

Ependimomas intracraneanos en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Intracranial ependymomas at the National Institute of Oncology and Radiobiology

Mariuska Forteza Sáez, Migdalia Pérez Trejo, Débora García Socarrás, José Alert Silva

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los ependimomas representan del 2 al 3 % de todos los tumores cerebrales primarios. Aproximadamente el 30 % de los ependimomas pediátricos son diagnosticados en niños menores de tres años. La ubicación de los ependimomas difiere con la edad; en los adultos, el 60 % se encuentra en la médula espinal, y en los niños, el 90 % se encuentra en el cerebro, en su mayoría, en la fosa posterior.

Objetivo: describir las características clínicas, tratamiento y supervivencia de los pacientes con diagnóstico de ependimomas tratados en el servicio de Oncopediatría en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo desde el 1º de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2016, según variables demográficas, clínicas y terapéuticas. Se identificaron los pacientes a partir de las bases de datos del registro hospitalario del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico histológico de esta enfermedad.

Resultados: se identificaron 20 pacientes, con ligero predominio del sexo masculino (45 %), con una edad media de 5,3 años (rango entre 0 y 9 años). El tratamiento más utilizado fue la combinación de la cirugía más la radioterapia y la quimioterapia (45 %), seguida de la cirugía más la radioterapia (30 %). En estos momentos se cuenta con 47 % de supervivencia.

Conclusiones: los ependimomas son tumores infrecuentes. El tratamiento de elección es la resección total, acompañado de radioterapia y quimioterapia, dependiendo del tipo histológico y grado de resección.

Palabras clave: ependimoma; quimioterapia; radioterapia.

ABSTRACT

Introduction: ependymomas account for 2 to 3 % of all primary brain tumors. About 30 % of the pediatric ependymomas are diagnosed in children under three years of age. The location of ependymomas varies with age. In adults, 60 % occur in the spinal cord, whereas in children they occur in the brain, mainly in the posterior cranial fossa.

Objective: describe the clinical characteristics, treatment and survival of patients diagnosed with ependymoma cared for at the Oncopediatrics service of the National Institute of Oncology and Radiobiology.

Methods: a retrospective longitudinal descriptive study was conducted from 1 January 2006 to 31 December 2016 based on demographic, clinical and therapeutic variables. The patients were identified using data obtained from databases from hospital records at the National Institute of Oncology and Radiobiology. All the patients with a histological diagnosis of the disease were selected.

Results: twenty patients were selected, with a slight predominance of the male sex (45 %) and a mean age of 5.3 years (range 0-9 years). The most common treatment was the combination of surgery plus radiotherapy and chemotherapy (45 %), followed by surgery plus radiotherapy (30 %). Current survival is 47 %.

Conclusions: ependymomas are infrequent tumors. The treatment of choice is total resection, accompanied by radiotherapy and chemotherapy, depending on the histological type and resection grade.

Key words: ependymoma; chemotherapy; radiotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los endimomas son tumores del sistema nervioso central que se originan del neuroectodermo, a partir de las células endimarias que revisten las paredes de los ventrículos cerebrales y el canal medular. Tienen un registro anual de 0,24 por 100 000 habitantes, descrito por primera vez en 1924 por *Bailey*, citado por *Terapor* y otros,¹ y *Santiesteban* y otros.²

La presentación de los endimomas medulares es poco frecuente, constituyen menos del 5 % de los tumores del sistema nervioso central, y representan 10 % de todos los tumores medulares en niños y 40 % en adultos.^{3,4} El 16 % de los endimomas espinales se presentan en la región lumbosacra.^{2,5,6} Su incidencia es mayor en niños que en adultos, y 5,6 años es el promedio de edad de presentación, con predominio en el sexo masculino, con relación 1,3:1, y la supervivencia a cinco años es del 83,3 %.^{1,2,7,8}

En la clasificación de la OMS del año 2007 los tumores endimarios se clasifican en: subendimoma y endimoma mixopapilar (grado I de la OMS); endimoma (grado II), con las variantes celular, papilar, epitelial, células claras y mixto; endimoma anaplásico (grado III de la OMS), con un grupo de limitaciones si se le compara con la clasificación de la OMS del año 2016, en la que aparece el endimoma RELA-Fusión positivo (grado III), incluyendo así los estudios moleculares a la clasificación.⁹⁻¹²

Su diagnóstico es histológico, y el tratamiento fundamentalmente quirúrgico.⁸ Se realizó el presente estudio con el objetivo de describir las características clínicas, el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de ependimoma, en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), en el servicio de Oncopediatría, teniendo en cuenta la baja incidencia de esta enfermedad.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. El universo estuvo constituido por 468 pacientes tratados con enfermedades malignas en el servicio de Oncopediatría del INOR; y la muestra estuvo conformada por los 20 pacientes con diagnóstico histológico de ependimomas, desde el 1º de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2016, con previa aprobación del consentimiento informado por parte de los padres o tutores legales en cada caso.

Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, topografía, estudios de imagen (tomografía axial computarizada [TAC] y/o resonancia magnética [RM]) de cráneo y columna vertebral, así como diagnóstico histológico, tratamiento y supervivencia global. Para las variables estudiadas se utilizó el análisis de tablas de contingencia mediante el *test* exacto de Fisher, con un intervalo de confianza del 95 %. Los resultados se presentaron en tablas y figuras. Los datos fueron procesados en *Excel* y en el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

El estudio se realizó mediante revisión de historias clínicas, por lo que no hubo contacto directo con pacientes o familiares. No obstante, en su desarrollo se tuvieron en cuenta los principios éticos para el registro y manejo de la información, tomando las precauciones necesarias para el respeto a la confidencialidad de la información y su uso exclusivo en el contexto científico. El trabajo fue aprobado por el comité de ética del INOR. Como criterios de exclusión se consideraron a los pacientes sin diagnóstico histológico, y los mayores de 18 años.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 510 pacientes pediátricos con enfermedades malignas en el período seleccionado; de ellos, 20 presentaron diagnóstico de ependimoma, con ligero predominio del sexo masculino (45 %), con una edad media de 5,3 años (rango entre 0 y 9 años).

Los signos y síntomas al diagnóstico se detallan en la [figura 1](#). En este subgrupo predominaron las alteraciones de la marcha como forma clínica de presentación. Por su parte, los vómitos fue el síntoma más frecuente en los pacientes diagnosticados.

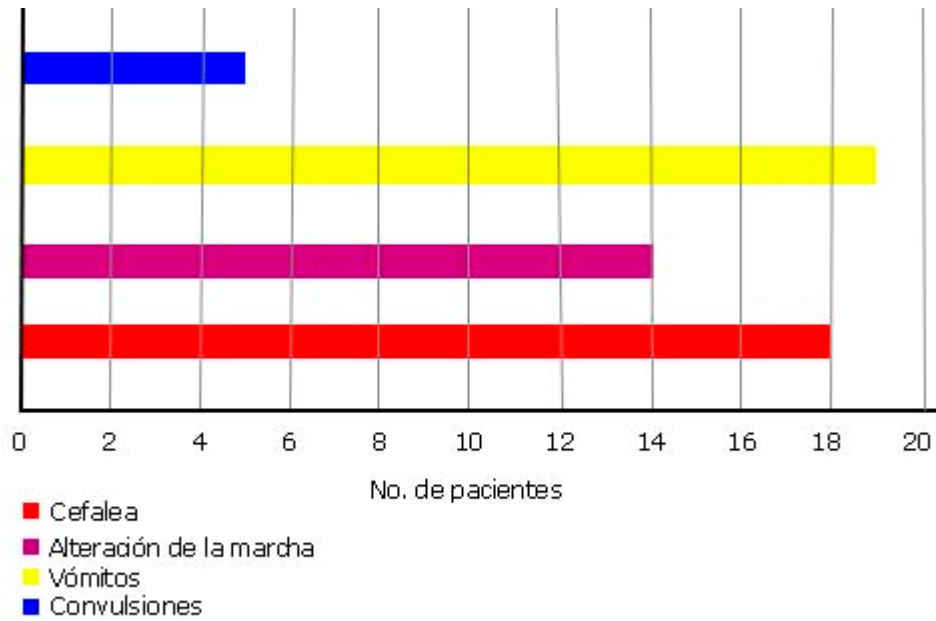


Fig. 1. Signos y síntomas al diagnóstico.

Según la histología, el ependimoma fue la variedad histológica más frecuente (55 %), seguido del ependimoma anaplásico, con 7 casos (35 %) (tabla).

Tabla. Clasificación histológica

Clasificación histológica (OMS)		Total	
		No.	(%)
Ependimoma	Grado II	11	(55)
Ependimoma anaplásico	Grado III	7	(35)
Ependimoma mixopapilar	Grado I	2	(10)
Total		20	(100)

El análisis por la localización tumoral, clasificada de acuerdo con la Clasificación Internacional de las Enfermedades Oncológicas (CIE-O), se presenta en la figura 2. Se muestra que el encéfalo es el lugar más frecuente de aparición con el 45 %. Le siguen los ventrículos, donde aparece el 20 %, el tallo cerebral con 17 %, y la médula espinal con 18 % de los casos.



