

CARACTERISTICAS CLINICO PATOLOGICAS Y SOBREVIDA DE PACIENTES ADULTOS CON EPENDIMOMA INTRACRANEAL EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS

Dra. Yaqueline Suaña Gómez¹

¹ Médico Neurocirujana , Servicio de Neurocirugía del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

INTRODUCCION

Los endimomas constituyen cerca del 5% de los gliomas intracraneales de los adultos y un 10% de los tumores del sistema nervioso central en niños. Su aparición ocurre como promedio a los 5 años y luego a los 35 años de edad. En la infancia aparecen en los ventrículos especialmente el cuarto ventrículo y en los adultos aparecen generalmente en el canal medular.

El pronóstico para los pacientes portadores de endimomas ha mejorado en las últimas décadas con el advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas y quirúrgicas.

La administración de 4000 a 4500 Gy en el lecho quirúrgico, ha bajado la frecuencia de recidivas (15,25, 27). Pese a ello los resultados globales, siguen siendo modestos, con un 50-60 % de supervida a los cinco años.

Hay un limitado número de variables pronósticas efectivas para identificar un alto o bajo riesgo de progresión de la enfermedad. Todos los autores, están de acuerdo en señalar que una amplia resección quirúrgica es la mayor variable pronóstica.

La edad está fuertemente asociada al pronóstico de supervida. Niños pequeños entre 2 y 7 años tienen menor expectativa de vida que niños mayores y a su vez estos tienen una menor supervida que los adultos. En varias comunicaciones se atribuye esto, a la exclusión de la radioterapia en niños pequeños.

La resección quirúrgica, seguida de la radioterapia, son los tratamientos más comunes para estos tumores intracraneales, pero los pacientes frecuentemente recaen. Por el contrario, la recurrencia es rara para los endimomas localizados en la médula

espinal, cuyo tratamiento se basa en la resección quirúrgica total, frecuentemente sin requerir otro procedimiento adicional.

Tradicionalmente se ha estudiado el pronóstico de los pacientes con ependimoma de acuerdo con numerosos factores como la edad de presentación, el sexo, la localización y la histología del tumor, el grado de resección quirúrgica, la dosis de radioterapia o el tipo de quimioterapia administrado. En el Perú no se registra ningún estudio publicado sobre Ependimomas en adultos. El Centro referencial de enfermedades Neoplásicas es el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en el área neuroquirúrgica la población mayor está representada por la edad adulta, y la población pediátrica es atendida en su mayoría en el Instituto nacional del Niño, EsSalud representado por el Hospital Guillermo Almenara y Edgardo Rebagliatti Martins son hospitales que realizan cirugías de tumores sin embargo no existen estudios publicados.

A nivel Internacional existen varios estudios publicados pero la mayoría referido a pacientes pediátricos y en adultos ependimomas medulares. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas es el centro de referencia nacional de patología tumoral, lo que motiva que se concentre la mayor atención de pacientes con dicha patología en cualquier órgano aparato o sistema de la economía humana.

El ependimoma intracraneal es un tumor mucho más frecuente en niños, y con menor frecuencia en adultos. Dada su atención en hospitales de alta complejidad e institutos casi todos son derivados al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, y también se operan en ESSALUD pero dado que la población beneficiaria de la seguridad social es minúscula en el país la mayor cobertura se da en el INEN por lo que se operan la mayor cantidad de estos tumores en nuestra institución.

En el Perú no existe un estudio que describa los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes portadores de ependimoma intracraneal y así mismo no hay muchos estudios a nivel internacional en pacientes adultos con dicha patología, por lo que creemos que es importante y podría contribuir para un mejor manejo de nuestra propia población proyectándose a dar pautas y guía para el manejo de dicha patología en otros hospitales de nuestro país para desconcentrar la atención y viabilizar el manejo de esta patología en el país.

METODOS

Se aplicó una ficha de recolección de datos previamente diseñada a las historias clínicas de los pacientes adultos intervenidos quirúrgicamente con diagnóstico patológico de ependimoma intracraneal Hospitalizados en el Instituto nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo de 1984 – 2009.

