

SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN FUNDACIÓN PABLO UGARTE (APU)

Investigador principal o responsable del proyecto: Miguel García Ariza y Aurora Navajas Gutiérrez

FECHA: 10/02/2015

TÍTULO: ESTUDIO PROSPECTIVO INTERNACIONAL DE MEDULOBLASTOMA RIESGO ESTÁNDAR CLÍNICO EN NIÑOS MAYORES DE 3 A 5 AÑOS CON PERFIL BAJO DE RIESGO BIOLÓGICO (PNET 5 MB - LR) O PERFIL-MEDIO DE RIESGO BIOLÓGICO (PNET 5 -SR MB) SIOP PNET 5 Medulloblastoma

Aspectos generales

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica por su frecuencia (22%. La incidencia anual es de 2 a 5 casos por 100.000 niños/as de 0-14 años. Se han registrado durante el periodo 1.980-2.013 en nuestro país en el Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI) un total de 4.921 casos de tumores cerebrales para el grupo de edad de 0 a 19 años (4.754 eran menores de 14 años representando el 77,8%).

La supervivencia global a 3 y 5 años de los niños/as españoles con un tumor de SNC alcanza el 70% (cohorte de base poblacional, 1.980-09) (ver tabla 16). El riesgo de muerte, en los 5 años tras el diagnóstico, ha disminuido casi el 20% respecto a las primeras cohortes estudiadas en los 80. Estos resultados de incidencia y supervivencia comparados con Europa, se sitúan en el rango de los resultados europeos occidentales. Asimismo, el perfil epidemiológico en España es superponible al de Europa (excepto en países nórdicos que presentan incidencia mayor).

Tabla 16.- RNTI-SEHOP. III: Sistema nervioso central (SNC). Seguimiento y supervivencia a 3 y 5 años del diagnóstico, por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2009. Incluido: tumores de comportamiento benigno e incierto.

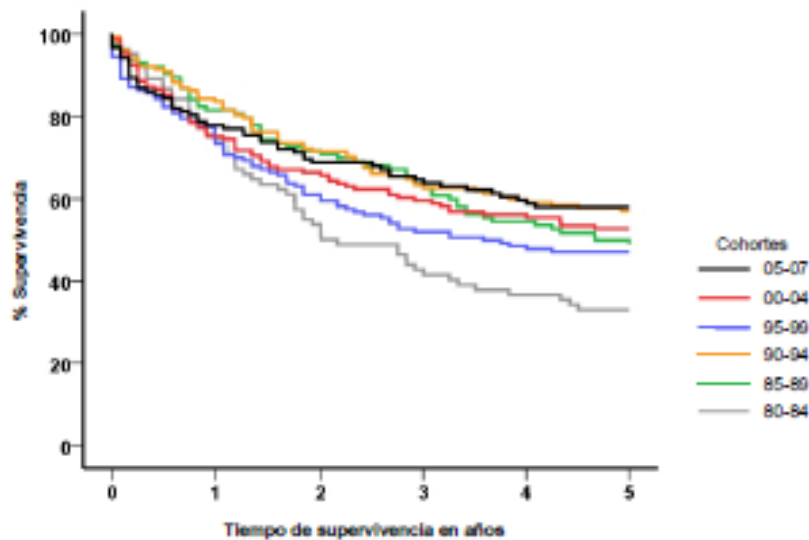
Cohortes de Incidencia	n	% seguimiento		% supervivencia	
		≥3 años	≥5 años	3 años	5 años
80-84	349	94,6	92,6	57(52-62)	52(46-57)
85-89	471	92,1	89,6	65(61-70)	59(55-64)
90-94	572	92,1	90,2	67(63-71)	62(58-66)
95-99	659	95,1	94,1	66(62-69)	63(59-67)
00-04	652	95,6	93,4	73(69-76)	70(67-74)
05-07	557	95,9	91,9	69(65-73)	66(62-70)
08-09	985	95,1		71(68-74)	
TOTAL 80-07	3.280		92,1		
Total 80-09	3.689	94,6			

Si consideramos sólo los tumores cerebrales malignos, los del grupo Medulloblastoma/PNET, son los más frecuentes en los niños (15-20%).