Fig. 2. Localización topográfica.

El 100 % de los tumores fueron diagnosticados mediante confirmación histológica, de la cual el 12,4 % había sido realizada en otro centro. En el momento del diagnóstico, la mayor parte de los tumores son diagnosticados con una extensión local (78,5 %), regional en el 21,5 %.

Todos los pacientes se sometieron a cirugía. Se realizó extirpación completa del tumor en 54,8 % de los casos, y parcial en 35,2 %. En dos pacientes (10 %) solo se realizó biopsia. El tratamiento más utilizado fue la combinación de la cirugía, más la radio y la quimioterapia (9 pacientes, 45 %); seguido de la cirugía, más la radioterapia (6 pacientes, 30 %); mientras que la cirugía sola, se realizó solo en 2 pacientes (10 %) (figura 3).

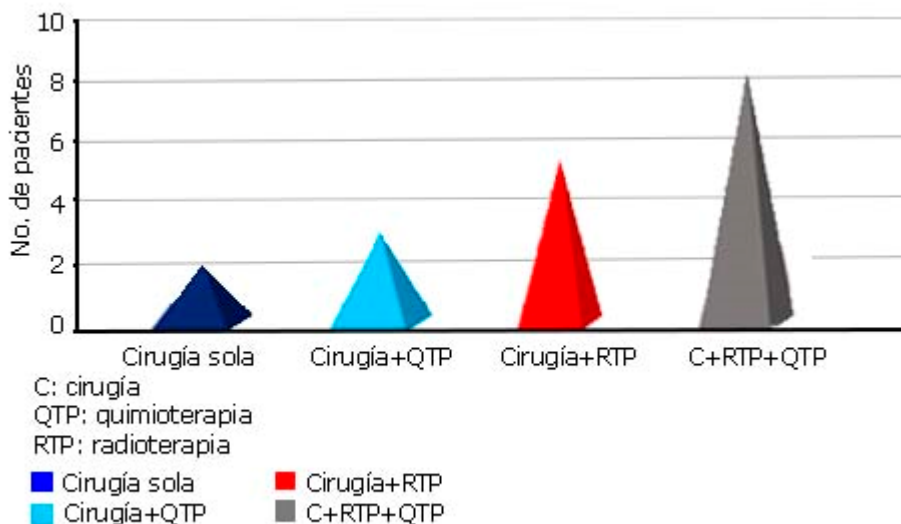


Fig. 3. Modalidades de tratamiento empleadas.

Como muestra la [figura 4](#), la supervivencia global a los 5 años en nuestra serie es del 40,1 %. De los pacientes que sobrevivieron a los 5 años del diagnóstico, se realizó resección completa en el 54 %, parcial en el 38,4 % y biopsia en el 7,6 %. Contamos con una supervivencia a 5 años de 47 %.

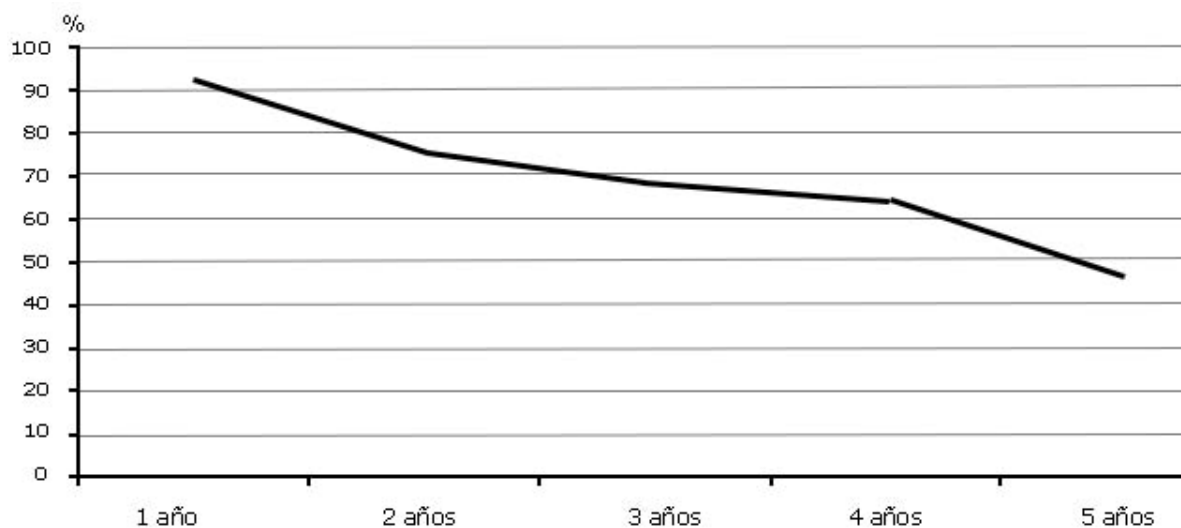


Fig. 4. Supervivencia global a los 5 años.

