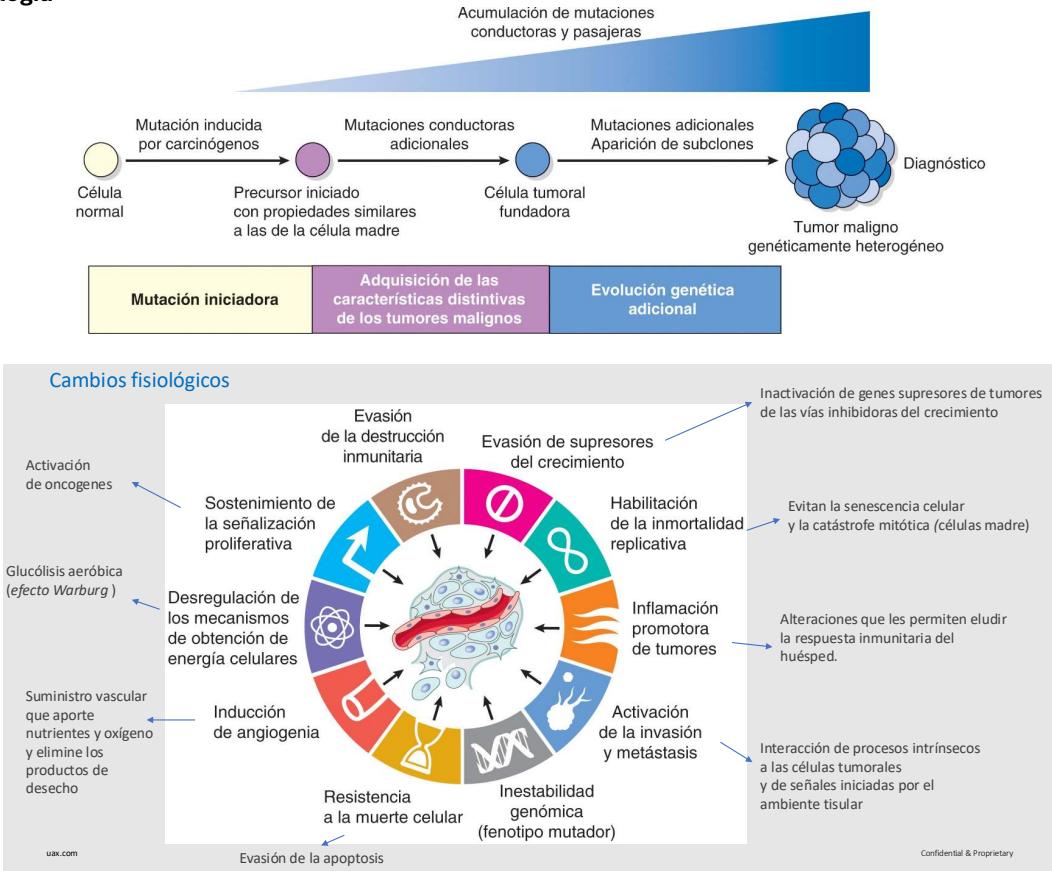


## TEMA 3.1 Tumores del SN

### Neurooncología



### Peculiaridades:

- Sintomatología derivada de la hipertensión intracranal (HIC)
- Altísima variabilidad
- Sensibilidad del tejido nervioso → Efectos indeseables de los tratamientos (Efectos Adversos)
- Barrera Hemato Encefálica (BHE) o Blood Brain Barrier (BBB) limita la eficacia de la quimioterapia
- Gran desafío: gliomas malignos

### Etiopatogenia: predisposición genética + factores ambientales

- Radiaciones ionizantes: mayor incidencia de gliomas y meningiomas
- Radiaciones electromagnéticas no parecen aumentar la incidencia (precauciones en niños)
- Inmunodepresión/virus Epstein-Barr: linfomas cerebrales

### Clasificación (OMS 2021) 5th edition- WHO CNS5

#### Gliomas, glioneuronal tumors and neuronal tumors

##### Adult-type diffuse gliomas

- **Astrocytoma, IDH-mutant**
- **Oligodendrogioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted**

##### Pediatric-type diffuse low-grade gliomas

- Diffuse astrocytoma, MYB- or MYBL1-altered
- Angiocentric glioma
- Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young

##### Pediatric-type diffuse high-grade gliomas

- Diffuse midline glioma, H3 K27-altered
- Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant
- Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype
- Infant-type hemispheric glioma

