

## SOLICITUD PROYECTO DE INVESTIGACIÓN FUNDACIÓN PABLO UGARTE (APU)

Investigador principal o responsable del proyecto: Aurora Navajas Gutierrez

FECHA: 19/06/2014

### TÍTULO: ESTUDIO DE LA BIOLOGÍA MOLECULAR PARA LA ESTRATIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LOS DIFERENTES SUBTIPOS DE MEDULOBLASTOMAS PEDIÁTRICOS

#### Aspectos generales

El cáncer infantil representa la segunda causa de mortalidad después de los accidentes. Los tumores del sistema nervioso central (SNC) ocupan el segundo lugar por su frecuencia (22%) dentro de todas las neoplasias infantiles, solo por debajo de las leucemias y son los tumores sólidos más frecuentes en la edad pediátrica. La incidencia anual es de 2 a 5 caso 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 media de los niños/as españoles con un tumor de SNC ha mejorado en las últimas dos décadas. La supervivencia global a 3 y 5 años 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. Según los datos de RNTI, el grupo más frecuente de los tumores cerebrales pediátricos lo constituyen los gliomas, y entre éstos, los astrocitomas, que representan el 40.9% de todos los tumores cerebrales infantiles. A pesar de esto, en lo que se refiere a tumores cerebrales malignos, son los Meduloblastoma/PNET los más frecuentes en los niños (15-20%) seguido de los ependimomas.

Tabla 16.- RNTI-BEHOP. 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.

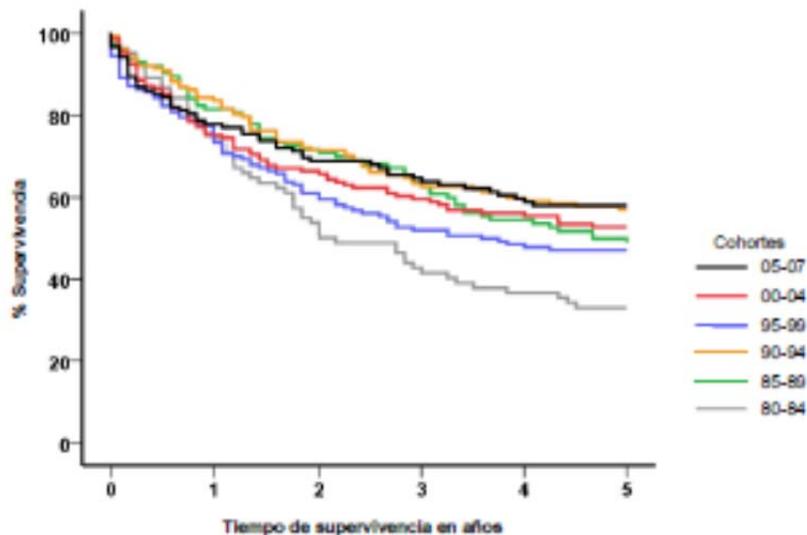
Cohortes de Incidencia	n	% seguimiento		% supervivencia	
		>=3 años	>=5 años	3 años	5 años
80-84	349	94,6	92,6	57(52-62)	52(46-57)
85-89	471	92,1	89,6	65(61-70)	59(55-64)
90-94	572	92,1	90,2	67(63-71)	62(58-66)
95-99	659	96,1	94,1	66(62-69)	63(59-67)
00-04	652	95,6	93,4	73(69-76)	70(67-74)
05-07	557	95,9	91,9	69(65-73)	66(62-70)
05-09	986	95,1		71(68-74)	
<b>TOTAL 80-07</b>	<b>3.280</b>		<b>82,1</b>		
<b>Total 80-09</b>	<b>3.688</b>	<b>84,6</b>			

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

Los meduloblastomas (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-SEHOP. Ili01 y Ili02: Meduloblastomas/PNET. Supervivencia a 5 años del diagnóstico por cohortes de año de incidencia. 0-14 años, 1980-2007. Excluidos: Ili03: Meduloepiteliomas y Ili04: Tumores rabdoideas teratoides atípicos. N casos = 782



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

Históricamente, los tumores del sistema nervioso se han clasificado por su localización e histología. El pronóstico de los MBs se ha basado exclusivamente en criterios clínicos como la edad del paciente, la extensión de la enfermedad al diagnóstico (metástasis) y el tamaño del tumor residual tras la resección quirúrgica. 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 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 en cuanto a pronóstico y tratamiento.

Los hallazgos más significativos en cuanto a rutas biológicas involucradas en la patogénesis 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).

Hasta hace unos años, en protocolos previos, el tratamiento para estos niños se diseñaba por los factores clínicos y de neuroimagen (resonancia magnética) al diagnóstico. Se utilizaban como variables clínicas (la edad al diagnóstico, estado metastásico y resto tumoral tras la cirugía). Los marcadores moleculares y la clasificación histopatológica han ido influenciando posteriores estrategias del tratamiento. Se realizaba una punción lumbar para demostrar células tumorales en el líquido cefalorraquídeo y comprobar si el tumor estaba localizado al cerebelo o ya había diseminado. Si en la cirugía era resecado por completo o quedaba un resto medible y con el resultado de la histología se planificaba el tratamiento generalmente incluyendo los pacientes en ensayos clínicos internacionales que incluían radioterapia y quimioterapia con esquemas de mayor o menor intensidad. Estos tratamientos han logrado aumentar la supervivencia de los niños pero a costa de secuelas importantes sobre todo neurológicas, cognitivas y endocrinas (deficiencias hormonales), que eran mucho más graves en los menores de 5 años de edad al diagnóstico. Los marcadores moleculares y la clasificación histopatológica han ido influenciando posteriores estrategias del tratamiento.

