

Cáncer infantil: estudio pareado somático/germinal en niños y adolescentes con tumores malignos para detección conjunta de dianas terapéuticas y predisposición al cáncer

Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica
Hospital universitario HM Montepríncipe
IP: Dra. Mónica Camacho, PhD
SubIP: Dra. Marta Villa Alcázar, Dra. Blanca López-Ibor

TÍTULO DEL PROYECTO

Cáncer infantil: estudio pareado somático/germinal en niños y adolescentes con tumores malignos para detección conjunta de dianas terapéuticas y predisposición al cáncer.

EQUIPO INVESTIGADOR

Investigador principal (IP): Dra. Mónica Camacho, PhD (oncología pediátrica)
Subinvestigador (subIP): Dra. Marta Villa, PhD, MD (oncología pediátrica) y Dra. Blanca López-Ibor, PhD, MD (oncología pediátrica)

PALABRAS CLAVE: dianas terapéuticas, cáncer familiar, predisposición familiar al cáncer, tumores infantiles, síndromes de predisposición al cáncer, secuenciación masiva, secuenciación del exoma, Next generation sequencing (NGS)

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

Junio 2025

INDICE

1. Introducción
2. Antecedentes y estado actual del tema
3. Hipótesis
4. Objetivo
5. Metodología de la investigación.
6. Historial científico del grupo
7. Memoria económica
8. Bibliografía

1. INTRODUCCION

El gran progreso de la oncología en los últimos años ha sido sin duda la utilización de las técnicas de secuenciación masiva del DNA de nueva generación (NGS) y más recientemente la secuenciación completa del genoma.

Estas técnicas han permitido encontrar las mutaciones “*driver*” (causantes de la transformación tumoral) y encontrar alteraciones que sirvan de “*diana*” para identificar nuevos tratamientos dirigidos. Además, nos ayudan a entender los mecanismos de herencia familiar.

Al utilizar técnicas NGS en el tumor, realizamos un estudio de **alteraciones somáticas**. En ese caso, el objetivo principal, además de conocer la causa del desarrollo tumoral, es buscar tratamientos “dirigidos” a esa alteración concreta. Esto se conoce como MEDICINA DE PRECISION.

La medicina de precisión en oncología ha revolucionado los tratamientos, permitiendo opciones más efectivas y menos tóxicas. Fármacos como el Imatinib o el trastuzumab, al dirigirse molecularmente, demuestran una prolongación en la supervivencia y, en algunos casos, la curación de la enfermedad. Este enfoque personalizado, centrado en marcadores moleculares específicos, redefine la terapia oncológica, ofreciendo perspectivas alentadoras para los pacientes (1,2).

Cada vez se identifican más mutaciones con posibilidad de tratamiento con fármacos dirigidos, es por ello que el estudio genético del tumor se ha convertido en un componente fundamental en la oncología.

Como ejemplo, en esta tabla extraída de “Targeting mutations in cáncer” Michael R. Waartset al. J Clin Invest. 2022;132(8): e154943, vemos el incremento en los últimos años de fármacos dirigidos contra mutaciones somáticas determinadas.