### Circumscribed astrocytic gliomas

- Pilocytic astrocytoma
- High-grade astrocytoma with piloid features

### Glioneuronal and neuronal tumors

- Ganglioglioma
- Desmoplastic infantile ganglioglioma / desmoplastic infantile astrocytoma
- Dysembryoplastic neuroepithelial tumor
- Diffuse glioneuronal tumor with oligodendrogioma-like features and nuclear clusters
- Papillary glioneuronal tumor
- Rosette-forming glioneuronal tumor
- Myxoid glioneuronal tumor
- Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor
- Gangliocytoma
- Multinodular and vacuolating neuronal tumor
- Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)
- Central neurocytoma
- Extraventricular neurocytoma

### Ependymal tumors

- Supratentorial ependymoma
- Supratentorial ependymoma, ZFTA fusion-positive
- Supratentorial ependymoma, YAP1 fusion-positive
- Posterior fossa ependymoma
- Posterior fossa ependymoma, group PFA
- Posterior fossa ependymoma, group PFB
- Spinal ependymoma
- Spinal ependymoma, MYCN-amplified
- Myxopapillary ependymoma
- Subependymoma

### **Choroid plexus tumors**

- Choroid plexus papilloma
- Atypical choroid plexus papilloma
- Choroid plexus carcinoma

### **Embryonal tumors**

#### Medulloblastoma

- **Medulloblastomas, molecularly defined**
  - o Medulloblastoma, WNT-activated
  - o Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype
  - o Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant
  - o Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH

#### Other CNS embryonal tumors

- Atypical teratoid/rhabdoid tumor
- Cribriform neuroepithelial tumor
- Embryonal tumor with multilayered rosettes
- CNS neuroblastoma, FOXR2-activated
- CNS tumor with BCOR internal tandem duplication

### **Pineal tumors**

- Pineocytoma
- Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation
- Pineoblastoma
- Papillary tumor of the pineal region
- Desmoplastic myxoid tumor of the pineal region, SMARCB1-mutant

## **Cranial and Paraspinal Nerve tumors**

- Schwannoma
- Neurofibroma
- Perineurioma
- Hybrid nerve sheath tumor
- Malignant melanotic nerve sheath tumor
- Malignant peripheral nerve sheath tumor

