tanısı güçtür. Bu yüzden tümörler çok büyük boyutlara gelirlir ve bazen dura mater ve ventriküler sistemi invaze ederler. Nitekim bizim vakada tümör çok büyük boyutlara gelmiş ve durayı atake etmişti ve büyük tümöral kitle baş çevresinde büyümeye neden olmuştu.

Bu tümörlerin MRI özellikleri de farklılık göstermektedir. Ependimomalar değişik derecelerde kalsifikasyonlar ve kontrast madde tutulumu gösterirler. Ayırıcı tanıda intraventriküler meningioma, oligodendroglioma, santral nörositoma, subependimal giant cell astrositoma, koroid pleksus papilloma, subependimoma, germ hücreli tümör, desmoplastik infantil ganglioglioma ve primitif nöroektodermal tümörler gibi nadir görülen tümörler göz önünde bulundurulmalıdır (22).

Çevresel faktörlerin ependimoma gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Nörofibromatozis T1P2 hastalarının %2-5 inden ependimom gelişmekte ve yapılan incelemelerde kromozom 22'ye odaklanmak gerektiği ifade edilmektedir. Çünkü tümör supresyon geninin kromozom 22 de olduğu ve bunun kaybının anaplastik ependimoma oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. (13,25). Bizim hastaya yapılan kromozomal çalışmada özellik saptanmadı.

Ependimomaların tedavisinde en önemli nokta tümör kitlesinin olabildiğince eksizyonudur ve en önemli sorun tümörün nüks olmasıdır(2,15,27,28). Pediatrik kanser çalışma grubuna göre tama yakın rezeksiyonlu hastaların 5 yıllık sağ kalımı %66 iken rezidüel tümör bulunan olgularda bu oran %11 olarak bildirilmiştir(21). Alman beyin tümörleri çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada 3 yaş üstü anaplastik astrositomalı çocuklarda eğer komplet rezeksiyon yapılabilmişse 3 yıllık sağ kalım oranı %83.3 iken inkomplet cerrahi olgularda %38.5 tir. Yine başka bir çalışmada bebek ve 3 yaş altı çocuklarda komplet cerrahi ile elde edilen 3 yıllık sağ kalım %41.2, inkomplet cerrahide %12.5 olarak bildirilmiştir.(12,26). 12 hastalık bir çalışmada 6 hastaya sadece cerrahi tedavi uygulanmış ve yalnız 1 vakada geç dönem rekürrens saptanmıştır(16). Anaplastik ependimomalı küçük çocuklarda adjuvan tedavi yapmadan sadece cerrahi tedavi geç dönem hastalık sorunlarını önemli derecede azaltabilecektir. Bu yüzden eğer rezidiv tümör varsa ikinci bir cerrahi ile bu durumun giderilmesine çalışılmalıdır. Ancak bu küçük çocuklara yapılacak agresif cerrahinin getireceği riskler de gözden kaçırılmamalıdır. Buradan da anlaşılacağı gibi adjuvan tedavisiz cerrahi tedavinin rolü hala kesin sınırlarla çizilmiş değildir(5).

Prognozda cerrahi özelliklerden sonra ikinci önemli faktör yaştır. 2 ile 7 yaş arasında prognoz daha kötüdür ve yaş azaldıkça malignite ihtimali artmaktadır. Küçük yaşlarda nörotoksisite nedeniyle radyoterapinin etkin dozlarının kullanılmadığı da düşünülürse durum daha kötüleşmektedir. Cerrahi esnasında 3 yaş altında olan 20 hastalık bir çalışmada hastaların 13'ünde 30. ayda nüks gelişti ve kötü prognozla sonuçlandı(19).

Anaplastik ependimomalarda kemoterapinin yeri tartışmalıdır. 3 yaşından büyük çocuklarda yapılan bir çalışmada vinkristin ve lomustine'nin anaplastik ependimomalarda fayda sağlamadığı tespit edilmiştir(6). Pediatrik kanser grubu çalışmasında postoperatif rezidü tümörü olan 5 hastaya uygulanan kemoterapiden sonra hiçbir hastada olumlu sonuç elde edilememiştir. Bu konuda yapılan diğer değişik çalışmalarda kemoterapiye cevap oranları %0 ile %48 olarak rapor edilmiştir(9). Bu bilgiler ışığında olgumuza kemoterapi uygulanmadı.