Los medulloblastomas (MBs) se localizan en la fosa posterior cerebral, generalmente provienen del vermis cerebeloso o del techo del 4º ventrículo. Son tumores muy agresivos, con tendencia a metastatizar preferentemente a lo largo del neuroeje, excepcionalmente fuera del SNC con preferencia por los huesos largos (5%). En un 35% de los casos la citología del líquido cefalorraquídeo (LCR) es positiva al diagnóstico.

La supervivencia de los MB de nuestro país se refleja en la siguiente figura.

Figura 18a.- RNTI-3EHOP. IIIc1 y IIIc2: Meduloblastomas/PNET. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2007. Excluidos: IIIc3: Meduloepiteliomas y IIIc4: Tumores rabdoideas teratoides atípicos. N casos = 782



Datos cedidos por el Registro Nacional de Tumores Infantiles (mayo 2014)

Con el tiempo, se ha comprobado que la estratificación de los tratamientos por riesgo clínico e histológico, no son suficientes para un gran número de pacientes, ya que estos factores están influenciados por la biología del tumor. La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) ha diseñado ensayos clínicos para mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes del grupo PNET/MB denominados evolutivamente PNET 1,2,3,4 cuyos resultados han permitido estratificar los pacientes de acuerdo a sus características clínicas y biológicas de mayor riesgo, facilitando también el reducir el tratamiento en los de riesgo menor y evitando secuelas y efectos negativos para la calidad de vida (Kennedy C et al 2014).

La clasificación de tumores del SNC WHO (2007) reconoce diferentes variantes histológicas de MB, como; clásico, desmoplásico/nodular, de nodularidad extensa, de célula grande y anaplásico.

En los últimos años se están haciendo estudios moleculares que están creando una nueva forma de entender estas enfermedades. El MB es una enfermedad heterogénea a nivel molecular, y todavía la aplicación de las anomalías citogenéticas o moleculares para el tratamiento a la carta de estos tumores sigue pendiente. Sin embargo, sí se han identificado un número importante de anomalías cromosómicas, que contienen oncogenes y genes supresores de tumores críticos, y además, participan en rutas moleculares específicas. A través de estos estudios, se han encontrado marcadores moleculares que puedan predecir el curso clínico, valorar respuesta al tratamiento y mejorar la clasificación de los tumores.

Los hallazgos más significativos en cuanto a rutas biológicas involucradas en la génesis de los MBs provienen de la investigación en síndromes familiares con predisposición a desarrollar MB. Aunque solo una pequeña proporción de MBs (<5%) están asociados con una predisposición familiar hereditaria, se ha visto que muchos de los defectos genéticos que causan estos síndromes están relacionados también en el desarrollo esporádico de MBs. Son síndromes raros que tienen un patrón de herencia autosómico dominante y se han demostrado mutaciones genéticas específicas para cada una de ellas. Se han descubierto mutaciones en los genes TP53, APC y PTCH de meduloblastomas esporádicos por su responsabilidad en síndromes como Gorlin, Li-Fraumeni, Turcot y NBCC (Villarejo and Martinez Lage 2012; Huang et al, 2000; Kleihues et al, 1997; Paraf et al, 1997; Raffel et al, 1997; Hamilton et al, 1995; Malkin et al, 1990). Los genes APC y PTCH son componentes clave en las rutas celulares de señalización Wnt/Wingless (Wnt/Wg) y Sonic hedgehog (SHH) (Taipale et al 2001), y estudios posteriores han

identificado que ambas cascadas de señalización son esenciales en el normal desarrollo neuronal y cerebelar, y se activan anormalmente en el subconjunto de los MBs (Gilbertson and Ellison, 2008).

