



NUEVAS TERAPIAS EN TUMORES DEL SNC. MEDICINA PERSONALIZADA

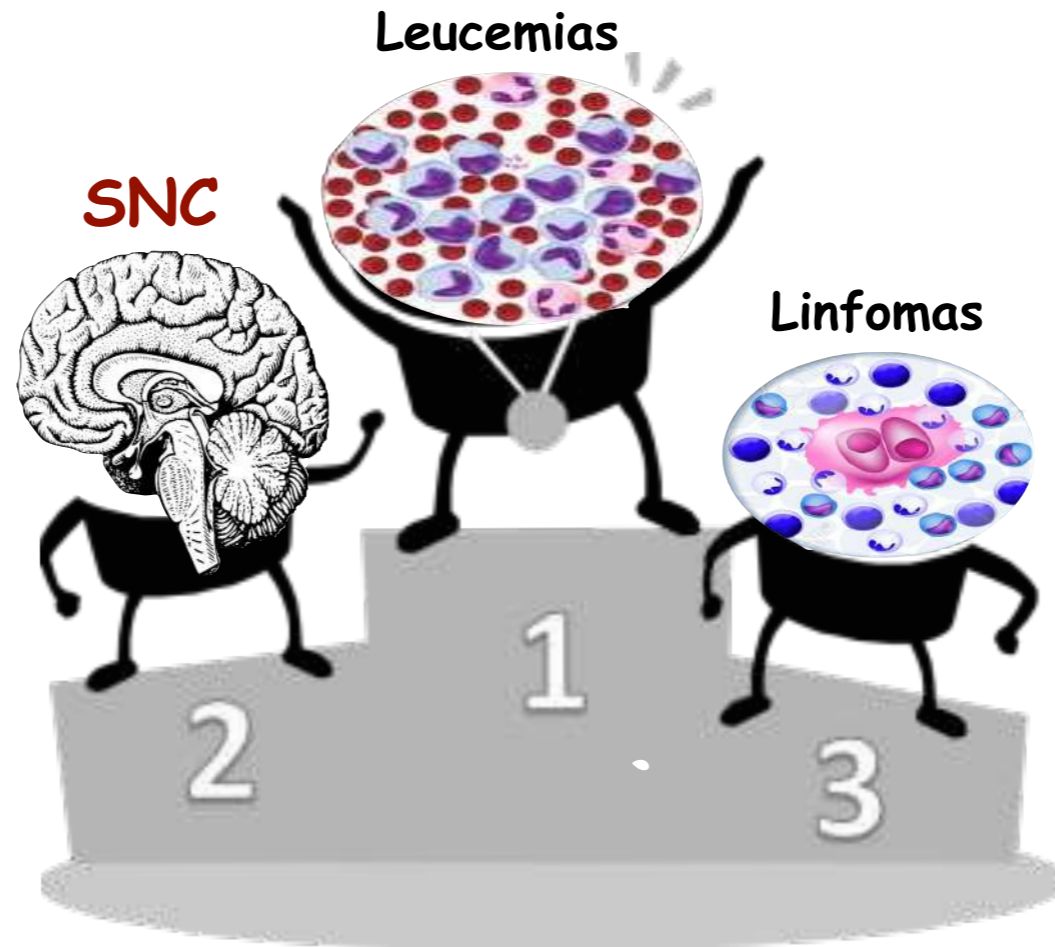
Ángela Rico Rodes



La cirugía es el factor pronóstico más importante



Introducción

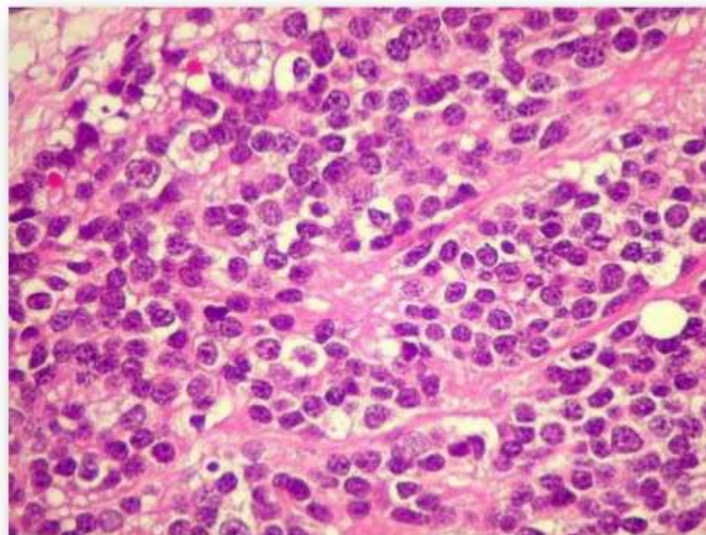


- 15-20% de los tumores infantiles en España
- La incidencia anual en niños es de 2 a 5 por cada 100.000
- Astrocitomas de bajo grado > meduloblastoma > ependimoma

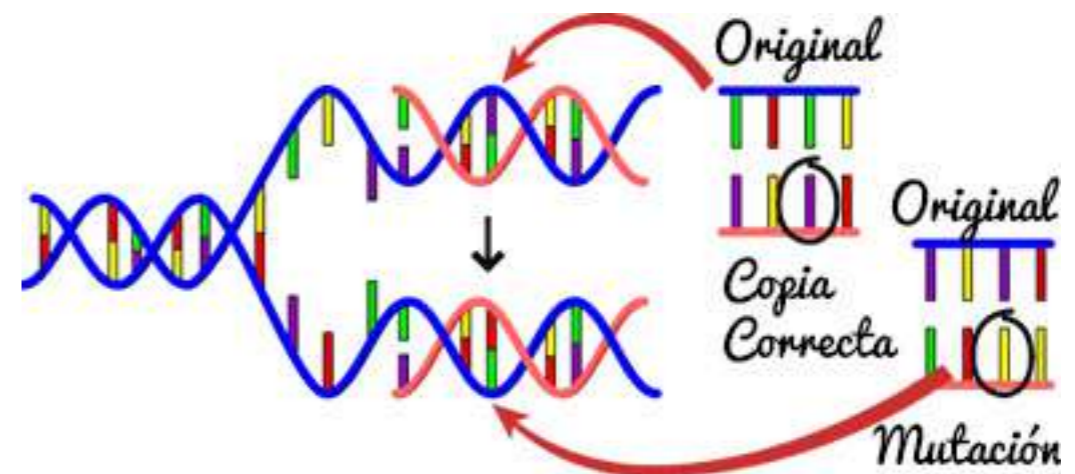
Clasificación

- **Clasificación histopatológica**

Según la estirpe celular a raíz de la cual se origina el tumor



- **Clasificación con biomarcadores (OMS 2016)**



Clasificación

- Clasificación histopatológica (OMS 2007)

ERA HISTOLOGIA

- Según la estirpe celular a raíz de la cual se origina el tumor
- Grado de diferenciación
- Potencial proliferativo

- Clasificación con biomarcadores (OMS 2016)

ERA MOLECULAR

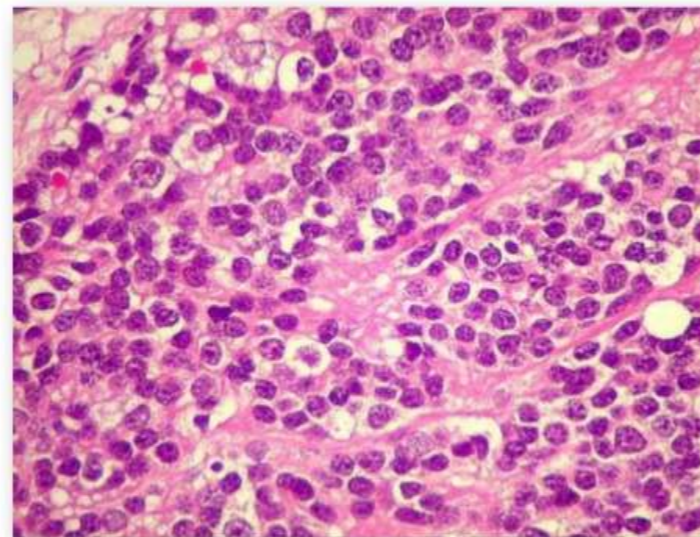
- Integración parámetros moleculares
- Dgx integrados: 1o fenotipo+ 2o genotipo
- Entidades nuevas con implicación diagnóstica, pronóstica y de tratamiento dirigido