DISCUSIÓN

En el período analizado se identificaron 20 pacientes con diagnóstico de ependimoma, confirmado histopatológicamente. La mayor incidencia fue antes de los 10 años de edad, con un rango entre 0 y 9 años, resultado que coincide con los obtenidos por diferentes autores, en los que aproximadamente el 30 % de los ependimomas pediátricos son diagnosticados en niños menores de tres años de edad, con una edad media de presentación de 5,6 años.¹³ Se encontró ligero predominio del sexo masculino, lo cual coincide con algunos estudios revisados,¹⁴ aunque en otros se plantea que no hay predilección por ningún sexo.¹⁵

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron los vómitos, asociados o no a la cefalea, y el trastorno de la marcha, que coincide con varios estudios revisados en los que se cree que es por estimulación del centro del vómito en el piso del IV ventrículo, pero también puede ser por hipertensión endocraneana. Otras veces el tumor crece, alejado del sistema ventricular (ependimoma extraventricular), y se comporta como cualquier proceso expansivo intraparenquimatoso, cuya sintomatología estará dada por la ubicación del tumor (convulsiones, parestias y trastornos de conducta).^{11,12}

En la serie estudiada se encontró que el 55 % de los casos presentaban diagnóstico de ependimoma grado II como variedad histológica más frecuente, seguido del anaplásico. Ese resultado coincide con varios estudios revisados, en los cuales se relaciona el grado histológico con la supervivencia. Sin embargo, la relación entre el grado histológico y la agresividad del tumor parece incierta. *Tihan* y otros encontraron que el grado histológico II y III (de la clasificación de la OMS) se relaciona con la supervivencia libre de enfermedad, pero no con la supervivencia global. En una revisión de la literatura encontraron que solamente en 9 de 32 publicaciones se ha mencionado el grado histológico como factor pronóstico.¹⁶⁻¹⁸ La localización infratentorial está también asociada a mal pronóstico, probablemente debido a mayor dificultad respecto a la accesibilidad quirúrgica.¹⁹

Todos los pacientes se sometieron a cirugía. La extirpación completa del tumor se realizó en 54,8 % de los casos y en 10 % solo se realizó biopsia. El tratamiento más utilizado fue la combinación de la cirugía más la radioterapia y la quimioterapia (45 %).

El tratamiento de elección del ependimoma es la resección total, pero lamentablemente ello es posible solamente en menos de la mitad de los casos, dependiendo básicamente de la localización del tumor y no de su estirpe histológica.²⁰ En los ependimomas de fosa posterior, ya sean de bajo grado o anaplásico, solo es posible la resección total en los casos que nacen del techo del IV ventrículo, pero la mayoría nace del piso del IV ventrículo, por lo que la resección subtotal es la regla para no producir un daño neurológico permanente en el niño. En los casos de resección subtotal, se completa el tratamiento con radioterapia local conformada (acelerador lineal), sea un ependimoma de alto grado o no. Actualmente se está realizando radioterapia conformada también en niños menores a partir del año de edad.

Investigadores del St. Jude Hospital han reportado que el tratamiento de pacientes en este grupo de edad con radioterapia conformada no presenta significativo déficit en su posterior función neurocognitiva.²¹⁻²³ Por otro lado, ningún esquema de quimioterapia ha demostrado ser efectivo en estos tumores, por lo que por el momento su uso ha sido restringido y se emplean estudios de biología molecular para personalizar el tratamiento. La supervivencia global a 5 años en nuestra serie fue de 47 %, ligeramente por debajo del rango publicado por los estudios revisados, en los que se encuentra un rango de 70 a 58 % a 5 y 10 años respectivamente.^{24,25}