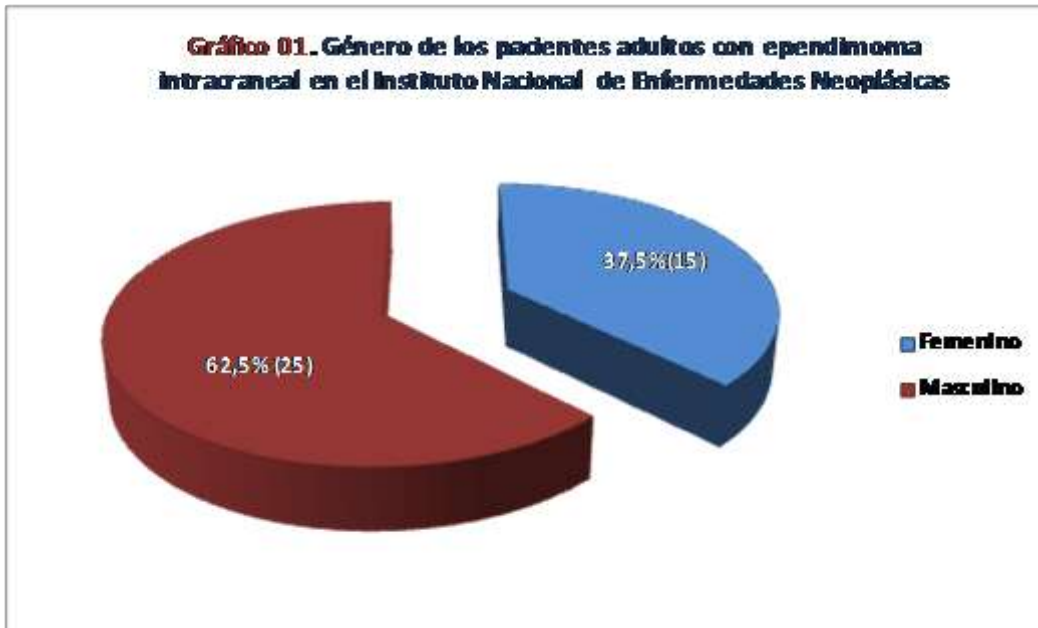
RESULTADOS

TABLA 1. Características clínico patológicas de pacientes adultos con ependimoma intracraneal en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)

Variable	Media	DS	IC 95%	Pba de Normalidad Shapiro Wilk
Edad (años)	36,8	11,8	33,0 - 40,6	p:0,08

Fuente: Registro del Servicio de Neurocirugía (INEN)

La gran mayoría de los pacientes (95%) se encuentran entre las edades de 33 a 41 años. La edad media fue de 37 años de edad.



Fuente: Registro del Servicio de Neurocirugía (INEN)

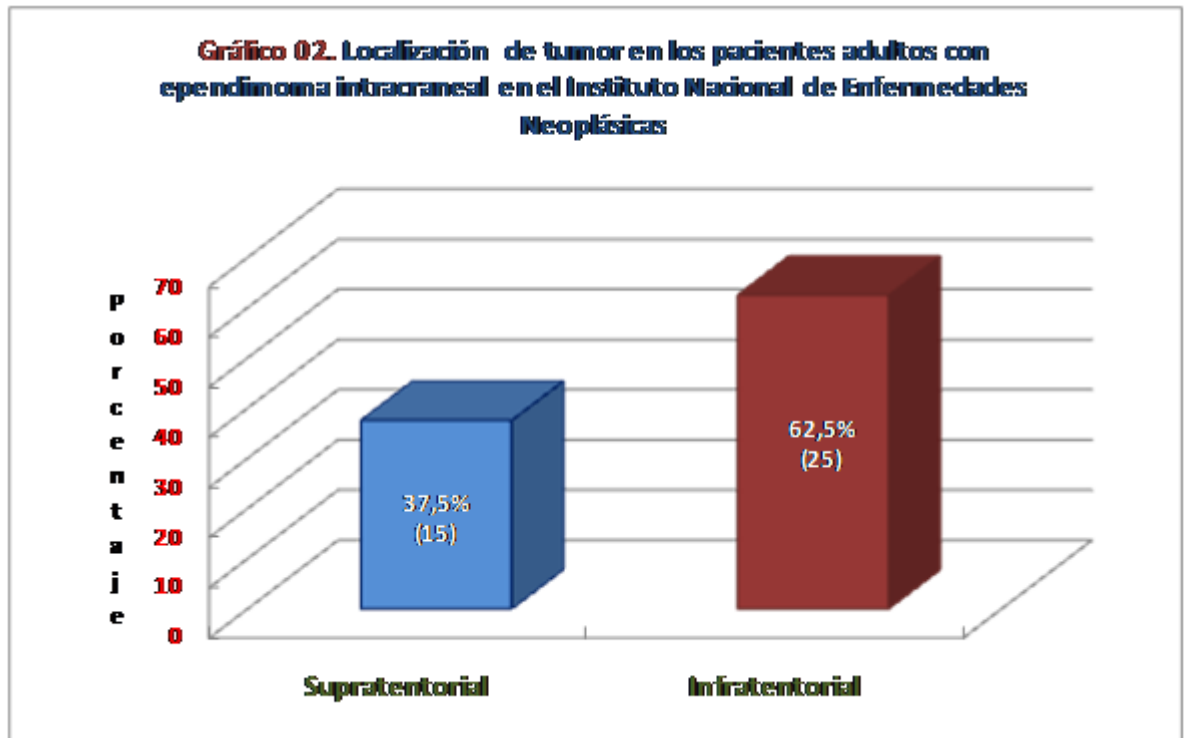
El género predominante fue el masculino con 62,5% equivalente a 25 pacientes.

TABLA 2. Características clínicas de pacientes adultos con ependimoma intracraneal en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Clínica	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cefalea	35	87,5
Vómito	23	57,5
Ataxia	17	42,5
Disminución visual	13	32,5
Convulsiones	12	30
Lesiones pares craneales	11	27,5
Déficit motor	7	17,5
Cervicalgia	1	2,5

