

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 277**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.10.2010 PCT/US2010/053893**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11056489**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2010 E 10771303 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2494360**

54 Título: **Métodos de diagnóstico para determinar la prognosis del cáncer de pulmón de células no pequeñas**

30 Prioridad:

26.10.2009 US 254968 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

28.11.2017

73 Titular/es:

**ABBOTT MOLECULAR INC. (100.0%)
1300 E. Touhy Avenue
Des Plaines, IL 60018, US**

72 Inventor/es:

**SEMINAROV, DIMITRI;
LU, XIN;
ZHANG, KE;
LESNIEWSKI, RICK, R. y
COON, JOHN, S.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 644 277 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos de diagnóstico para determinar la prognosis del cáncer de pulmón de células no pequeñas5 **Campo de la invención**

La presente descripción se refiere a análisis diagnósticos *in vitro* de muestras de tejidos de pacientes con cáncer de pulmón para determinar el pronóstico del paciente y, en particular se refiere a un análisis *in vitro* para determinar el pronóstico de pacientes en estadio temprano, tales como aquellos diagnosticados de cáncer de pulmón de células no pequeñas de Estadio I o Estadio II.

Antecedentes de la invención

15 El cáncer de pulmón representó casi un tercio de las muertes por cáncer en los Estados Unidos en 2005, y se clasifica en general en dos tipos: cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) comprende 80-85% de los casos de cáncer de pulmón en los Estados Unidos. El CPCNP comprende tres tipos principales: (i) Carcinoma de células escamosas, que comienza en células escamosas, que son células delgadas y planas que parecen escamas de pescado. El carcinoma de células escamosas también se llama carcinoma epidermoide; (ii) Carcinoma de células grandes, que comienza en varios tipos de células pulmonares grandes; (iii) Adenocarcinoma, que comienza en las células que recubren los alvéolos del pulmón y producen sustancias tales como moco. Otros tipos menos comunes de CPCNP incluyen carcinoma pleomórfico, tumor carcinoide y carcinoma no clasificado.

25 El diagnóstico de CPCNP se realiza mediante un examen por un patólogo de tejido sospechoso, tal como una muestra de biopsia. Después del diagnóstico de CPCNP, se asigna a la enfermedad del paciente un pronóstico (la probabilidad de recuperación) utilizando la salud general y la edad del paciente, la gravedad de síntomas tales como tos y dificultad para respirar, el tipo particular de CPCNP y la estadificación del cáncer. La estadificación tiene en cuenta el tamaño del tumor y si el tumor está presente sólo en el pulmón o se ha propagado a otros lugares del cuerpo. Las opciones de tratamiento particulares para un paciente con CPCNP se seleccionan en ese caso sobre la base de estas consideraciones, y la estadificación del cáncer es un componente importante para la selección del tratamiento. Los pacientes con CPCNP en estadio temprano pueden curarse potencialmente mediante una resección quirúrgica para extirpar el tumor, pero las modalidades diagnósticas actuales no son capaces de pronosticar qué pacientes recaerán después de la cirugía. El cáncer es una enfermedad frecuentemente mortal con una tasa de curación baja, para la cual la mayoría de los tratamientos están dirigidos a mejorar la calidad y duración de la vida. Debido a que las células cancerosas son células humanas, frecuentemente sólo se distinguen por la acumulación de un número relativamente pequeño de aberraciones genéticas o mutaciones proteicas, las terapias farmacológicas que son útiles para destruir células cancerosas son comúnmente también perjudiciales para muchas células humanas normales y causan toxicidades típicamente significativas en pacientes que son tratados. Además, debido a que los cánceres frecuentemente recurren localmente o metastatizan a tejidos y órganos alejados de su tejido de origen, es crítico saber qué pacientes con cánceres en estadio temprano necesitan tratamiento farmacológico después de la extirpación quirúrgica de su tumor primario. Este es un problema especialmente crítico en pacientes con CPCNP en estadio temprano, cuyos tumores fueron detectados tempranamente y extraídos quirúrgicamente, específicamente pacientes con enfermedad en Estadio I y IIa. El tratamiento insuficiente de estos pacientes con fármacos anticancerosos da como resultado una tasa inaceptablemente alta de pacientes que desarrollan enfermedad recurrente o metastásica, lo que conduce en última instancia a un aumento de la morbilidad y muerte. El tratamiento excesivo de esta población da como resultado un número inaceptablemente alto de pacientes que, sin necesidad de tratamiento con fármacos, experimentan los efectos secundarios tóxicos de los fármacos que se les administran.

50 El sitio web de National Comprehensive Cancer Network describe la estadificación del CPCNP de la siguiente manera. "El sistema más utilizado en la práctica clínica de los Estados Unidos para describir el crecimiento y la diseminación del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es el sistema de estadificación TNM, también conocido como el sistema del American Joint Committee on Cancer (AJCC). En la estadificación TNM, se combina información sobre el tumor (T), cualquier diseminación a los ganglios linfáticos cercanos (N) y cualquier metástasis de órgano distante (M) y se asigna una etapa a agrupamientos TNM específicos. Los estadios agrupados se describen utilizando el número 0 y los números romanos de I a IV.

"Las categorías T se basan en el tamaño del cáncer de pulmón, su propagación y ubicación dentro de los pulmones, y su propagación a tejidos cercanos. En la categoría Tis, el cáncer se encuentra sólo en la capa de células que recubren los conductos respiratorios. No se ha propagado a otros tejidos pulmonares. Esta categoría también se conoce como *carcinoma in situ*.

"En la categoría T1, el cáncer no es mayor de 3 centímetros (ligeramente menos de 1 a 1 ¼ pulgadas), no se ha propagado a la pleura visceral (membranas que rodean los pulmones), y no afecta a las ramas principales de los

bronquios.

5 "En la categoría T2, el cáncer tiene una o más de las siguientes características: (i) es mayor de 3 cm, (ii) afecta a un bronquio principal de un pulmón pero no está a menos de 2 cm (aproximadamente 3 ¼ a 4 pulgadas) hasta el punto donde la tráquea se ramifica a los bronquios principales izquierdo y derecho, o (iii) se ha propagado a la pleura visceral. El cáncer puede bloquear parcialmente las vías respiratorias, pero esto no ha causado que el pulmón entero se obstruya o desarrolle neumonía.

10 "En la categoría T3, el cáncer tiene una o más de las siguientes características: (i) se ha propagado a la pared torácica, el diafragma (el músculo respiratorio que separa el tórax del abdomen), la pleura mediastinal (las membranas que rodean el espacio entre los 2 pulmones), o pericardio parietal (las membranas del saco que rodea el corazón), (ii) afecta a un bronquio principal de un pulmón, y está a menos de 2 cm del punto en que la tráquea (o conducto de aire) se ramifica a los bronquios principales izquierdo y derecho, pero afecta a esta zona, o (iii) ha crecido en las vías respiratorias lo suficiente como para hacer que un pulmón se obstruya totalmente o para causar
15 neumonía de todo el pulmón.

"En la categoría T4, el cáncer tiene una o más de las siguientes características: (i) Se ha propagado al mediastino (el espacio detrás del hueso del pecho y delante del corazón), el corazón, la tráquea, el esófago (el tubo que conecta la garganta al estómago), la columna vertebral o el punto donde la tráquea se ramifica a los bronquios principales izquierdo y derecho, (ii) están presentes dos o más nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo, o (iii) está presente un derrame pleural maligno, que es la existencia de líquido que contiene células cancerosas en el espacio que rodea al pulmón.