El análisis exhaustivo de factores biológicos, patológicos y clínicos del PNET 4 ha contribuido al diseño del nuevo protocolo PNET 5 para MB, haciendo obligatorio para incluir los pacientes el envío de las muestras biológicas para su análisis. La puesta a punto de este protocolo en todos los países europeos participantes de la SIOP entre los que estamos incluidos por nuestra participación previa en el SIOP Brain Tumor Group, precisa estudios de viabilidad para establecer un sistema rápido, con control de calidad, con revisión patológica centralizada y diagnóstico molecular que constituyen la base de este proyecto. Asimismo, con investigación paralela llevada a cabo en la caracterización molecular integrada del MB se llegó a un consenso en Boston en 2010, identificándose 4 subtipos principales de MB con perfiles genéticos distintivos, por vía de características y rasgos clinicopatológicos (Taylor et al. 2012; Kool et al. 2012; Northcott et al. 2011): Subtipo WNT, Subtipo SHH, Grupo 3 y Grupo 4. Actualmente no está claro como identificar mejor estos cuatro subtipos para uso clínico, pero los estudios sobre perfil de metilación del ADN parecen tener un gran potencial en la estratificación por riesgo biológico de la enfermedad (Schwalbe et al. 2013). También se está investigando el valor pronóstico que tienen las mutaciones del gen TP53 en el meduloblastoma infantil, ya que en una reciente publicación (Zukhova et al. 2013) donde se ha determinado la asociación entre las mutaciones del TP53, los subtipos de MB y la supervivencia, se ha observado que los pacientes con tumores del subgrupo SHH que presentan mutaciones del gen tienen un pronóstico mucho peor que otros grupos sin mutaciones del gen y presentan mayores fallos de respuesta al tratamiento utilizado para control del tumor.

PNET 5 MB

El estudio PNET 5 MB ha sido diseñado para los niños y adolescentes con diagnóstico de meduloblastoma de riesgo estándar (de acuerdo con las definiciones de grupos de riesgo que se han utilizado hasta ahora, en ensayo previo PNET 4). Con el advenimiento de los parámetros biológicos de la estratificación en los ensayos clínicos de meduloblastoma, el estado de β -catenina será el único criterio según el cual los pacientes del estudio serán asignados a cualquier brazo de tratamiento PNET 5 MB - LR o a PNET 5 MB - SR, respectivamente. Las evaluaciones en el diagnóstico inicial (imágenes, estadio, la histología y biología del tumor) requeridas para entrar en el estudio son iguales para ambos grupos de tratamiento. Para facilitar su uso por las instituciones participantes, ambos brazos del tratamiento se describen en sinopsis separadas.

3A. Sinopsis - PNET 5 MB - LR

TÍTULO: Estudio prospectivo internacional en niños mayores de 3 a 5 años con meduloblastoma de riesgo estándar clínico de perfil biológico de bajo riesgo.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Este es un estudio internacional, prospectivo, de fase II, estudio abierto en pacientes entre las edades de 3 a 5 años y menos de 16 años, con meduloblastoma 'riesgo estándar' y un perfil biológico de bajo riesgo.

Objetivo principal: confirmar que la Supervivencia en los niños y adolescentes con meduloblastoma de riesgo estándar que tiene un perfil de bajo riesgo biológico no cambia cuando los pacientes se tratan con dosis reducidas de radioterapia y quimioterapia.

Objetivos secundarios: investigar la supervivencia global (OS), y el patrón de recaída en este grupo de pacientes. Estudiar los efectos tardíos de la utilización de la dosis reducida, centrándose en la audición, endocrinológicos, y la función neurológica y estandarizar en pacientes /padres medidas de calidad de vida

relacionadas con el estado de salud, como la funcionalidad, conducta, educación, empleo y situación social y su calidad de vida.

También se van a llevar a cabo estudios en los aspectos biológicos base del subgrupo meduloblastoma WNT, con el objetivo de identificación, investigación y validación de biomarcadores y dianas de medicamentos con potencial terapéutico en este subgrupo de enfermedad.

Estas investigaciones se centrarán en (i).el análisis detallado de las vías biológicas y eventos moleculares establecidos que desempeñan un papel en el meduloblastoma, o que son de potencial importancia pronóstica en este grupo de enfermedades, (ii) la investigaciones genómicas de nuevos defectos del meduloblastoma, y (iii). definir correlación diagnóstica de la activación de la vía WNT.

NÚMERO DE PACIENTES: el número previsto de inclusión es de 10 a 12 pacientes al año. Con una duración de inclusión de 6 años, podrían ser incluidos en el estudio 60 pacientes.

LA DURACIÓN DEL ESTUDIO: Período de inclusión: 6 años. Duración del tratamiento: 39 semanas. Período de seguimiento: 3 años. La duración total del estudio: 9 años.

MEDIDAS DE RESULTADO: La supervivencia libre de eventos. La supervivencia global. Relevancia pronóstica de los marcadores biológicos tumorales. Patrón de recaída. Los efectos tardíos de la terapia:

- Función Endocrina
- Audiología
- Neurología
- estandarizar en pacientes /padres medidas de calidad de vida relacionadas con el estado de salud, como la funcionalidad, conducta, educación, empleo y situación social y su calidad de vida.

CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS: establecidas en el protocolo.

3B. Sinopsis - PNET 5 MB - SR

NOMBRE DE ESTUDIO SIOP - PNET 5 MB - SR

TÍTULO: Estudio prospectivo internacional en niños mayores de 3 a 5 años (en España 4 años), con meduloblastoma de riesgo clínico estándar y perfil biológico de riesgo intermedio.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Este es un estudio internacional, prospectivo, de fase III, aleatorizado en pacientes de edades de entre 3-5 años (en España 4 años) y menos de 22 años, con meduloblastoma 'riesgo estándar "y un perfil biológico de riesgo intermedio.

Objetivo principal: Probar si la supervivencia en niños y adolescentes con meduloblastoma de riesgo estándar que tiene un perfil biológico de riesgo intermedio es diferente en los pacientes tratados con o sin carboplatino concomitante con radioterapia seguida de una quimioterapia de mantenimiento modificada.

Objetivos secundarios: investigar las tasas de supervivencia , las tasas de supervivencia libre de progresión y el patrón de recaída en los brazos de tratamiento aleatorios. Probar la viabilidad del tratamiento de carboplatino concomitante con radioterapia. Estudiar los efectos tardíos de la utilización de la dosis reducida, centrándose en la audición, endocrinológicos, y la función neurológica y estandarizar en pacientes /padres medidas de calidad de vida relacionadas con el estado de salud, como la funcionalidad, conducta, educación, empleo y situación social y su calidad de vida. Llevar a cabo estudios de manera prospectiva sobre las bases biológicas de meduloblastoma de riesgo estándar, con el objetivo de identificar, investigar y validar biomarcadores (diagnósticos, pronósticos y predictivos) y dianas de medicamentos con potencial terapéutico en este subgrupo de enfermedad. Estas investigaciones se centrarán en (i). el análisis detallado de las vías biológicas y alteraciones moleculares que desempeñan un papel en el meduloblastoma, o que han demostrado potencial importancia pronóstica en este subgrupo de enfermedad (por ejemplo, anomalías en el cromosoma 17), e (ii). Investigación de nuevos defectos genómicos en el meduloblastoma.

NÚMERO DE PACIENTES: El número esperado es de 50 pacientes por año. Con un periodo de duración de 6 años, podrán ser incluidos en el estudio 300 pacientes.

LA DURACIÓN DEL ESTUDIO: Período de inclusión: 6 años. Duración del tratamiento: 48 semanas. Período de seguimiento: 4 años. La duración total del estudio: 10 años.

MEDIDAS DE SEGUIMIENTO: Cómo para PNET 5 MB - LR: La supervivencia libre de eventos. La supervivencia global. Patrón de recaída. Relevancia pronóstica de los marcadores biológicos tumorales, y la viabilidad de tratamiento carboplatino concomitante a la radioterapia. Los efectos tardíos de la terapia:

- Función Endocrina
- Audiológicos
- Neurológicos
- estandarizar en pacientes /padres medidas de calidad de vida relacionadas con el estado de salud, como la funcionalidad, conducta, educación, empleo y situación social y su calidad de vida.

CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS: las establecidas en el protocolo.

Nuestro propósito es conseguir además de la ampliación de los estudios biológicos ya activos, la puesta a punto del estudio de mutaciones de la Beta-catenina y validar estos hallazgos en las muestras de los pacientes españoles para poder cumplir todos los criterios de inclusión del ensayo clínico.

Dada la experiencia adquirida como centro coordinador del estudio PNET4 a nivel nacional, se pretende coordinar y facilitar la participación de todos los centros que deseen incluir los pacientes en el actual PNET5 con la ayuda que se nos facilite.