## **Meningiomas**

- Meningioma

## **Mesenchymal, non-meningothelial tumors**

### Soft Tissue Tumors

#### Fibroblastic and myofibroblastic tumors

- Solitary Fibrous tumors

#### Vascular Tumors

- **Hemangiomas & Vascular formations**
- **Hemangioblastomas**

#### Skeletal Muscle tumors

- **Rhabdomyosarcomas**

#### Uncertain Differentiation

- **Ewing Sarcoma (& more)**

#### Chondro-osseus tumors

- Chondrogenic tumors
  - o **Chondrosarcoma**
  - o Mesenchymal Chondrosarcoma

#### Notochordal tumors

- Chordoma

## **Melanocytic tumors**

## **Hematolymphoid tumors**

### Lymphomas

- **CNS Lymphomas**
- Miscellaneous Rare Lymphomas

## **Histiocytic tumors**

## **Germ Cell tumors**

- **Teratomas**
- Embryonal carcinoma
- Germinoma
- Choriocarcinoma

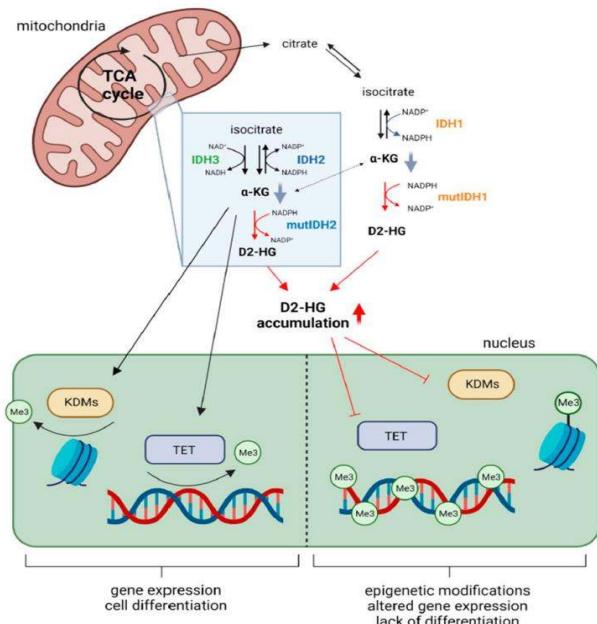
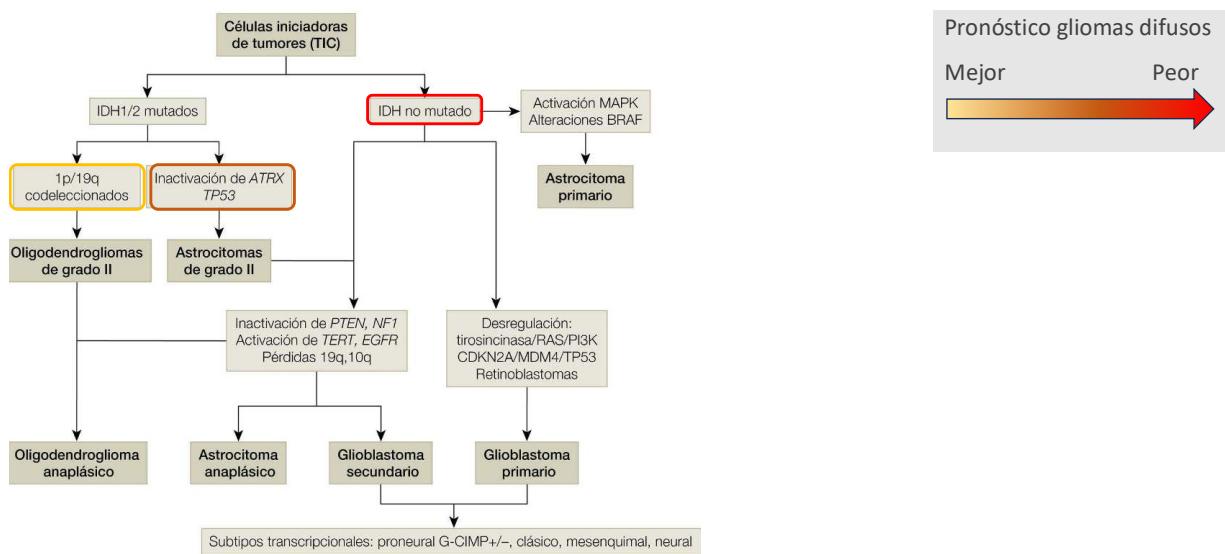
## **Tumors of the Sellar Region**

- **Pituitary Adenoma**
- Pituitary Blastoma

## **Metastasis to the CNS**

- Metastasis to the brain & spinal chord parenquyma
- Metastasis to the meninges

## Anomalías genéticas



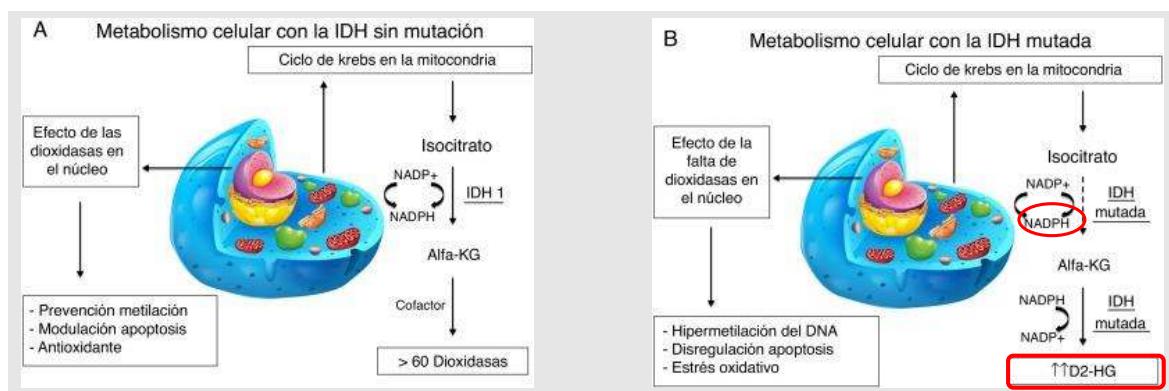
### Mutant or wild-type IDH and their downstream effects.

IDH1 (cytoplasmic), IDH2 and 3 (mitochondrial) enzymes convert isocitrate to  $\alpha$ -ketoglutarate ( $\alpha$ -KG).

Under normal circumstances (black arrows),  $\alpha$ -KG acts directly on  $\alpha$ -KG-dependent dioxygenase enzymes, such as Tet methylcytosine dioxygenases (TETs) and histone lysine demethylases (KDMs), within the nucleus to control the epigenetic landscape and regulate gene expression.