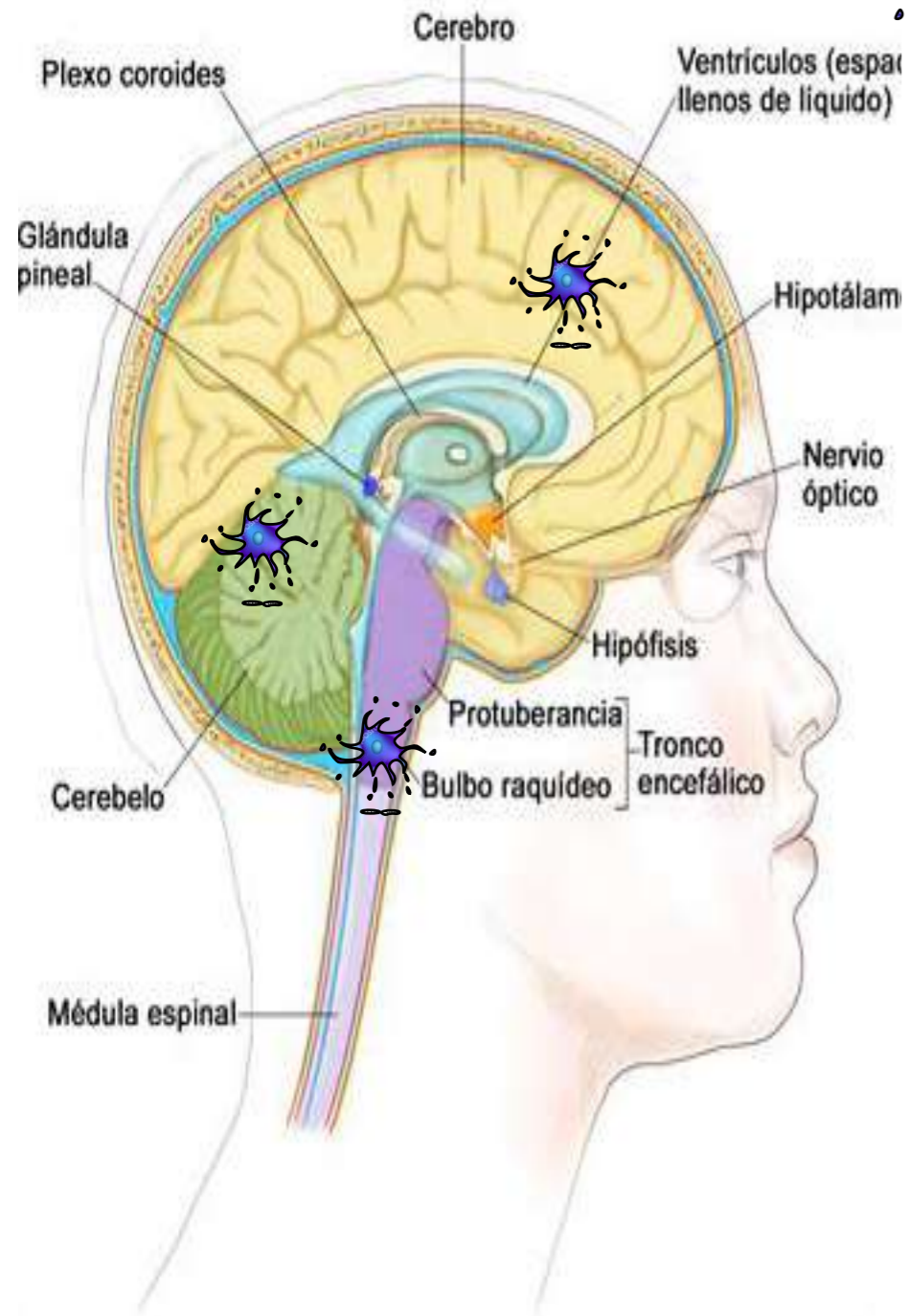
Clasificación

- **Clasificación histopatológica**

Según la estirpe celular a raíz de la cual se origina el tumor



Clasificación histopatológica



Astrocitomas de bajo grado

Astrocitomas de alto grado

Oligodendrogliomas

Ependimomas

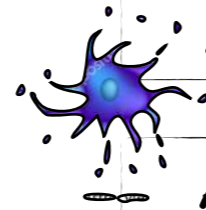
Tumores neuroepiteliales

Tumores gliales

Clasificación histopatológica

Tumores
neuroepiteliales

Tumores gliales

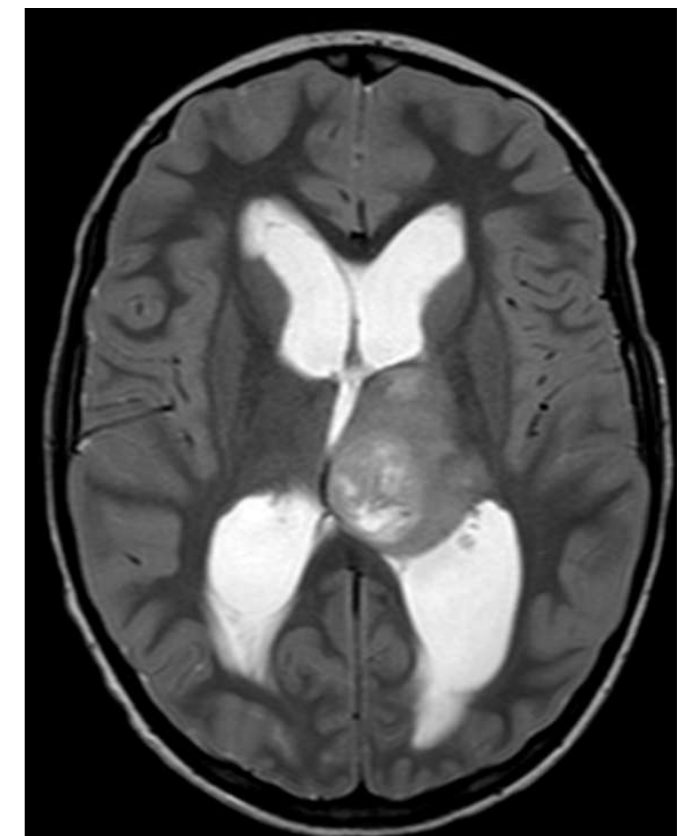
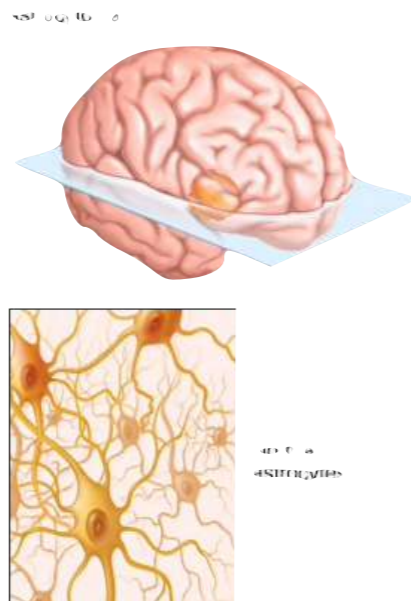
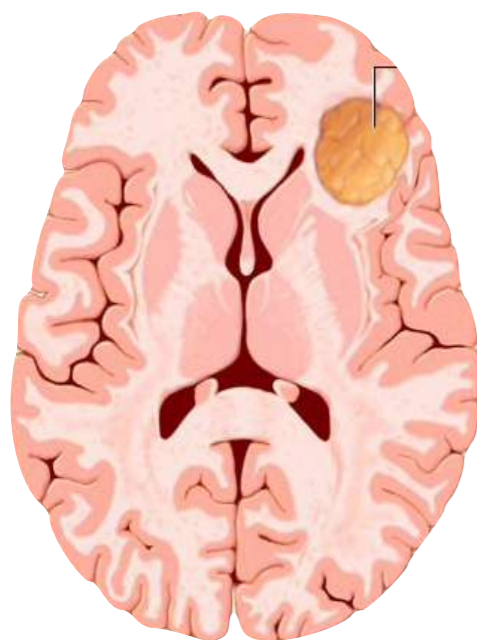


Astrocitomas de bajo grado

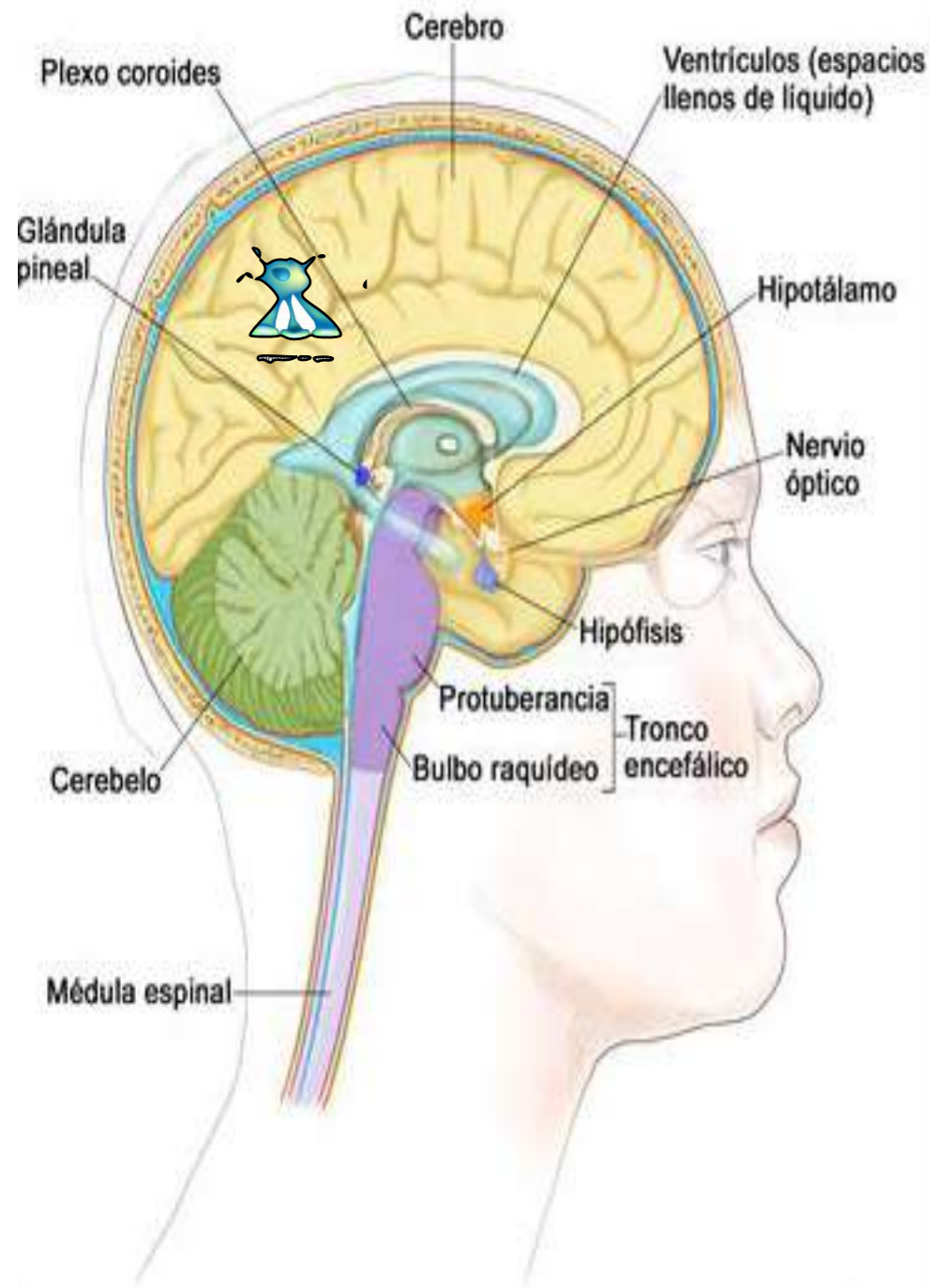
Astrocitomas de alto grado

Oligodendrogliomas

Ependimomas



Clasificación histopatológica



Astrocitomas de bajo grado

Astrocitomas de alto grado

Oligodendrogliomas

Ependimomas

Tumores neuroepiteliales

Tumores gliales

Clasificación histopatológica

Astrocitomas de bajo grado

Astrocitomas de alto grado

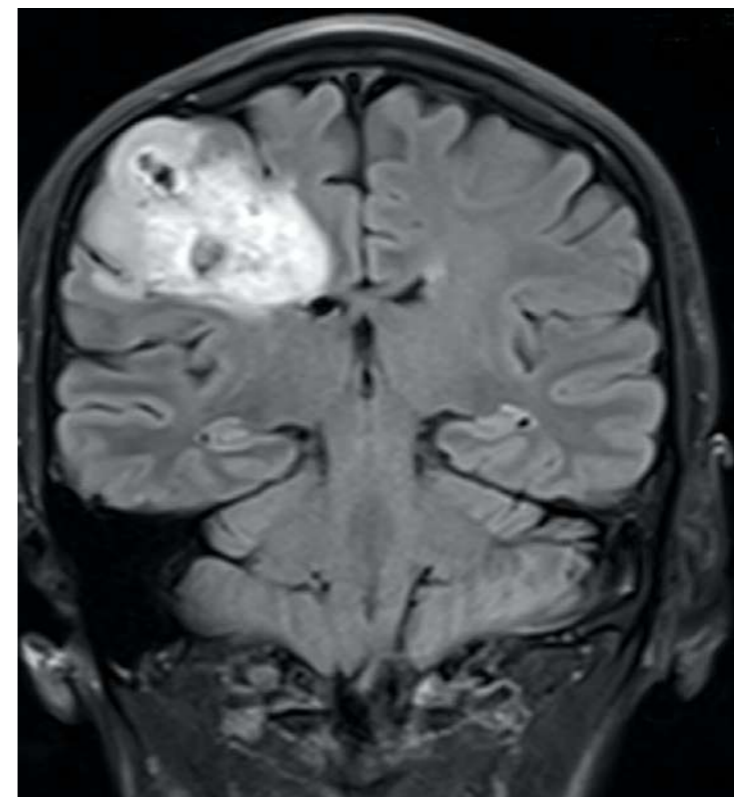
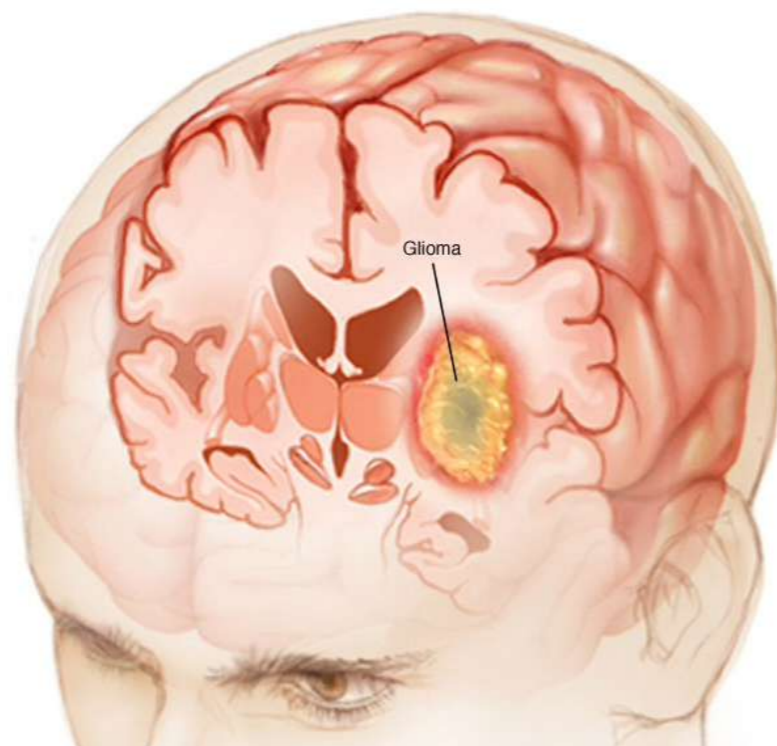


