

Cáncer infantil: Identificación de síndromes de predisposición al cáncer en una Unidad de Oncología y Hematología Pediátrica mediante técnicas de secuenciación de nueva generación

UHOP HMMP, grupo HM
IP: Dra. Marta Villa Alcázar, MD, PhD
Versión 3.0 17 febrero 2019

TÍTULO DEL PROYECTO

Cáncer infantil: Identificación de síndromes de predisposición al cáncer en una Unidad de Oncología y Hematología Pediátrica mediante técnicas de secuenciación de nueva generación.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Marta Villa Alcázar, MD, PhD

ORGANISMO

Fundación de Investigación HM Hospitales

EQUIPO INVESTIGADOR

Marta Villa, MD., PhD. (Oncología Pediátrica)

Blanca López Ibor, MD., PhD. (Oncología Pediátrica)

Francisco Pérez, MD., PhD (Anatomía Patológica)

Angel Ayuso Sacido, PhD, (Biólogo Molecular y Celular)

Estudiante de Medicina 1: Paula Vázquez Pérez (Estudiante Medicina, TFG)

Estudiante de Medicina 2: Patricia Letón Cabanillas (Estudiante Medicina, TFG)

PALABRAS CLAVE: Cáncer familiar, predisposición familiar al cáncer, tumores infantiles, síndromes de predisposición al cáncer, secuenciación masiva, secuenciación del exoma, secuenciación del genoma

CLASIFICACIÓN: Epidemiológica, Clínica, Traslacional.

NOMBRE DEL CENTRO: Hospital Universitario HM Montepríncipe

DIRECCIÓN POSTAL: Avda Montepríncipe 25, Boadilla del Monte, Madrid

TELÉFONO: 34-917089935

FAX: 34-913511407

INDICE

1. Introducción
 - a. Importancia de conocer si un niño con cáncer tiene un síndrome de predisposición hereditaria al cáncer (SPC)
 - b. ¿Cómo llegamos al diagnóstico de un SPC? ¿Hay que estudiar a todos los pacientes?
 - c. ¿Cómo estudiamos a los pacientes? Técnicas de secuenciación masiva frente a técnicas convencionales
2. Antecedentes y estado actual del tema
 - a. Revisión de la bibliografía
 - b. Datos obtenidos previamente en nuestra Unidad de Oncología Pediátrica (HMMP)
3. Hipótesis
4. Objetivos
 - a. Objetivo General
 - b. Objetivos específicos
5. Metodología de la investigación; diseño experimental.
 - a. Sujetos de estudio
 - b. Variables
 - c. Plan de visitas
6. Plan de trabajo
 - a. Estructura/organigrama grupo; nombres y funciones de cada miembro del equipo
 - b. Plan de coordinación y distribución de tareas
 - c. Diagrama de flujo
 - d. Cronograma/ Calendario
7. Importancia de la investigación en Oncología Pediátrica
8. Potencial de aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica
9. Implicaciones éticas
10. Historial científico del grupo
11. Memoria económica
12. Justificación del presupuesto
13. Bibliografía

1. INTRODUCCION

Los síndromes de predisposición al cáncer (SPC) son poco frecuentes, y hasta hace unos años se había considerado el cáncer infantil como una enfermedad principalmente esporádica.

En 1991 Narod y colaboradores (Narod 1991) aseguran que al menos el 10% de los niños con cáncer tienen un SPC. Desde entonces, este porcentaje está incrementándose gracias a la aparición de nuevos genes de predisposición, a que se estudia mayor porcentaje de pacientes buscando SPC, a que ahora se realizan estudio molecular de rutina en los tumores (encontrando mutaciones que luego se identifican en línea germinal) y a la aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación masiva.

Así en algunas patologías, como los tumores del SNC, esta incidencia llega hasta el 35% de los pacientes en algunas series (Zhang 2015, Kline C 2016, Maese 2018).

Nadie duda de la relevancia de encontrar un síndrome de predisposición al cáncer en un paciente pediátrico, pero sí hay discrepancia en determinar en qué pacientes con cáncer infantil se estudia predisposición al cáncer y sobre todo, cual es la manera más costo-efectiva de llegar al diagnóstico.

Además, el estudio de SPC conlleva un montón de implicaciones prácticas, éticas, morales y legales que iremos desgranando a lo largo de la presentación.

El objetivo principal de este proyecto es detectar alteraciones genéticas que predispongan al cáncer en los pacientes de nuestra unidad de la forma más costo-efectiva posible. Esto ayudará a su seguimiento y al de sus parientes afectados. Además la técnica empleada permitirá encontrar nuevas alteraciones genéticas que ayuden a explicar el cáncer infantil.

a. Importancia de conocer si un niño con cáncer tiene una predisposición hereditaria al cáncer

La predisposición hereditaria es un motivo importante de preocupación en los padres cuando se diagnostica a su hijo de un cáncer. Los padres quieren saber si es un problema hereditario, ya que esto conlleva que sus otros hijos, o ellos mismos, pueden desarrollar el mismo tumor u otro distinto y además, implica que su hijo puede desarrollar nuevos tumores.

Para los pacientes, el hecho de conocer si tienen una alteración genética que predispone al cáncer puede influir en el tratamiento (decisiones sobre radioterapia, ajuste de dosis de quimioterapia) y en el seguimiento del cáncer actual (sobretudo seguimiento radiológico para evitar exposición a radiaciones). Además, en ocasiones permite entender y

tratar sintomatología del paciente que puede estar asociada a otros datos del síndrome que padece (problemas neurológicos o inmunológicos). Dado que los pacientes con SPC tienen mayor riesgo de desarrollar más tumores, hipotéticamente un diagnóstico precoz podría mejorar la supervivencia global. En algunos SPC ya se ha demostrado que el seguimiento adecuado del paciente permite detectar precozmente nuevos tumores y esto tiene una implicación real en el aumento de supervivencia (Villani 2016, Maese 2018, Schiffman 2013). En cambio hay otros SPC en los que esta relación diagnóstico precoz/aumento de supervivencia no está demostrada aún.

Los familiares que sean portadores de la misma alteración genética que el paciente se beneficiarán de todo lo dicho para los pacientes (evitar agentes cancerígenos, exposiciones a radiaciones y seguimiento para detección precoz de tumores).

b. ¿Cómo llegamos al diagnóstico de un SPC? ¿Hay que estudiar a todos los pacientes?

Aunque es evidente la importancia de reconocer la susceptibilidad al cáncer en los pacientes pediátricos, esto es difícilmente aplicable a la práctica diaria. Muchos de los pacientes con SPC no presentan datos de sospecha familiares ni personales. Los datos de la historia clínica a veces no se recogen adecuadamente, las familias están compuestas por un número reducido de miembros, en muchos SPC no hay datos fenotípicos que orienten el diagnóstico; además pueden aparecer alteraciones genéticas *de novo*. En algunos casos, los datos aparecen en los meses o años sucesivos (por ejemplo cáncer en otro miembro de la familia) y solo un contacto mantenido con la familia nos permitirá obtenerlos. En otros casos, es el estudio del tumor (con fines diagnóstico o terapéutico) el que nos permite encontrar una alteración patogénica y buscarla en línea germinal; y así llegar a diagnosticar un SPC en nuestro paciente y su familia. (Hamilton 2017). Hay dos formas de aproximarse a este problema.

- Hay grupos que proponen estudiar a todos los pacientes pediátricos con cáncer para evitar que ningún paciente quede sin diagnosticar. Esta aproximación conlleva un alto coste económico no siempre asumible. Además, como veremos más adelante, si no se elige bien la técnica a emplear, pueden quedarse sin diagnosticar pacientes que sí tienen un síndrome de predisposición y podemos encontrar alteraciones no claramente patogénicas que no sepamos interpretar.
- Otros grupos prefieren estudiar solo a los pacientes que cumplan “criterios de riesgo” para tener un SPC.

En el año 2016, Marjolin Jongmans y colaboradores revisando sistemáticamente todos los síndromes de predisposición al cáncer publicaron en la revista “European Journal of

Medical Genetics” una herramienta excelente y fácil de utilizar que permite identificar a los pacientes con “alto riesgo” de tener una susceptibilidad genética. (Jongmans 2016). Esta herramienta es aplicable a pacientes pediátricos que ya tiene un cáncer diagnosticado y permite recomendar estudio genético a los pacientes que cumplen criterios de riesgo.