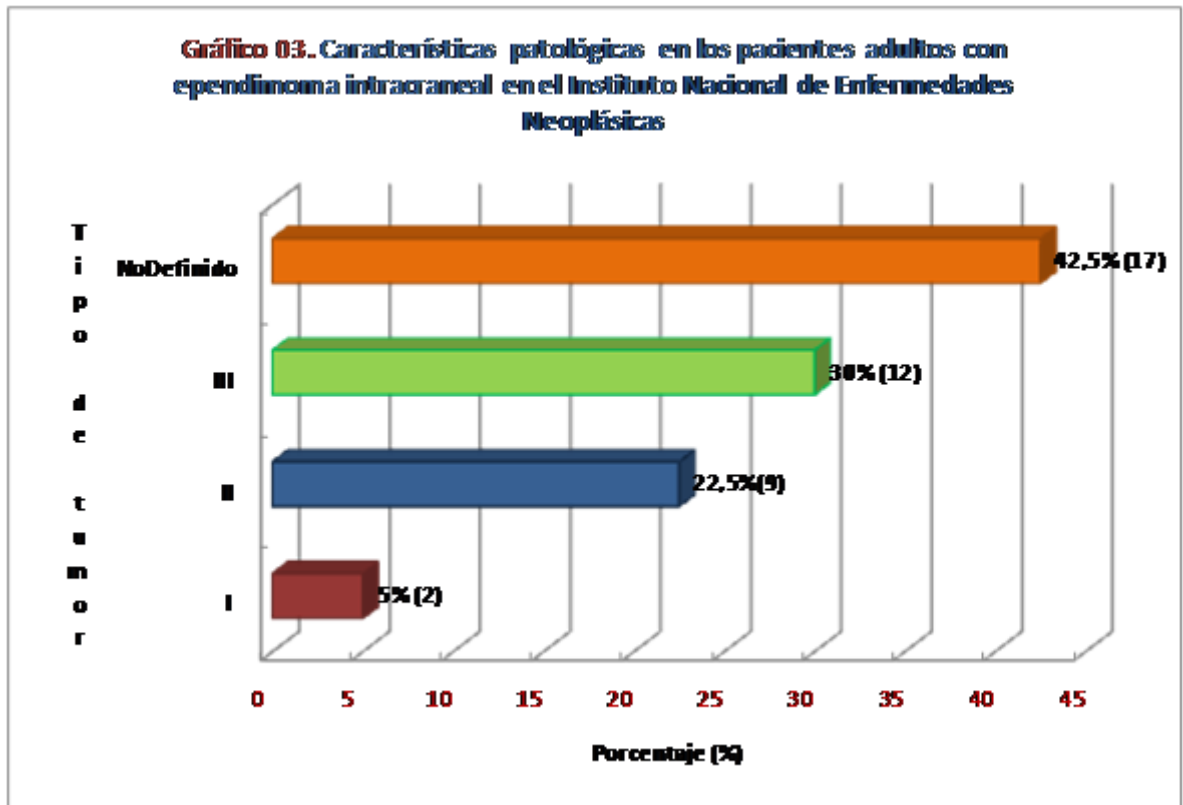
Fuente: Registro del Servicio de Neurocirugía (INEN)

Dentro de las características clínicas más frecuentes tenemos a la cefalea, vómito, ataxia, disminución visual, convulsiones y lesiones de los pares craneales con 88%, 58%, 43%, 33%, 30% y 28% respectivamente.



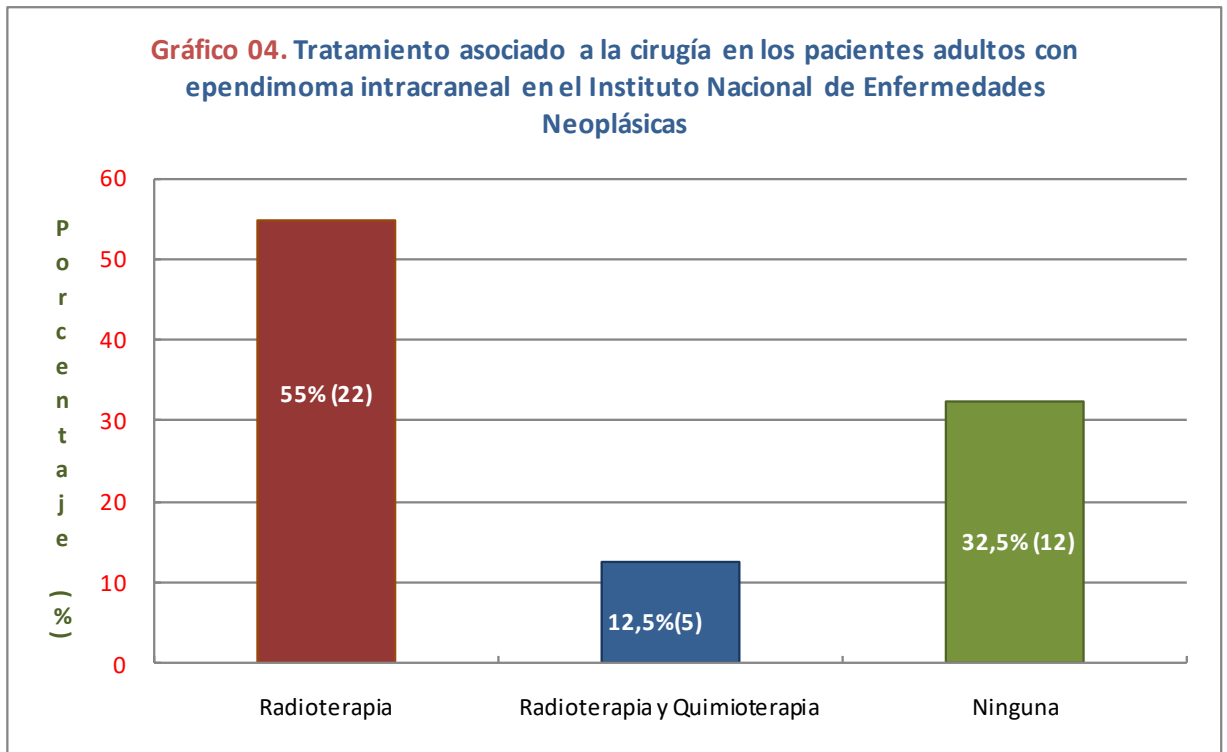
Fuente: Registro del Servicio de Neurocirugía (INEN)

Como características patológicas tenemos a la localización del tumor, siendo más frecuente la localización infratentorial con 63% que corresponde a 25 pacientes.