Çocuklarda anaplastik ependimomlar ileriki dönemlerde rekürrens geliştirebilirler. Hastalarda

cerrahiden 1 yıl sonra yapılan radyoterapiden sonra 5 yıllık sağkalım %63.3, 2 yıl sonra yapılan radyoterapiden sonra bu oran %25.7 olarak tespit edilmiştir. Anlaşılabacağı gibi radyoterapinin 1 yıldan fazla geciktirilmesi surviyi etkilemektedir(4). Yapılan başka bir çalışmada radyoterapi uygulanan 21 hastalık bir grupta 3 yıllık sağkalım oranı %66.7 iken, radyoterapi uygulanmayanlarda bu oran %38.5 bulunmuştur. Burada önemli sorun radyoterapinin rekürrens olana kadar geciktirilip geciktirilmeyeceğidir. Beyin tümör gruplarının çoğu sadece tümör yatağına radyoterapiyi önermektedirler. Tecrübeler göstermektedir ki yayılmamış ependimomalarda tüm SSS irradyasyonunun faydası tespit edilmemiştir. Bu yüzden nöral dukuya uygulanan radyasyon miktarı ne kadar az olursa uzun dönemdeki nöral risk de o kadar azalacaktır(26). Bizim olguda tümör sahası olan sol paryetal bölgeye 180cGyX25=45Gy'ye ilave olarak 5.4Gy de Boost olmak üzere toplam 50.4 Gy lokal radyoterapi uygulandı.

Patolojik incelemesinde WHO sınıflamasına göre ependimomalar 4 gruba ayrılmaktadır; subependimoma, mikropapiller ependimoma, ependimoma ve anaplastik ependimoma. Bunlar içinde anaplastik ependimomlar yüksek selülerite, değişken nükleer atipi, belirgin mitotik aktivite, önemli vasküler proliferasyon ve hücreli yapı bozukluğu gibi malign histolojik özellikler gösteren bulgularla karakterizedirler. Yapılan çalışmalarda nekroz ve her alanda 10 mitoz bulunduran artmış proliferatif indexli tümörler kötü prognoza sahiptirler(1). Ayrıca prognoz, recurrens zamanı ve tedaviye cevabına göre değişik klassifikasyonları da vardır. Patolojisinde 3 klasik histolojik özellik rol oynamaktadır: perivasküler psödorozetler, doğru ependimal rozetler ve blefaroplastlar. Ependimomaların çoğu glial fibriler asidik protein (GFAP) antikorları ile reaksiyona girer ve özellikle de perivasküler rozetler tespit edilir. Bazı anaplastik tümörlerde epitelyal membran antijen(EMA) gibi epitelyal markerlar ile GFAP'a göre daha iyi boyanma elde edilir. Bizim vakanın patolojik incelemesinde; makroskobik görüntüsünde tümör kitlesini çevreleyen pia benzeri zar mevcuttu ve bu durum tümörün ektoptik bir ependimom olduğunu ve ventriküler sistemden bağımsız olduğunu gösteriyordu. Mikroskobik incelemede nekroz, mitoz, yaygın rozet formasyonları, yaygın

psödorozetler, vasküler proliferasyon immünohistokimyasal incelemede de EMA da fokal boyanma gözlenip GFAP da zayıf boyanma izlenmesi anaplastik özellikleri desteklemektedir (11,13).