Los “criterios de riesgo” de Jongmans se basan en 5 características: historia familiar, tipo de tumor que tiene el paciente, existencia de más de un tumor primario en el mismo paciente, rasgos fenotípicos específicos y toxicidad excesiva con los tratamientos oncológicos.

Uno de los objetivos de nuestro proyecto es revisar los criterios de Jongmans, ampliarlos y/o modificarlos con la bibliografía más reciente y sobre todo, ofrecer herramientas prácticas a los oncólogos pediatras que nos permitan ser muy exhaustivos en la recogida de la historia familiar y en la exploración física. El objetivo es que no se quede ningún paciente sin estudiar por una mala selección. (Maese 2018, Diets 2018)

Así, utilizaremos los “Criterios de Jongmans” modificados para seleccionar a los pacientes de nuestra unidad que necesitan estudio genético de susceptibilidad al cáncer. Todos los pacientes que cumplan uno de los criterios pasarán automáticamente a estudio genético.

Respecto a los tipos de tumores con alta asociación con SPC utilizaremos la revisión y recomendaciones hechas en oct 2016 por el “Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology” (Ripperger 2017) así como las recomendaciones de Druker y colaboradores (Druker 2017) y de Scollon y colaboradores (Scollon 2017 hay 2 artículos) que amplían el listado propuesto por Jongmans y colaboradores.

En la Tabla 1 se resumen los criterios de riesgo que vamos a emplear en este proyecto y en la Tabla 2 los tumores que pueden asociarse a un SPC .

Tabla 1. Datos de sospecha de SPC en un paciente oncológico pediátrico: Criterios de Jongmans modificados. Adaptado de *Jongmans et al. Eur J Med Genet. 2016*

Datos de la historia familiar	2 o más neoplasias en miembros de la familia <= 18 años (incluyendo caso índice)
	Padre o hermano con cáncer < 45 años
	2 o más familiares de 1er o 2º grado en la misma rama familiar con cáncer < 45 años
	Consanguinidad de los padres del paciente
Datos del tumor	Diagnóstico de un tipo de tumor hallado frecuentemente en los síndromes de predisposición al cáncer (ver Tabla 2).
	Hallazgo en el tumor o en muestras biológicas del paciente de una alteración que sugiere una predisposición en línea germinal
	Paciente con 2 o más neoplasias una de ellas antes de cumplir 18 años (excluyendo segundos tumores consistentes en tiempo y/o tipo histológico con los esperados por el tratamiento recibido)
Datos del paciente	Fenotipo compatible con algún síndrome de predisposición al cáncer
	Pacientes con excesiva toxicidad al tratamiento oncológico (toxicidad no esperable en tipo, grado o duración para el tratamiento recibido)

Tabla 2: Tumores pediátricos con alta asociación con síndromes de predisposición al cáncer. Adaptado de Jongmans et al. Eur J Med Genet. 2016, Ripperger Am J Med Genet 2017, Scollon et al J Gent Counsel y Druker et al Clin Cancer Re 2017.

Tumores SNC y periférico	Tumores sólidos no-SNC	Tumores renales y genitourinarios (no-rabdoídes)	Neoplasias hematológicas	Otros
Adenoma pituitario	Bocio multinodular	Angiomolipoma renal	Leucemia Linfoblástica	Miofibromatosis
Astrocitoma anaplásico	Blastoma pleuropulmonar	Carcinoma células renales	Aguda con baja	infantil
Astrocitoma subependimario de células gigantes	Carcinoma adrenocortical	Ginandroblastoma	hipodiploidía	
ATRT	Carcinoma basocelular	Gonadoblastoma	Leucemia	
Blastoma pituitario	Carcinomancer gastrointestinalcolorrectal	Nefroma quístico	Mielomonocítica	
Carcinoma plexos coroídeos	Carcinoma de células escamosas	Rabdomiosarcoma embrionario botrioide	Juvenil	
Cordoma	Carcinoma hepatocelular	genitourinario	Síndrome mielodisplásico	
Ependimoma	Carcinoma medular Ttiroideo medular	Sarcoma renal		
Gangliocitoma	Carcinoma papilar tiroideo var cribiforme-morular	Carcinoma céls uroteliales		
Glioblastoma multiforme	Carcinoma. Paratiroideo	Tumor de céls granulosa juvenil		
Glioma de la vía óptica	GIST	Tumor células Sertoli-Leydig		
Hemangioblastoma SNC	Hamartoma condromesenquimal nasal	Tumor testicular células grandes sertoli-Leydig		
Meduloblastoma	Hamartoma intestinal	calcificante		
Meningioma	Hemangioblastoma retiniano	Tumor Wilms		
Neurofibroma	Hepatoblastoma			
Oligodendroglioma	Meduloepitelioma de cuerpos ciliares			
Pineoblastoma	Meduloepitelioma de cuerpos ciliares			
Schwannoma	Meduloblastoma			
Tumor maligno vaina nerviosa	Melanoma			
	Mixoma			
	Neuroblastoma			
	Osteosarcoma en <10 años			
	Paraganglioma/Feocromocitoma			
	Rabdomioma cardiacocardiaco			
	Rabdomiosarcoma anaplásico			
	Retinoblastoma			
	Tumor carcinoide neuroendocrino			
	Tumor desmoide			
	Tumor neuroendocrino pancreático			
	Tumor rabdoide maligno			
	Tumor saco endolinfático (ELST)			

c. ¿Cómo estudiamos a los pacientes? Técnicas de secuenciación masiva frente a técnicas convencionales

A día de hoy se conocen alteraciones en más de 100 genes relacionados con la predisposición al cáncer o asociados con síndromes o tumores. Es previsible que las nuevas técnicas de secuenciación masiva y los estudios moleculares realizados en los tumores irán ampliando el número conocido de genes alterados o variantes genéticas implicadas, lo que llevará al descubrimiento de nuevos síndromes, nuevas asociaciones genotipo-fenotipo, interacciones entre genes y entre genes-ambiente. Sin embargo,

todavía hay muchos pacientes que a pesar de estar adecuadamente estudiados por técnicas convencionales no presentan una alteración genética conocida, lo que dificulta enormemente planificar un seguimiento y apoyar a la familia.

La secuenciación del genoma humano ha abierto un campo de inmensa repercusión en la oncología pediátrica, iniciando lo que se ha dado en llamar oncología de precisión, la cual utiliza la información molecular para guiar el diagnóstico, tratamiento y prevención de los tumores. La expansión de los estudios genéticos a la clínica diaria va a permitir avanzar en dos áreas tan importantes como el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y la prevención del cáncer.

Ahora bien, con objeto de estudiar las alteraciones genéticas asociadas a la SPC se pueden utilizar diferentes aproximaciones, cada una de las cuales con ventajas y limitaciones (Druker 2017).

Las técnicas más utilizadas en la actualidad están basadas en secuenciación de nueva generación (NGS), principalmente a través de plataformas iTorrent o Illumina. Utilizando esta tecnología, se pueden estudiar genes individuales, en caso de que se sospeche de alteraciones en algún gen en particular, o paneles de varias decenas de genes seleccionados en base a la frecuencia con la que se encuentran alterados en tejidos tumorales (Gardner 2018). Sin embargo, el número de genes incluidos es limitado, no permite detectar alteraciones genéticas desconocidas y, principalmente, la selección se basa en datos recogidos sobre muestras de tejido tumoral adulto, aunque dichas mutaciones o incluso genes alterados difieren de los que se pueden encontrar en niños por lo que sería deseable poder disponer de paneles pediátricos de cáncer familiar.

Además existen otras alternativas tecnológicas destacables que permiten realizar la secuenciación de todo el exoma o genoma (“whole-exome/whole genome sequencing” (WES/WGS)) o el perfil de polimorfismo de nucleótido único (SNP). Cada una de estas técnicas tiene ventajas e inconvenientes, y su utilización depende de las circunstancias de cada caso. Por ejemplo, las técnicas de WES son útiles cuando la heterogeneidad genética se sospecha que es muy alta, la presentación clínica es atípica o no se conoce todavía el gen o los genes alterados causantes de la enfermedad. Además, La utilización de técnicas como WES/WGS permite encontrar nuevas mutaciones o genes de predisposición al cáncer y aumentar así el número de niños con cáncer que se diagnostican con SPC

Por otro lado, la técnica “trio sequencing”, que estudia al paciente y a sus padres, permite determinar además el tipo de herencia y, con ello, el riesgo de recurrencia en otros familiares.