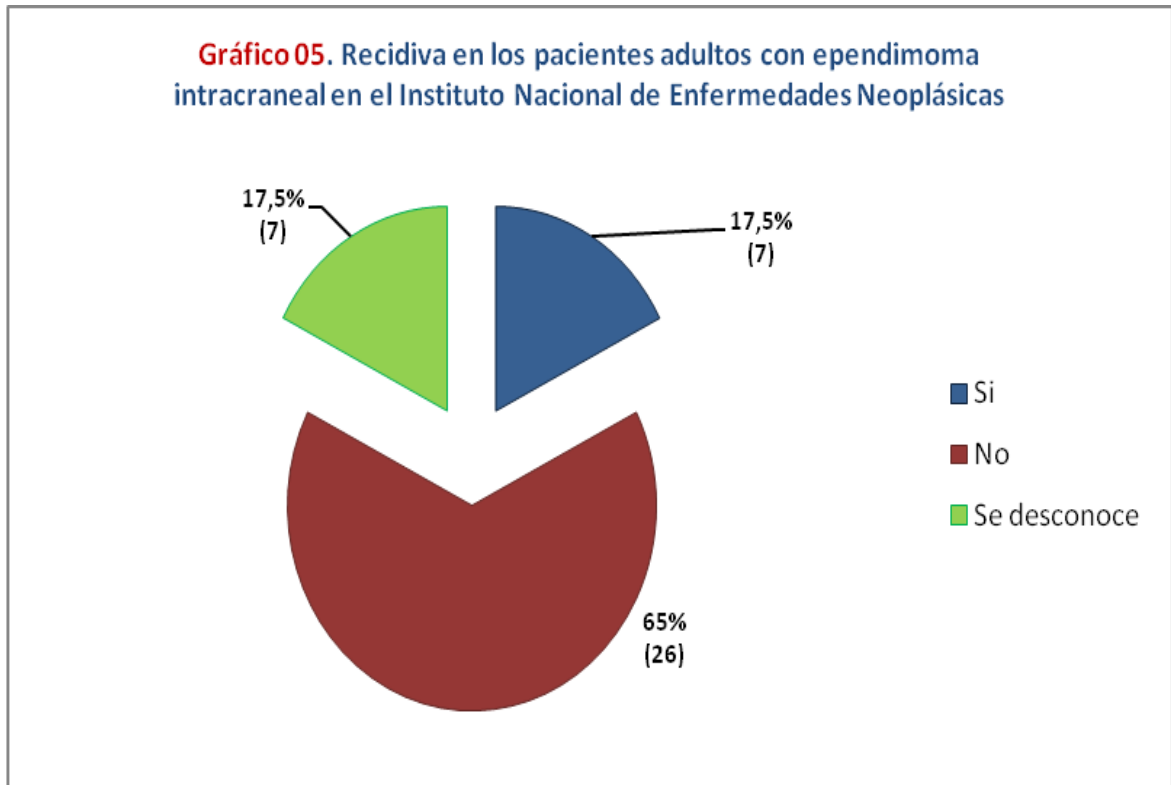


Fuente: Registro del Servicio de Neurocirugía (INEN)

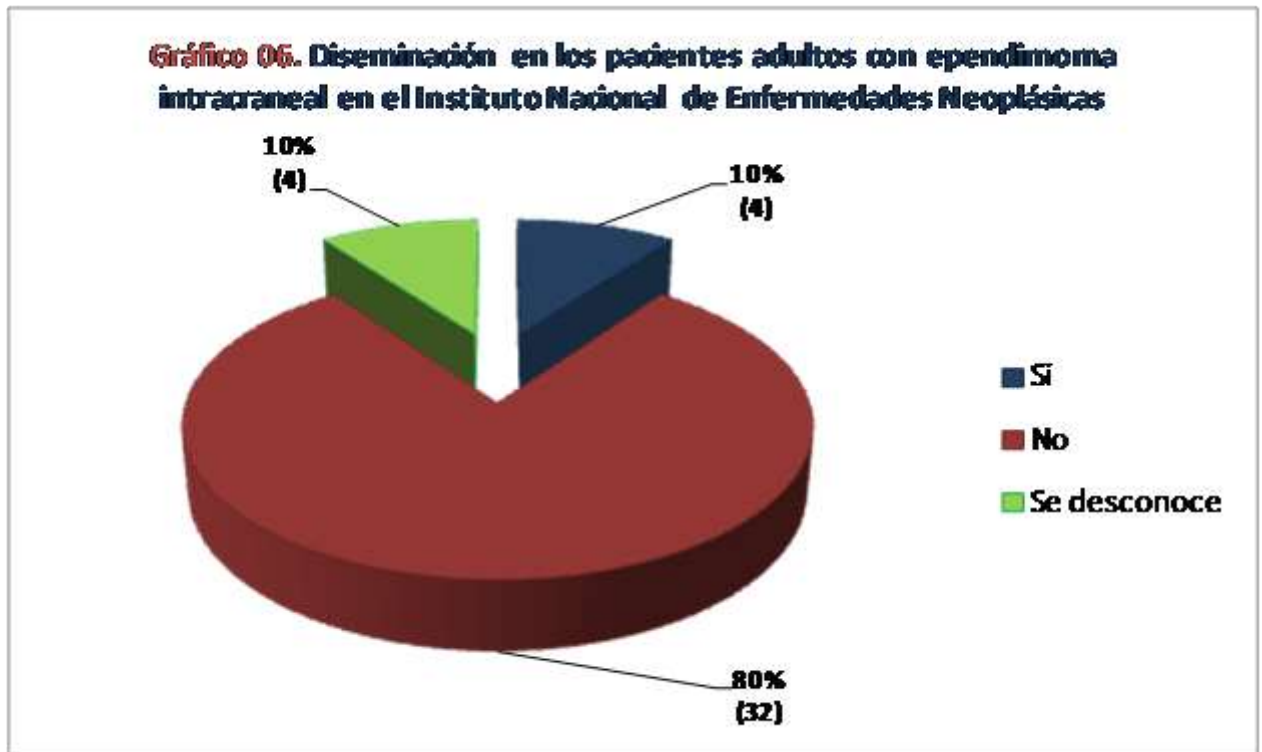
Continuando con las características patológicas mencionamos al tipo de tumor, según la clasificación de la OMS siendo la no definido y la III las más frecuentes con 43% y 30% respectivamente.