Oligodendrogliomas

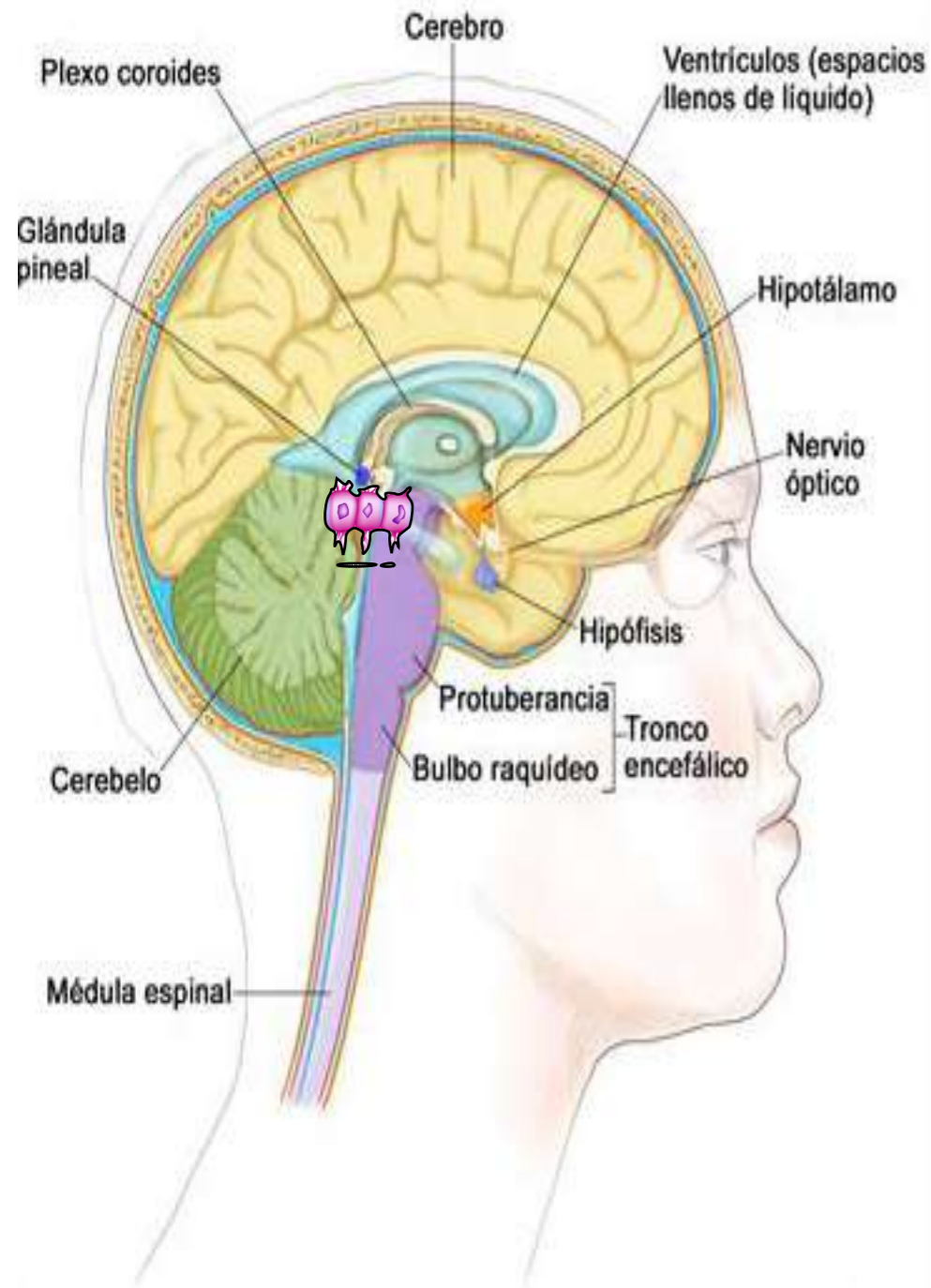
Ependimomas

**Tumores
neuroepiteliales**

Tumores gliales



Clasificación histopatológica



Astrocitomas de bajo grado

Astrocitomas de alto grado

Oligodendrogliomas



Ependimomas

Tumores neuroepiteliales

Tumores gliales

Clasificación histopatológica

Astrocitomas de bajo grado

Astrocitomas de alto grado

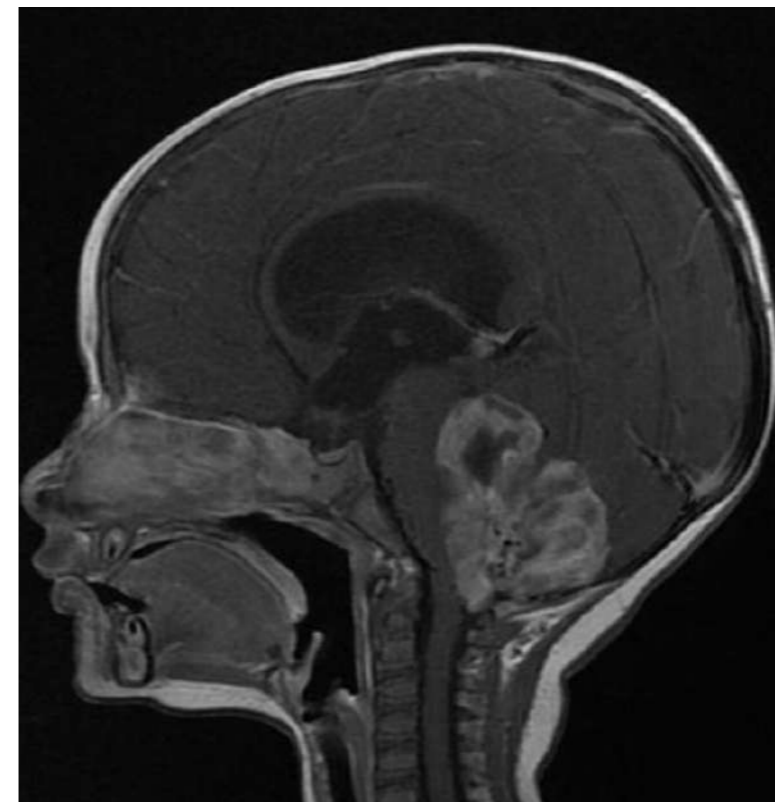
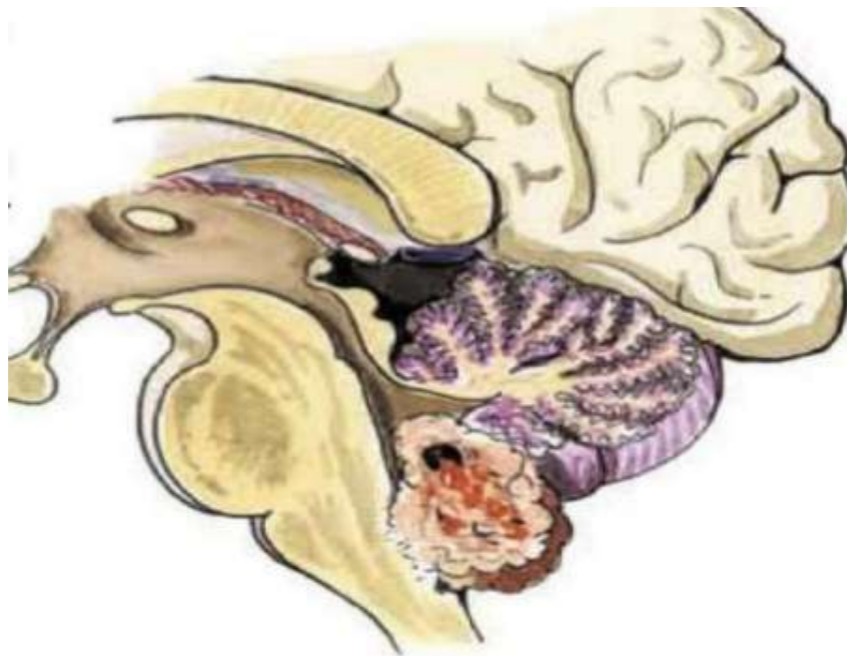
Oligodendrogliomas