La mayoría de estas técnicas se utilizan principalmente en investigación. Sin embargo, la disminución de los costes está permitiendo su incorporación a la práctica clínica en

pacientes pediátricos con cáncer para el diagnóstico de SPC (Zhang 2015, Kuhlen 2018; Diets 2018).

2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

a. Revisión de la bibliografía.

En 2016, un grupo de expertos de la “Society for Pediatric Oncology and Hematology” alemana (GPOH), se reunió en un grupo de trabajo y redactó una revisión y recomendaciones sobre los motivos de sospecha y manejo de los síndromes de predisposición al cáncer en pacientes pediátricos (Ripperger 2017).

Además, en octubre 2016 un panel de expertos internacional (oncólogos pediatras, endocrinólogos, radiólogos, genetistas) se reunió en un Workshop de la AACR (American Association of Cancer Research) sobre predisposición al cáncer en niños. La revista *Clinical Cancer Research* publicó entre Junio y Nov 2017 una colección especial de artículos derivados de este workshop con recomendaciones de seguimiento en los principales síndromes de predisposición al cáncer (Brodeur 2017, Greer 2017, Porter 2017, Walsh 2017, Tabori 2017, Kratz 2017).

Una vez diagnosticado el paciente de un SPC, las consecuencias que se derivan del diagnóstico de ese síndrome concreto están muy bien detalladas en la revisión realizada por Postema y colaboradores (Postema 2017). Ellos hacen una revisión exhaustiva de los 33 síndromes que tienen al menos 100 pacientes diagnosticados y en los que $\geq 5\%$ de los pacientes desarrollan cáncer así como de 3 síndromes con 50-100 pacientes diagnosticados en los que el 10% de los pacientes tienen cáncer. En cada síndrome especifican el tipo de tumores desarrollados, las recomendaciones de seguimiento actuales, si requieren modificación de quimioterapia y/o radioterapia o no, sintomatología asociada y recomendaciones sobre la misma, órganos que pueden estar afectados.

La conclusión de toda la bibliografía revisada es que hoy en día es de suma importancia llegar al diagnóstico de un SPC en niños con cáncer por las consecuencias que tiene para el paciente y su familia y que debemos ser muy exhaustivos a la hora de buscar datos en cada paciente que nos haga sospechar un SPC, estudiarlo de forma precoz y diligente y según los hallazgos, actuar en consecuencia.

b. Datos obtenidos previamente en nuestra Unidad de Oncología Pediátrica (HMMP).

Se utiliza como base de este Proyecto de Investigación los resultados obtenidos en el trabajo de final de máster de Oncología molecular de la URJ/CEB de la Investigadora Principal. Este trabajo consistía en revisar la situación del estudio de cáncer familiar en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Montepríncipe.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes en los que se ha sospechado un SPC. Se revisaron todos los estudios realizados tanto en el tumor como en la sangre periférica y/o médula ósea del paciente y de sus familiares cercanos. De los **439** pacientes registrados desde 1990 en la Unidad de Oncología Pediátrica, hubo **24** pacientes en los que se sospechaba la posibilidad de que tuvieran un SPC.

- En **6 pacientes se ha confirmado la sospecha diagnóstica** inicial. 6 de estas familias también han sido estudiadas para la mutación hallada en el paciente, encontrándose la misma mutación en un padre (fallecido por un linfoma) y 3 hermanos (una fallecida tumor SNC, otro es paciente nuestro con 2 tumores, otra con mutación sin tumor de momento). Los pacientes diagnosticados de SPC están haciendo seguimiento para detectar nuevos tumores precozmente.
- En 4 pacientes, la **sospecha inicial no ha podido ser confirmada** a pesar de realizarse el estudio adecuadamente.
- En **14 pacientes los estudios realizados no han sido adecuados** para descartar o confirmar la sospecha inicial.

Conclusiones del trabajo: con los datos recientes de la literatura, más de un 10% de los pacientes pediátricos con cáncer pueden tener una variante patogénica en un gen de predisposición al cáncer. Es decir, en nuestra Unidad podrían tener un SPC al menos 43 pacientes.

En cuanto a los motivos de sospecha de SPC: Nosotros solo hemos detectado 24 pacientes en nuestra serie de 439, lo que nos hace pensar que no estamos recogiendo los datos de la historia familiar y/o de la exploración física de forma exhaustiva. Estos datos se puede mejorar desarrollando una hoja de recogida de datos orientada a cáncer familiar que incluya un árbol genealógico detallado relleno por la familia y que se vaya actualizando en años sucesivos y una hoja de exploración física que obligue a fijarse y anotar todos los datos que puedan orientar a SPC.

En cuanto a los estudios realizados en los pacientes: En 18 pacientes no hemos podido llegar a un diagnóstico exacto. El apoyo de un genetista especializado en Cáncer familiar nos ayudaría a mejorar la sensibilidad y especificidad de las técnicas de laboratorio.

Respecto a los pacientes finalmente diagnosticados de un SPC: Creemos que el estudio familiar y el seguimiento propuesto a pacientes y familiares es adecuado según los datos de la literatura actual. El apoyo a las familias y pacientes también parece adecuado ya que ninguno ha rechazado la realización de los estudios ni los seguimientos propuestos.

3. HIPÓTESIS

El diagnóstico precoz de un síndrome de predisposición al cáncer y un seguimiento adecuado de los pacientes y familiares repercutirá favorablemente en su supervivencia a largo plazo.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Optimizar el diagnóstico de síndromes de predisposición al cáncer en los pacientes y familiares atendidos en la Unidad de Oncología Pediátrica de HM Hospitales.

Objetivos específicos

- **Objetivo 1:** Identificar a los pacientes de la Unidad de Oncología Pediátrica que tienen posibilidad de tener un SPC
Se realizará a través de una hoja de recogida de datos que incluirá como datos de sospecha:
 - La historia familiar: realizando el árbol genealógico orientado a SPC infantil (Addendum 1 y 2)
 - La exploración física: a través de la exploración orientada a SPC infantil (Addendum 3)
 - Tipo de tumor y/o presencia de dos o más tumores
 - Toxicidad al tratamiento
 - Presencia en tumor o en línea germinal de alteraciones que hagan sospechar un SPC
- **Objetivo 2:** realizar el estudio genético a los pacientes que tengan posibilidad de tener un SPC siguiendo un algoritmo de actuación costo/efectivo. Primero un estudio dirigido según la alteración que se sospeche (por la historia familia, exploración o tipo de tumor que padece) y si no se encuentra alteración se utilizará secuenciación del exoma.
- **Objetivo 3:** si se ha encontrado una alteración patogénica en el paciente se estudiará a sus padres biológicos para determinar el tipo de herencia.

- **Objetivo 4:** en los pacientes diagnosticados finalmente de un *SPC con diagnóstico definitivo* hacer un seguimiento adecuado a su patología y recomendar seguimiento a los familiares que proceda.
- **Objetivo 5:** En los pacientes con *posible SPC, sin un diagnóstico definitivo*, mantener el seguimiento a largo plazo.
- **Objetivo 6:** comprobar la utilidad de la técnica utilizada como “screening” para identificar a los pacientes que son susceptibles de estudio genético
- **Objetivo 7:** comprobar la utilidad del algoritmo utilizado para el diagnóstico de SPC en pacientes pediátricos con cáncer y su aplicabilidad clínica.

4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN; DISEÑO EXPERIMENTAL

a. Sujetos de estudio:

Se llevará a cabo un estudio observacional, descriptivo, unicéntrico, retrospectivo y prospectivo. Por un lado, de forma retrospectiva, se incluirán pacientes consecutivos, diagnosticados de Cáncer infantil en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital (UOPH) HM Montepríncipe, desde su creación en octubre de 2006 (más de 290 en el momento de redactar este texto) y, de forma **prospectiva**, todos los pacientes diagnosticados de Cáncer infantil en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital HM Montepríncipe desde el momento de la aprobación del proyecto por parte del CEIm de HM Hospitales y que firme el consentimiento informado para participar en el estudio.