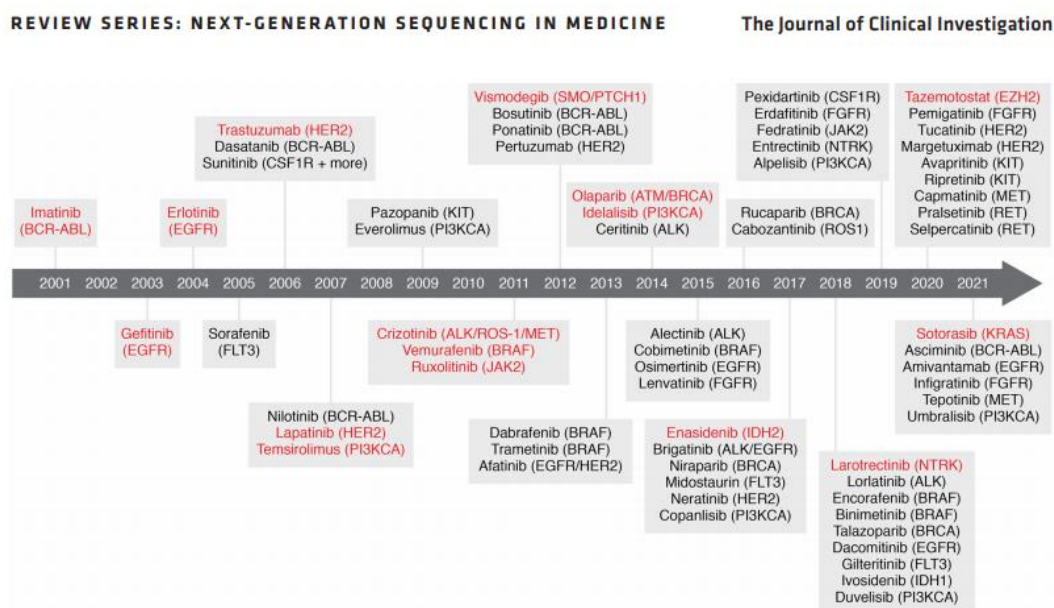


Figure 1. Timeline of FDA-approved targeted therapies in cancer. FDA-approved molecules with mutation-specific indications are depicted along with their associated mutation-specific indications. First-in-class molecules for novel targets are shown in red.

Al utilizar las técnicas NGS en la sangre del paciente, no en el tumor, estudiamos la **línea germinal**. Así estudiaremos la predisposición al cáncer de ese paciente y podemos estudiar a su familia. El estudio germinal nos ayudará a conocer el seguimiento que requiere el paciente, permitirá ajustar el tratamiento del tumor actual y estudiar a los familiares afectados para detectar precozmente la aparición de tumores, incluso para realizar medidas preventivas como mastectomía o ooforectomía como en el caso de alteraciones en BRCA en mujeres.

Combinar el estudio de las mutaciones en línea germinal con el estudio de las mutaciones en el tumor (somático), lo que denominamos **ESTUDIO PAREADO SOMÁTICO/GERMINAL**, es una forma efectiva en tiempo y recursos para estudiar a los pacientes, permitiendo encontrar en su tumor alteraciones susceptibles de terapias dirigidas al mismo tiempo que estudiamos predisposición genética al cáncer y profundizamos en los mecanismos patogénicos de producción del cáncer infantil.

2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Actualmente en la Unidad de Oncología pediátrica de HM tenemos abiertas dos líneas de trabajo:

- Proyecto de “Dianas Terapéuticas”; dirigido por la Dr. Blanca López-Ibor Aliño: estudia mutaciones **somáticas** (en el tumor) para encontrar un fármaco dirigido en pacientes de alto riesgo o en situación de recaída.
- Proyecto de estudio de “Predisposición al Cáncer”: dirigido por la Dra. Marta Villa Alcázar: estudia mutaciones en **línea germinal** que predispongan al cáncer.

Nuestro proyecto para 2024 es unificar estas dos líneas, realizando simultáneamente el estudio del tumor y de la sangre periférica (estudio pareado somático y germinal).

Este trabajo se completará en línea germinal estudiando también a los padres del paciente realizando lo que se llama TRIO-EXOMA.

Este proyecto tendrá una aproximación práctica directa (buscar fármacos dirigidos a la mutación del tumor del paciente y detectar predisposición genética al desarrollo de tumores) y una parte investigacional para profundizar en la etiopatogenia de los tumores infantiles.

3. HIPÓTESIS

El estudio simultáneo de las alteraciones genéticas encontradas en el tumor (somático) y en sangre periférica (línea germinal) nos permitirá encontrar tratamientos dirigidos para el paciente, saber si tiene un síndrome de predisposición al cáncer y profundizar en los mecanismos de desarrollo del cáncer infantil.

4. OBJETIVO

Optimizar el diagnóstico de síndromes de predisposición al cáncer en los pacientes y familiares atendidos en la Unidad de Oncología Pediátrica de HM Hospitales y buscar tratamientos dirigidos a las alteraciones moleculares del tumor.

5. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Será un estudio prospectivo, en un único centro (Hospital Universitario HM Montepríncipe) de los niños y adolescentes (0 a 19 años) que se diagnostiquen de un tumor maligno desde enero 2024.

Se recogerán los siguientes datos: edad, tipo de tumor y estadiaje, edad al diagnóstico, historia familiar y personal. Como en el estudio de predisposición al cáncer se recogerá árbol familiar y se hará una exploración clínica dirigida a buscar signos y síntomas de síndromes de predisposición al cáncer.

Se informará a los padres y a los niños con capacidad de entender el estudio, y, los que lo deseen, firmarán el consentimiento informado correspondiente (consentimiento o asentimiento informado).