**Tumores
neuroepiteliales**

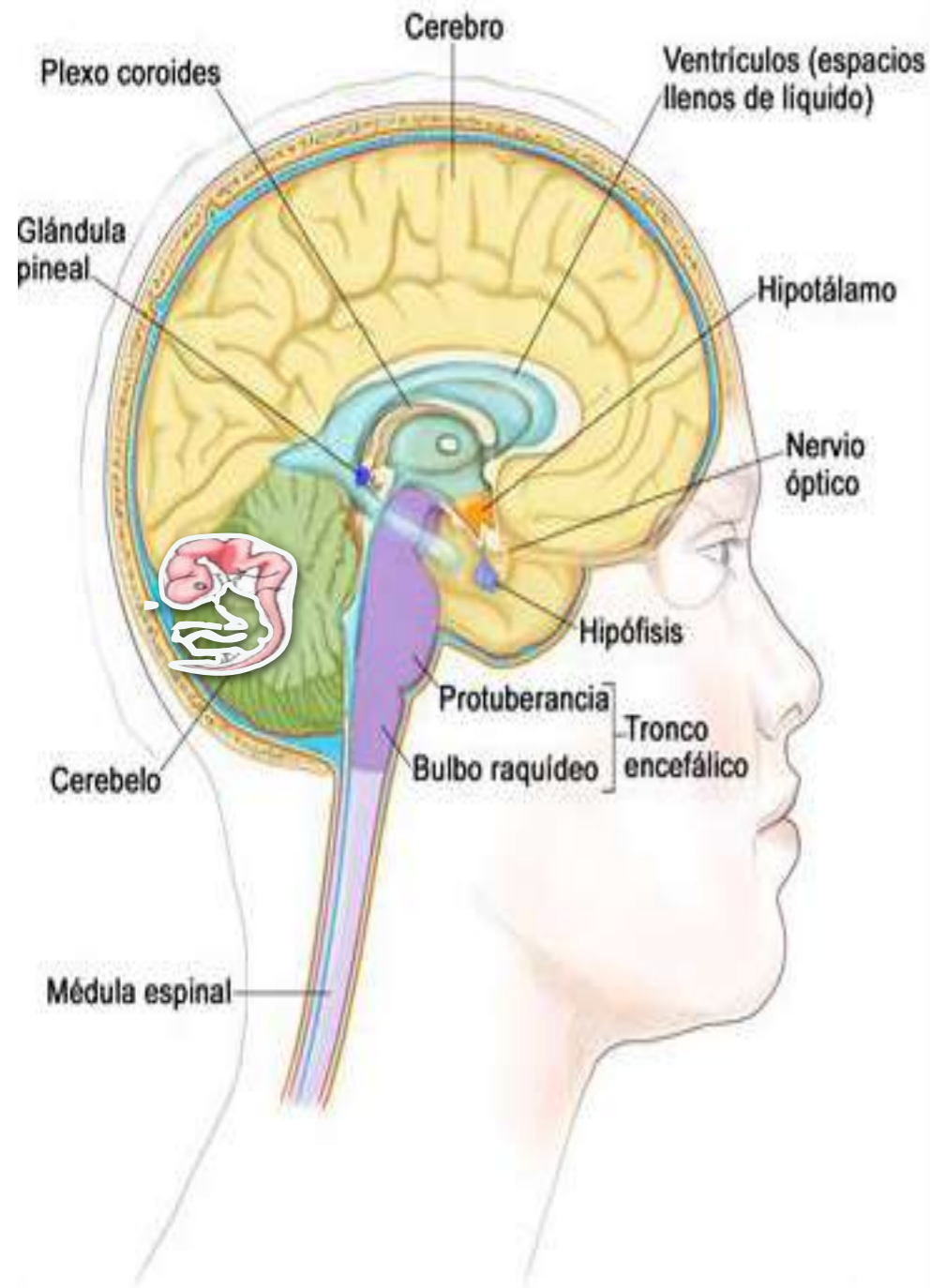
Tumores gliales



Ependimomas



Clasificación histopatológica



Astrocitomas de bajo grado

Astrocitomas de alto grado

Oligodendrogliomas

Ependimomas



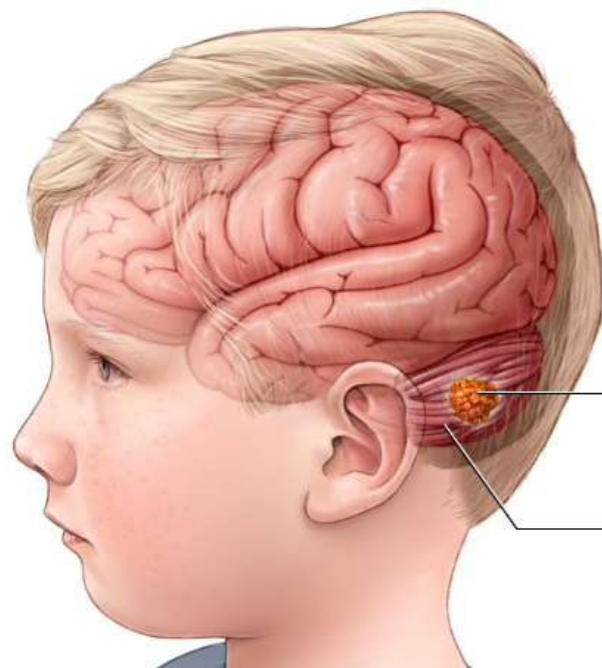
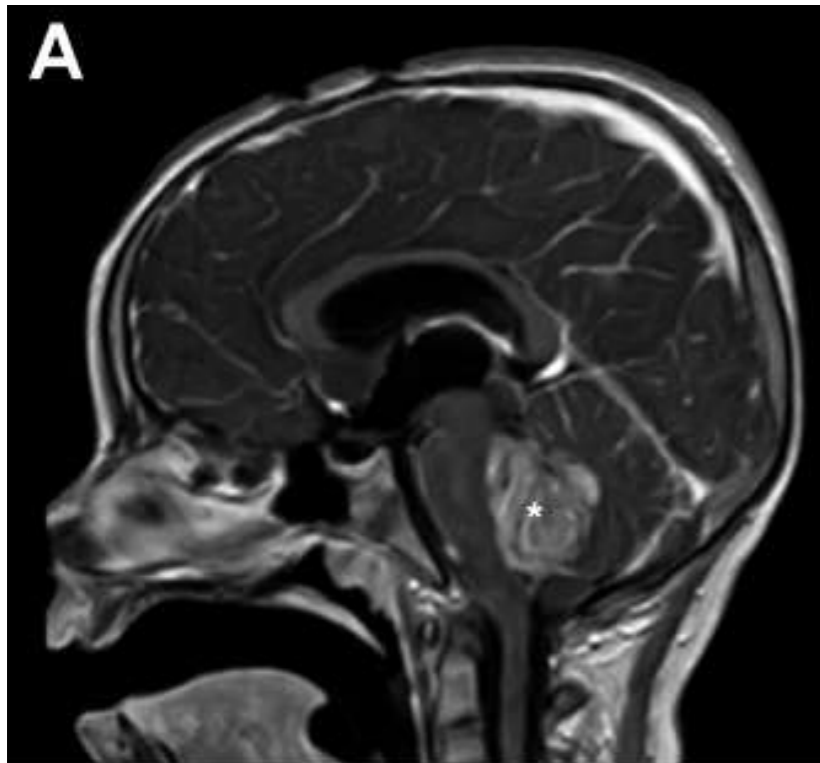
Meduloblastoma