25 "La categoría N depende de cuales, si los hubiera, de los ganglios linfáticos cerca de los pulmones se ven afectados por el cáncer. En la categoría N0, el cáncer no se ha propagado a ningún ganglio linfático. En la categoría N1, el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos dentro del pulmón o a los ganglios linfáticos hiliares (los localizados alrededor de la zona donde el bronquio entra en el pulmón). En la categoría N1 los ganglios linfáticos afectados sólo están en el mismo lado que el pulmón canceroso. En la categoría N2, el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos subcarenales (los que están alrededor del punto donde la tráquea se ramifica a los bronquios izquierdo y
30 derecho) o a los ganglios linfáticos en el mediastino (el espacio detrás del hueso del pecho y delante del corazón). En la categoría N2, los ganglios linfáticos afectados están en el mismo lado del pulmón canceroso. En la categoría N3, el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cerca de la clavícula en ambos lados, y/o a los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos en el lado opuesto al pulmón canceroso.

35 "La categoría M depende de si el cáncer se ha metastatizado y se ha propagado a tejidos y órganos lejanos. En la categoría M0, no hay propagación distante del cáncer. En la categoría M1, el cáncer se ha propagado a 1 o más sitios distantes. Los sitios que se consideran distantes incluyen otros lóbulos de los pulmones, ganglios linfáticos más allá de los utilizados para determinar la categoría N del cáncer y otros órganos o tejidos tales como el hígado, los huesos o el cerebro.

40 Una vez que se han asignado las categorías T, N y M para el CPCNP concreto, esta información se combina (agrupación por estadios) para asignar una estadio global de 0, I, II, III o IV (véase la Tabla 1). Varias combinaciones de las categorías T y N se combinan en estadios. Los estadios identifican tipos de tumores que tienen un pronóstico similar y se tratan de manera similar. Como se observa en la Tabla 1, un tumor con propagación distante (es decir,
45 un cáncer de categoría M1) se considera de Estadio IV, independientemente del tamaño del tumor de la afectación de los ganglios linfáticos." La siguiente Tabla del sitio web de Internet de NCCN muestra la clasificación combinada de categoría y estadio para CPCNP.

Tabla 1

| Estadio General | Categoría T | Categoría N | Categoría M |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Estadio 0 | Es | N0 | M0 |
| Estadio IA | T1 | N0 | M0 |
| Estadio IB | T2 | N0 | M0 |
| Estadio IIA | T1 | N1 | M0 |
| Estadio IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Estadio IIIA | T1 | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |

| Estadio General | Categoría T | Categoría N | Categoría M |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| Estadio IIIB | Cualquier T | N3 | M0 |
| | T4 | Cualquier N | M0 |
| Estadio IV | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

Pacientes con CPCNP con números de estadio inferiores generalmente tienen un pronóstico y perspectivas de supervivencia más favorables, y estos pacientes son generalmente tratados por resección quirúrgica del tumor. Sin embargo, incluso para los pacientes en estadio temprano, tales como aquellos con CPCNP en Estadio 1 B, Estadio IIA o IIB, un porcentaje significativo de estos pacientes recaerá después de una resección quirúrgica con enfermedad más agresiva y muerte. Los métodos diagnósticos clínicos actuales son incapaces de identificar el pronóstico de CPCNP en estadio temprano con suficiente precisión para dirigir una terapia más agresiva contra aquellos pacientes con mayor probabilidad de recurrencia. Se necesitan métodos diagnósticos *in vitro* mejores para identificar pacientes con CPCNP en estadio temprano de mayor riesgo que deben recibir quimioterapia neoadyuvante o adyuvante o, en general, reevaluar sus opiniones sobre el tratamiento.

Se han descrito análisis diagnósticos *moleculares in vitro* basados en hibridación fluorescente *in situ* (FISH) utilizando sondas de hibridación de ADN marcadas fluorescentemente para identificar anomalías cromosómicas para su uso en la selección de quimioterapia para pacientes con CPCNP, (PCT/US2005/018879, "Methods for prediction of clinical outcome to epidermal growth factor inhibitors by cancer patients", M. Garcia et al.). Los análisis FISH se han descrito como un ensayo diagnóstico inicial para CPCNP en la Solicitud de Patente de estados Unidos Núm. 20060063194, "Methods and probes for the detection of cancer", L. Morrison et al., Publicado el 23 de marzo de 2006 (en adelante denominado "'194 de Morrison"). La solicitud '194 de Morrison describe múltiples conjuntos de sondas FISH útiles para el escrutinio y diagnóstico de CPCNP, y un conjunto de sondas descrito en '194 de Morrison está comercialmente disponible como sonda LAVysion™ de Abbott Molecular, Inc. (Des Plaines, Illinois, EE.UU.) bajo marcaje ASR ("Reactivo Específico de Análisis en sus siglas inglesas") para su uso por laboratorios clínicos para producir análisis de diagnóstico clínico. Bajo los requisitos de etiquetado ASR de la Food and Drug Administration de EE.UU., el etiquetado ASR no debe incluir ninguna reclamación sobre la utilidad médica del ASR. El conjunto de sondas ASR de LAVysion comprende cuatro sondas FISH: una sonda específica de locus cromosómico 5p15 marcada con el fluoróforo verde Spectrum Green, una sonda específica de locus cromosómico 8q24 marcada con el fluoróforo amarillo Spectrum Gold, una sonda de enumeración del cromosoma 6 marcada con el fluoróforo azul SpectrumAqua y una sonda específica de locus cromosómico 7p12 marcada con el fluoróforo rojo SpectrumRed. La investigación realizada utilizando el conjunto de sondas LAVysion se ha descrito y es revisada por ejemplo por K. Halling et al., en "Fluorescence in situ hybridization in cytology", Hum. Camino. (2007) 38: 1137-1144.

La expresión en exceso de la ciclina E se ha asociado previamente con un mal resultado en el cáncer de pulmón (revisado por Singhal et al., en Clin. Cancer Res., 2005, 11, pág. 3974-3986). Sin embargo, no se han establecido alteraciones del número de copias en el locus de ciclina E como marcadores predictivos. Además, ningún informe previo sobre los análisis FISH para CPCNP ha revelado el uso de sondas FISH para identificar con mayor precisión el pronóstico para CPCNP en estadio temprano, en particular, los clasificados como Estadio IB o Estadio II.

Broët et al., Cancer Res. 69(3), febrero de 2009, 1055-1062 describen el análisis de micromatrices de matriz-CGH y de expresión génica del adenocarcinoma primario de estadio Ib (pT2N0) o carcinoma de pulmón de células grandes, en el que las muestras se obtuvieron de pacientes sometidos a cirugía. Dicho documento describe que las alteraciones de número de copias (CNA) exclusivamente amplificadas con mayor frecuencia se observaron en los cromosomas 1q, 5p, 6p, 7, 8q y 20, y además revela que las siguientes regiones están correlacionadas con el tiempo de recurrencia: 1p36, 7p12, 7q11, 7q31-33, 8q22, 11q12, 14q21, 16p11-13, 16q22-q24, 20q11, 21q21-22 y 22q11-12, en los que la región 7q31-33 amplificada está asociada con un riesgo aumentado altamente significativo de recurrencia.

Compendio de la invención

El alcance de la invención y diversas realizaciones de la presente invención se definen mediante las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para predecir el resultado de la enfermedad en un paciente que está siendo tratado de cáncer de pulmón, comprendiendo el método las etapas de:

(a) proporcionar una muestra de ensayo de un paciente:

(b) determinar un número de copias de un marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo;

(c) comparar el número de copias del marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo con un número de copias de referencia de dos, determinando así la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo; y

5 (d) basándose en la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo, identificar al paciente por tener un aumento de riesgo de resultado de enfermedad malo cuando se compara con una medida inicial del resultado de enfermedad en pacientes que no tienen cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer, en donde la presencia de un cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer es predictiva de resultado de enfermedad malo:

10 en donde la muestra de ensayo comprende un tejido tumoral o un tejido que se sospecha que es tumoral;

15 en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas de estadio Ia-IIa:

en donde el cáncer de pulmón de células no pequeñas de la etapa Ia-IIa se selecciona del grupo que consiste en: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes y adenocarcinoma:

20 en donde el paciente ha sido tratado con resección quirúrgica sin quimioterapia neoadyuvante:

25 en donde el marcador de resultado de cáncer es una región de ADN cromosómico, cuya amplificación produce una ganancia de número de copias del marcador de resultado de cáncer, en donde la ganancia de número de copias se asocia con un resultado de enfermedad malo:

30 en donde el resultado de enfermedad malo es una disminución del tiempo de supervivencia general cuando se compara con un tiempo de supervivencia general de pacientes que no tienen cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer y

en donde el marcador de resultado del cáncer es Chr 19. 34.7 Mb-35.6 Mb.