A los familiares de los pacientes fallecidos se les ofrecerá también entrar en el estudio, utilizando muestra del paciente guardada previamente si la hubiera o estudiando solo a los padres si la sospecha de SPC es alta. Así mismo, los pacientes diagnosticados de un SPC antes del inicio de este estudio se incluirán en el mismo como control positivo y para estudio de sus familiares; además se incluirán en el seguimiento requerido según su patología.

Para la técnica Trio-WES se estudiará muestra del paciente y de sus padres. En caso de técnicas de reproducción asistida solo se estudiará a los padres en caso de que sean los progenitores biológicos.

Criterios de inclusión

- **Estudio retrospectivo:** se incluirán en el estudio todos los pacientes de 0 a 18 años en el momento del diagnóstico, que hayan sido diagnosticados de una neoplasia hematológica o de un tumor sólido y hayan recibido tratamiento y/o seguimiento en la Unidad de UOPH desde su apertura en octubre de 2006 hasta la actualidad, siempre que ellos mismos (si son mayores de edad en el momento del estudio) o sus padres, tutores o representantes legales firmen el consentimiento informado y el asentimiento en caso de tener 12-17 años.

- **Estudio prospectivo:** se incluirán en el estudio todos los pacientes de 0 a 18 años que sean diagnosticados de una neoplasia hematológica o de un tumor sólido y que vayan a recibir tratamiento y/o seguimiento en la Unidad de UOPH desde la aprobación del estudio por el CEIm de HM Hospitales, siempre que ellos mismos (si son mayores de edad en el momento del estudio) o sus padres, tutores o representantes legales firmen el consentimiento informado y el asentimiento en caso de tener 12-17 años.

Criterios de exclusión

- Pacientes cuyos representantes legales o tutores no firmen el consentimiento informado del estudio.

b. Variables.

Variable principal: Diagnóstico de síndrome de predisposición a cáncer

Variables secundarias

- **Variables demográficas:** fecha de nacimiento, edad al diagnóstico de cáncer, sexo, tipo de fecundación, embarazo, parto, complicaciones en periodo posnatal, peso y talla al nacimiento, desarrollo PM y PE, anomalías congénitas, enfermedades previas.
- **Variables clínicas:** tipo de tumor, edad de presentación, toxicidad con el tratamiento, alteraciones moleculares susceptibles de SPC y presencia o no de dos o más tumores. datos anómalos en la exploración física o cuadro sindrómico. Síndrome o síndromes sospechados. Es motivo de un TFG la elaboración de una hoja de exploración física orientada a SPC incluyendo todos los datos relevantes para que sea lo más exhaustiva posible y la recogida de dicha información.
- **Variables familiares:** es motivo de un TFG la creación de unas hojas de recogida de datos y de un árbol familiar que permiten al médico y al paciente recoger la máxima información oncológica de tres generaciones anotando el tipo de tumor y la edad de aparición del mismo. Si existe alguna alteración genética conocida también se recogerá esta información.
- **Variables genéticas:** Estudios genéticos realizados previamente en el tumor o en línea germinal del paciente o de sus familiares

Todos los datos recogidos (variables demográficas, clínicas, familiares y genéticas) así como los resultados obtenidos se registrarán de forma completamente anonimizada y confidencial en una base de datos para análisis estadístico posterior.

c. Plan de visitas

- **Primer contacto:**

- **Estudio retrospectivo** se contactará con los pacientes telefónicamente por parte del IP o sub-IP, y se les ofrecerá posibilidad de venir a consulta para exponerles los detalles del estudio o se expondrá el estudio en el curso de una revisión programada en su seguimiento habitual.
- **Estudio prospectivo:** se aprovechará una de las visitas médicas para exponerles los detalles del estudio, a ser posible, antes de iniciar el tratamiento de quimioterapia
- **Primera visita:** se citará en consulta al paciente y a sus padres con la Dra. Villa o la Dra. López-Ibor que les explicarán los objetivos, beneficios y riesgos del estudio incluyendo las implicaciones para el paciente y su familia, la posibilidad de hallazgos incidentales y la posibilidad de encontrar variantes de conocimiento incierto. Se informará de las opciones y de la posibilidad de conocer o no los resultados del estudio.
- **Segunda visita** (o en el momento de la primera visita en algunos casos): Tras contestar a todas las preguntas que surjan y una vez comprobado que el paciente y sus padres comprenden todos los puntos explicados, en caso de que estén de acuerdo en participar, **se obtendrá el consentimiento informado** pertinente según la edad del paciente (consentimiento informado +/- asentimiento informado). Se dará el tiempo que necesite la familia para tomar una decisión. En caso de que la familia o el paciente no hablen correctamente español se pondrá a su disposición un traductor profesional.

A partir de la firma del consentimiento Informado el paciente entra en el estudio.

- **Segunda visita** (coincide con la visita en la que se firme el CI): se recogerán los datos en la “hoja general de recogida de datos” de cada paciente. Se entregará la hoja de árbol familiar para que la completen en casa con información obtenida de otros miembros de la familia. Se explorará al paciente observando todos los puntos de la “hoja de exploración física” (ver Addendum 1-3)
- **Trabajo del equipo médico, no es necesario visita del paciente.** Se revisaran los datos descritos arriba junto con los estudios genéticos realizados previamente en el tumor, el tipo de tumor, existencia de más de un tumor, toxicidad al tratamiento. Con todos los datos tomados en conjunto se identificará a los pacientes que tienen un posible SPC. Se recogerán todos los datos en la base de datos.
- **Tercera visita:** se obtendrán las muestras del paciente y se realizará secuenciación exónica dirigida en los pacientes candidatos, seleccionados mediante criterios clínicos.
Análisis de resultados de cada paciente por el equipo médico
- **Cuarta visita:** información de los resultados y propuesta de seguimiento y remitir a consulta de Genética si procede. Si procede se realizará estudio de segregación de las variantes identificadas en los progenitores biológicos o se evaluará la realización de análisis en trío.
- **Visitas sucesivas:** a determinar según el SPC diagnosticado o si hay alta sospecha de SPC pero no se ha encontrado alteración genética responsable.

- **Análisis de resultados del estudio mediante estudio estadístico, comprobación de la hipótesis y evaluación de los objetivos.**

5. PLAN DE TRABAJO

a. Estructura/organigrama grupo; nombres y funciones de cada miembro del equipo

El grupo está formado por investigadores clínicos y básicos dirigidos por la Dra. Marta Villa (IP) y la Dra. Blanca López-Ibor Aliño (Sub-IP) y cuenta con la colaboración de especialistas que ayudarán en temas necesarios para la consecución del proyecto.

Las Dras. Marta Villa y Blanca López Ibor, se encargarán de elaborar la memoria científica del proyecto, la hoja de información al paciente y el consentimiento informado para la presentación al CEIm. Una vez contemos con la aprobación del CEIm, los investigadores clínicos (Paula Vázquez Pérez y Patricia Letón Cabanillas, estudiantes de Medicina,) se encargarán de elaborar la base de datos para recoger las variables descritas anteriormente y trabajarán en la identificación y selección de pacientes de la cohorte retrospectiva y prospectiva, bajo la supervisión de las Dras. Marta Villa y Blanca López Ibor.

El procesamiento de las muestras serán coordinados por el Dr. Angel Ayuso, Director del laboratorio de investigación en tumores cerebrales de la FiHM y los análisis genéticos se subcontratarán a un laboratorio externo (NIimgenic).

La recogida de datos y muestras tumorales tendrá lugar a lo largo de todo el proyecto, empezando desde la aprobación del CEIm, siguiendo el **diagrama de trabajo de la Figura 1**.

Todos los integrantes del grupo de investigación llevarán a cabo los objetivos 1 a 7, en estrecha colaboración de acuerdo al diagrama de trabajo de la Figura 1, y siguiendo el cronograma representado en la Figura 2.

Todos los integrantes del grupo de investigación llevan trabajando en equipo un largo periodo de tiempo, con la excepción de los estudiantes de grado de medicina. Así pues contamos con un equipo multidisciplinar, con experiencia trabajando juntos, y con garantías para desarrollar el proyecto. Sin embargo, para algunos aspectos concretos contaremos con la ayuda de especialistas externos. En este sentido, contamos con la colaboración del servicio de patología del HM Montepíncipe (Dr. Francisco Pérez).