SONUÇ

Anaplastik ependimomalarda sağkalım çıkarılan kitle ile doğru orantılıdır. Bu yüzden mümkün oldukça geniş rezeksiyon yapılmalıdır. Yaş ve klinik özellikleri dikkate alınarak radyoterapi ve kemoterapi açısından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Berger MS, Prados MD. Textbook of Neuro-oncology. Chapter 25. Friedman AH, McLendon RE et al:Ependymoma 190-197.
- Chiu JK, Woo SY, Ater J, et al. Intracranial ependymoma in children: analysis of prognostic factors. J Neurooncol 13:283-290, 1992
- Di Marco A, Camprostrini F, Pradella R, et al. Postoperative irradiation of brain ependymomas. Analysis of 33 cases. Acta Oncol 27:261-267, 1988
- Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al. The treatment of malignant brain tumors in infant and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience. Neurooncol 1:152-161, 1999
- Duffner PK, Cohen ME. Treatment of brain tumors in babies and very young children. Pediatr Neurosci 12:304-10, 1985
- Evans AE, Anderson JR, Lefkowitz-Boudreaux IB, Finlay JL. Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: cranio-spinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine and prednisone: a Children Cancer Group study. Med Pediatr Oncol 27:8-14, 1996
- Friede RL, Pollak A. The cytogenetic basis for classifying ependymomas. J Neuropathol Exp Neurol 37:108-18, 1978
- Figarelle-Brander D, Civatte M, Bouvier Labit C, Gouvernet J, Gambarilli D, Gentet JC, Lena G, Choux M, Pellissier JF. Prognostic factors in intracranial ependymoma in children. J Neurosurg 93: 605-613, 200
- Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, et al. Survival of infant with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: A report from the Children Cancer Group. J Clin Oncol 12:1607-1615, 1994
- Goldwein JW, Glauser TA, Packer RJ, Finlay JL, Sutton LN, Curan WJ, Laehy JM, Rorke LB, Schut L, D'Angio GJ. Recurrent intracranial ependymomas in children. Cancer 66: 557-563, 1990
- Ho DM, Hsu CY, Wong TT, Chiang H: A clinicopathologic study of 81 patient with ependymomas and proposal of diagnostic criteria for anaplastic ependymoma. J Neurooncol 54:77-85, 2001
- Hukin J, Epstein F, Lefton D, Allen J. Treatment of intracranial ependymoma by surgery alone. Pediatr Neurosurg 29:40-45, 1998
- James W, Ironside et al: Diagnostic Pathology of Nervous System Tumors. Chapter 6: Ependymal and choroid plexus tumors. Chirchull Livingstone 2002, Sf.146.
- Mainprize TG, Taylor MD, Rutka JT. Pediatric brain tumors: a contemporary prospectus. Clin Neurosurg 47:259-302, 2000

15. Oya N, Shibamoto Y, Nagata Y, Negoro Y, Hiraoka M: Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *J Neurooncol* 202;56:87-94
16. Palma L, Celli P, Mariottini A, Zalaffi A, Schettini G: The important of surgery in supratentorial ependymomas. Long term survival in a series of 23 cases. *Child Nerv Syst* 16: 170-175, 2000;
17. Palma L, Celli P, Cantore G: Supratentorial ependymomas of the first two decades of life. Long-term follow-up of 20 cases (including two superependymomas). *Neurosurgery* 32:169-175, 1993
18. Pollack IF: Brain tumors in children. *N Engl J Med* 331:1500-1507, 1994
19. Pollack IF, Gerszten P, Martinez A, Lo K, Shultz B, Albright A, Janosky J, Deutsch M: Intracranial ependymoma of childhood: Long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery*, 37(4) Oct: 655-667, 1995
20. Rezaei AR, Woo HH, Lee M, Cohen H, Zagzag D, Epstein FJ: Disseminated ependymoma of the central nervous system. *J Neurosurg* 85: 618-624, 1996
21. Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, et al: Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 88:695-703, 1998
22. Shigeki O, Tomotsugu I, Yasuhiro O, Isao D: Large supratentorial ectopic ependymoma with massive calcification and cyst formation. Case Report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44: 424-428, 2004
23. Silber JH, Radcliffe J, Peckham V, et al: Whole-brain irradiation and decline in intelligence: the influence of dose and age on IQ score. *J Clin Oncol* 10:1390-1396, 1992
24. Suzuko M, Ryoji K, Masamichi B, Tadao K K, Hideki O, Masato F, Takanori H, Hidetoshi O: Highly anaplastic extraventricular ependymoma arising in an adult, mimicking metastatic adenocarcinoma with heavy stromal inflammation and emperiporezis. Case report. *Pathology international* 53: 539-546, 2003
25. Takashi Y, Takayuki T, Koichi F, Akiro T, Jun K, Koshi M, Mitsuru E: A family with spinal anaplastic ependymoma: evidence of loss of chromosome 22q in tumor. *J Hum Genet* 48:598-602, 2003
26. Timmermann B, Kortman RD, Kühl J, Rutkowski S, Dieckmann K, Meisner C: Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age of 3 years: Result of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92. *Radiotherapy and Oncology* 77: 278-285, 2005
27. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, et al. Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: result of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 46:287-295, 2000
28. Van veelen-Vincent ML, Pierre-Kahn A, Kalifa C, et al: Ependymoma in childhood: prognostic factors, extent of surgery and adjuvant therapy. *J Neurosurg* 97:827-835, 2002