La radioterapia fue el tratamiento más frecuente asociado a la cirugía del endimoma intracraneal con 55%, seguido de ningún tratamiento en 33%. La radioterapia y quimioterapia se aplicaron en 13%.



La recidiva en los pacientes con los diversos tratamientos mencionados ocurrió en el 17,5% es decir en 7 pacientes. Se desconoce la recidiva de la enfermedad en el 17,5% de los pacientes y no ocurrió recidiva en el 65% de los pacientes.



La diseminación de la patología oncológica ocurrió en el 10% de los pacientes es decir en 4 pacientes, se desconoce en el 10% y en el 80% de los pacientes no se registró diseminación.

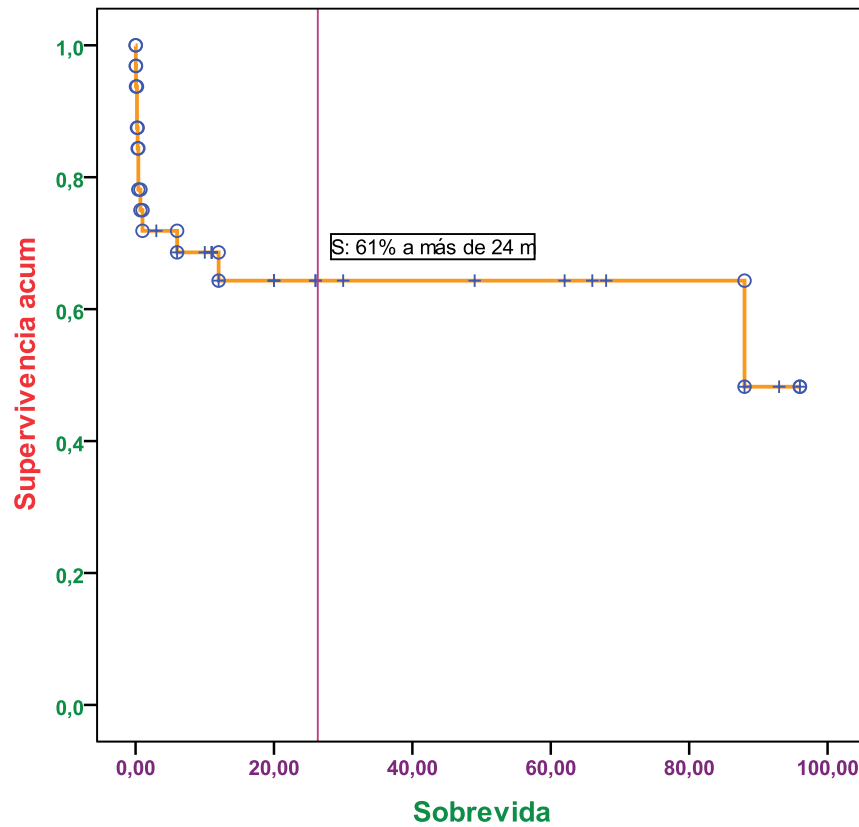
Tabla 3. Tabla de la supervivencia de los pacientes postoperados de ependimoma intracraneal

	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
1	,030	muerte	,969	,031	1	31
2	,060	muerte	,938	,043	2	30
3	,200	muerte	.	.	3	29
4	,200	muerte	,875	,058	4	28
5	,300	muerte	,844	,064	5	27
6	,400	muerte	.	.	6	26
7	,400	muerte	,781	,073	7	25
8	,700	muerte	,750	,077	8	24
9	1,000	muerte	,719	,079	9	23
10	3,000	censurado	.	.	9	22
11	6,000	muerte	,686	,082	10	21
12	6,000	censurado	.	.	10	20
13	10,000	censurado	.	.	10	19
14	11,000	censurado	.	.	10	18
15	11,000	censurado	.	.	10	17
16	11,000	censurado	.	.	10	16
17	12,000	muerte	,643	,088	11	15
18	12,000	censurado	.	.	11	14
19	20,000	censurado	.	.	11	13
20	20,000	censurado	.	.	11	12
21	20,000	censurado	.	.	11	11
22	26,000	censurado	.	.	11	10
23	26,000	censurado	.	.	11	9
24	30,000	censurado	.	.	11	8
25	49,000	censurado	.	.	11	7
26	62,000	censurado	.	.	11	6
27	66,000	censurado	.	.	11	5
28	68,000	censurado	.	.	11	4
29	88,000	muerte	,482	,154	12	3
30	88,000	censurado	.	.	12	2
31	93,000	censurado	.	.	12	1
32	96,000	censurado	.	.	12	0