Para el análisis estadístico de los datos contaremos con el Dr. Rodrigo Madurga, investigador y responsable de la unidad de epidemiología de la FiHM Hospitales. En caso de que sea necesario un análisis e integración de datos de diferente origen procedentes de nuestra cohortes de estudio con series publicadas por otros grupos se necesitará utilizar algoritmos y programas bioinformáticos avanzados, para lo cual contaremos con la colaboración del Dr. José María Peña, subdirector científico del CeSViMa (Centro de Supercomputación y

Visualización de Madrid), y co-director del grupo de investigación MIDAS (Minería de Datos y Simulación).

Los estudios de secuenciación serán realizados en centro especializado de Referencia. El laboratorio NIMGenetics dispone de un secuenciador Illumina de última generación (NovaSeq 6000). Este laboratorio ha procesado hasta el momento más de 3000 exomas y disponen de sistemas de almacenamiento seguro. Los resultados quedarán a disposición de los investigadores a través de sistema ftp.

Equipamiento para cultivo celular:

- Campanas de flujo para uso exclusivo de células Bio IIA
- Incubadores Heraeus con CO₂/O₂
- Microscopio invertido
- Microscopio de fluorescencia

Equipamiento para el aislamiento de Ves:

- Ultracentrífuga Optima-LE 80K
- Rotor 50.2 Ti

Equipamiento para biología molecular

- Laboratorio totalmente equipado para realizar las técnicas habituales de biología molecular: PCR, SDS-PAGE, western-blot, fluorimetría, espectrofotometría, cubetas de electroforesis horizontal y vertical de BIO-RAD, fuentes de alimentación 3000V Power Pac de BIO-RAD y juegos de pipetas eppendorf.
- Campanas estériles para extracción de RNA
- Centrífuga refrigerada Eppendorf 5417 R
- Espectrofotómetro NanoDrop
- Analizador de RNA - Agilent Bioanalyzer 2100
- Analizador de fragmentos genómicos 7300
- Termociclador a tiempo real RT-PCR, 7900HT Fast Real Time PCR System de Applied Biosystems con bloques para 96, 384 y TLDA.
- Plataforma para ensayos genómicos y proteómicos Luminex 200 de Invitrogen.
- Software StatMiner para el análisis estadístico de datos.

Equipamiento para histología:

- Array de tejido semiautomático Galileo TMA CK2500 de Durviz.
- Procesador automático de tejidos Leica TP 1020.
- Micrótopo Microm HM325.
- Criostato Leica CM1510.
- Scanner Leica SCN 400.

El equipo de investigación está formado por los siguientes investigadores clínicos y básicos:

Marta Villa Alcázar, MD., PhD. (Oncología Pediátrica) MVA
Blanca López-Ibor Aliño, MD., PhD. (Oncología Pediátrica) BLI
Francisco José Pérez Rodríguez, MD., PhD (Anatomía Patológica) FP

Ángel Ayuso Sacido, PhD, (Biólogo Molecular y Celular) AAS

Estudiante de Medicina 1: Paula Vázquez Pérez (Estudiante Medicina, TFG) PVP

Estudiante de Medicina 2: Patricia Letón Cabanillas (Estudiante Medicina, TFG) PLC

*Es esperable que a medida que avance el proyecto se incorporen nuevos investigadores

b. Plan de coordinación y distribución de tareas

Para el desarrollo del proyecto, la primera tarea ha sido el diseño de un árbol genealógico y una hoja de exploración física orientadas a buscar SPC en pacientes pediátricos. También se diseñará la hoja general de recogida de datos que permitirá clasificar a los pacientes como posible SPC vs no posible SPC. Esta tarea inicial se llevará a cabo con la coordinación de la Dra. Villa y es motivo de los TFG de los estudiantes de Medicina.

Una vez pasado el CEIm, la labor de los estudiantes de medicina, siempre bajo la supervisión y coordinación de las Dra. Villa y/o López-Ibor será la de introducir los datos en la base de datos para su posterior análisis.

Las Dra. Villa y/o López-Ibor serán las encargadas de la información inicial a los pacientes, de la firma del CI y de la entrega de resultados del estudio realizado así como de la programación del seguimiento posterior.

El Dr. Angel Ayuso será el encargado de todo lo relacionado con el manejo de muestras y coordinación con los laboratorios externos (nimgenetics). Las muestras de probando y progenitores se obtendrán en la UOP del Hospital HM Montepríncipe, por personal de enfermería cualificado en el manejo de pacientes pediátricos con cáncer).

a. Diagrama de flujo

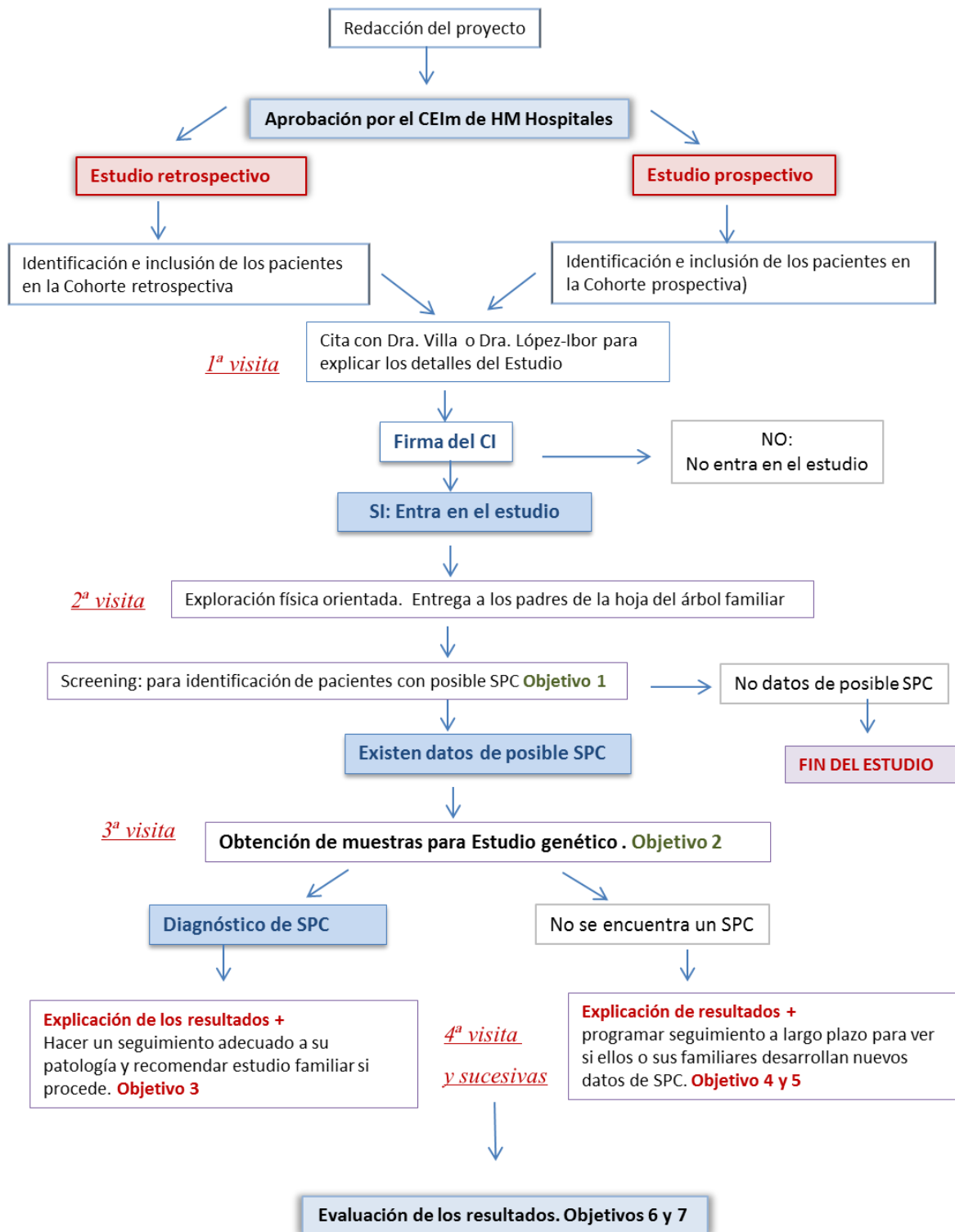


Figura 1: Diagrama de Flujo de trabajo correspondiente a los diferentes pasos y tareas del presente trabajo.