35 Asimismo, la presente invención proporciona un método para seleccionar un tratamiento para un paciente que sufre de cáncer de pulmón, comprendiendo el método las etapas de:

(a) proporcionar una muestra de ensayo del paciente en donde el tratamiento con un agente de quimioterapia es al menos una opción de tratamiento para el paciente;

(b) determinar un número de copias del marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo;

(c) comparar el número de copias del marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo con un número de copias de referencia de dos, determinando así la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo; y

(d) seleccionar un régimen de tratamiento de quimioterapia adyuvante después de la cirugía cuando está presente una ganancia de número de copias para el marcador de resultado de cáncer basándose en la comparación en la etapa (c),

45 en donde la muestra de ensayo comprende un tejido tumoral o un tejido que se sospecha que es tumoral:

50 en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas de estadio Ia-IIa,

en donde el cáncer de pulmón de células no pequeñas de estadio Ia-IIa se selecciona del grupo que consiste en: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes y adenocarcinoma;

55 en donde el paciente ha sido tratado con resección quirúrgica sin quimioterapia neoadyuvante;

en donde el marcador de resultado de cáncer es una región de ADN cromosómico, cuya amplificación produce una ganancia de número de copias del marcador de resultado de cáncer, en donde la ganancia de número de copias se asocia con un resultado de enfermedad malo:

60 en donde el resultado de enfermedad malo es una disminución del tiempo de supervivencia general cuando se compara con un tiempo de supervivencia general de pacientes que no tienen cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer y

en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 19,34,7 Mb-35,6 Mb.

Además de la invención, la presente descripción se refiere a diversos aspectos que no están cubiertos por la invención. Por lo tanto, la siguiente descripción se refiere a la invención sólo en la medida en que es coherente con el alcance de la invención como se ha definido anteriormente y en las reivindicaciones adjuntas.

5 En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para predecir el resultado de la enfermedad en un paciente que está siendo tratado de cáncer de pulmón, comprendiendo el método las etapas de a) proporcionar una muestra de ensayo de un paciente; b) determinar un número de copias de un marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo; c) comparar el número de copias del marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo con un número de copias de referencia de dos, determinando así la presencia o ausencia de un cambio en el
 10 número de copias para el marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo; y d) basándose en la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo, identificar al paciente por tener un aumento de riesgo de resultado de enfermedad malo cuando se compara con una medida de referencia de resultado de enfermedad en pacientes que no tienen cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer, en donde la presencia de un cambio en el número de copias en el marcador de
 15 resultado de cáncer es predictivo de resultado de enfermedad malo. En una realización, el resultado de enfermedad malo es, por ejemplo, al menos uno de una disminución del tiempo de supervivencia general, en comparación con un tiempo de supervivencia general de pacientes que no tienen cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer y un tiempo más corto hasta la recurrencia, cuando se compara con el tiempo hasta la recurrencia para los pacientes que no tienen cambio en el número de copias para el marcador de resultado del
 20 cáncer.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para predecir el resultado del tratamiento en un paciente que está siendo tratado de cáncer de pulmón, comprendiendo el método: a) proporcionar una muestra de ensayo de un paciente; b) determinar la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para un
 25 marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo, en donde el marcador de resultado de cáncer es una región de ADN cromosómico, cuyo cambio en el número de copias está asociado con un resultado de enfermedad malo; y c) basándose en la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer, determinar si el paciente tiene un mayor riesgo de una disminución del tiempo de supervivencia general o un menor tiempo de recurrencia, en comparación con un tiempo de supervivencia general de pacientes que no tienen ganancia de número de copias para el marcador de resultado del cáncer.
 30

En cualquiera de los métodos, el marcador de resultado de cáncer es por ejemplo una región de ADN cromosómico, cuya amplificación produce una ganancia de número de copias del marcador de resultado de cáncer, en donde la ganancia de número de copias se asocia con un resultado de enfermedad malo. Tales marcadores de resultado de
 35 cáncer incluyen cualquiera selección del grupo que consiste en Chr 19, 34,7 Mb-35,6 Mb; Chr 19, 38,9-40,7 Mb; Chr 17, 69,2-71,3 Mb; Chr 6, 70,8-71,1 Mb; Chr 12, 93,7 kb-1,9Mb; Chr 11, 64,3-64,8 Mb; Chr 19, 57,0-62,2 Mb; Chr 6, 39,1-39,9 Mb; Chr 11, 64,8-65,7 Mb; Chr 11, 61,4-64,3 Mb; Chr 17, 51,5-53,2 Mb; Chr 17, 43,5-44,9 Mb; Chr 2, 147,6-151,1 Mb; Chr 6, 123,7-135,6 Mb; Chr 8, 6,9-8,8 Mb; Chr 2, 159,9-161,4 Mb; Chr 2, 200,9-204,2 Mb; Chr 6, 36,3-36,7 Mb; Chr 2, 205,9-208,1 Mb; y Chr 1, 109,5-111,1 Mb. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 19, 34,7 Mb-35,6 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican C19orf12; C19orf12; ciclina E1; PLEKHF1; POP4; y ZNF536. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es
 40 Chr 19.38.9-40,7 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ATPasa ATP4A; CHST8, DMKN FAR1,2,3; FXYD1,3,5,7; GAPDHS; GPI; GPR42; GRAMD1A; HAMP; HPN; KCTD15 KIAA0355; KRTDAP; LGI4; LSM14A; LSR; MAG; PDCD2L; SAE2 SUMO1; SBSN; SCN1B; TMEM147,162; USF2; WTIP; and ZNF181,30,302,599,792. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 17, 69,2-71,3 Mb, el
 45 marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican. ARMC7 (7 que contiene repetición de armadillo); ATP5H ATP sintasa (transporte de H⁺, complejo F0 mitocondrial, subunidad d); CASKIN2 (proteína interactiva 2 de CASK); CD300A (molécula CD300a); CD300C (molécula CD300c); CD300E (molécula CD300e); CD300LB (miembro b de la familia similar a la molécula CD300); CD300LF (miembro f de la familia similar a la molécula CD300); CDR2L (similar a la proteína 2 relacionada con la degeneración cerebelosa); DNAI2 (dineína, axonemal, cadena intermedia 2); (familia del dominio de la desaturasa de ácidos grasos FADS6, miembro 6); FDXR (ferredoxina reductasa); GALK1 (galactoquinasa 1); GGA3 (asociada a golgi, que contiene gamma adaptina de oído, proteína de unión a ARF); GPR142 (receptor acoplado a proteína G 142); GPRC5C (receptor acoplado a proteína G, familia C, grupo 5, miembro C); GRB2 (proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento); GRIN2C (receptor de glutamato, ionotrópico, N-metil D-aspartato 2C); H3F3B (Histona H3, familia 3B (H3.3B)); HN1 (transcrito 1 de carcinoma de colon inmaduro ICT1 expresado hematológico y neurológico 1); ITGB4 (integrina, beta 4); KCTD2 (2 que contiene el dominio de tetramerización de canales de potasio); KIAA0195; KIF19 (miembro 19 de la familia de cinesina); LLGL2 (homólogo 2 letal de larvas gigantes (Drosophila)); LOC388419 (similar a una proteína de unión a galectina - 3); MIF4GD (que contiene el dominio MIF4G); MRPS7 (proteína ribosomal mitocondrial S7); NAT9 (N- acetiltransferasa 9); NT5C (5',3'-nucleotidasa, citosólica); NUP85 (nucleoporina 85 kDa); OTOP2 (otopetrina 2); OTOP3 (otopetrina 3); RAB37 (RAB37, miembro de la familia oncogénica RAS); RECQL5 (proteína RecQ 5); RPL38 proteína ribosómica L38; SAP30BP (proteína de unión a SAP30); SLC16A5 (familia de portadores de soluto 16, miembro 5 (transportador de ácido monocarboxílico 6)); SLC25A19 (familia de portadores de soluto 25 (portador de pirofosfato de tiamina mitocondrial, miembro 19); SLC9A3R (familia de portadores de soluto 9 (intercambiador de
 50
 55
 60