Tumores
neuroepiteliales

Tumores gliales

Tumores
embrionarios

Clasificación histopatológica



Astrocitomas de bajo grado

Astrocitomas de alto grado

Oligodendrogliomas

Ependimomas



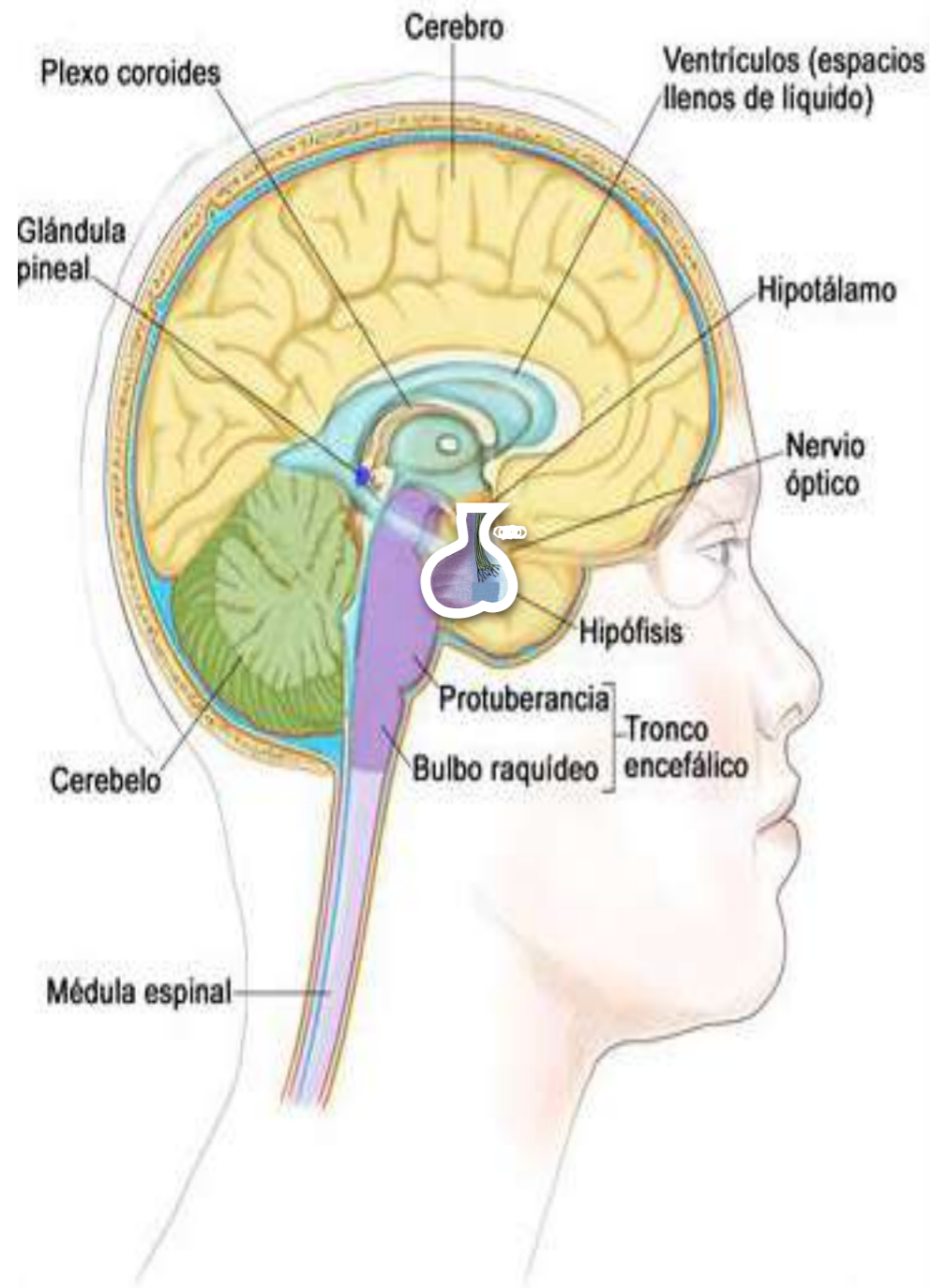
Meduloblastoma

Tumores
neuroepiteliales

Tumores gliales

Tumores
embrionarios

Clasificación histopatológica



Astrocitomas de bajo grado

Astrocitomas de alto grado

Oligodendrogliomas

Ependimomas

Meduloblastoma



Craneofaringioma

Tumores neuroepiteliales

Tumores gliales

Tumores embrionarios

Tumores no neuroepiteliales

Clasificación histopatológica



Astrocitomas de bajo grado

Astrocitomas de alto grado

Oligodendrogliomas

Ependimomas

Meduloblastoma

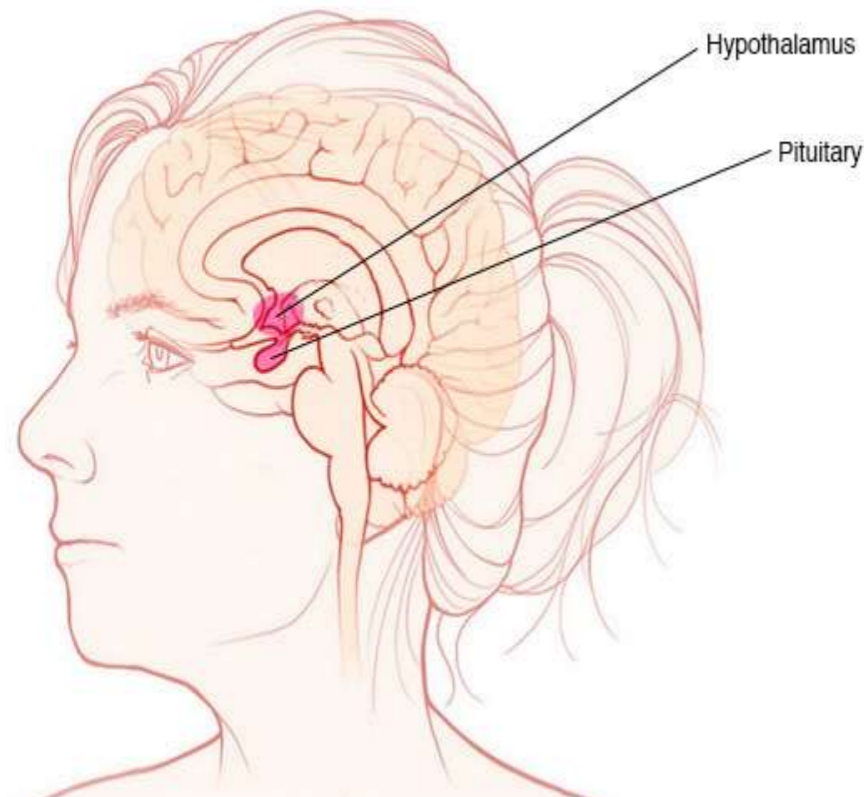
Craneofaringioma

Tumores neuroepiteliales

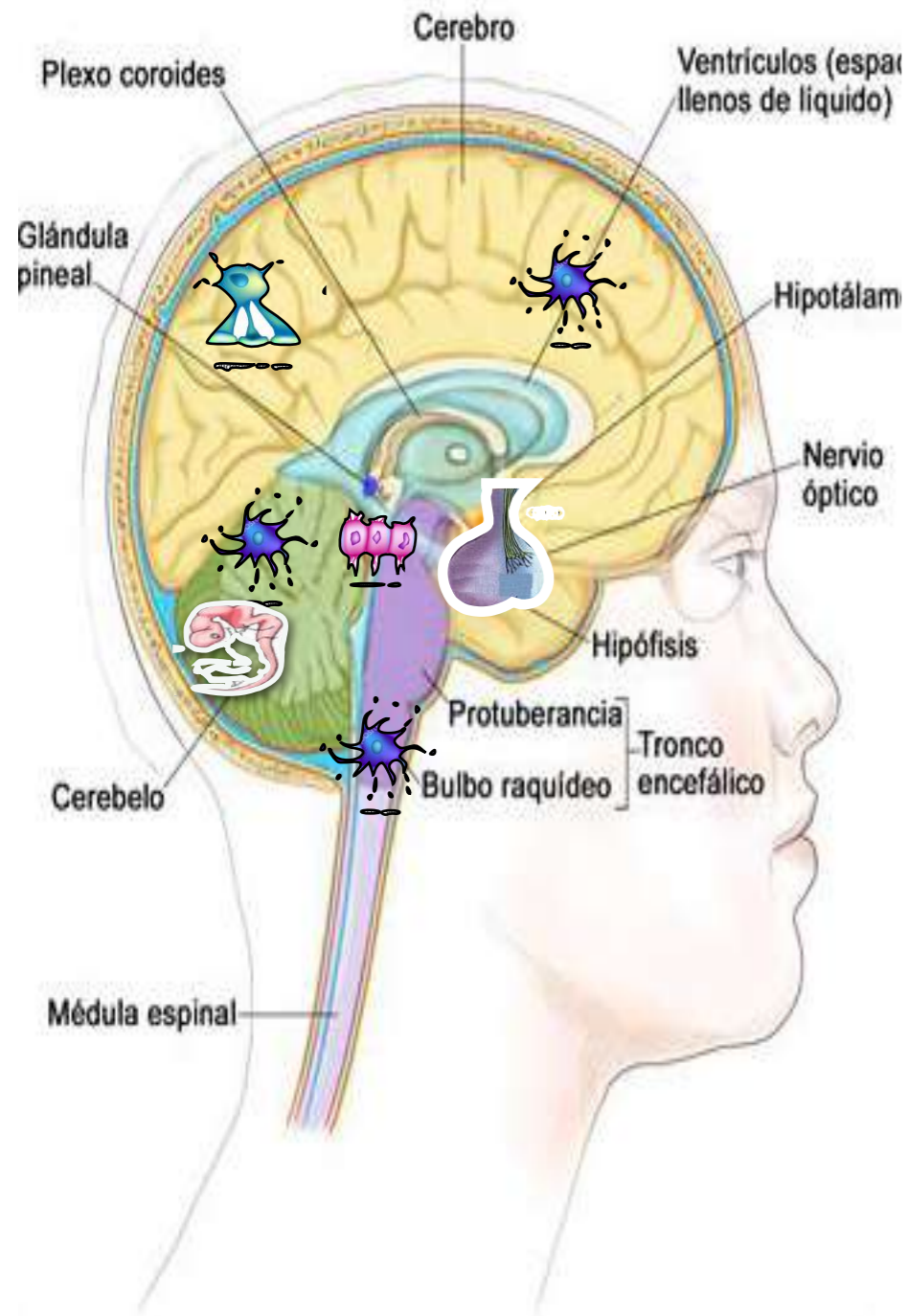
Tumores gliales

Tumores embrionarios

Tumores no neuroepiteliales



Clasificación histopatológica



Astrocitomas de bajo grado

Astrocitomas de alto grado

Oligodendrogliomas

Ependimomas

Meduloblastoma

Craneofaringioma

Tumores neuroepiteliales

Tumores gliales

Tumores embrionarios

Tumores no neuroepiteliales

Clasificación histopatológica

Tumores del
tejido
neuroepitelial

Tumores gliales

Tumores embrionarios

Tumores neuronales y
mixtos

Tumores del
SNP

Schwannoma (neurinoma),
Neurofibroma

Tumores de
la región
selar

Craneofaringioma

Tumores de células
germinales

Germinomas, no
germinomas, teratomas

Tumores de las
meninges

Tumores de plexos
coroideos

Linfomas,
histiocitosis,
metástasis...

Clasificación histopatológica

GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
Lesiones circunscritas con crecimiento expansivo	Lesiones infiltrantes	Lesiones infiltrantes	Rápida progresión tanto pre como postoperatoria
Bajo potencial proliferativo (↓ Ki-67)	Bajo potencial proliferativo (↓ Ki-67)	Alto potencial proliferativo (↑ Ki-67)	Alto potencial proliferativo (↑ Ki-67)
Curación si la resección quirúrgica es completa	Tendencia a la recurrencia tras la resección quirúrgica	Presencia de anaplasia	Presencia de anaplasia y necrosis
<ul style="list-style-type: none"> . Astrocitoma pilocítico . Glioma de vía óptica . Ependimoma mixopapilar 	<ul style="list-style-type: none"> . Ependimoma clásico . Oligodendroglioma clásico 	<ul style="list-style-type: none"> . Astrocitoma anaplásico . Glioma difuso de protuberancia . Ependimoma anaplásico . Oligodendroglioma anaplásico 	<ul style="list-style-type: none"> . Glioblastoma multiforme . Glioma difuso de protuberancia

Clasificación histopatológica

Tumores neuroepiteliales

Tumores gliales

Tumores embrionarios

Tumores no neuroepiteliales

- **Astrocitomas de bajo grado:**
 - ◆Astrocitoma pilocítico (grado I de la OMS)
 - ◆Ganglioglioma o astrocitoma desmoplásico infantil (grado I de la OMS)
 - ◆Astrocitoma subependimario de células gigantes - SEGA (grado I de la OMS)
- **Astrocitomas de alto grado:**
 - ◆Glioma difuso intrínseco de protuberancia - DIPG (grados III y IV de la OMS)
 - ◆Astrocitoma anaplástico (grado III de la OMS)
 - ◆Glioblastoma multiforme (grado IV de la OMS)
- Ependimomas
- Oligodendrogliomas

- **Meduloblastoma (grado IV de la OMS)**
- Tumor atípico teratoride/rabdoide (grado IV de la OMS)
- Tumores embrionarios no especificados de otra manera (incluye al antes llamado tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial - PNET)

- **Craneofaringioma (grado I de la OMS)**
- Tumor de células germinales (teratoma, germinoma, no germinoma, mixto)

Nueva clasificación OMS 2016- Biomarcadores

Acta Neuropathol (2016) 131:803–820

DOI 10.1007/s00401-016-1545-1



REVIEW

The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary

David N. Louis¹ · Arie Perry² · Guido Reifenberger^{3,4} · Andreas von Deimling^{4,5} ·
Dominique Figarella-Branger⁶ · Webster K. Cavenee⁷ · Hiroko Ohgaki⁸ ·
Otmar D. Wiestler⁹ · Paul Kleihues¹⁰ · David W. Ellison¹¹

Nueva clasificación OMS 2016- Biomarcadores

Glioma de bajo grado (grado I y II)

○ Alteraciones activadoras del **gen BRAF**:

- ◆ Mut puntual BRAFV600E → gliomas de bajo grado en cualquier localización: *hemisféricos; 32% en línea media
- ◆ Gen de fusión KIAA1549-BRAF → gliomas de bajo grado infratentoriales y de la línea media

Glioma maligno (grado III y IV)

○ Mutaciones de la **Histona 3.3**:

- ◆ H3K27M → Gliomas difusos de línea media
- ◆ H3G34V/R → Gliomas hemisféricos malignos del adolescente

Meduloblastoma

○ **Grupo WNT**: menos agresivos y supervivencia casi del 100%

○ **Grupo Sonic Hedgehog (SHH)**: en niños < 3 años y adolescentes. Pronóstico variable

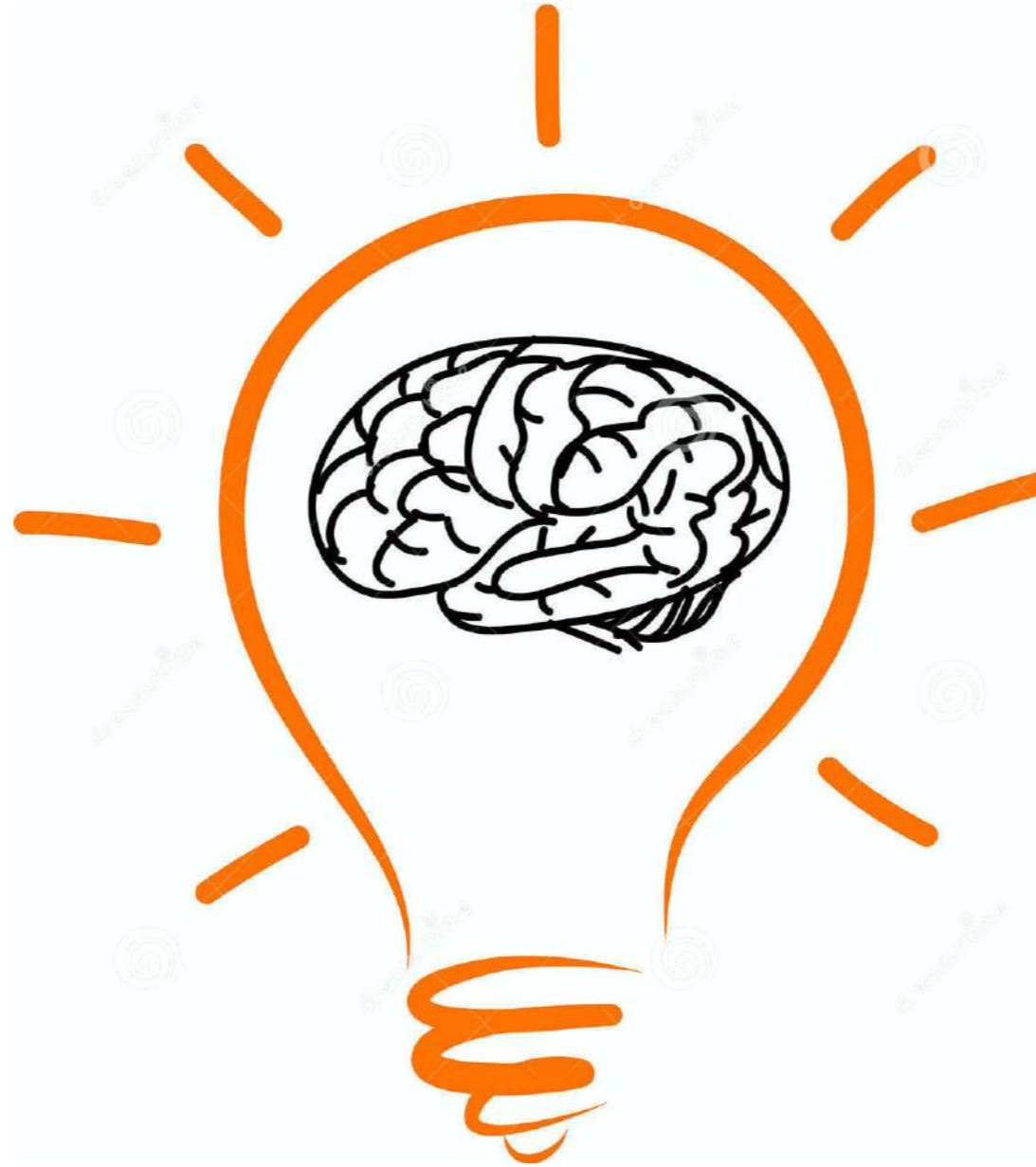
○ **Grupo 3**: suelen asociar amplificación de C-MYC e isocromosoma 17q. Muy agresivos y de mal pronóstico

○ **Grupo 4**: la mayoría tienen isocromosoma 17q y suelen ser subtipo clásico. Pronóstico intermedio

Ependimoma

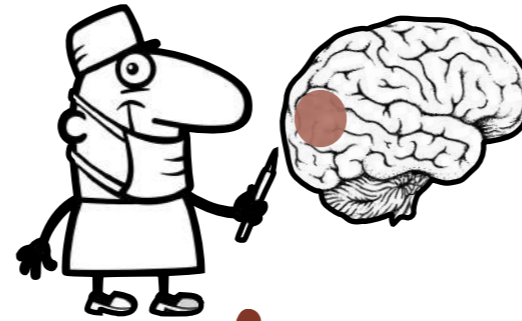
○ **Ependimoma con gen de fusión RELA**: 70% de los ependimomas supratentoriales. Mal pronóstico

Tratamiento



Tratamiento

NeuroCirugía



Terapia
dirigida



Radioterapia/
protonterapia local



Quimioterapia

Terapia dirigida. Medicina personalizada

¿ Que es?

- Se usa para obtener información específica del tumor estudiando:
 - ➔ **Proteínas**
 - ➔ **Perfiles genéticos:** Mutaciones puntuales, reordenamientos, amplificaciones
 - ➔ **Perfiles epigenéticos:** perfiles de metilación

Terapia dirigida. Medicina personalizada

¿ Para que?