b. Cronograma/ Calendario figura 2

Tareas	Investi- gadores	Semestres							
		2019		2020		2021		2022	
		1er	2º	1er	2º	1er	2º	1er	2º
Revisión bibliográfica y estado actual tema. Determinación de objetivos, metodología, criterios de inclusión y exclusión. Redacción del Proyecto	MVA, BLI, FP, AAS								
Elaborar árbol genealógico y hoja de exploración orientada a SPC	PVP, PLC, MVA								
Elaborar hojas CI, pasar CEIm	MVA, BLI, FP, AAS								
Contacto con los pacientes del estudio retrospectivo y prospectivo	MVA, BLI								
Firma del CI, exploración física, historia familiar	MVA, BLI								
Determinar si el paciente precisa estudio genético o no	MVA, BLI								
Enviar muestra al laboratorio elegido	MVA, BLI, AA								
Introducir los datos en la base de datos	MVA, BLI, PLC, PVP								
Interpretación de los resultados de cada paciente y explicación a los padres y al paciente	MVA, BLI, AA, FP								
Evaluación de los resultados globales del estudio y publicación resultados	MVA, BLI, AA, FP, PVP, PLC								

Figura 2: Cronograma correspondientes a los tiempos aproximados requeridos para la realización de las diferentes tareas, así como los investigadores implicados en cada una de ellas.

6. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN EN ONCOLOGÍA

La importancia del proyecto propuesto en la oncología incluye:

- Validar una forma exhaustiva de recogida de datos de la historia familiar, exploración física y datos del tumor que mejore la sensibilidad en la detección de pacientes pediátricos con cáncer que tengan una predisposición familiar al cáncer.
- Ver la fiabilidad del algoritmo de estudio genético seleccionado para el diagnóstico de los SPC pediátricos
- Creación de un grupo de trabajo multidisciplinar clínico y científico, en estrecha colaboración, con el objetivo principal de aplicación clínica ampliable a todos los oncólogos pediatras.
- Proponer nuevas líneas de investigación en la prevención del desarrollo de tumores de los pacientes pediátricos con SPC.

7. POTENCIAL DE APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA

El diagnóstico de los pacientes pediátricos con cáncer que tiene un síndrome de predisposición siempre es un tema que preocupa a los familiares y oncólogos pediátricos. En base a los datos actuales, alrededor de un 30% de los pacientes de la UOP cumplirán “criterios de riesgo de cáncer familiar” y serán candidatos a estudio genético, y al menos un 10% de los pacientes tendrán un SPC confirmado.

El objetivo principal de este estudio prospectivo es su aplicabilidad a la práctica clínica. Comprobar la eficacia de los criterios de selección de los pacientes que requieren estudio genético y ver la aplicabilidad del algoritmo elegido para el estudio genético en estos pacientes permitirá ampliar su utilización en otras unidades de Oncología Pediátrica.

8. IMPLICACIONES ÉTICAS

La utilización de técnicas de secuenciación masiva abre muchas posibilidades al diagnóstico de SPC en niños con cáncer. Cuando se utilizan técnicas de secuenciación masiva y se estudia a los familiares se puede conocer el tipo de herencia o si se trata de una “mutación de novo” y si los padres son portadores del mismo SPC. Además las técnicas WES/WGS permiten encontrar nuevas alteraciones genéticas que se consideren responsables del fenotipo del paciente (cáncer infantil).

Pero indudablemente los estudios genómicos masivos abren un abanico enorme de consideraciones éticas que se pueden resumir abordando los principales principios éticos (Johnson Exp Rev Mol Diag 2017).

Incluso tomando estos datos en cuenta, los estudios realizados en este sentido avalan la clara ventaja de los beneficios frente a los riesgos y la amplia aceptación por parte de los padres y pacientes (Scollon Genome Med 2014, Brozou Eur J Pediatr 2018). Eso sí, es fundamental ofrecer a las familias un adecuado acceso a personas formadas en consejo genético (tanto previo al estudio como una vez se obtengan los resultados) que puedan explicar y realizar un seguimiento de los pacientes y sus familias.

El [principio de beneficencia y no maleficencia](#): conlleva una valoración de los riesgos y beneficios potenciales del diagnóstico de un SPC en cada caso concreto y debe ser correctamente explicado a los padres y al paciente antes del inicio del estudio. Además se debe aclarar que hallazgos vamos a dar a conocer al paciente y cuáles no.

- **Beneficios:** realizar seguimiento adecuado al SPC diagnosticado para detección precoz de nuevos tumores; instaurar medidas de prevención de cáncer (colectomía, mastectomía...); modificar el tratamiento o técnicas de seguimiento empleadas (radioterapia, pruebas radiológicas que aumentan el riesgo de cáncer); hacer seguimiento de patología asociada al síndrome que no es oncológica. Todos estos beneficios pueden aplicarse a los familiares afectados por el mismo diagnóstico.
- **Riesgos:** Los hallazgos de los estudios de secuenciación masiva pueden ser **hallazgos primarios** (relacionados directamente con el diagnóstico del paciente y activamente buscados) o **hallazgos secundarios** (activamente buscados pero no son la diana principal de la búsqueda). Además hay **hallazgos incidentales** que no se buscan activamente, y pueden ser “anticipables” o “no anticipables”. En las

técnicas de secuenciación masiva además habrá **“variantes de significado incierto”** que pueden generar confusión en los padres y en el paciente y en el propio médico. (Dheensa 2018)

Otro riesgo teórico es la discriminación en seguros o en empleos que puede conllevar un diagnóstico de SPC. Además el estudio genético puede llevar a encontrar resultados que pueden alterar la armonía familiar (no paternidad, sentimientos de culpabilidad, utilización de esta información en custodia de hijos, estrés emocional en los padres, en los pacientes o en otros familiares.

Es frecuente que haya discrepancias en la información que cada uno de ellos desea conocer y hay que respetar el **“principio de autonomía”**.

- La implicación de los niños en las decisiones sobre su salud aumenta a medida que crecen y van madurando. A partir de los 7 años los niños pueden ser capaces de comentar sus opiniones y por encima de los 14 la mayoría de los niños deben ser preguntados y asentir sobre un test o procedimiento a no ser que no haya ninguna otra opción. En este sentido, no se debería hacer consejo genético a un adolescente si se opone a ello tras haber sido debidamente informado a no ser que los beneficios sean irrefutables.

Dicho esto, los últimos responsables de la decisión son los padres del niño o representantes legales y así como en un adulto el **“principio de respeto a la persona”** reconoce que los adultos pueden tomar sus propias decisiones y debemos aceptarlas y respetarlas, esta libertad no es ilimitada respecto a las decisiones sobre sus hijos. Cuando la decisión de los padres viola claramente el mejor interés de sus hijos, tenemos responsabilidad fiduciaria para intervenir y proteger sus intereses.

En la decisión de cual es “el mejor interés” para el paciente en el campo de la predisposición a cáncer deben tomarse en cuenta muchos factores como la posibilidad de tomar medidas preventivas a la edad del paciente o si esta posibilidad no existe hasta la edad adulta (programas de screening, mastectomías...) o el estrés psicológico que supone al niño conocer la predisposición si no puede tomar ninguna actitud frente a ello.

El respeto que debemos mantener a que el adolescente o sus padres no quieran conocer si tiene o no un SPC se contraponen con el beneficio que pueden obtener otros familiares al conocer que tienen riesgo de un SPC

- El **“principio de Justicia”** promueve el derecho de todos los pacientes a poder acceder y beneficiarse de los estudios genéticos, de consejo genético y de seguimiento adecuado en caso de detectarse un SPC. Pero también se pone en contradicho la utilización de recursos económicos/médicos que pueden necesitarse para otros problemas médicos.