sodio/hidrógeno), miembro 3 regulador 1); SUMO2 (homólogo 2 del supresor SMT3 de *mif dos 3* (*S. cerevisiae*)); TMEM104 (proteína transmembrana 104); TTYH2 (homólogo *tweety 2* (*Drosophila*)); UNK (homólogo *unkempt* (*Drosophila*)); y USH1G (síndrome de Usher 1G (autosómico recesivo) [Marcador 3]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 6, 70,8-71,1 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican COL19A1 (colágeno, tipo XIX, alfa 1) y COL9A1 (colágeno, tipo IX, alfa 1). [Marcador 4]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 12, 93,7 kb-1,9 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ADIPOR2 (receptor de adiponectina 2); B4GALNT3 (beta-1,4-N-acetil-galactosaminil transferasa 3); CACNA2D4 (canal de calcio, dependiente del voltaje, subunidad alfa 2/delta 4); CCDC77 (77 que contiene el dominio de bobina helicoidal); ERC1 (que interactúa con ELKS/RAB6/miembro 1 de la familia CAST); FBXL14 (F-box y proteína 14 de repetición rica en leucina); HSN2 (neuropatía sensitiva hereditaria, tipo II); IQSEC3 (motivo IQ y dominio 3 de Sec7); JARID1A (jumonji, dominio interactivo rico en AT 1A); LRTM2 (repeticiones ricas en leucina y dominios transmembrana 2); NINJ2 (ninjurina 2); RAD52 (homólogo de RAD52 (*S. cerevisiae*)); SLC6A12 (familia 6 de portadores de soluto (transportador de neurotransmisores, betaína/GABA), miembro 12); SLC6A13 (familia 6 de portadores de soluto (transportador de neurotransmisores, GABA), miembro 13); WNK1 (proteína quinasa 1 deficiente en lisina de WNK); y WNT5B (familia del sitio de integración MMTV sin alas, miembro 5B). [Marcador 5]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 11, 64,3-64,8 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ARL2 (factor de tipo 2 de ribosilación de ADP); ATG2A ATG2 (homólogo A relacionado con la autofagia (*S. cerevisiae*)); BATF2 (factor de transcripción de la cremallera de leucina básico, similar a ATF 2, CAPN1 calpaína 1, (mu/l) subunidad grande); CDC42BPG (proteína quinasa gamma de unión a CDC42 (similar a DMPK)); CDCA5 (5 asociado al ciclo de división celular); EHD1 (1 que contiene el dominio EH); FAU (virus de sarcoma murino de Finkel-Biskis-Reilly (FBR-MuSV) expresado de manera ubicua); GPHA2 (hormona glicoproteica alfa 2); MAP4K2 proteína quinasa quinasa quinasa quinasa activada por mitógeno 2; MEN1 neoplasia endocrina múltiple I; MRPL49 proteína ribosomal mitocondrial L49; NAALADL1 dipeptidasa tipo 1 ácida ligada a alfa N-acetilada; polimerasa POLA2 (dirigida por ADN), alfa 2 (subunidad 70 kD); PPP2R5B proteína fosfatasa 2, reguladora de la subunidad B', isoforma beta; SAC3D1 1 que contiene el dominio SAC3; SLC22A20 familia de portadores de soluto 22, miembro 20; SNX15 nexina de clasificación 15; PQDYC homólogo rápido C (*Drosophila*); SYVN1 inhibidor de apoptosis sinovial 1, sinoviolina; TM7SF2 miembro 2 de la superfamilia transmembrana 7; ZFPL1 proteína tipo 1 de dedo de cinc; dedo de cinc ZNHIT2, HIT tipo 2; hsa-mir-192; y hsa-mir-194-2. [Marcador 6]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 19, 57,0-62,2 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican BIRC8 (8 que contiene repeticiones IAP baculovirales); BRSK1 (BR serina/treonina quinasa 1); canal de calcio CACNG6,7,8, subunidad gamma 6,7,8 dependiente del voltaje; CCDC106 106 que contiene el dominio de bobina helicoidal; CDC42EP5 proteína efectora CDC42 (unión a Rho GTPasa) 5; CNOT3 complejo de transcripción de CCR4-NOT, subunidad 3; COX6B2 polipéptido 2 de la subunidad VIb de la citocromo c oxidasa (testículo); DPRX homeobox relacionado divergente-emparejado; EPN1 epsina 1; EPS8L1 EPS8 tipo 1; FCAR fragmento Fc de IgA, receptor de FIZ1 dedo de cinc 1 que interactúa con FLT3; GALP péptido de tipo galanina; GP6 glicoproteína VI (plaquetas); HPQBP1 proteína que interactúa con hsp70; IL11 interleuquina 11; ISOC2 2 que contiene dominio isocorismatasa; KIR2DL1, KIR2DL4, KIR2DS4 KIR3DL1, KIR3DL3, KIR3DX1 receptor de tipo inmunoglobulina de células asesinas; LAIR1,2 receptor 1,2 de tipo inmunoglobulina asociado a leucocitos; LENG1,4,8,9 (LRC) miembro 1,4,8,9 del agrupamiento de receptores de leucocitos; LILRA2,3,4 receptor leucocitario de tipo inmunoglobulina, subfamilia A (con dominio TM), miembro 2,3,4; LILRB1,2,3,4,5 receptor leucocitario de tipo inmunoglobulina, subfamilia B (con dominios TM e ITIM), miembro 1,2,3,4,5; MYADM marcador de diferenciación asociado a mieloides; NAT 14 N - acetiltransferasa 14; NCR1 receptor de activación de la citotoxicidad natural 1; NDUFA3 NADH deshidrogenasa (ubiquinona) subcomplejo 1 alfa, 3, 9kDa; NLRP2,4,5,7,8,9,11,12,13 Familia NLR, dominio pirina que contiene 2,4,5,7,8,9,11,12,13; OSCAR asociado a los osteoclastos, receptor tipo inmunoglobulina; PEG3 expresado paternalmente 3; PPP1R12C proteína fosfatasa 1, subunidad reguladora (inhibidor) 12C; PPP2R1A proteína fosfatasa 2 (anteriormente 2A), subunidad reguladora A, isoforma alfa; PRKCG proteína quinasa C, gamma; PRPF31 homólogo del factor de procesamiento 31 pre-ARNm PRP31 (*S. cerevisiae*); PTPRH proteína tirosina fosfatasa, tipo receptor, H; RDH13 retinol deshidrogenasa 13 (todo-trans/9-cis); RPL28 proteína ribosómica L28; RPS9 proteína ribosómica S9; SAPS1 familia de dominios SAPS, miembro 1; SUV420H2 homólogo 2 del supresor de variegación 4-20 (*Drosophila*); SYT5 sinaptotagmina V; TFPT compañero de fusión TCF3 (E2A) (en la leucemia infantil); TMC4 4 de tipo canal transmembrana; TMEM190 proteína transmembrana 190; TMEM86B proteína transmembrana 86B; TNNI3 troponina I tipo 3 (cardiaca); TNNT1 troponina T tipo 1 (esquelético, lento); TSEN34 homólogo de la endonucleasa 34 de empalme de tRNA (*S. cerevisiae*); TTYH1 homólogo 1 *tweety* (*Drosophila*); U2AF2 factor auxiliar de ARN nuclear pequeño 2 U2; UBE2S enzima de conjugación con ubiquitina E2S; VN1R2 receptor 2 vomeronasal 1; VN1R4 receptor 4 vomeronasal 1; VSTM1 1 que contiene conjunto V y dominio transmembrana;