En esta primera tabla la columna de la izquierda **tiempo** es el tiempo durante el cual los diferentes individuos están en seguimiento, ordenados por tiempos crecientes. La segunda columna **estado** nos indica si se ha producido el efecto o desenlace evaluado o no, en nuestro caso etiquetados como “muerte” (en caso contrario aparece el valor de censura que corresponde a los perdidos o retirados durante el seguimiento y a los que al final del periodo de estudio seguían sin tener el evento, esto es, estaban vivos). La siguiente columna es la **supervivencia acumulada** o proporción de los casos para los que no ha tenido lugar el evento en cada tiempo. La siguiente columna el error estándar correspondiente a la estimación puntual de Kaplan Meier en cada tiempo. La quinta columna **eventos acumulados** son los desenlaces acumulados, esto es los que han muerto hasta ese tiempo. La última columna **nº de casos que permanecen** es el número de sujetos que quedan en cada momento sin que haya ocurrido en ellos el evento final o desenlace evaluado y representan los individuos que “están a riesgo en el siguiente periodo”.

La media del tiempo de supervivencia fue 61,3 meses con una desviación estándar (DS) de 8,1 con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, IC 95% 45,4 a 77,1 meses. (El tiempo promedio en que el 50% de los sujetos siguen sin haber desarrollado el evento es decir la muerte).

Gráfico 07. Función de supervivencia en los pacientes postoperados de endimoma intracraneal del Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas

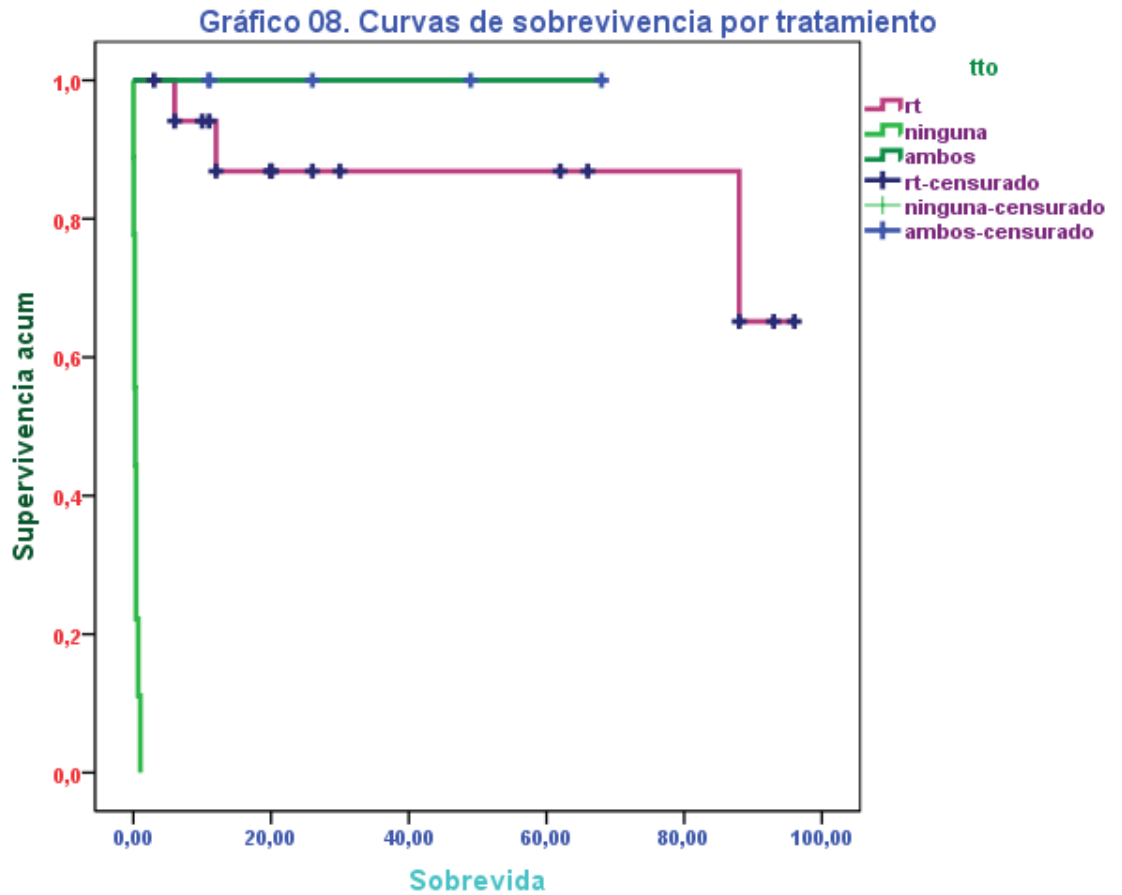


La curva de supervivencia en la que nos muestra en la ordenada la supervivencia acumulada en términos de probabilidad (entre 0 y 1) y el tiempo de supervivencia en el eje de las abscisas, lo que nos permite aclarar que el 68% aproximadamente de los pacientes sometidos a la cirugía de endimoma intracraneal sobreviven después de los 6 meses, el 63% a partir de los 12 meses y 45% a partir de los 7 años de postoperados.