Bibliografía seleccionada

1. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al: Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St. Jude Medulloblastoma-96): Long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:813-820
2. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al: Phase III Study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4202-4208
3. Jakacki RI, Burger PC, Zhou T, et al: Outcome of children with metastatic medulloblastoma treated with carboplatin during craniospinal radiotherapy: A Children's Oncology Group phase I/II study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2648-2653
4. Grotzer MA, Janss AJ, Fung K, et al: TrkC expression predicts good clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *J Clin Oncol* 2000; 18:1027-1035
5. Ray A, Ho M, Ma J, et al: A clinicobiological model predicting survival in medulloblastoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 7613-7620
6. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, et al: Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol* 2006; 24:1924-1931
7. Tabori U, Baskin B, Shago M, et al: Universal poor survival in children with medulloblastoma harboring somatic TP53 mutations. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1345-1350
8. Pfaff E, Remke M, Sturm D, et al: TP53 mutation is frequently associated with CTNNB1 mutation or MYCN amplification and is compatible with long-term survival in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5188-5196
9. Lindsey JC, Hill RM, Megahed H, et al: TP53 mutations in favorable-risk Wnt/Wingless-subtype medulloblastomas. *J Clin Oncol* 2011; 29:e344-e346; author reply e347-e348
10. Gessi M, von Bueren AO, Rutkowski S, et al: p53 expression predicts dismal outcome for medulloblastoma patients with metastatic disease. *J Neurooncol* 2012; 106:135-141
11. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, et al: Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol* 2011; 29:1424-1430
12. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al: Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011; 29:1408-1414
13. Schwalbe EC, Lindsey JC, Straughton D, et al: Rapid diagnosis of medulloblastoma molecular subgroups. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1883-1894
14. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al: Molecular subgroups of medulloblastoma: The current consensus. *Acta Neuropathol* 2012; 123:465-472
15. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, et al: Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables. *J Clin Oncol* 2011; 29:1400-1407
16. Northcott PA, Korshunov A, Pfister SM, et al: The clinical implications of medulloblastoma subgroups. *Nat Rev Neurol* 2012; 8:340-351
17. Kool M, Korshunov A, Remke M, et al: Molecular subgroups of medulloblastoma: An international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; 123:473-484
18. Rausch T, Jones DT, Zapatka M, et al: Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell* 2012; 148:59-71
19. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, et al: Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 2012; 488:49-56
20. Northcott PA, Shih DJ, Remke M, et al: Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. *Acta Neuropathol* 2012; 123:615-626
21. Kool M, Koster J, Bunt J, et al: Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS One* 2008; 3:e3088
22. Remke M, Hielscher T, Korshunov A, et al: FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/ non-SHH medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2011; 29:3852-3861
23. Shlien A, Tabori U, Marshall CR, et al: Excessive genomic DNA copy number variation in the Li-Fraumeni cancer predisposition syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:11264-11269
24. Durno CH, Aronson M, Holter S, et al: Distinctive clinical, genetic and cancer features of children with mismatch repair cancer susceptibility and RAS/ MAPK syndromes. *Neuro-Oncology* 2010; 12:ii35
25. Malkin D, Friend SH, Li FP, et al: Germ-line mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1997; 336:734
26. Sauerbrei W, Schumacher M: A bootstrap resampling procedure for model building: Application to the Cox regression model. *Stat Med* 1992; 11: 2093-2109
- 26a. International Agency for Research on Cancer: IARC database. <http://p53.iarc.fr/>