En el reciente ensayo clínico randomizado PNET4, coordinado por el grupo europeo SIOP-PNET, el objetivo era identificar y validar parámetros histológicos y biológicos de importancia en el pronóstico. Y en futuros ensayos investigar la utilidad de los marcadores validados para mejorar la estratificación en los tratamientos.

En el PNET4 los pacientes con MB entre 3 y 21 años sin metástasis fueron randomizados para tratamiento con radioterapia (convencional vs. hiperfraccionada) e igual tipo de quimioterapia. Se realizó un análisis completo de parámetros biológicos en 179 de 339 casos, entre los que se incluyeron 20 pacientes españoles coordinados desde el Hospital Universitario Cruces (Lannering et al. 2012). El análisis retrospectivo de este estudio identificó 3 grupos de riesgo; 1) Favorable: pacientes con acumulación de  $\beta$ -catenina nuclear, ausencia de tumor residual post-cirugía, sin histología de célula grande/anaplásico, y sin amplificación MYC o MYCN, 2) Intermedio: no acumulación de  $\beta$ -catenina nuclear, pero cumple con el resto de criterios de 1), y 3) Alto-Riesgo: pacientes con residuo tumoral importante tras la resección, histología de célula grande/anaplásico o amplificación de MYC y/o MYCN.

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.

En las reuniones del grupo de trabajo sobre tumores cerebrales de la SIOP se está trabajando sobre los futuros aspectos biológicos todavía por perfilar su significado en dos apartados. Se considerarán MBs de alto riesgo los que presenten resto tumoral de >1,5 cm<sup>2</sup> tras la cirugía del tumor, los que presenten células tumorales en el LCR o metástasis sólidas leptomenígeas supratentoriales y/o infratentoriales, y diseminación extraneural. Se seguirá considerando la clasificación TNM y la modificada de Chang (M1-M4).

En otro grupo de estudio serán incluidos los pacientes con edad menor de 3-5 años al diagnóstico. En este grupo los MBs presentan características biológicas que los hace especiales, y la respuesta al tratamiento cuando es completa puede evitar la RT, causa mayor de efectos no deseados cuanto mas inmaduro es el tejido radiado.

Actualmente con el aumento de supervivencia del cáncer infantil debido a los avances diagnósticos por neuroimagen y los tratamientos cada vez mas personalizados, otro objetivo a seguir además del aumento de la supervivencia global, es conseguir una mejor calidad de vida para estos pacientes reduciendo la morbilidad derivada de los tratamientos aplicados (Kennedy C et al 2014).

Nuestro propósito es conseguir además de la ampliación de los estudios biológicos ya activos, la puesta a punto del estudio de mutaciones del gen TP53 y validar estos hallazgos en las muestras de los pacientes españoles para poder intensificar el tratamiento en los positivos en un intento de mejorar la respuesta al tratamiento y de esta forma mejorar la supervivencia.

## **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, Zwijsen DA, et al: Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neurogenesis 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. Aurtenetxe, 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 Clinl 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

### **Tesis dirigidas sobre el tema**

Titulo: Estudio epidemiológico y molecular del cáncer pediátrico: factores constitucionales predisponentes y análisis molecular de los genes p53 y p16ink4

Doctorando: Ana Fernández Teijeiro

Universidad: Universidad del País Vasco      Facultad/escuela: facultad de Medicina y Odontología

Año: 2002      Calificación: Sobresaliente Cum Laude

Titulo: Medulloblastoma en niños y adolescentes: valoración de factores pronósticos por características clínicas e histopatológicas.

Doctorando: Alejandro Urberuaga Pascual

Universidad: Universidad del País Vasco      Facultad/escuela: facultad de Medicina y Odontología

Año: 2004      Calificación: Apto Cum Laude

### **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 adjuntos 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 intentar conocer al máximo la biología del MB que permita clasificar los pacientes desde el diagnóstico en grupos de menor a mayor riesgo y así diseñar el tratamiento más eficaz para cada uno por los biomarcadores validados.

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

- 1) Poner a punto el estudio de mutaciones de la  $\beta$ -catenina nuclear en meduloblastomas que junto con la inmunohistoquímica contribuirán a establecer el pronóstico de este marcador.
- 2) Iniciar los estudios de metilación del ADN tumoral para subagrupar los tumores.
- 3) Avanzar con nuevas técnicas en la determinación de las mutaciones del TP53 en el meduloblastoma de especial riesgo pronóstico y completar el estudio en línea germinal en las familias con predisposición al desarrollo de cáncer.
- 4) Establecer 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.

Nuestro objetivo principal es comenzar con los puntos 1 y 2 en el 2014.