En conclusión, la edad más frecuente de aparición es en menores de 10 años, con ligero predominio en el sexo masculino; y la variedad histológica más frecuente es el ependimoma grado II. Los ependimomas son tumores infrecuentes. El tratamiento de elección es la resección total, acompañado de radioterapia y quimioterapia, dependiendo del tipo histológico y grado de resección. El número pequeño de la muestra no permite hacer inferencias estadísticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Terapor PE, Healey EA, Barnes PD, Kupsky WJ. Pathology of spinal ependymomas: an institutional experience over 25 years in 134 patients. *Neurosurgery*. 2013; 73: 247-55.
2. Santiesteban-Velázquez NJ. Ependimoma radiotherapy (FSRT). *BMC Cancer*. 2006; 16: 222-30.
3. NIH. Surveillance. Epidemiology and Results [homepage en Internet]; USA: National Cancer Institute [citado 25 de marzo de 2013]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php#Output>; <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php>

4. Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DT, Hovestadt V, Kratochwil F, et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell*. 2015;27(5):728-43.
5. Hanbali F, Fournay D, Marmor E, Suki D, Rhines L, Weinberg J, et al. Spinal cord ependymoma: Radical surgical resection and outcome. *Neurosurgery*. 2014;51:1162-74.
6. Grill J, Le Deley MC, Gambarelli D, Raquin MA, Couanet D, Pierre-Kahn A. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: A multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2014;19:1288-96.
7. Korshunov A, Golanov A, Sycheva R, Timirgaz V. The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era. Analysis of 258 patients. *Cancer*. 2004;100:1230-7.
8. Smith MA, Altekrose SF, Adamson PC. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;120(16):2497-506.
9. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A, Dominique FB, Webster K, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131:803-20.
10. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007;114:97-109.
11. Pajtler KW, Witt H, Sill M. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell*. 2015;27:728.
12. Mack SC, Witt H, Piro RM, Gu L, Zuyderduyn S, Stütz AM, et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature*. 2014;506(7489):445-50.
13. Pietsch T, Wohlers I, Goschzik T, Dreschmann V, Denkhaus D, Dörner E, et al. Supratentorial ependymomas of childhood carry C11orf95-RELA fusions leading to pathological activation of the NF- κ B signaling pathway. *Acta Neuropathol*. 2014;127(4):609-11.
14. Gurney JG, Smith MA, Bunin GR. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program; 1999. p. 51-63.
15. Ellison DW, Kocak M, Figarella-Branger D, Felice G, Catherine G, Pietsch T, et al. Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *J Negat Results Biomed*. 2012;10:7.
16. 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;21:165-77.

17. Oh MC, Sayegh ET, Safaee M, Sun MZ, Kaur G, Kim JM, et al. Prognosis by tumor location for pediatric spinal cord ependymomas. *J Neurosurg Pediatr.* 2013; 11(3): 282-8.
18. Li AM, Dunham C, Tabori U. EZH2 expression is a prognostic factor in childhood intracranial ependymoma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Cancer.* 2015; 121(9): 1499-507.
19. Broniscer A, Tatevossian RG, Sabin ND, Klimo P Jr., Dalton J, Lee R, et al. Clinical, radiological, histological and molecular characteristics of paediatric ependymoma. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014; 40: 327-36.
20. Chen L, Voronovich Z, Clark K, Hands I, Mannas J, Walsh M, et al. Predicting the likelihood of an isocitrate dehydrogenase 1 or 2 mutation in diagnoses of ependymoma. *Neurooncology.* 2014; 16: 1478-83.
21. Merchant TE, Mulhern RK, Krasin MJ, Kun LE, Williams T, Li C, et al. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *J Clin Oncol.* 2004; 22(15): 3156-62.
22. Wright KD, Gajjar A. Current treatment options for pediatric and adult patients with ependymoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2012 Dec; 13(4): 465-77.
23. Ramaswamy V, Hielscher T, Mack SC. Therapeutic Impact of Cytoreductive Surgery and Irradiation of Posterior Fossa Ependymoma in the Molecular Era: A Retrospective Multicohort Analysis. *J Clin Oncol.* 2016; 34(21): 2468-77.
24. López-AE, Carolina SV, Cabrera BT, Gascón-LG. Factores pronósticos y sobrevida de pacientes pediátricos con ependimomas. *Gac Méd Méx.* 2009; 145(1): 1-8.
25. Bouffet E, Hawkins CE, Ballourah W, Taylor MD, Bartels UK, Schoenhoff N, et al. Survival benefit for pediatric patients with recurrent ependymoma treated with reirradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Aug; 83(5): 1541-8.

Recibido: 13 de abril de 2017.

Aprobado: 23 de septiembre de 2017.

Mariuska Forteza Sáez. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Calle 29 y E, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: mforteza8324@gmail.com