9. HISTORIAL CIENTÍFICO grupo

Marta Villa Alcázar

La IP de este proyecto, Dra. Marta Villa Alcázar, se licenció en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid el 25 de Septiembre de 1990. Realizó la

especialidad de pediatría (MIR) en el Hospital Universitario Niño Jesús y se doctoró en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid con el grado Apto Cum Laude. Realizó el Máster “Oncología Molecular: Bases Moleculares del Cáncer” organizado por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) y reconocido por la “European School of Oncology” (ESO) desde 2003 a 2005. En cuanto a su actividad asistencial, desde el último año de residencia se especializó en el cuidado de pacientes oncológicos en la Unidad de Oncología Pediátrica y trasplante de médula ósea del hospital Niño Jesús y, desde entonces, toda su actividad asistencial se ha desarrollado en el área de la Hematología y Oncología Pediátrica. Tras obtener una Beca de Ampliación de Estudios 1996, concedida por concurso por el Fondo de Investigación Sanitaria (F.I.S) para estudios en el extranjero, estuvo 6 meses en el Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica y Unidad de Trasplante de Médula Ósea del Hospital Jackson Memorial, Universidad de Miami, Florida. A su vuelta abre junto la Dra. Blanca López-Ibor (sub IP de este proyecto) la Unidad de Oncología Pediaátrica del Hospital San Rafael de Madrid Pediátrica (siendo Jefe de la Unidad la Dra. López-Ibor) donde estuvo hasta octubre de 2006. En esa fecha, la Dra. Blanca López-Ibor y la Dra. Villa ponen en marcha la Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica del grupo HM y su actividad profesional se desarrolla a tiempo completo en dicha Unidad hasta la actualidad. La actividad asistencial incluye pacientes de 0 a 18 años con patología hematológica y oncológica y trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos. La Unidad atiende a más de 35 pacientes nuevos con tumores malignos al año y tiene un equipo multidisciplinar (personal sanitario, musicoterapia, aula hospitalaria) que permite el manejo integral de los niños. En el área de ensayos clínicos y siendo miembro de la “Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica” (SEHOP) y de la “European Society for Paediatric Oncology” (SIOPE), la IP participa en numerosos ensayos clínicos fases 1, 2, 3 y 4. En cuanto a las líneas de trabajo e investigación en las que está actualmente involucrada la IP, resaltan los Cuidados Paliativos Pediátricos, la aplicabilidad de sistemas de diagnóstico y seguimiento no invasivo de tumores cerebrales y la medicina personalizada.

Blanca López-Ibor Aliño

Blanca López-Ibor es Doctora en Medicina y Cirugía por La Universidad De Barcelona, Especialista en Hematología y Oncología Pediátrica por La Universidad de Maryland y Experta en Diagnóstico Prenatal de Enfermedades Congénitas reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Tiene en su haber más de 30 años de experiencia en el manejo clínico de pacientes oncológicos infantiles y adolescentes. Ha coordinado o dirigido la Unidad de Hematología-Oncología Pediátrica en el Centro Medico La Zarzuela y la Unidad de Hematología-Oncología Pediátrica del Hospital de San Rafael, y actualmente es Jefa de la Unidad de Hematología-Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Madrid Montepríncipe del grupo HM hospitales. Además, es Miembro del Comité de Expertos de La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo desde 2006, y del grupo de trabajo de Asistencia a Niños y Adolescentes del Plan Integral del Control del Cáncer de la Comunidad de Madrid desde 2007. Es Patrono de la Fundación Curarte desde 2010, y de la Fundación Jaime Alonso Abruña desde 2013, y asesora de la Fundación Lejeune desde 2015. A nivel de investigación, ha sido investigadora principal de más de 30 de ensayos clínicos con pacientes oncológicos pediátricos. Patrono de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer desde 2000 a 2015. Miembro de la Academia Pontificia para la vida desde 2015 hasta la actualidad. Investigadora principal de 3 proyectos de investigación y ha participado en más de 50 publicaciones científicas. En el momento actual codirige 2 tesis doctorales.

Francisco José Pérez Rodríguez

El Dr. Francisco José Pérez Rodríguez es licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (Junio de 1994) y especialista vía MIR en Anatomía Patológica. Completó la especialidad en el Hospital Gregorio Marañón desde 1996 a 2000. Es también Doctor en Medicina con Sobresaliente Cum Laude y tiene una extensa labor docente universitaria, primero en la Universidad Francisco de Vitoria y, desde 2007 hasta ahora en la USP CEU donde es profesor de Anatomía Patológica e Histología en la Facultad de Medicina. En el año 2000 comienza a trabajar en el grupo HM Hospitales, y desde 2007 se encarga de toda la Patología Pediátrica de dicho grupo. Ha dirigido numerosos trabajos de fin de carrera en Medicina y tiene también diferentes publicaciones tanto nacionales como internacionales, tanto de su especialidad como colaborando con otros especialistas.

Angel Ayuso Sacido

El Dr. Angel Ayuso Sacido se licenció en Ciencias Biológicas, especialidad de Bioquímica y Biología Molecular, en la Universidad Autónoma de Madrid (UAM) en 1999. Un año después recibió una beca para la Movilidad de Investigadores y Tecnólogos (MIT) concedida por el Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) para realizar la Tesis Doctoral Merck Sharp and Dohme (MSD). En 2003 defendió su Tesis Doctoral en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UAM con calificación de Sobresaliente Cum laude. En Noviembre de 2003 es contratado como Investigador Posdoctoral por el Departamento de Medicina del “Mount Sinai Hospital” de New York. En 2005 recibe una beca posdoctoral del programa Fulbright/MEC y se traslada al Departamento de Neurocirugía del “Weill Medical Collage of Cornell, Weill Medical Hospital, de New York, en calidad de Investigador Postdoctoral, bajo la dirección del Dr. John Boockvar. Durante este año trabaja en el aislamiento y caracterización de células madre neuronales de cerebro humano adulto y células madre tumorales de Glioblastoma, forma parte de un ensayo clínico I-II para evaluar la eficacia de Erlotinib en el tratamiento de Glioblastoma Multiforme recurrente y Astrocitoma Anaplásico, promovido por Genentech Pharmaceuticals (Tarceva, OSI-774) y colaborara activamente en la creación del “New York Brain Tumour Center”. A comienzos de 2007 es nombrado Assistant Research Professor en el mismo Departamento de Neurocirugía. A finales de 2007 regresa a España y se incorpora al Centro de Investigación Príncipe Felipe de Valencia (CIPF) como jefe de grupo, dentro del Programa de Medicina Regenerativa, trabajando en el campo de Neurobiología y Neurooncología. Durante este periodo participa en la elaboración del acuerdo marco de colaboración entre el CIPF y el Hospital la Fe de Valencia. Hasta 2011, El Dr. Ayuso Sacido recibe varios proyectos competitivos de fundaciones públicas y privadas, dirige a estudiantes de master y estudiantes predoctorales. es galardonado con el premio Valencia IDEA-2009 al mejor proyecto en biotecnología e ingeniería. En 2011 funda la Red Española de Investigación en Glioblastoma (REIG). En 2012 recibe un contrato del programa Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad, asociado a la Fundación de Investigación HM Hospitales, del Grupo HM, donde es Director del Laboratorio de Investigación en Tumores Cerebrales. Este mismo año colabora con el Departamento de Farmacología de la Universidad de Helsinki, Finlandia, en calidad de Investigador Visitante. En 2013 coordina la creación del laboratorio de Nano-oncología en el Instituto IMDEA nanociencia, al que se vincula como Investigador Asociado. En 2016 es nombrado profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad CEU San Pablo y recibe un contrato del programa Miguel Servet tipo II en 2017 es nombrado Director Científico de la Fundación de Investigación HM Hospitales. Los últimos años está trabajando en la identificación y validación de biomarcadores para el seguimiento y respuesta a terapia de pacientes diagnosticados

con tumores cerebrales, a partir de microvesículas aisladas de sangre periférica, así como en el desarrollo de técnicas de diagnóstico y seguimiento de tumores gliales mediante imagen y nuevas aproximaciones terapéuticas basadas en la utilización de nanotecnología.