A los pacientes en los que se detecten variantes de predisposición al cáncer se les ofrecerá consejo genético para ellos y sus familiares.

En los pacientes en que se encuentre una alteración molecular en el tumor, se valorará la utilización de un fármaco dirigido contra ella.

Estudios de laboratorio

- 1) **Línea germinal:** Una vez diagnosticado el paciente de un tumor maligno, se procederá a obtener muestra de la sangre periférica del paciente y sus padres biológicos para el estudio germinal. Se realizará un TRIO-EXOMA. En casos en los que se dude de la naturaleza germinal de una alteración se estudiará mucosa oral del paciente.
- 2) **Somático.** el estudio del tumor se realizará en los bloques de parafina obtenidos en la biopsia inicial o, si esta muestra no es adecuada, en la cirugía del tumor primario. En caso de inaccesibilidad quirúrgica del tumor primario, la muestra se podrá obtener de una lesión metastásica. Se realizará un panel NGS pediátrico con las alteraciones más frecuentemente encontradas en cáncer infantil. En algún caso determinado se podrá variar el panel según las alteraciones buscadas en ese caso concreto. En las enfermedades hematológicas se realizará NGS en muestra de médula ósea

6. HISTORIAL CIENTÍFICO GRUPO

Dra. Mónica Camacho Arias

La Dra. Mónica Camacho Arias, se licenció en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid el 7 de julio de 2017. Realizó la especialidad de pediatría (MIR) en el Hospital 12 de Octubre hasta mayo de 2022. Desde junio de 2022 se encuentra realizando el fellowship en Hematología y Oncología Pediátrica en el Hospital HM Montepríncipe. El fellowship, bajo la dirección de la Dra. Blanca López Ibor, ofrece una experiencia integral y especializada en el cuidado de pacientes pediátricos con cáncer. Este programa de formación brinda la oportunidad de participar activamente en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de casos pediátricos oncológicos, al tiempo que fomenta la investigación y el avance en el campo. Realizó el Máster "Oncología Molecular" impartido por la Universidad Rey Juan Carlos y el Centro de Estudios Biosanitarios (CEB) y en colaboración con el Beth Israel de Harvard y el CSIC desde el 2022 hasta julio 2023.

Dra. Marta Villa Alcázar

La subIP 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 oncológico 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 Pediátrica 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 subIP, destacan la de Estudio de Síndromes de Predisposición al cáncer, proyecto que se realizado fundamentalmente gracias a la Fundación Intheos.

La Dra. Villa forma parte del grupo de trabajo SEHOP Predisposición al cáncer infantil.

Dra. 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.

7. MEMORIA ECONÓMICA

Personal: Todo el dinero va destinado a los estudios de NGS en tumor y TRIO-EXOMA en línea germinal.

Ni los médicos ni las enfermeras de la Unidad de Oncología Pediátrica facturarán su tiempo de dedicación al proyecto. Se calcula para una media de 30 pacientes/año.

Pacientes al año (estimados)	37 pacientes/año
TRIO-exoma (por paciente)	2000 €/paciente
Estudio de NGS en tumor (por paciente)	1800 €/paciente
Subtotal estudios genéticos (al año)	140.600 €/año
Congresos y publicaciones en acceso abierto (al año)	5000 €/año
Sub-TOTAL	145.600 €/año
Costes indirectos (5%)	7.280 €
TOTAL	152.880 €/año

8. BIBLIOGRAFIA:

Michael R. Waarts, Aaron J. Stonestrom, Young C. Park and Ross L. Levine. Targeting mutations in cáncer. Clin Invest. 2022;132(8):e154943. <https://doi.org/10.1172/JCI154943>.

Elizabeth Elliott, Virginia Speare, James Coggan et al. Paired tumor sequencing and germline testing in breast cáncer management: An experience of a single academic center. Cancer Reports. 2020;3:e1287.

Rezayee F, Eisfeldt J, Skaftason A, et al. Feasibility to use whole-genome sequencing as a sole diagnostic method to detect genomic aberrations in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia. Front. Oncol. 13:1217712. doi: 10.3389/fonc.2023.1217712

Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of phase II clinical trials. J Clin Oncol. 2015;33(32):3817-3825. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5997>.

Tsimberidou A-M. Targeted therapy in cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;76(6):1113-1132. <https://doi.org/10.1007/s00280-015-2861-1>.

Parsons DW, Roy A, Yang Y, Wang T, et al. Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors. JAMA Oncol. 2016 May 1;2(5):616-624. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5699.