- El fin de dar información:
 - ➔ **Diagnóstica:** Identificación de tipos y subtipos de tumores
 - ➔ **Pronóstica:** Evolución/ Historia natural del tumor independientemente del tratamiento
 - ➔ **Terapéutica:** Probabilidad de respuesta a tratamiento específico. “Diana molecular”

Terapia dirigida. Medicina personalizada

¿Realmente nos ayuda?

- Cuando se examinan estos tumores bajo un microscopio, **incluso si tienen el mismo aspecto, pueden tener impulsores genéticos distintos**
- **Tratamientos personalizados, dirigidos a estas alteraciones moleculares o genómicas que provocan el desarrollo del tumor**
- **Tienen una mayor especificidad y por tanto una mayor eficacia y menor toxicidad comparados con los tratamientos convencionales**

Terapia dirigida. Medicina personalizada

¿Sirve para todos?

- **No todos los tumores expresan alteraciones potencialmente tratables**
- **La medicina de precisión permite que estos paciente puedan beneficiarse de la inclusión en ensayos clínicos que evalúan la eficacia de terapias dirigidas contra dichas alteraciones**
- **Incluso las personas con las mismas mutaciones genéticas en sus tumores podrían no responder de forma similar al mismo tratamiento**

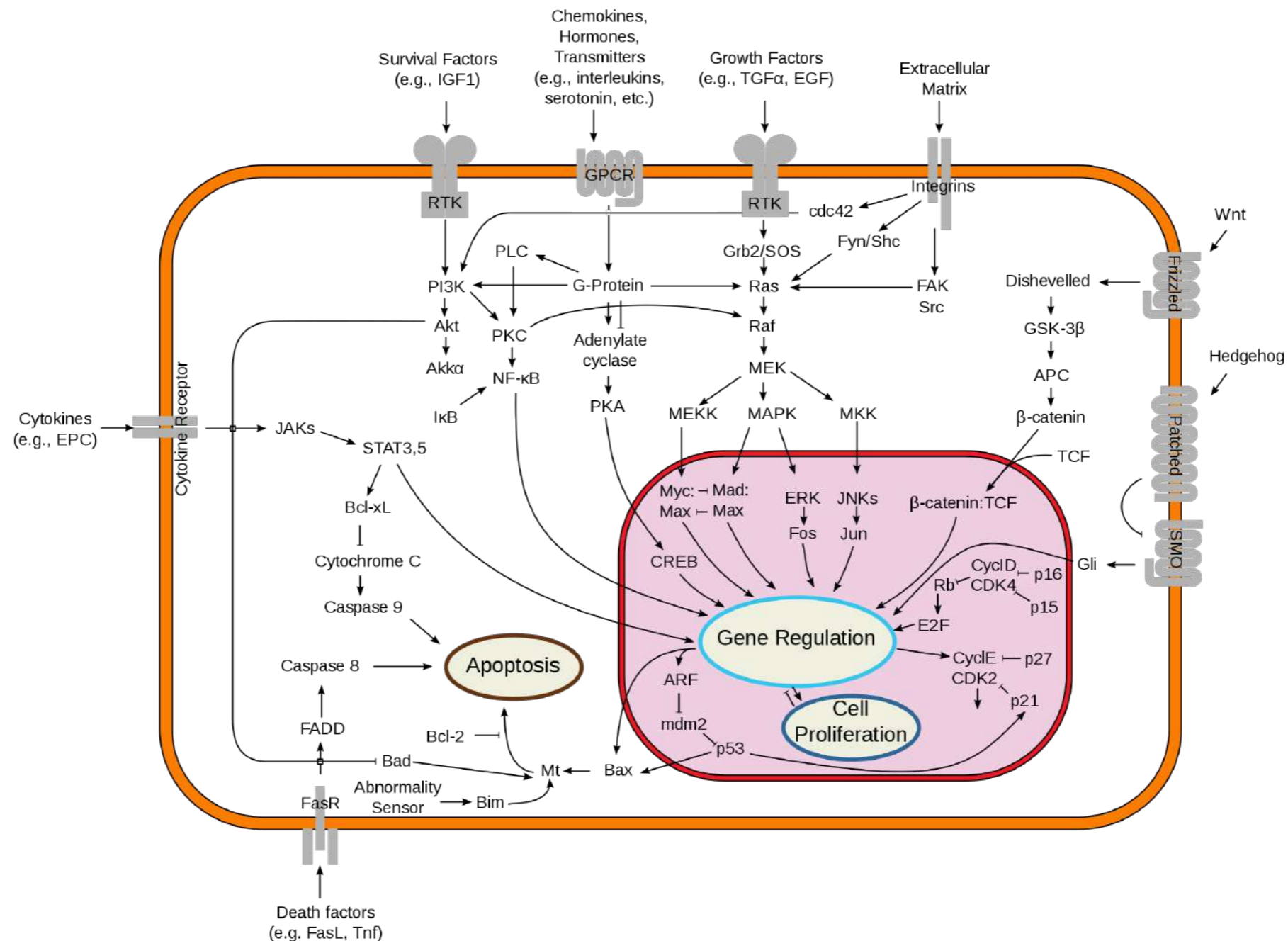
Terapia dirigida. Medicina personalizada

¿Como se solicita?

- Actualmente, tales pruebas genéticas para el cáncer **no se realizan de forma rutinaria**
- **No están incluidas en el proceso sanitario** y es raro que se realicen fuera de hospitales de investigación
- En **Alicante** se envían las muestras a la Fe con un informe del paciente, una muestra de sangre periférica, consentimiento de los padres para medicina personalizada y una hoja rellena por el personal médico de actividad externalizada

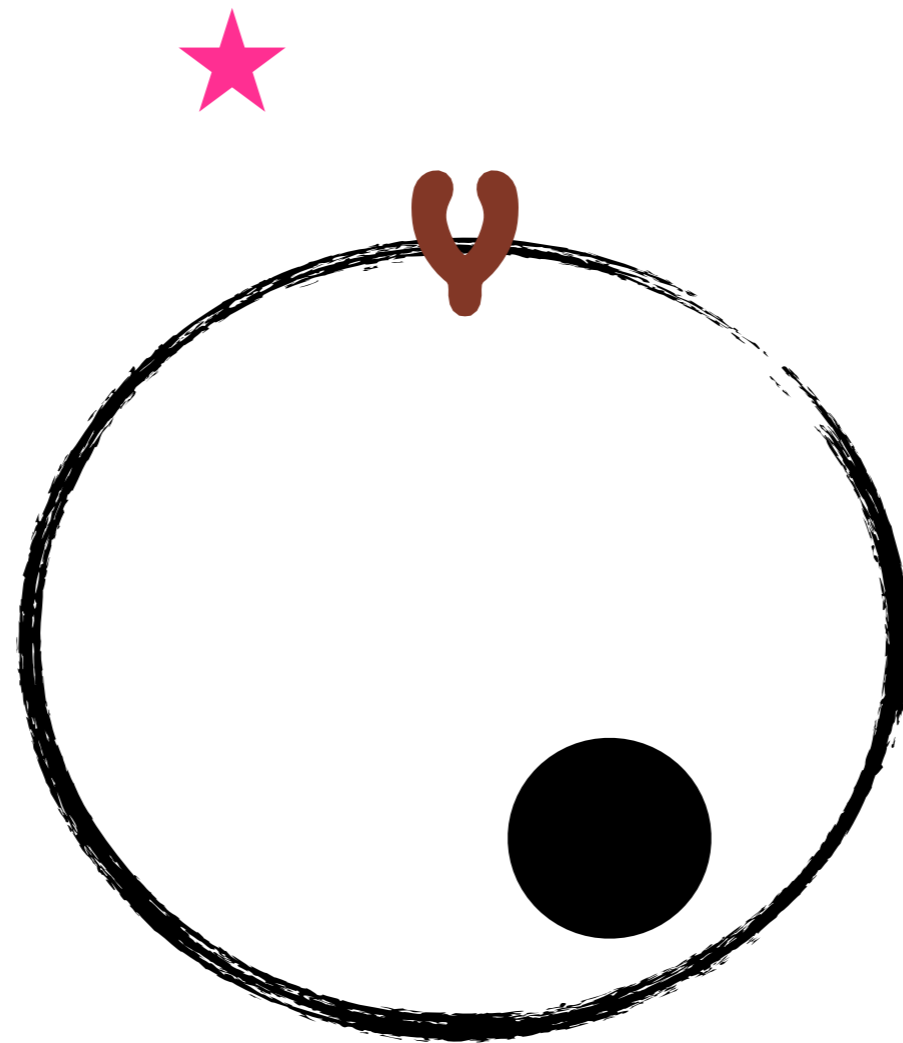
Terapia dirigida. Medicina personalizada

¿Como funciona? Vías de señalización



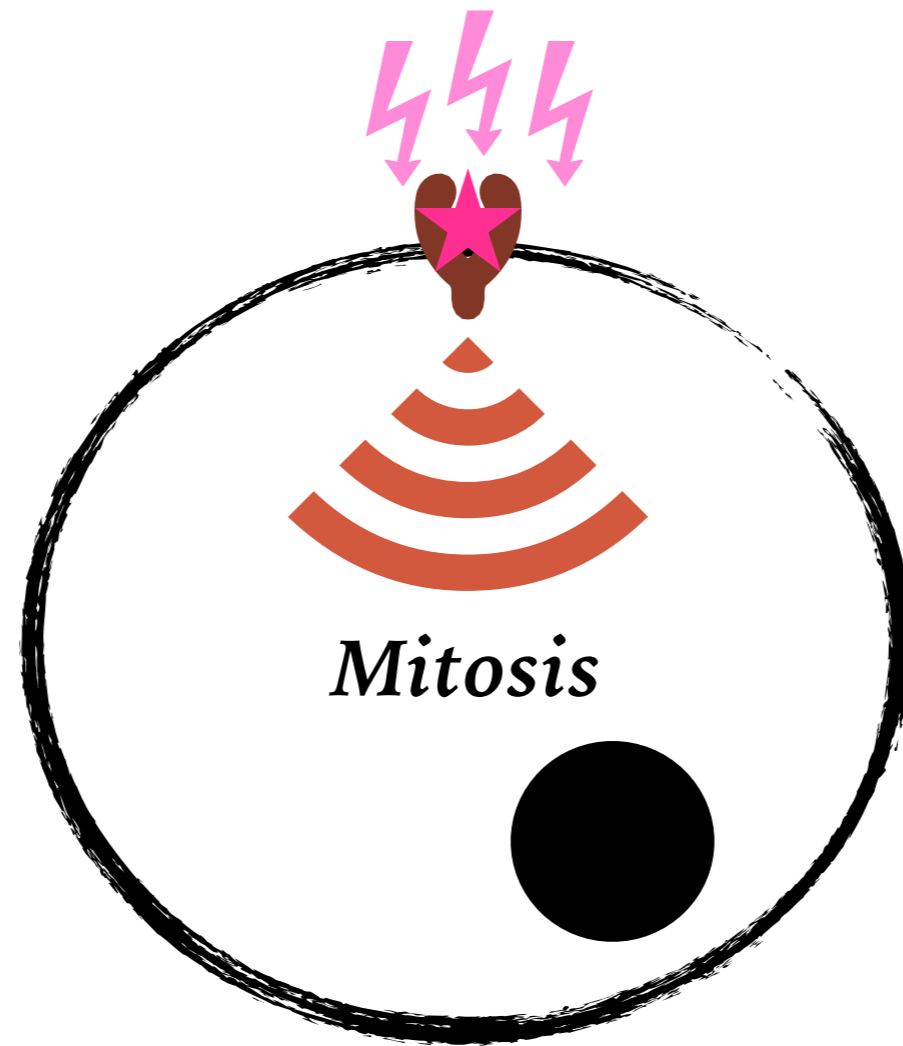
Terapia dirigida. Medicina personalizada