27. Jones DT, Jager N, Kool M, et al: Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature* 2012; 488:100-105
28. Pugh TJ, Weeraratne SD, Archer TC, et al: Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations. *Nature* 2012; 488:106-110
29. Robinson G, Parker M, Kranenburg TA, et al: Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature* 2012; 488:43-48
30. Zhukova N, Lipman T, Castelo-Branco P, et al: WNT activation by lithium abrogates mutant TP53 radiation resistance in medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:992
31. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, et al: Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 2012; 488:49-56
32. Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Munshi NC, et al: Chromothripsis identifies a rare and aggressive entity among newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2011; 118:675-678
33. Molenaar JJ, Koster J, Zwijnenburg DA, et al: Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neuritogenesis genes. *Nature* 2012; 483:589-593
34. Villani A, Tabori U, Schiffman J, et al: Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: A prospective observational study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 559-567
35. Remke M, Hielscher T, Northcott PA, et al: Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J Clin Oncol* 2011; 29:2717-2723
36. Frank AJ, Hernan R, Hollander A, et al: The TP53-ARF tumor suppressor pathway is frequently disrupted in large/cell anaplastic medulloblastoma. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 121:137-140
37. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, et al: Medulloblastoma: Clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol* 2011; 121:381-396
38. Pollack IF, Finkelstein SD, Woods J, et al: Expression of p53 and prognosis in children with malignant gliomas. *N Engl J Med* 2002; 346:420-427
39. Tabori U, Shlien A, Baskin B, et al: TP53 alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28:1995-2001
40. Malkin D, Chilton-MacNeill S, Meister LA, et al: Tissue-specific expression of SV40 in tumors associated with the Li-Fraumeni syndrome. *Oncogene* 2001; 20:4441-4449
41. O. Aurteneixe, B. Calvo, A. Fernández-Teijeiro, P. Perez, A. Navajas. A prospective biological study in relation to a family with Li-Fraumeni syndrome. *Clin Transl Oncol* 2012; 14:396-398
42. Birgitta Lannering, Stefan Rutkowski, Francois Doz, Barry Pizer, Göran Gustafsson, Aurora Navajas et al. Hyperfractionated Versus Conventional Radiotherapy Followed by Chemotherapy in Standard-Risk Medulloblastoma: Results From the Randomized Multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial. *J Clin Oncol* 2012 Sep 10; 30(26):3187-3193
43. Kennedy C, Bull K, Chevignard M, Culliford D, et al. PNET4 study group of the Brain Tumour Group of The European branch of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP-E). Quality of Survival and Growth in Children and Young Adults in the PNET4 European Controlled Trial of Hyperfractionated Versus Conventional Radiation Therapy for Standard-Risk Medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Feb 1; 88(2):292-300.
44. Schwalbe EC, Williamson D, Lindsey JC, Hamilton D, et al. DNA methylation profiling of medulloblastoma allows robust subclassification and improved outcome prediction using formalin-fixed biopsies. *Acta Neuropathol* 2013, 125:359-371
45. Northcott PA, Kurshunov A, Witt H et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011, 29 (11): 1408-14
46. Kool M, Kurshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3 and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012, 123(4): 473-84.
47. Zhukova N, et al. Subgroup-Specific Prognostic Implications of TP53 Mutation in Medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2927-2935.
48. Navajas A, Giralt J. Evidence in Medulloblastomas. *Clin Transl Oncol* 2010; April; 12(4):271-7

Grupo investigador

En el Hospital Universitario Cruces se viene desarrollando investigación clínica en tumores sólidos y leucemias infantiles desde la creación de la Unidad de Oncología Pediátrica, con dedicación prioritaria al estudio de los tumores cerebrales. Desde 1992, la Dra. Aurora Navajas, como Jefa de la Unidad y coordinadora del Grupo Nacional de Trabajo de la SEHOP de Tumores Cerebrales, ha contribuido al análisis de datos de protocolos nacionales de tratamiento de tumores cerebrales en niños, comunicando los resultados a nivel nacional e internacional. Además, con la obtención de la red de investigación del ISCIII G03/089 Patología Molecular de Tumores Sólidos Infantiles, puso a punto la reproducción de las técnicas que, hasta entonces, eran derivadas a otros países. Así mismo, ha sido la investigadora principal de numerosos estudios en tumores cerebrales, con financiación tanto pública como privada.

El Dr. Miguel García Ariza, es el responsable de los tumores cerebrales del Hospital Universitario Cruces en la actualidad. Es miembro de la SEHOP, y del Grupo de Trabajo de Tumores Cerebrales de la misma, coordinando en la actualidad a nivel nacional los protocolos de MB. También es miembro numerario de la SIOF, y futuro representante español en el Brain Tumor Group europeo, recogiendo el testigo de la Dra. Navajas que ostentaba este cargo desde 1992. En los últimos años ha colaborado con varios ensayos clínicos internacionales en oncología pediátrica, entre los que se incluye el HERBY para gliomas cerebrales de alto grado.

Además el grupo investigador está formado por otros cuatro oncólogos pediátricos de la unidad doctores: Itziar Astigarraga, Aizpea Etxebarria, Ricardo Lopez Almaraz y Rosa Adan.

En la parte de neurocirugía, el equipo cuenta con el Dr. Iñigo Pomposo, jefe del Servicio de Neurocirugía y el Dr. Alex Carrasco González, médico adjunto del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Cruces. Ambos doctores en medicina y con publicaciones nacionales e internacionales en el campo de los tumores cerebrales, además de experiencia en proyectos de investigación multicéntricos.

La Dra. Elsira Bóveda Carro y el Dr. Francisco Casquero son médicos adjunto y jefe clínico en el Servicio de Oncología Radioterapia del Hospital Universitario Cruces, con dedicación centrada en los tumores cerebrales y especialmente en los tumores cerebrales pediátricos. Ambos son miembros de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica y de la Sociedad Española de Radiocirugía.