Mutation of IDH1 or 2 leads to neomorphic activity, which converts  $\alpha$ -KG to D2-hydroxyglutarate (D2-HG). D2-HG accumulates within the cell and competes with  $\alpha$ -KG to inhibit TETs and KDMs. This causes an accumulation of methyl groups on DNA and histones, which leads to changes in gene expression and causes the affected cells to de-differentiate. Mutant IDH also leads to reduced levels of  $\alpha$ -KG, which may also contribute to inhibit the  $\alpha$ -KG-dependent dioxygenases

## Mutación de la isocitrato deshidrogenasa (mIDH): papel en oncometabolismo



### 2-HG (oncometabolito)

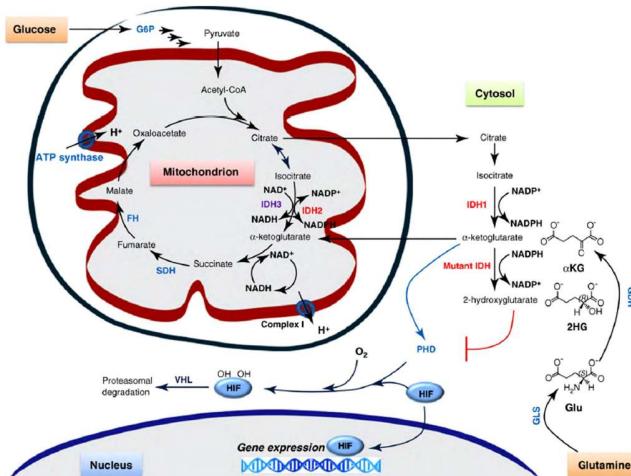
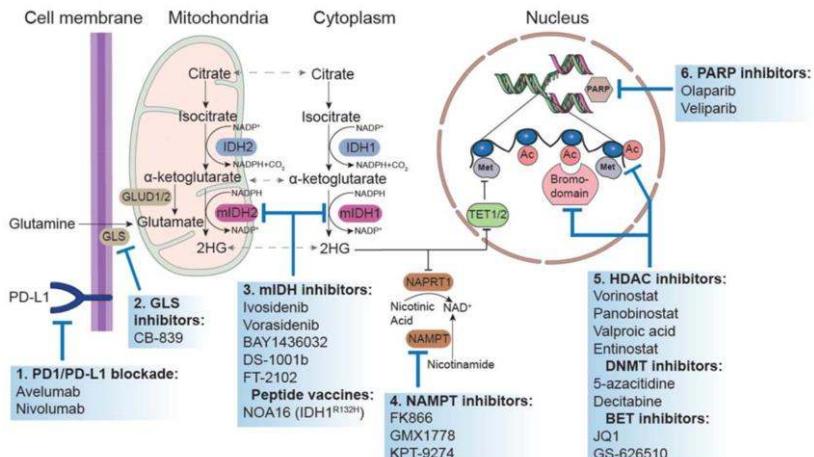
- Impairs Cell Differentiation → tumorogenesis
- Inhibidor de enzimas (fam. TET)
- TET2 (metilación del ADN)

### NADPH:

- ácidos grasos y colesterol
- metabolismo oxidativo (enz. citocromo P450)

## Mutación de IDH

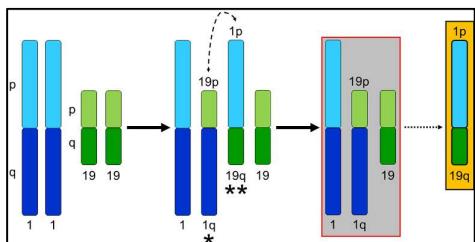
Estrategia: inhibir la mIDH



Gene	Mutation	Amino acid change	Frequency (%)
IDH1	c. 395G > A	R132H	83.5–88.9
	c. 394C > T	R132C	3.9–4.1
	c. 394C > A	R132S	1.5–2.4
	c. 394C > G	R132G	0.6–1.3
	c. 395G > T	R132L	0.3–4.1
	c. 515G > A	R172K	2.4–2.7
IDH2	c. 515G > T	R172M	0.8–1.8
	c. 514A > T	R172W	0.0–0.7
	c. 514A > G	R172G	0.0–1.2
	c. 514A > C	R172Q	0.0–0.1

- Inmunohistoquímica
- Secuenciación

## Codelección 1p/19q - Oligodendrogiomas



50 - 90% de los casos asociado a la codelección 1p/19q

Detección diagnóstica: FISH o LOH (microsatellite DNA repeats)