Tabla 4. Tabla de supervivencia en los pacientes postoperados de endimoma intracraneal según tratamiento adicional

tto	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen	
			Estimación	Error típico			
rt	1	6,000	muerte	,941	,057	1	16
	2	6,000	censurado	.	.	1	15
	3	10,000	censurado	.	.	1	14
	4	11,000	censurado	.	.	1	13
	5	12,000	muerte	,869	,087	2	12
	6	12,000	censurado	.	.	2	11
	7	20,000	censurado	.	.	2	10
	8	20,000	censurado	.	.	2	9
	9	20,000	censurado	.	.	2	8
	10	26,000	censurado	.	.	2	7
	11	30,000	censurado	.	.	2	6
	12	62,000	censurado	.	.	2	5
	13	66,000	censurado	.	.	2	4
	14	88,000	muerte	,652	,199	3	3
	15	88,000	censurado	.	.	3	2
	16	93,000	censurado	.	.	3	1
	17	96,000	censurado	.	.	3	0
ninguna	1	,030	muerte	,889	,105	1	8
	2	,060	muerte	,778	,139	2	7
	3	,200	muerte	.	.	3	6
	4	,200	muerte	,556	,166	4	5
	5	,300	muerte	,444	,166	5	4
	6	,400	muerte	.	.	6	3
	7	,400	muerte	,222	,139	7	2
	8	,700	muerte	,111	,105	8	1
	9	1,000	muerte	,000	,000	9	0

En la presente tabla observamos la distribución con el número total de sujetos fallecidos (eventos) censurados y su correspondiente porcentaje respecto al total en cada grupo de tratamiento.



El tiempo de supervivencia en los pacientes con el tumor infratentorial fue menor que en los supratentorial con 49,6 meses y 79,8 meses respectivamente.

El tiempo de supervivencia en los pacientes según el tipo de tumor fue significativo.

Tabla 5. Relación entre el resultado de los eventos muerte , censura y tipo de tratamiento

Evento	Tratamiento		
	radioterapia	ninguna	radioterapia y quimioterapia
Censurado	19	4	5
Muerte	3	9	0
Total	22	13	5

Existe una relación significativa entre el tratamiento adicional recibido en los pacientes postoperados de endimoma intracerebral y el desarrollo del evento.

DISCUSION

Tanto el reporte de Reyes ⁽³⁾ y nuestro estudio coinciden con la literatura en la que nos refiere que en la vida adulta (tercera década) ocurre un incremento de los endimomas infratentoriales. Reni et al ⁽⁴⁾ también encontró a los tumores infratentoriales como los más frecuentes.

El periodo de seguimiento de nuestro estudio fue de 25 años. Reyes ⁽³⁾ con un seguimiento de 9 años encontró un riesgo de diseminación del 10 a 20%, coincidiendo con los hallazgos evidenciados en el estudio. Guyotat et al ⁽¹⁾ manifestó en sus hallazgos un 11,7% de recidiva muy próximo a nuestros hallazgos que se reportan con 17,5%.

Las características clínicas de los pacientes del estudio de Metellus et al ⁽³⁾ fueron diferentes a las nuestras ya que la edad fue mayor con 45,2 años

Guyotat et al ⁽¹⁾ en un seguimiento por 9 años encontró 47% de muertes, ello difiere de nuestro estudio en el que hallamos 30%. La sobrevivencia a los 5 y 10 años de 62% y 43% respectivamente que Guyotat et al reportaron es muy similar a la encontrada por nosotros ya que a los 5 tenemos un 63% y 45%. Contrariamente, Metellus et al ⁽³⁾ reportaron en un estudio retrospectivo de 152 adultos en un periodo de 14 años, la supervivencia a los 5 y 10 años de 84.8% y 76,5% respectivamente, valores muy altos con respecto a los hallados en nuestro estudio.

El análisis univariante en el estudio de Guyotat et al ⁽¹⁾ detalló que la localización en el parénquima cerebral y anaplasia son los únicos predictores estadísticamente significativos de un resultado desfavorable, coincidentemente en nuestro estudio la localización del tumor tuvo una significancia elevada para predecir la mortalidad, además de la edad y sexo. En el análisis multivariable del estudio de Metellus et al ⁽³⁾ asociaron significativa el grado histológico, edad, la medida de la cirugía y el estado

funcional Karnofski, de todos ellos sólo la edad coincide con nuestros hallazgos. Reni et al ⁽⁴⁾ encontró a la edad <40 y la medida de la cirugía relacionados con la mejor pronóstico asimismo el grado de tumor y sitio de tumor, esto último coincide con nuestros datos.

Metellus et al ⁽³⁾ demostró el beneficio mayor de la radioterapia en tumores de bajo grado con resección incompleta y beneficio menor para la resección completa de tumores de alto grado. Ello corrobora la relación significativa que se encontró entre la radioterapia como tratamiento adicional a la cirugía de endimoma intracerebral reflejado en menor eventos o muertes.

Reni et al ⁽⁵⁾ realizaron un estudio multicéntrico entre 4 instituciones encontrando una supervivencia a los 5 y 10 de 67% y 50% respectivamente, difiriendo de nuestros hallazgos. La edad más joven y la localización del tumor cerebral infratentorial fueron asociadas con una mayor supervivencia.

Metellus et al ⁽⁶⁾ encontró una supervivencia ligeramente menor a la hallada en nuestro estudio, de 57,1% y 41,8% a los 5 y 10 años respectivamente. En el análisis univariante y multivariante la edad menor de 55 años, la extensión de la cirugía, el grado histológico más bajo fueron asociados con la supervivencia más grande y progresión libre de enfermedad.