10. MEMORIA ECONÓMICA

Personal.....0

Material fungible

- Material para el procesado de muestras..... 4.000 €
- Subcontratación análisis genéticos..... 52.120 €
- Material informático 4.000 €

Congresos y publicaciones en acceso abierto..... 6.000 €

Subtotal: 66.120 €

Costes indirectos (5%)*:..... 3.480 €

TOTAL: 69.600 €

TOTAL 69.600 euros

11. JUSTIFICACION DEL PRESUPUESTO

La Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario HM Montepríncipe dispone de personal sanitario e investigador suficiente para llevar a cabo el proyecto. Así pues, la mayor parte del presupuesto solicitado se destinará a sufragar los gastos de procesado de muestras y análisis genéticos (48.000 €). El resto de la financiación se destinará a la compra de material informático necesario para gestionar la gran cantidad de información generada por los análisis de secuenciación de nueva generación (4.000€) y a la difusión de los resultados del proyecto a través de congresos médicos y publicaciones en acceso abierto (6.000). Por último, el presente proyecto, será utilizado como material para tesis doctorales, lo que contribuirá a aumentar el tejido científico de la Unidad.

12. BIBLIOGRAFIA:

1. Brodeur G, Nichols K, Plon S, et al. Pediatric Cancer Predisposition and Surveillance: An Overview, and a Tribute to Alfred G. Knudson Jr. CCR Pediatric Oncology Series: Articles from the AACR Childhood Cancer Predisposition Workshop. Clin Cancer Res June 1 2017 23 (11) e1-e5.

2. Brozou T, Taeubner J, Velleuer E, Dugas M, Wieczorek D, Borkhardt A, Kuhlen M. Correction to: Genetic predisposition in children with cancer - affected families' acceptance of Trio-WES. *Eur J Pediatr*. 2018 Jan;177(1):61. doi: 10.1007/s00431-017-3033-6.
3. Dheensa S, Crawford G, Salter C, Parker M, Fenwick A, Lucassen A. How do clinical genetics consent forms address the familial approach to confidentiality and incidental findings? A mixed-methods study. *Fam Cancer*. 2018 Jan;17(1):155-166. doi: 10.1007/s10689-017-9994-9.
4. Diets IJ, Waanders E, Ligtenberg MJ, van Bladel DAG, Kamping EJ, Hoogerbrugge PM, Hopman S, Olderode-Berends MJ, Gerkes EH, Koolen DA, Marcelis C, Santen GW, van Belzen MJ, Mordaunt D, McGregor L, Thompson E, Kattamis A, Pastorczak A, Mlynarski W, Ilencikova D, van Silfhout AV, Gardeitchik T, de Bont ES, Loeffen J, Wagner A, Mensenkamp AR, Kuiper RP, Hoogerbrugge N, Jongmans MC. High Yield of Pathogenic Germline Mutations Causative or Likely Causative of the Cancer Phenotype in Selected Children with Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018 Apr 1;24(7):1594-1603.
5. Druker H, Zelle K, McGee RB, Scollon SR, Kohlmann WK, Schneider KA, Wolfe Schneider K. Genetic Counselor Recommendations for Cancer Predisposition Evaluation and Surveillance in the Pediatric Oncology Patient. *Clin Cancer Res*. 2017 Jul 1;23(13):e91-e97.
6. Esteban I, Vilaró M, Adrover E, Angulo A, Carrasco E, Gadea N, Sánchez A, Ocaña T, Llorca G, Jover R, Cubiella J, Servitja S, Herráiz M, Cid L, Martínez S, Oruezábal-Moreno MJ, Garau I, Khorrani S, Herreros-de-Tejada A, Morales R, Cano JM, Serrano R, López-Ceballos MH, González-Santiago S, Juan-Fita MJ, Alonso-Cerezo C, Casas A, Graña B, Teulé A, Alba E, Antón A, Guillén-Ponce C, Sánchez-Heras AB, Alés-Martínez JE, Brunet J, Balaguer F, Balmaña J. Psychological impact of multigene cancer panel testing in patients with a clinical suspicion of hereditary cancer across Spain. *Psychooncology*. 2018 Mar 2. doi: 10.1002/pon.4686. [Epub ahead of print]
7. Gardner SA, Weymouth KS, Kelly WS, Bogdanova E, Chen W, Lupu D, Suhl J, Zeng Q, Geigenmüller U, Boles D, Okamoto PM, McDowell G, Hayden MA, Nagan N. Evaluation of a 27-gene inherited cancer panel across 630 consecutive patients referred for testing in a clinical diagnostic laboratory. *Hered Cancer Clin Pract*. 2018 Jan 4;16:1.
8. Greer M, Voss S and Lisa J. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI. *CCR Pediatric Oncology Series: Articles from the AACR Childhood Cancer Predisposition Workshop*. *Clin Cancer Res* June 1 2017 23 (11) e6-e13.
9. Hamilton A, Smith E, Hamon J, Tomiak E, Bassal M, Sawyer SL. Using family history forms in pediatric oncology to identify patients for genetic assessment. *Curr Oncol*. 2017 Dec;24(6):e441-e445.
10. Johnson LM, Hamilton KV, Valdez JM, Knapp E, Baker JN, Nichols KE. Ethical considerations surrounding germline next-generation sequencing of children with cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017 May;17(5):523-534. doi: 10.1080/14737159.2017.1316665.
11. Jongmans M, Loeffen J, Waanders E, et al. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet*. 2016 Volume 59, Issue 3, March 2016, Pages 116-125.
12. Kline CN, Joseph NM, Grenert JP, et al. Targeted next-generation sequencing of pediatric neuro-oncology patients improves diagnosis, identifies pathogenic germline mutations, and directs targeted therapy. *Neuro Oncol*. 2017 May 1;19(5):699-709
13. Kline CN, Joseph NM, Grenert JP, van Ziffle J, Yeh I, Bastian BC, Mueller S, Solomon DA. Inactivating MUTYH germline mutations in pediatric patients with high-grade midline gliomas. *Neuro Oncol*. 2016 May;18(5):752-3.
14. Kratz C, Achatz MI, Brugières L, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *CCR Pediatric Oncology Series: Articles from the AACR Childhood Cancer Predisposition Workshop*. **Clin Cancer Res** June 1 2017 23 (11) e38-e45.
15. Kuhlen M, Borkhardt A. Trio sequencing in pediatric cancer and clinical implications. *EMBO Mol Med*. 2018 Apr;10(4). pii: e8641.

16. Maese L, Schiffman JD. The evidence for expanded genetic testing for pediatric patients with cancer. *Future Oncol.* 2018 Feb;14(3):187-190.
17. Narod SA1, Stiller C, Lenoir GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer.* 1991 Jun;63(6):993-9.
18. Porter C, Druley T, Erez A, et al. Recommendations for Surveillance for Children with Leukemia-Predisposing Conditions. CCR Pediatric Oncology Series: Articles from the AACR Childhood Cancer Predisposition Workshop. **Clin Cancer Res** June 1 2017 23 (11) e14-e22 .
19. Postema F, Hopman S, Hennekam R, Merks J. Consequences of diagnosing a tumor predisposition syndrome in children with cancer: A literature review. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;e26718.
20. Ripperger T, Bielack SS, Borkhardt A, et al. Childhood cancer predisposition syndromes-A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A.* 2017 Apr;173(4):1017-1037.
21. Schiffman JD, Geller JI, Mundt E, Means A, Means L, Means V. Update on pediatric cancer predisposition syndromes. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Aug;60(8):1247-52.
22. Scollon S, Bergstrom K, Kerstein RA, Wang T, Hilsenbeck SG, Ramamurthy U, Gibbs RA, Eng CM, Chintagumpala MM, Berg SL, McCullough LB, McGuire AL, Plon SE, Parsons DW. Obtaining informed consent for clinical tumor and germline exome sequencing of newly diagnosed childhood cancer patients. *Genome Med.* 2014 Sep 17;6(9):69.
23. Scollon S, Anglin A, Thomas M, Turner J, Schneider K. A Comprehensive Review of Pediatric Tumors and Associated Cancer Predisposition Syndromes. *J Genet Counsel.* 2017 March;26:387
24. Tabori U, Hansford J, Achatz MI, et al. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. CCR Pediatric Oncology Series: Articles from the AACR Childhood Cancer Predisposition Workshop. *Clin Cancer Res* June 1 2017 23 (11) e32-e37.
25. Villani A1, Shore A2, Wasserman JD3. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1295-305.
26. Walsh M, Chang V, Kohlmann W, et al. Recommendations for Childhood Cancer Screening and Surveillance in DNA Repair Disorders. CCR Pediatric Oncology Series: Articles from the AACR Childhood Cancer Predisposition Workshop. **Clin Cancer Res** June 1 2017 23 (11) e23-e31.