Mejor supervivencia y respuesta a quimioterapia y radioterapia

## Estrategias de tratamiento actuales

Cirugía:

- Biopsia estereotáctica (Imaging, Tumor Markers, Physical, IHC, Gene Testing, CSF)
- Resección quirúrgica completa (gliomas no infiltrativos, adenoma hipofisario, meningioma)
- Medida de tumor residual antes de las 48h
- Endoscopic surgery

Tumour Treating Fields- pulsos eléctricos de baja intensidad

RT [IMRT, Stereotactic Surgery; Fractionated RT], Chemotherapy (CT), Targeted Therapy, Proton Beam RT, Immunotherapy:  
Not all approved

Radioterapia: edema cerebral → necrosis de la sustancia blanca causada por la radiación.

- Convencional fraccionada (protocolos de hiperfraccionamiento)
- Brachiterapia: implantando la fuente de radiación cerca o dentro del tejido objetivo (iridio 192 o yodo 125)
- Sensibilización de las células tumorales a la radiación ionizante
  - o Farmacológicos (nitroimidazoles y la citotoxina hipóxica tirapazamina)
  - o Oxígeno hiperbárico (aporte de O<sub>2</sub> a células hipoxicas)
- Radiocirugía y radioterapia estereotáctica (LINAC) – Cyberknife

Quimioterapia:

- Quimioterapia citotóxica estándar
- Estrategias de administración
  - o Intratecal (inyección en CSF)
  - o Intracarotidea de soluciones hipertónicas (manitol 25% / glicerol 15%) (inyección en arteria carótida-cuello)
  - o Polímeros biodegradables impregnados

Interferir en rutas que regulan el crecimiento celular:

- Factores de crecimiento
- Receptores de factores de crecimiento
- Transductores de señales intracelulares
- Factores de transcripción nuclear
- Proteínas de control del ciclo celular

#### CUADRO 74.1 Terapias dirigidas para las neoplasias intracraneales

##### Inhibición de la señalización de receptores aberrantes

###### *Inhibidores del EGFR*

Erlotinib.  
Afatinib.  
ABT-414.

###### *Inhibidores del PDGFR*

Imatinib.  
Tandutinib.

###### *Inhibidores del c-MET/HGF*

AMG102.

###### *Inhibidores del receptor de glutamato*

Talampanel.

##### *Inhibidores de moléculas pequeñas dirigidos a más de una ruta promotora del crecimiento*

Lapatinib.  
Nintedanib.  
Vandetanib.  
Pazopanib.

##### *Inhibidores de moléculas pequeñas de las rutas de transducción de señales intracelulares*

###### *Inhibición de la ruta de la fosfoinositido 3-cinasa/proteína cinasa B (PI3K/Akt)*

Sirolimús.  
Temsirolimús.  
Everolimús.

###### *Inhibición de la proteína cinasa C*

Enzastaurina.

###### *Inhibición de la tirosina cinasa de Bruton*

Ibrutinib.

###### *Inhibición de la ruta de señalización Ras*

Inhibidores de la farnesiltransferasa.

##### *Inhibición de la ruta raf/MEK/ERK*

Sorafenib.  
Vemurafenib.  
Dabrafenib.  
Trametinib.  
Selumetinib.

##### *Cinasas de la familia SRC y SRC cinasas*

Dasatinib.

##### *Inhibidores del proteosoma*

Bortezomib.

##### *Inhibidores de la histona desacetilasa*

Ácido hidroxámico suberoilaniida (vorinostat).  
Panobinostat.

##### *Inhibidores de los mecanismos de reparación del ADN*

Veliparib, olaparib (inhibición de PARP).

##### *Inhibidores de la angiogenia o de la invasión celular*

###### *Fármacos dirigidos a la migración de las células endoteliales o a la expresión de integrinas*

Talidomida.  
Pomalidomida.  
Cilengitida.