ZNF28,160,320,321,331,347,350,415,432,444,468,470 proteína de dedo de cinc

60 28,160,320,321,331,347,350,415,432,444,468,470; y miARN incluyendo hsa-mir-643, hsa-mir-512-1, hsa-mir-512-2, hsa-mir-498, hsa-mir-520e, hsa-mir-515-1, hsa-mir-519e, hsa-mir-520f, hsa-mir-515-2, hsa-mir-519c, hsa-mir-520a, hsa-mir-526b, hsa-mir-519b, hsa-mir-525, hsa-mir-523, hsa-mir-518f, hsa-mir-520b, hsa-mir-518b, hsa-mir-526a-1, hsa-mir-520c, hsa-mir-518c, hsa-mir-524, hsa-mir-517a, hsa-mir-519d, hsa-mir-521-2, hsa-mir-520d, hsa-mir-517b, hsa-mir-520g, hsa-mir-516-3, hsa-mir-526a-2, hsa-mir-518e, hsa-mir-518a-1, hsa-mir-518d, hsa-mir-516-4, hsa-mir-

518a-2, hsa-mir-517c, hsa-mir-520h, hsa-mir-521-1, hsa-mir-522, hsa-mir-519a-1, hsa-mir-527, hsa-mir-516-1, hsa-mir-516-2, hsa-mir-519a-2, hsa-mir-371, hsa-mir-372, hsa-mir-373, hsa-mir-516a-1, hsa-mir-516a-2, hsa-mir-516b-1, hsa-mir-516b-2, hsa-mir-517a-1, hsa-mir-517a-2, hsa-mir-520c-1, y hsa-mir-520c-2 [Marcador 7]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 6, 39,1-39,9 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican C6orf64 (marco de lectura abierto 64 del cromosoma 6); DNAH8 dineína, axonema, cadena pesada 8; GLP1R receptor del péptido 1 de tipo glucagón; KCNK16 canal de potasio, subfamilia K, miembro 16; canal de potasio KCNK17, subfamilia K, miembro 17; canal de potasio KCNK5, subfamilia K, miembro 5; y KIF6 miembro 6 de la familia de kinesina. [Marcador 8]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 11, 64,8-65,7 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican BANF1 (barrera al factor de autointegración 1); CATPQER1 canal de cationes, 1 asociado con espermatozoides; CCDC85B 85B que contiene dominio de bobina helicoidal; CDC42EP2CDC42 proteína efectora (unión a Rho GTPasa) 2; CFL1 cofilina 1 (no muscular); CST6 cistatina E/M; CTSW cathepsina W; DPF2 D4, familia 2 de dedos de cinc y doble PHD; DRAP1 DR1 asociado a la proteína 1 (cofactor negativo 2 alfa); EFEMP2 proteína 2 de la matriz extracelular de tipo fibulina que contiene EGF; EHBP1L1 proteína 1 de tipo 1 de unión al dominio EH; FAM89B familia con similitud de secuencia 89, miembro B; FIBP proteína de unión intracelular al factor de crecimiento de fibroblastos (ácido); FOSL1 antígeno 1 similar a FOS; FRMD8 8 que contiene el dominio FERM; GAL3ST3 galactosa-3-O-sulfotransferasa 3; HTATIP proteína que interactúa con Tat de VIH, 60kDa. KCNK7 canal de potasio, subfamilia K, miembro 7; LTBP3 proteína 3 de unión al factor beta de crecimiento transformante latente; MAP3K11 proteína quinasa quinasa quinasa 11 activada por mitógenos; MGC111102 proteína hipotética MGC111102; MUS81 homólogo de la endonucleasa MUS81 (*S. cerevisiae*); OVOL1 1 de tipo ovo (*Drosophila*); PACSI proteína 1 de clasificación de agrupamiento de fosfofurina ácida; PCNXL3 3 de tipo pecanex (*Drosophila*); POLA2 polimerasa (dirigida por ADN) alfa 2 (subunidad de 70 kD); RELA homólogo A oncogén viral de la reticuloendoteliosis v-rel, factor nuclear del intensificador del gen de polipéptido de la cadena ligera kappa en células B 3, p65 (aviar); RNASEH2C ribonucleasa H2, subunidad C; START1 antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por las células T; SCYL1 1 de tipo SCY1 (*S. cerevisiae*); SF3B2 factor de empalme 3b, subunidad 2, 145 kDa; SIPA1 gen 1 asociado a la proliferación inducida por señales; SLC25A45 familia de portadores de soluto 25, miembro 45; SSSCA1 autoantígeno 1 del síndrome de Sjögren/esclerodermia; TIGD3 3 derivado del elemento transponible tigger; y TSGA10IP específica de testículo, proteína que interactúa 10 [Marcador 9]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 11, 61,4-64,3 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican AHNAK (nucleoproteína AHNAK); ASRGL1 1 de tipo asparaginasa; B3GAT3 beta-1,3-glucuroniltransferasa 3 (glucuronosiltransferasa I); BAD antagonista BCL2 de la muerte celular; BEST1 bestrofina 1; BSCL2 lipodistrofia congénita 2 de Bernardinelli-Seip (seipina); CCDC88B 88B que contiene el dominio de bobina helicoidal; CHRM1 receptor colinérgico, muscarínico 1; COX8A subunidad 8A de citocromo c oxidasa (ubicua); DKFZP564J0863 proteína DKFZP564J0863; DKFZP566E164 proteína DKFZP566E164; ADNJC4 homólogo de DnaJ (Hsp40), subfamilia C, miembro 4; EEF1G factor de elongación de la traducción eucariótica 1 gamma; EML3 proteína asociada a microtúbulos de equinodermo tipo 3; ESRRRA receptor alfa relacionado con estrógenos; FADS2,3 desaturasa 2,3 de ácido graso; FKBP2 proteína 2 de unión a FK506, 13kDa; FLRT1 proteína transmembrana 1 rica en fibronectina y leucina; FTH1 ferritina, polipéptido pesado 1; GANAB glucosidasa, alfa; AB neutro; GNG3 proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), gamma 3; GPR137 Receptor acoplado a proteína G 137; HRASLS2,3,5 supresor similar a HRAS 2,3,5; INCENP antígenos de proteínas centroméricas internas de 135/155kDa; INTS5 subunidad 5 del complejo integrador; KCNK4 canal de potasio, subfamilia K, miembro 4; LGALS12 lectina, unión a galactósido, soluble, 12 (galectina 12); MACROD1 1 que contiene el dominio MACRO; MARK2 MAP/quinasa 2 reguladora de la afinidad por microtúbulos; MGC3196 proteína MGC3196 hipotética; MTA2 familia 1 asociada a metástasis, miembro 2; NAT11 N-acetiltransferasa 11; NRXN2 neurexina 2; NUDT22 motivo 22 de tipo nudix (radical X unido a nucleósido difosfato); NXF1 factor 1 de exportación de ARN nuclear; OTUB1 dominio OTU, 1 de unión ubiquitina aldehído; PLCB3 fosfolipasa C, beta 3 (específica de fosfatidilinositol); POLR2G polipéptido G de polimerasa (ARN) II (dirigido por ADN); PPP1R14B proteína fosfatasa 1, reguladora (inhibidora) subunidad 14B; PRDX5 peroxiredoxina 5; PYGM fosforilasa, glucógeno; músculo (síndrome de McArdle, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo V); RAB3IL1 1 de tipo proteína interactiva con RAB3A (rabina3); RARRES3 respondedora 3 del receptor del ácido retinoico (inducida por tazaroteno); RASGRP2 proteína 2 de liberación de guanilo RAS (regulada por calcio y DAG); RCOR2 corepresor 2 de REST; ROM1 proteína 1 de la membrana del segmento externo de la retina; RPS6KA4 proteasa quinasa S6 ribosómica, 90 kDa, polipéptido 4; RTN3 reticulón 3; SCGB1A1, 1D1, 1D2, 1D4, 2A1, 2A1 secretoglobina, familia; SF1 factor de empalme 1; SLC22A10, 11, 12, 6, 8, 9 familia de portadores de soluto 22 (transportador de aniones/cationes orgánicos) SLC3A2 familia de portadores de soluto 3 (activadores del transporte de aminoácidos dibásicos y neutros), miembro 2; STIP1 fosfoproteína 1 inducida por estrés (proteína que organiza Hsp70/Hsp90); STX5 sintaxina 5; TAF6L ARN polimerasa II de tipo TAF6, factor asociado al factor asociado con p300/CBP (PCAF), 65kDa; TRPT1 tRNA fosfotransferasa 1; TTC9C dominio de repetición de tetratricopeptido 9C; TUT1 uridilil transferasa 1 terminal, específica de ARNpU6; URP2 proteína 2 relacionada con UNC-112; UST6 supuesto transportador de aniones orgánicos de tipo UST1; VEGFB factor de crecimiento endotelial vascular B; WDR74 dominio de repetición WD 74; y dedo de cinc ZBTB3 y 3 que contiene el dominio BTB. [Marcador 10]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 17,51,5-53,2 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican AKAP1 (proteína de anclaje de la quinasa A (PRKA) 1); ANKFN1 (1 que contiene el dominio de repetición de anquirina y dominio de fibronectina de tipo III); C17orf67 marco de lectura abierto 67 del cromosoma 17; COIL coilina; DGKE diacilglicerol quinasa, epsilon 64 kDa; MSI2 homólogo musashi 2 (*Drosophila*);