¿Como funciona? Vías de señalización



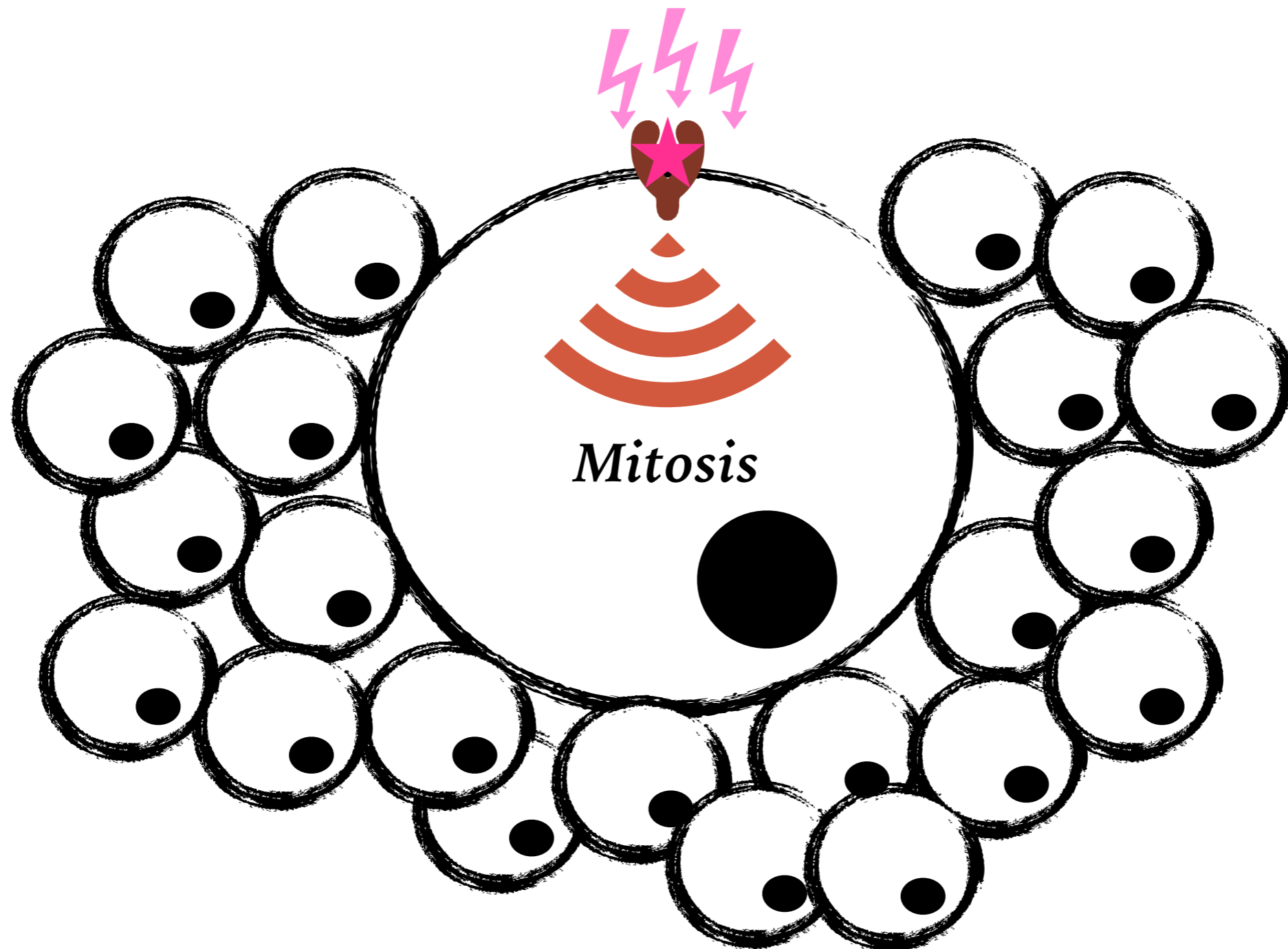
Terapia dirigida. Medicina personalizada

¿Como funciona? Vías de señalización



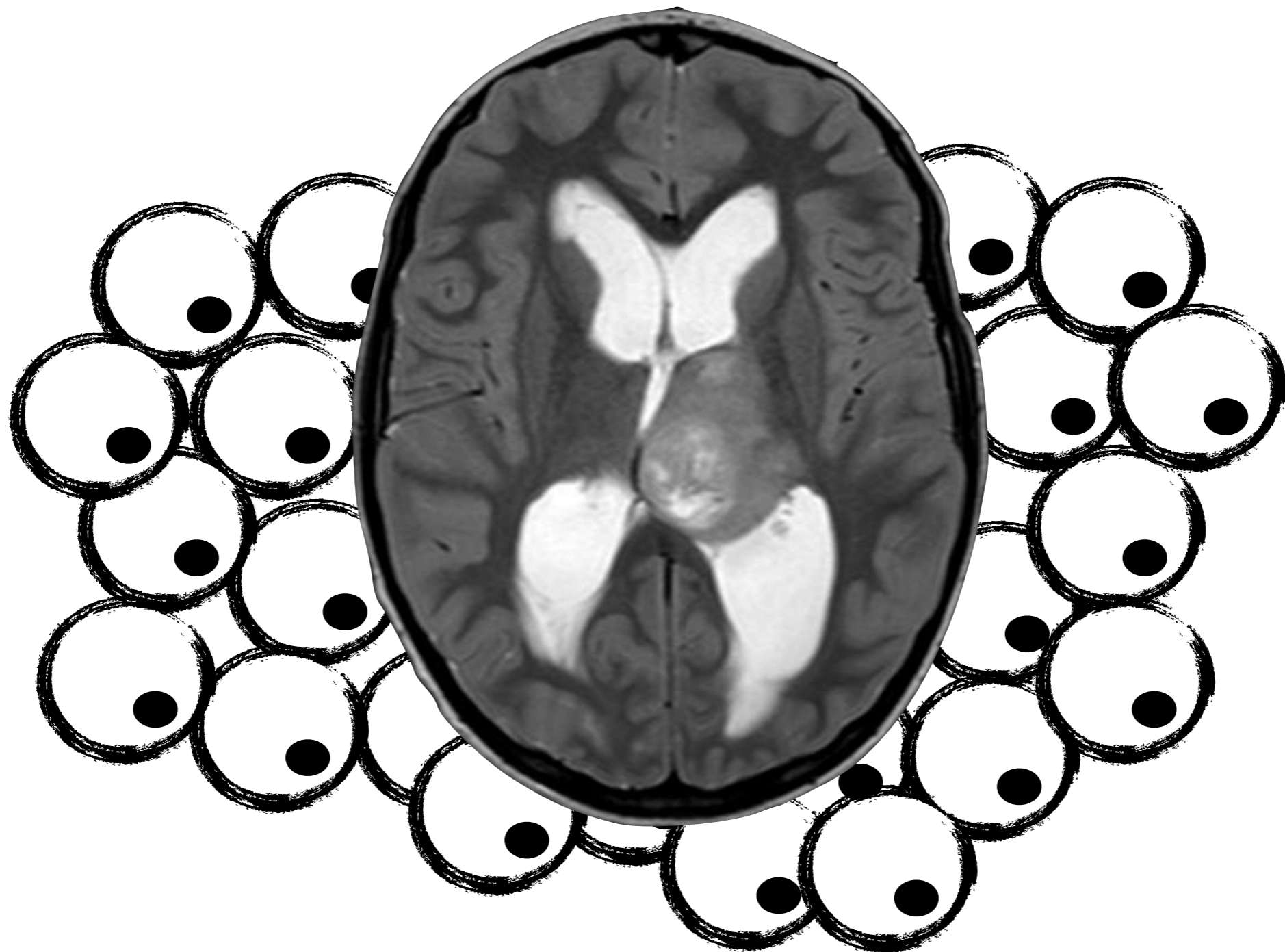
Terapia dirigida. Medicina personalizada

¿Como funciona? Vías de señalización



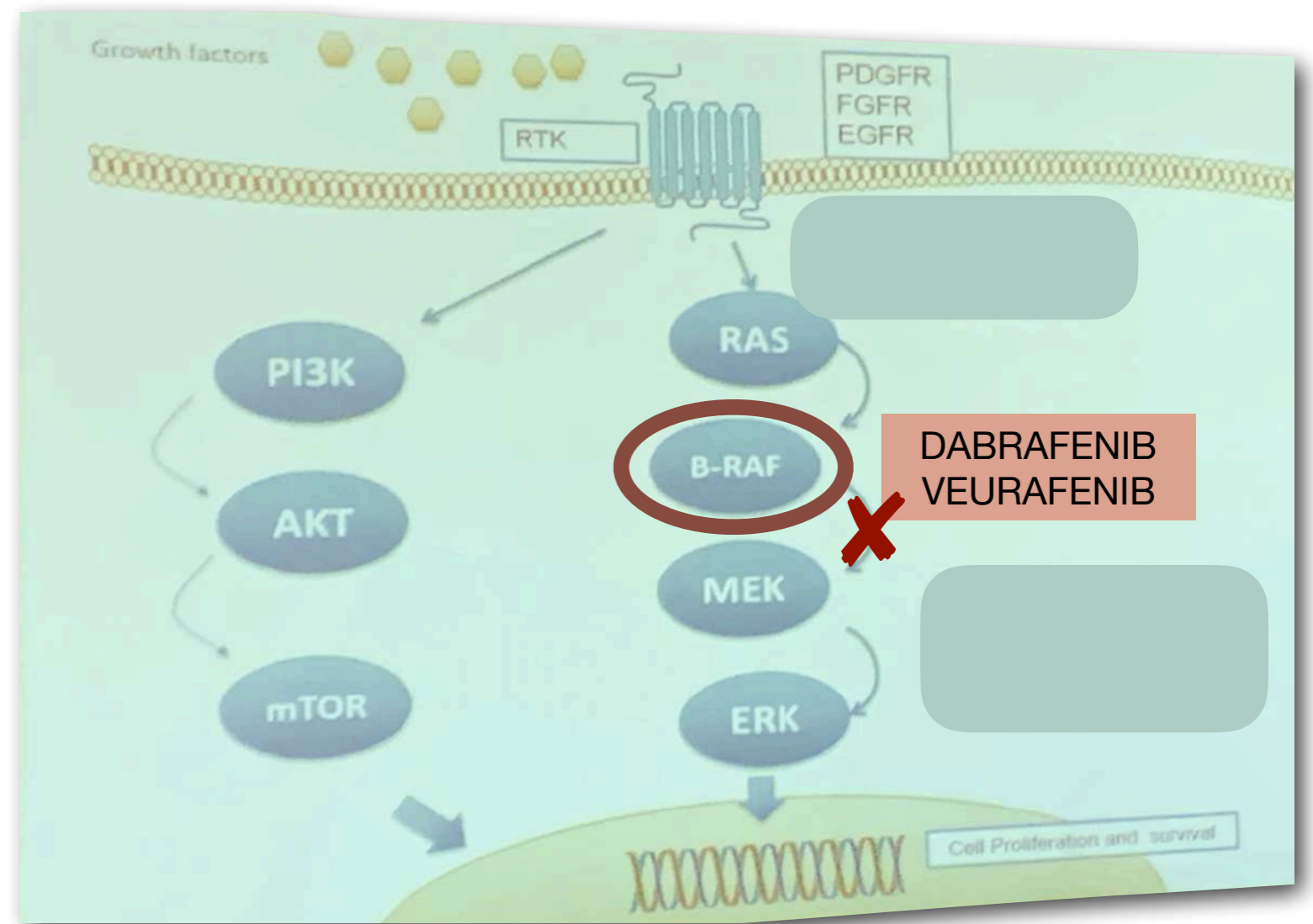
Terapia dirigida. Medicina personalizada