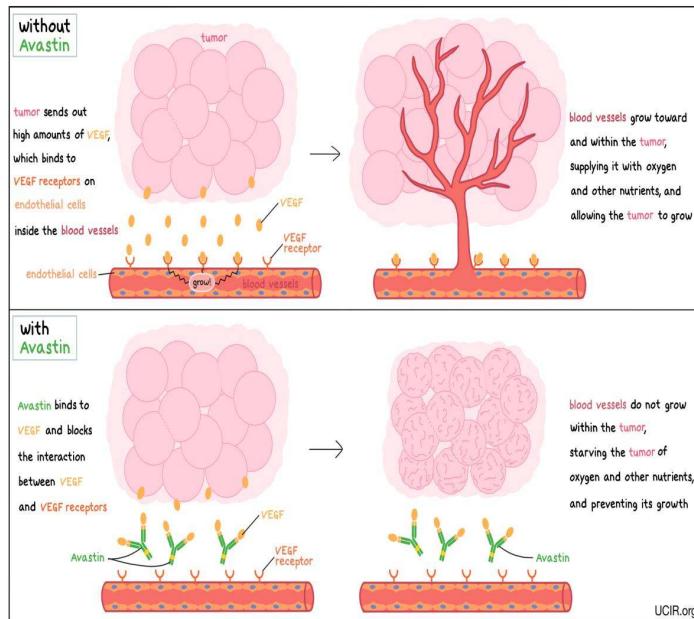
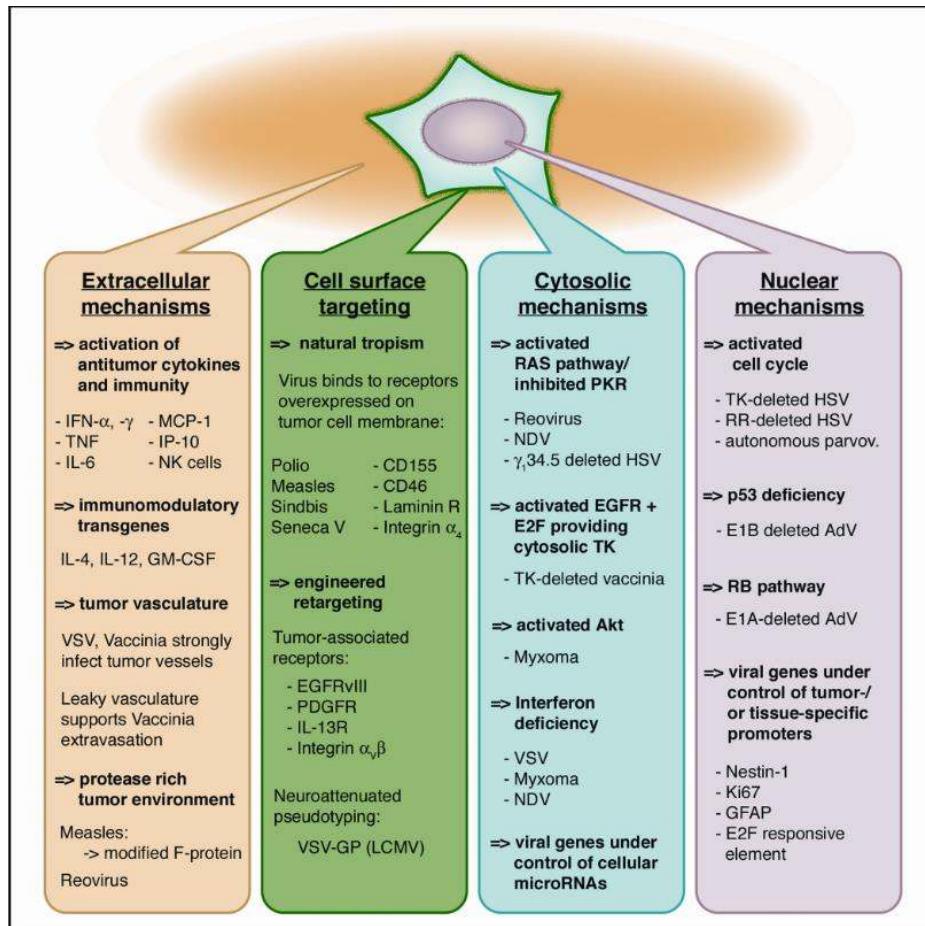
##### *Antagonistas del VEGF y del receptor del VEGF*

Bevacizumab.  
Sunitinib.  
Cediranib.

##### *Inmunoterapias*

Inhibidores del punto de control inmunitario.  
Nivolumab, pembrolizumab (anticuerpos anti-PD1).  
Atezolizumab (anticuerpo anti-PD-L1).  
Dirigidas a las citocinas inhibidoras.  
Galunisertib (TGF).

Aunque la Federal Drug Administration ha aprobado muchos de estos fármacos para diversas indicaciones, la mayoría se consideran experimentales para la terapia de los tumores cerebrales en este momento.



**Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia + Adyuvante**

### Resistencia a fármacos Recurrencia

### Avances en los últimos 5 años

1. GammaTile – (GT): dispositivo de braquiterapia autorizado por la FDA
  - Semillas de  $^{131}\text{Cs}$  encapsuladas en titanio
  - Incrustadas en una matriz reabsorbible a base de colágeno (STaRT)
  - Sistema más modular que los disponibles anteriormente
  - Tamaño: 20 mm × 20 mm × 4 mm GammaTile® con semillas  $^{131}\text{Cs}$
  - Vida media de 9,7 días y energía media liberada de 30,4 KeV

Limitaciones: < 5-8 mm de distancia

2. Sensibilización al tratamiento con Ac monoclonales anti-PD1 mediante rapamicina e hidroxicloroquina
- Activar puntos de control inmunitarios mediante formación de entorno proinflamatorio.
  - Reclutamiento de macrófagos de tipo M1 (proinflamatorios) asociados a tumores.

Respuesta M2 (antiinflamatoria) → M1 (proinflamatoria)

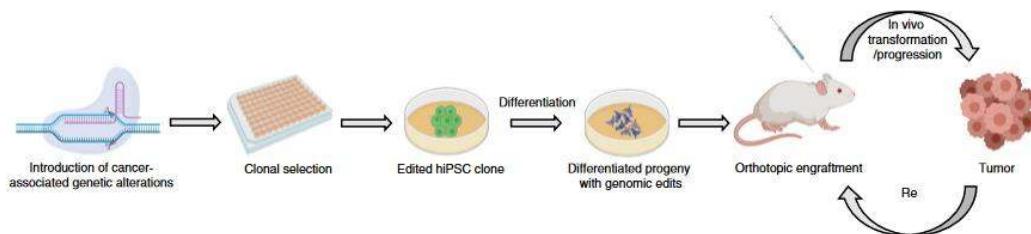
Los macrófagos asociados a tumores (TAM)

- inhiben linf T-CD8 mediante la ruta PD-1 y PD-L1
- inhiben la función fagocítica de los macrófagos

### 3. 5-ALA: “La bebida rosa”

Minimiza el daño a células no tumorales- 5-ALA Se toma antes de cirugía y se une a las células tumorales. En cirugía, después de proyectar una luz azul brillante, 5-ALA se ve como “bright Pink” lo que ayuda al cirujano/a a diferenciar células tumorales de células sanas.

### 4. Avatares para el estudio del desarrollo del tumor: características genéticas de cada tumor diseño de terapias diferenciales.



Sistema CRISPR/Cas9 para crear hiPSCs con mutaciones asociadas a glioblastomas, generando gliomas de alto grado.

### 5. Inhibición de la proteína arginina-metiltransferasa 5 (PRMT5)

Reducción de la capacidad de crecimiento del glioblastoma mediante la inhibición de la proteína arginina-metiltransferasa 5 (PRMT5):

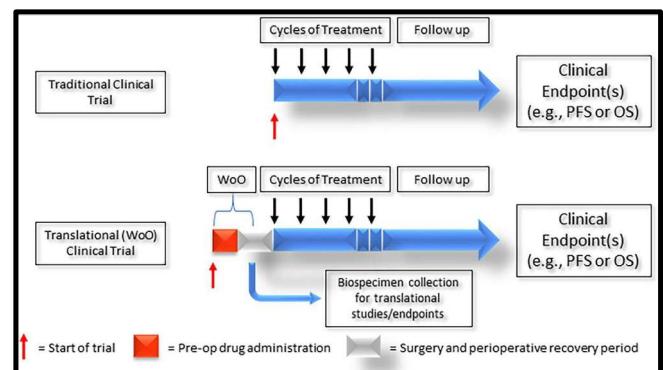
- Daña espliceosoma.
- Reduce capacidad proliferativa y de renovación de células tumorales en líneas celulares.
- Inhibidores (GSK591 or LLY-283) que cruzan la BHE – sensibilización de tumores farmacorresistentes.

### 6. CART Therapy- Datos prometedores disminuyendo el tamaño en tumores pediátricos.

### 7. Más fármacos disponibles en terapia dirigida (e. Vorasidenib & Vorafenib para IDHm tumors; Tovorafenib para relapsed o refractory pediatric low-grade gliomas con fusiones o BRAF rearrangements).