NOG nogina; SCPEP1 serina carboxipeptidasa 1; y TRIM25 motivo tripartito que contiene 25. [Marcador 11]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 17, 43,5-44,9 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican hsa-mir-10a; hsa - mir - 196a - 1; ABI3 (familia de genes ABI, miembro 3); ATP5G1 (ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F0 mitocondrial, subunidad C1 (subunidad 9)); B4GALNT2 beta-1,4-N-acetilgalactosaminil transferasa 2; CALCOCO2 dominio 2 de unión a calcio y de bobina helicoidal; CBX1 homólogo 1 cromobox (homólogo HP1 beta de Drosophila); GIP polipéptido inhibidor gástrico; GNGT2 proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), polipéptido 2 con actividad de transducción gamma; HOXB1,2,3,4,5,6,7,8,9,13 homeobox B1,2,3,4,5,6,7,8,9,13; IGF2BP1 proteína 1 de unión a ARNm del factor de crecimiento de tipo insulínico 2; NFE2L1 1 de tipo factor nuclear (2 derivado de eritroides); NGFR receptor del factor de crecimiento nervioso (superfamilia TNFR, miembro 16); PHB prohibitina PHOPQHO1 fosfatasa, huérfano 1; PRAC proteína nuclear pequeña PRAC; SKAP1 fosfoproteína 1 asociada a src quinasa; SNF8 SNF8, subunidad del complejo ESCRT-II, homólogo (S. cerevisiae); SNX11 nexina 11 de clasificación; TLL6 familia de tipo tirosina ligasa de tubulina, miembro 6; UBE2Z (enzima de conjugación con ubiquitina E2Z); y ZNF652 (proteína de dedo de cinc 652). [Marcador 12]. En un método en donde el marcador de resultado del cáncer es Chr 2, 147,6-151,1 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican el receptor ACVR2A de la activina A, tipo IIA; C2orf25 marco de lectura abierto 25 del cromosoma 2; EPC2 intensificador del homólogo 2 de polycomb (Drosophila); KIF5C miembro 5C de la familia de cinesinas; LOC130576 proteína hipotética LOC130576; LYPD6 6 que contiene el dominio LY6/PLAUR; MBD5 proteína 5 del dominio de unión a metil-CpG; ORC4L complejo de reconocimiento de origen, subunidad tipo 4 (levadura); y RND3 GTPasa 3 de la familia Rho. [Marcador 13]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 6, 123,7-135,6 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican hsa-mir-588; AKAP7 (proteína 7 de anclaje de la quinasa A (PRKA)); ALDH8A1 familia 8 de aldehído deshidrogenasa, miembro A1; ARG1 arginasa, hígado; ARHGAP18 proteína 18 que activa Rho GTPasa; CTGF factor de crecimiento del tejido conectivo; ECHDC1 que contiene el dominio hidratasa de enoil Coenzima A; ENPP1,3 ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1,3; EPB41L2 2 de tipo banda de proteína de membrana de eritrocitos 4.1; EYA4 homólogo 4 ausente en ojos (Drosophila); HDDC2 2 que contiene el dominio HD; HEY2 motivo 2 piloso/potenciador de división relacionado con YRPW; HINT3 proteína 3 de unión a nucleótidos de la triada de histidina; KIAA1913 KIAA1913; LAMA2 laminina, alfa 2 (merosina, distrofia muscular congénita); MED23 subunidad 23 del complejo mediador; MOXD1 monooxigenasa, 1 de tipo DBH; MYB homólogo de oncogén viral de la mieloblastosis v-myb (aviar); NCOA7 coactivador 7 de receptores nucleares; NKAIN2 2 que interactúa con ATPasa de transporte de Na⁺/K⁺; OR2A4 receptor olfativo, familia 2, subfamilia A, miembro 4; PTPRK proteína tirosina fosfatasa, tipo receptor, K; RNF146 proteína dedo anular 146; RNF217 proteína dedo anular 217; RPS12 proteína ribosómica S12; SAMD3 3 que contiene el dominio del motivo alfa estéril; SGK quinasa regulada por suero/glucocorticoide; SLC2A12, familia 2 de portadores de soluto (transportador de glucosa facilitado), miembro 12; STX7 syntaxina 7; TAAR1,2,5,6,8,9 receptor 1,2,5,6,8,9 asociado a amina traza; TBPL1 1 de tipo TBP; TCF21 factor de transcripción 21; TPD52L1 1 de tipo proteína tumoral D52; TRDN triadina; TRMT11 homólogo de tRNA metiltransferasa 11 (S. cerevisiae); y VNN1,2,3 (vanina 1,2,3). [Marcador 14]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 8, 6,9-8,8 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican CLDN23 claudina 23; DEFA5 defensina, alfa 5, específica de célula de Paneth; DEFB103B defensina, beta 103B; DEFB104A defensina, beta 104A; DEFB104B defensina, beta 104B; DEFB105B defensina, beta 105B; DEFB106A defensina, beta 106A; DEFB106B defensina, beta 106B; DEFB107A defensina, beta 107A; DEFB107B defensina, beta 107B; DEFB4 defensina, beta 4; MFHAS1, secuencia 1 amplificada de histiocitoma fibroso maligno; PRAGMIN homólogo de prama de rata de Rnd2; PQAG11A antígeno asociado con esperma 11A; y PQAG11B antígeno asociado con esperma 11B. [Marcador 15]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 2, 159,9-161,4 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican BAZ2B bromodominio adyacente al dominio de dedo de cinc, 2B; CD302 molécula CD302; ITGB6 integrina, beta 6; LY75 antígeno linfocítico 75; MARCH7 (dedo anular asociado a membrana (C3HC4) 7); PLA2R1 (receptor 1 de fosfolipasa A2, 180 kDa); y RBMS1 (motivo de unión a ARN, proteína de interacción 1 de cadena sencilla). [Marcador 16]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 2, 200,9-204,2 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ABI2 2 interactuadora con abl; ALS2 esclerosis lateral amiotrófica tipo 2 (juvenil); ALS2CR2, 4, 7, 8, 11, 12, 13 región cromosómica de la esclerosis lateral amiotrófica tipo 2 (juvenil), candidato 2, 4, 7, 8, 11, 12, 13; AOX1 aldehído oxidasa 1; BMPR2 receptor de la proteína morfogenética ósea, tipo II (serina/treonina quinasa); BZW1 cremallera de leucina de carácter básico y dominios 1 de W2; CAPQ10 caspasa 10, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis; CAPQ8 caspasa 8, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis; CFLAR CAPQ8 y regulador de la apoptosis de tipo FADD; CLK1 quinasa tipo CDC 1; CYP20A1 citocromo P450, familia 20, subfamilia A, polipéptido 1; FAM126B familia con similitud de secuencia 126, miembro B; FZD7 homólogo frizzled 7 (Drosophila) ICA1L autoantígeno de células de los islotes tipo 1,69 kDa; KCTD18 18 que contiene el dominio de tetramerización de canales de potasio; LOC26010 proteína 6 transactivada de ADN polimerasa viral; MPP4 proteína de membrana, palmitoilada 4 (MAGUK miembro 4 de la subfamilia p55). NBEAL1 1 de tipo neurobeachina; NDUFB3 subcomplejo 1 beta de NADH deshidrogenasa (ubiquinona), 3, 12kDa; NIF3L1 1 de tipo factor 3 de interacción con NIF3 NGG1 tipo 1 (S. pombe); NOP5/NOP58 proteína nucleolar NOP5/NOP58; ORC2L complejo de reconocimiento de origen, tipo subunidad 2 (levadura); PPIL3 3 de tipo peptidilprolil isomerasa (ciclofilina); RAPH1 asociación Ras (RaIGDS/AF-6) y dominios 1 de homología con pleckstrina; SGOL2 2 de tipo shugoshina (S. pombe); SUMO1 supresor SMT3 del homólogo 1 de mif dos 3 (S. cerevisiae); TRAK2 proteína de tráfico, 2 unión a cinesina; y WDR12 (dominio 12 de repetición de WD). [Marcador 17]. En un método en donde el marcador de resultado del cáncer es Chr 6, 36,3-36,7

Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican BRPF3 (que contienen bromodominio y dedo PHD, 3); DKFZp779B1540 proteína hipotética DKFZp779B1540; ETV7 gen 7 variante de ets (oncogén TEL2); KCTD20 20 que contiene el dominio de tetramerización de canales de potasio; PNPLA1 1 que contiene el dominio fosfolipasa de tipo patatina; PXT1 peroxisomal, 1 específico testículo; SFRS3 factor de empalme, 3 rica en arginina/serina; y 5 STK38 (serina/treonina quinasa 38). [Marcador 18]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 2, 205,9-208,1 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ADAM23 (dominio 23 de metalopeptidasa ADAM); CPO carboxipeptidasa O; DYT1 distrotelina; EEF1B2 factor 1 beta 2 de elongación de la traducción eucariótica; FASTKD2 dominios 2 de la quinasa FAST; FLJ20309 proteína hipotética FLJ20309; GPR1 10 receptor 1 acoplado a proteína G; KLF7 factor 7 de tipo Kruppel (ubicuo); MDH1B malato deshidrogenasa 1B, NAD (soluble); NDUFS1 proteína 1 de NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S, 75kDa (NADH-coenzima Q reductasa); NRP2 neuropilina 2; PARD3B homólogo B carente de la partición 3 par-3 (C. elegans); ZDBF2 (2 que contiene dedo de cinc, tipo DBF); y hCG_1657980 hCG1657980. [Marcador 19]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 1, 109,5-111,1 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican hsa-mir-197; 15 AHCYL1 1 que contiene S-adenosil homocisteína hidrolasa); ALX3 homeobox 3 de tipo aristaless; AMIGO1 Molécula de adherencia con dominio 1 de tipo Ig; AMPD2 adenosina monofosfato desaminasa 2 (isoforma L); ATXN7L2 2 de tipo ataxina 7; CELSR2 cadherina, receptor 2 de tipo G de siete pasos EGF LAG (homólogo flamingo, Drosophila); CSF1 factor estimulador de colonias 1 (macrófago); CYB561D1 1 que contiene el dominio de citocromo b-561; EPS8L3 3 de tipo EPS8; FAM40A familia con similitud de secuencia 40, miembro A; GNAI3 proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), polipéptido 3 con actividad inhibidora alfa; GNAT2 proteína de unión a 20 nucleótidos de guanina (proteína G), polipéptido 2 con actividad transductora alfa; GPR61 receptor 61 acoplado a proteína G; GSTM1,M2,M3,M4,M5 glutatión S-transferasa M1, M2 (músculo), M3 (cerebro), M4, M5; HBXIP proteína de interacción con el virus x de la hepatitis B; KCNA2,3,4,10 canal de potasio activado por voltaje, familia relacionada con el tipo shaker, miembro 2,3,4,10; KIAA1324 KIAA1324; MYBPHL de tipo proteína H de unión a miosina; PROK1 prokineticina 1; PSMA5 subunidad de proteasoma (prosome, macropaina), tipo alfa, 5; PSRC1 25 bobina helicoidal 1 rica en prolina/serina; RBM15 proteína 15 con motivo de unión a ARN; SARS seril-ARNt sintetasa; SLC16A4 familia de portadores de soluto 16, miembro 4 (transportador de ácido monocarboxílico 5); SLC6A17 familia de portadores de soluto 6, miembro 17; SORT1 sortilina 1; SYPL2 2 de tipo sinaptofisina y UBL4B (4B de tipo ubiquitina). [Marcador 20].