La Dra. Laura Zaldumbide Dueñas, miembro del equipo de anatomía patológica del Hospital Universitario Cruces, cuenta con una importante formación y dedicación en el campo de los tumores cerebrales, siendo en la actualidad la patóloga de referencia del Hospital en tumores cerebrales pediátricos. En los últimos años, con la colaboración del departamento de Anatomía Patológica del Hospital, se ha desarrollado el estudio de identificación de factores predictivos por métodos inmunohistoquímicos y moleculares en las muestras tumorales cerebrales. También se han estudiado las características inmunohistoquímicas, la expresión génica y la biología molecular de los MB pediátricos, facilitados por diferentes hospitales a nivel nacional.

El soporte para la recogida de muestras de tumor y sangre viene facilitado por la supervisora de enfermería y personal adscrito a la unidad.

Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico y asistencial

La mortalidad del cáncer pediátrico ha disminuido hasta un 60% en los últimos 40 años, pero sigue siendo la primera causa de muerte por enfermedad entre niños de países desarrollados. En Europa, aproximadamente el 1% de todas las formas de cáncer se produce en los menores de 20 años y los tumores cerebrales, con una incidencia de 28 casos por millón, constituyen el tipo de cáncer más frecuente de la infancia después de la leucemia. En España, la incidencia de estos tumores es de 30,6 casos por millón y los más frecuentes, como en el resto de Europa, son los gliomas y los tumores embrionarios neuroectodérmicos primitivos de localización infratentorial o MB y los ependimomas.

La literatura de la última década ha evidenciado que la expresión de algunos marcadores molecular se asocia a un mejor pronóstico de la enfermedad, mientras que otros indican peor pronóstico de la misma para el paciente. Por lo tanto en este proyecto, se pretende analizar estos genes en los MB. El objetivo principal y la aplicabilidad deseada de este estudio es conseguir a partir de los resultados moleculares obtenidos, valorar su impacto para predecir la respuesta al tratamiento diseñado ya en base a riesgo molecular y no clínico exclusivamente. De esta forma se pretende evitar en un futuro, la administración de terapias agresivas no necesarias en los pacientes de mejor riesgo biológico, intensificar los tratamientos en los pacientes de mayor riesgo y disminuir los efectos secundarios a largo plazo y daños irreparables en el sistema nervioso central y otros órganos, incluida la carcinogénesis, derivados de los tratamientos utilizados previamente.

La experiencia adquirida en contrastar estudios inmunohistoquímicos y moleculares facilitará la inclusión de pacientes por grupos de riesgo y evitará sesgos de interpretación de resultados. Para ello es necesario conseguir un tamaño muestral adecuado, que en el cáncer pediátrico se ve limitado numéricamente dada su incidencia, por lo que los estudios deben ser multicéntricos.

Gracias a un tratamiento multidisciplinar donde se van a reunir grupos clínicos y experimentales, se promoverá la conexión entre la práctica clínica y la investigación básica, que resulta absolutamente necesaria para llevar a cabo proyectos de este tipo.

Lo que **se propone en el proyecto** es facilitar nuestra participación en los ensayos clínicos internacionales en este caso en llamado PNET5 para el tratamiento de los niños y adolescentes con meduloblastoma localizado.

La financiación que se obtenga con el fondo Pablo Ugarte pretende:

- 1) Poner a punto el estudio de mutaciones de la β -catenina nuclear en meduloblastomas que junto con la inmunohistoquímica y el estudio del MYC por FISH, son obligatorios para la inclusión de pacientes en el PNET5
- 2) Facilitar la inclusión de los datos clínicos y el envío de las muestras biológicas de todos los pacientes, en el sistema MARVIN a nivel internacional (entrenamiento ya realizado por el IP: Dr. Miguel García Ariza).
- 3) Con la ayuda de un data manager contratado a tiempo parcial vehicular peticiones y datos relativos al ensayo y realizar el control de seguimiento del mismo.
- 4) Participar en los comités de valoración y seguimiento del EC a nivel internacional que se precisen
- 5) Implementar los métodos de valoración de la calidad de vida específicos para los pacientes de meduloblastoma y sus familias que se integren en el estudio desde el diagnóstico.