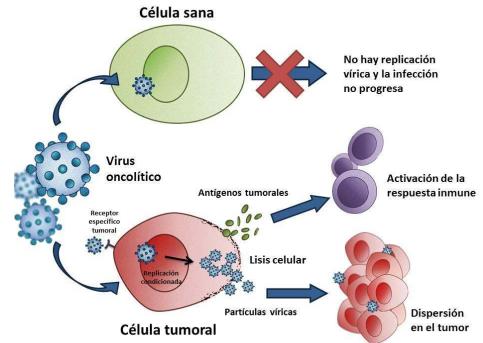
### Futuro próximo

- Permitir el paso seguro y transitorio de la quimioterapia a través de la BHE.
- Nuevos marcadores oncológicos:
  - para diagnóstico temprano
  - mejorar el pronóstico
  - predecir el beneficio de un tratamiento específico
- Definir ventanas de tratamiento (WoO)
- Terapia viral oncológica: Leucemia → Tumores sólidos



### Nuevas estrategias de tratamiento

Virus oncolíticos: replicación específica en células cancerosas – destrucción



## Virus oncolíticos (Viroterapia):

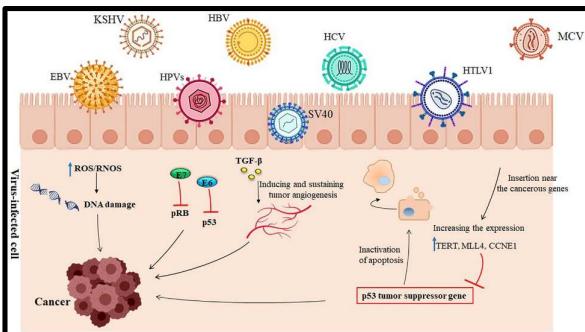
Selectividad tumoral es la clave → Replicación específica en células cancerosas – destrucción.

- Años 90: primeros ensayos clínicos con virus modificados genéticamente.
- El adenovirus Onyx-015 fue el primer virus oncolítico en someterse a pruebas clínicas (cáncer de cabeza y cuello).  
British Journal of Cancer volume 86, pages 5–11 (2002)
- El virus se replica selectivamente en aquellas células cuyo gen p53 está alterado
- 2015 y 2016: salto a la clínica con la aprobación del Talimogén laherparepvec (T-VEC o Imlrylic®), el primer virus oncolítico de herpes simplex tipo I aprobado en Estados Unidos, Europa y Australia para el tratamiento del melanoma.

Ventajas:

- vías de administración
- efectos secundarios

Inconvenientes: inmunidad natural (disminución de carga vírica)



**Combinación con inmunoterapia, radioterapia y quimioterapia.**

## INMUNOLOGÍA TUMORAL – Inmunovigilancia tumoral

Evitar su formación // Inhibir su crecimiento

Estrategias para:

- mejorar la inmunovigilancia tumoral del huésped
- reducir las respuestas inhibitorias mediadas por los tumores del SNC

Células efectoras:

- linfocitos T citotóxicos
- linfocitos NK
- macrófagos productores de TNF-α
- anticuerpos reactivos (funciones menores)
  - o Ag específicos de tumor (TSA)

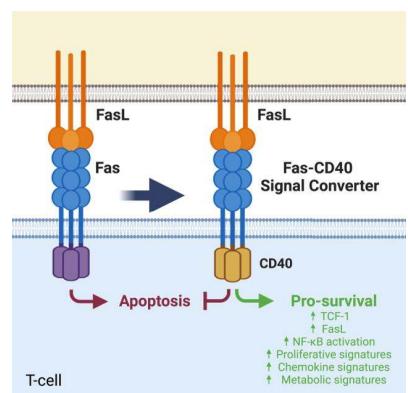
Tumor maligno:

Enmascaramiento o modulación de antígenos de superficie:

- ↓ Regulando a la baja moléculas de tipo I y II → inhibiendo la presentación de Ag.
- Expresando factores inmunosupresores.

Gliomas:

- ↑ TGF-beta (inmunosupresor)
- ↑ FasL: apoptosis local de cel. portadoras de Fas (linfocitos).  
Novel Fas-TNFR chimeras (2023).



Estrategias:

- Vacunación con células tumorales muertas o antígenos tumorales.
- Ingeniería genética: transfección de tumores con plásmidos que contengan genes de moléculas coestimuladoras para mejorar la capacidad de las APC frente al tumor.
- Inyectar citocinas como la IL-2 y el TNF-α: potenciar linfocitos y NK.
- Inyección de células dendríticas con antígenos tumorales (gliomas).
- Introducir elementos en el tumor o TME que creen un entorno proinflamatorio.
  - o Cold to Hot Tumors (Neoepitopes, Drugs).
- Find ways to play with ratio Activating cells/Regulatory cells → Proinflammatory TME.