¿Como funciona? Vías de señalización



Terapia dirigida. Medicina personalizada

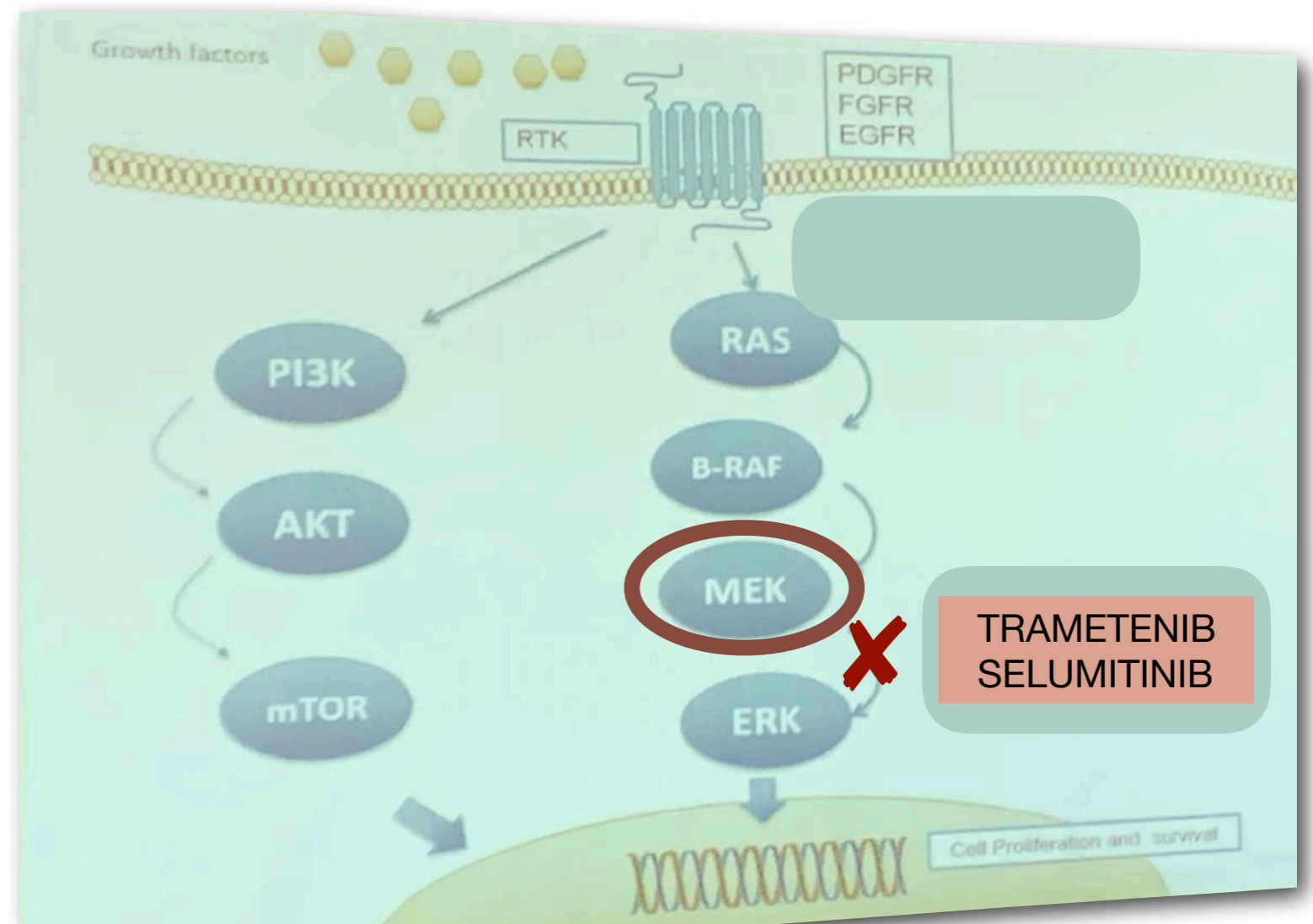
- **Mutación B-RAF**
- **Inhibidores B-RAF:**
Dabrafenib y veurafenib



Terapia dirigida. Medicina personalizada

Vía tirosín-kinasa

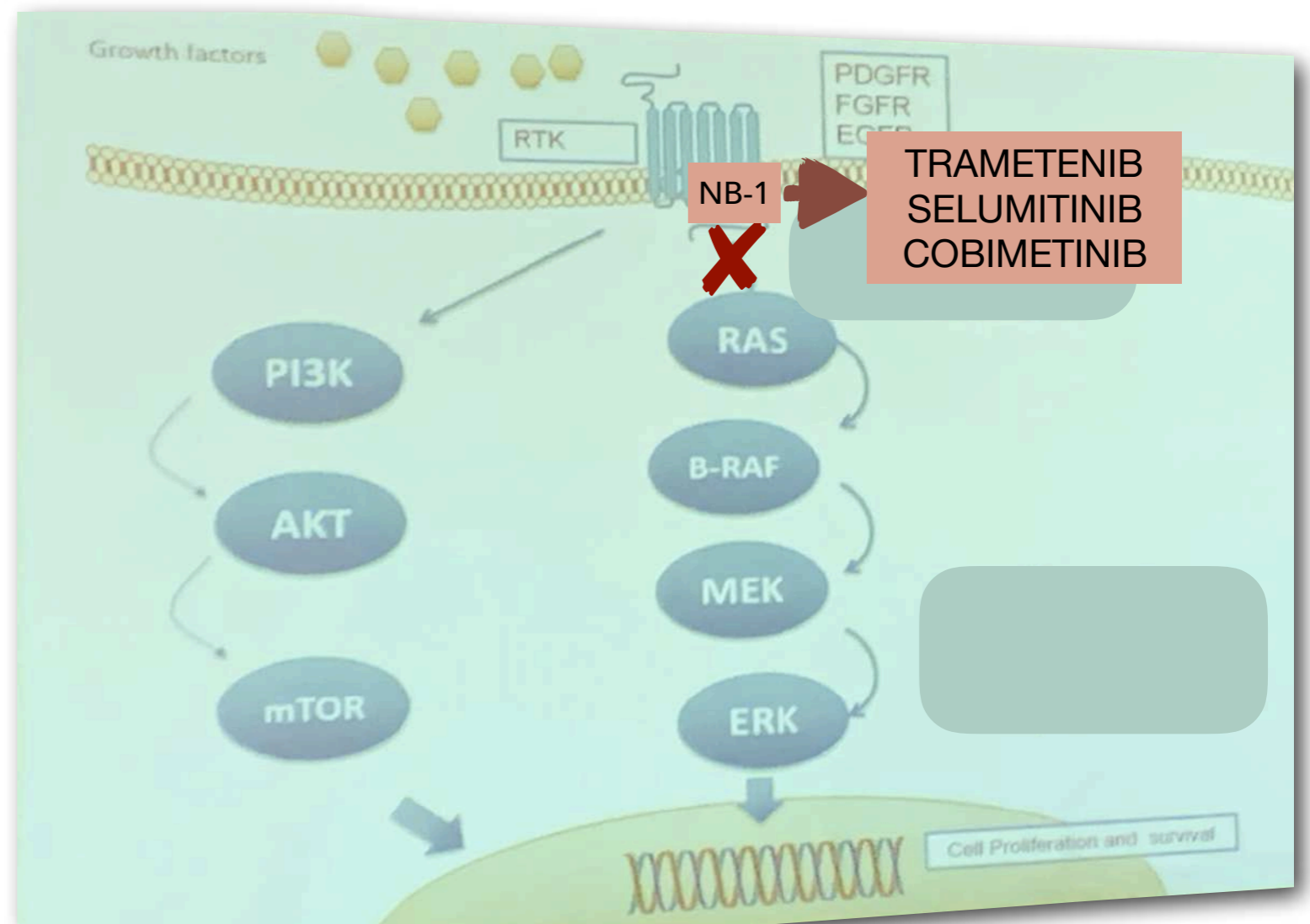
- **B-RAF KIAA1549** (no hay vía directa..hay que ir más abajo para hacer un stop)
- **Inhibidores de MEK** (trametenib, selumitinib)



Terapia dirigida. Medicina personalizada

Vía tirosín-kinasa

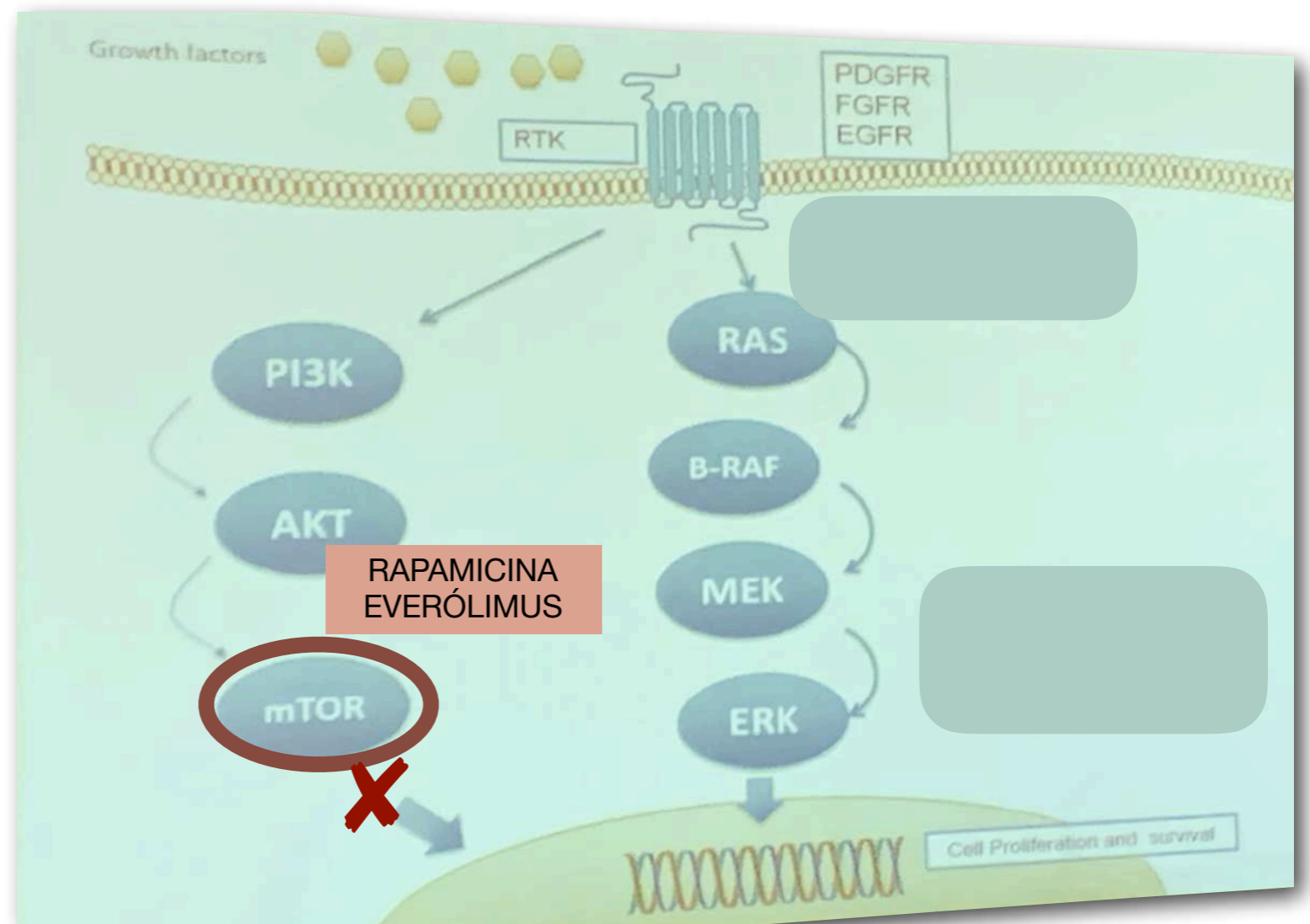
- **Neurofibromatosis:** No buscar alteraciones en B-RAF porque no las tienen, tienen activada la vía de por sí
- Los inhibidores de la vía MEK van muy bien



Terapia dirigida. Medicina personalizada

Vía tirosín-kinasa

- **SEGA:** astrocitoma subependimario de células gigantes
- **Inhibidores vía mTOR:** (rapamicina, everólimus)



Conclusiones

- La medicina personalizada nos aporta información diagnóstica y pronóstica
- Nuevas dianas terapéuticas
- No se sabe cuanto tiempo usar estos fármacos ni los efectos futuros
- Usar hasta que den efectos secundarios graves o dejen de funcionar
- Inhibidores de la vía MEK:
 - Deprime los marófagos por lo que tienen más riesgo de infecciones
 - Edema de retina
- Hay que meterlos en ensayos para seguir estudiando



NUEVAS TERAPIAS EN TUMORES DEL SNC. MEDICINA PERSONALIZADA

Ángela Rico Rodes