Arnold et al ⁽⁷⁾ encontró tumores infratentoriales en el 78%, cifra mayor a la nuestra que es 62,5% 36 pacientes recibieron radioterapia adicional a la cirugía. La supervivencia en nuestro estudio fue similar a la encontrada por Arnold que hizo un seguimiento de 9 años y reportó una supervivencia a los 5, 10 y 15 años de 60.0%, 60.0%, and 40.0%. Los factores pronósticos no coincidieron con los nuestros ya que encontraron a la resección total del tumor y el grado histológico como los factores predominantes.

Combs et al ⁽⁸⁾ mostró una sobrevida mayor a la hallada en nuestro estudio, de 77% y 64% a los 3 y 5 años respectivamente y la relacionó con la histología siendo a los 3 y

5 años la sobrevida de 87% y 52% para el grado III y 64% y 64% para el grado II respectivamente. En nuestro estudio hallamos que esta diferencia fue significativa.

CONCLUSIONES

- Las características clínicas más frecuentes son la cefalea, vómito, ataxia, disminución visual, convulsiones y lesiones de los pares craneales. Las características patológicas más frecuentes son la localización infratentorial del tumor y el tipo de tumor grado III.
- El 68% aproximadamente de los pacientes sometidos a la cirugía de ependimoma intracraneal sobreviven después de los 6 meses, el 63% a partir de los 12 meses y 45% a partir de los 7 años de postoperados.
- Los factores que influyen en la sobrevida son la edad, el sexo y la localización del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guyotat J, Signorelli F, Desme S, Frappaz D, Madarassy G, Fevre M, Jouveta A and Bret P. Intracranial Ependymomas in Adult Patients: Analyses of Prognostic Factors. *Journal of Neuro-Oncology*. 2002; 60 (3): 255-268
2. Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D, Chinot O, Giorgi R, Gouvernet J, Jouveta A and Guyotat J. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. *Brain*. 2007; 130:1338-1349.
3. Reyes F. Gliomas del encéfalo. 2004. En www.books.google.com
4. Reni M, Gattab G, Mazzaa E, Vecht C. Ependymoma. 2007;63(1): 81-89
5. Reni M, Ariela A, Vavassori V, Cavallo G, Casagrande F, Vastola F, Magli A, Franzin A, Basso U, Villa E. A Multicenter Study of the Prognosis and Treatment of Adult Brain Ependymal Tumors. *Cancer*. 2004; 100 (6): 1221-1229.
6. Metellus P, Guyotat J, Barrie M, Giorgi R, Jouveta A, Chinot O. Supratentorial Ependymomas: Prognostic Factors and Outcome Analysis in a Retrospective Series of 46 Adult Patients. *Cancer* 2008;113:175–85.
7. Arnold P, Chen B, John B, Hussey D, Weining Z, Nina, Menezes. Intracranial Ependymomas: An Analysis of Prognostic Factors and Patterns of Failure. *American Journal of Clinical Oncology*. 2002;25 (2):117-122
8. Combs S, Thilmann C, Debus J and Schulz-Ertner D. Local radiotherapeutic management of ependymomas with fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) *BMC Cancer* 2006, 6:222

9. Combs SE, Kelter V, Welzel T, et al.: Influence of radiotherapy treatment concept on the outcome of patients with localized ependymomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71 (4): 972-8, 2008.
10. Prieto S, Colina J, Rodríguez L, Cardozo D, Molina O, Cardozo J. Neoplasias de estirpe Ependimaria: análisis de 53 casos intervenidos en Maracaibo (Venezuela), durante el lapso 1990-1998. *Neurocirugía* 2000; 11: 1848.
11. M. Bestué , Estudio epidemiológico de ependimomas en Aragon y la Rioja Servicio de Neurología. Hospital Miguel Servet 2006 Zaragoza, España.
12. Organización Mundial de la Salud (OMS): Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) (2007). WHO Classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon.
13. Volpp PB, Han K, Kagan AR, et al.: Outcomes in treatment for intradural spinal cord ependymomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69 (4): 1199-204, 2007.
14. Wahab SH, Simpson JR, Michalski JM, et al.: Long term outcome with post-operative radiation therapy for spinal canal ependymoma. *J Neurooncol* 83 (1): 85-9, 2007.
15. Korshunov A, Golanov A, Sycheva R, et al.: The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era: an analysis of 258 patients. *Cancer* 100 (6): 1230-7, 2004
16. Akyurek S, Chang EL, Yu TK, et al.: Spinal myxopapillary ependymoma outcomes in patients treated with surgery and radiotherapy at M.D. Anderson Cancer Center. *J Neurooncol* 80 (2): 177-83, 2006.

17. Bagley CA, Wilson S, Kothbauer KF, et al.: Long term outcomes following surgical resection of myxopapillary ependymomas. *Neurosurg Rev* 32 (3): 321-34; discussion 334, 2009.
18. Jeibmann A, Egensperger R, Kuchelmeister K, et al.: Extent of surgical resection but not myxopapillary versus classical histopathological subtype affects prognosis in lumbo-sacral ependymomas. *Histopathology* 54 (2): 260-2, 2009.
19. Pica A, Miller R, Villà S, et al.: The results of surgery, with or without radiotherapy, for primary spinal myxopapillary ependymoma: a retrospective study from the rare cancer network. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74 (4): 1114-20, 2009.