30 Alternativamente, en cualquiera de los métodos, el marcador de resultado de cáncer es, por ejemplo, una región de ADN cromosómico, cuya delección produce una pérdida de número de copias del marcador de resultado de cáncer, en donde la pérdida de número de copias se asocia con un resultado de enfermedad malo. Tales marcadores de resultado de cáncer se pueden seleccionar del grupo que consiste en Chr 5, 62,9 - 67,8 Mb; Chr 5, 53,3 - 53,8 Mb; Chr 4, 105,8 - 107,2 Mb; Chr 16, 45,8 - 46,3 Mb; Chr 5, 50,7 - 52,0 Mb; Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb; Chr 9, 36,1 - 37,0 Mb; 35 Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb; Chr14, 51,1 - 52,8 Mb; Chr 14, 61,5 - 68,6 Mb; Chr 9, 28,1 Mb; Chr 4, 43,7 - 44,2 Mb; Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb; Chr 3, 120,0 - 121,1 Mb; Chr 4, 46,2 - 48,0 Mb; Chr 14, 38,9 - 40,0 Mb; Chr 4, 44,2 - 44,6 Mb; Chr 2, 213,7 - 214,3 Mb; Chr14, 43,9 - 46,6 Mb; Chr 14, 27,6 - 28,6 Mb; Chr 3, 98,0 - 98,3 Mb; Chr14, 55,2 - 60,0 Mb; Chr14, 48,7 - 51,1 Mb; Chr 4, 81,4 - 83,2 Mb; Chr 10, 51,9 - 54,2 Mb; Chr 5, 55,2 - 58,6 Mb; y Chr 5, 67,8 - 68,5 Mb. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 5, 62,9 - 67,8 Mb, el marcador incluye 40 secuencias de nucleótidos que codifican ADAMTS6 metalopeptidasa ADAM con motivo de trombospondina de tipo 1, 6; CD180 molécula CD180; CENPK proteína K centromérica; ERBB2IP proteína que interactúa con erbB2; FLJ13611 proteína hipotética FLJ13611; HTR1A receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 1A; MAST4 miembro de la familia de serina/treonina quinasa asociada a microtúbulos 4; NLN neurilina (familia de la metalopeptidasa M3); P18SRP proteína P18SRP; PIK3R1 fosfoinositido-3-quinasa, subunidad reguladora 1 (p85 alfa); PPWD1 1 que 45 contiene el dominio peptidilprolil isomerasa y repetición WD; RGS7BP regulador de la proteína 7 de unión de señalización de proteína G; RNF180 proteína del dedo anular 180; SDCCAG10 antígeno 10 de cáncer de colon definido serológicamente; SFRS12 factor de empalme, 12 rica en arginina/serina; SGTB repetición pequeña de tetratricopéptido rico en glutamina que contiene (TPR) beta0; y TRIM23 23 que contiene motivo tripartito. [Marcador de Delección 1]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 5, 53,3 - 53,8 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ARL15 (15 de tipo factor de ribosilación de ADP); HSPB3 (proteína 3 de choque térmico de 27 kDa) y hsa-miR-581. [Marcador de Delección 2]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 4, 105,8 - 107,2 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican 50 FLJ20184 (proteína hipotética FLJ20184); GSTCD (glutatión S-transferasa, que contiene dominio C-terminal); INTS12 subunidad 12 de complejo integrador; KIAA1546 KIAA1546; MGC16169 proteína hipotética MGC16169; NPNT (nefronectina); y PPA2 pirofosfatasa (inorgánica) 2. [Marcador de Delección 3]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 16, 45,8 - 46,3 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ITFG1 (1 que contiene la repetición FG-GAP de integrina alfa) y PHKB (fosforilasa quinasa, beta). [Marcador de Delección 4]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 5, 50,7 - 52,0 Mb, el 60 marcador incluye una secuencia de nucleótidos que codifica ISL1 (homeobox ISL LIM). [Marcador de Delección 5]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ARSK (familia arilsulfatasa, miembro K); CAST (calpastatina); ELL2 (factor de elongación, ARN polimerasa II, 2); FAM81B familia con similitud de secuencia 81, miembro B; GLRX glutaredoxina (tioltransferasa); GPR150 receptor 150 acoplado a proteína G; KIAA0372 KIAA0372; MCTP1 múltiples dominios C2, transmembrana 1; PCSK1 proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 1; RFESD que contiene dominio de

Rieske (Fe-S); RHOBTB3 3 que contiene el dominio BTB relacionado con Rho; SPATA9 (9 asociada a la espermatogénesis); y hsa-miR-583. [Marcador de Deleción 6]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr9, 36,1 - 37,0 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican el marco de lectura abierto 19 del cromosoma 9 de C9orf19; CCIN calcina; CLTA clatrina, cadena ligera (Lca); GNE glucosamina (UDP-N-acetil)-2-epimerasa/N-acetilmanosamina quinasa; MELK quinasa de la cremallera de leucina embrionaria materna; PAXE5 caja emparejada 5; RECK proteína rica en cisteína que induce reversión con motivos kazal; y RNF38 proteína 38 de dedo anular. [Marcador de Deleción 7]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ARSK familia arilsulfatasa, miembro K; CAST calpastatina; ELL2 factor de elongación, ARN polimerasa II, 2; FAM81B familia con similitud de secuencia 81, miembro B; GLRX glutaredoxina (tioltransferasa); GPR150 G receptor acoplado a proteína G 150; KIAA0372 KIAA0372; MCTP1 múltiples dominios C2, transmembrana 1; PCSK1 proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 1; RFESD dominio que contiene Rieske (Fe-S); RHOBTB3 dominio BTB relacionado con Rho que contiene 3; PQATA9 asociada con la espermatogénesis 9. [Marcador de Deleción 8]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr14, 51,1 - 52,8 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican; C14orf166 marco de lectura abierto cromosoma 14 166; DDHD1 1 que contiene el dominio DDHD; ERO1L de tipo ERO1 (S. cerevisiae); FRMD6 6 que contiene el dominio FERM; GNG2 proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), gamma 2; GNPAT1 glucosamina-fosfato N-acetiltransferasa 1; GPR137C receptor 137C acoplado a proteína G; NID2 nidógeno 2 (osteonidógeno); PLEKHC1 que contiene dominio de homología con pleckstrina, miembro 1 de la familia C (con dominio FERM) 1; PSMC6 subunidad 26S de proteasoma (prosome, macropaína), ATPasa, 6; PTGDR receptor de prostaglandina D2 (DP); PTGER2 receptor 2 de prostaglandina E (subtipo EP2), 53kDa; STYX proteína que interactúa con serina/treonina/tirosina; TXNDC16 16 que contiene el dominio de la tioredoxina. [Marcador de Deleción 9]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 14, 61,5 - 68,6 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ACTN1 actinina, alfa 1; AKAP5 proteína 5 de anclaje de quinasa A (PRKA); ARG2 arginasa, tipo II; ATP6V1D ATPasa, transporte de H⁺, lisosomal de 34kDa, subunidad D de V1; C14orf50 marco de lectura abierto 50 del cromosoma 14; C14orf54 marco de lectura abierto 54 del cromosoma 14; C14orf83 marco de lectura abierto 83 del cromosoma 14; CHURC1 1 que contiene el dominio churchill; EIF2S1 factor 2 de iniciación de la traducción eucariótica, subunidad 1 alfa, 35 kDa; ESR2 receptor de estrógeno 2 (ER beta); FLJ39779 proteína FLJ39779; FNTB farnesiltransferasa, caja CAAX, beta; FUT8 fucosiltransferasa 8 (alfa (1,6) fucosiltransferasa); GPHB5 hormona beta 5 glicoproteica; GPHN gefirina; GPX2 glutatión peroxidasa 2 (gastrointestinal); HPQA2 proteína 2 de choque térmico 70kDa; KCNH5 canal de potasio activado por voltaje, subfamilia H (relacionada con eag), miembro 5; MAX factor asociado a MYC; MPP5 proteína de membrana, palmitoilada 5 (miembro 5 de subfamilia p55 MAGUK); MTHFD1 metilenoetrahidrofolato deshidrogenasa (NADP+ dependiente) 1, meteniltetrahydrofolato ciclohidrolasa, formiltetrahydrofolato sintetasa; PIGH biosíntesis de ancla de fosfatidilinositol glicano, clase H; PLEK2 pleckstrina 2; PLEKHG3 que contiene el dominio de homología con pleckstrina, miembro 3 de la familia G (con dominio RhoGef); PLEKHH1 que contiene el dominio de homología con pleckstrina, miembro 1 de la familia H (con dominio MyTH4); PPP2R5E proteína fosfatasa 2, subunidad reguladora B', isoforma epsilon; RAB15 RAB15, miembro de la familia oncogénica RAS; RAD51L1 RAD51 de tipo 1 (S. cerevisiae); RDH11 retinol deshidrogenasa 11 (todo trans/9-cis/11-cis); RDH12 retinol deshidrogenasa 12 (todo trans/9-cis/11-cis); RHOJ familia de genes homólogos de ras, miembro J; SGPP1 esfingosina-1-fosfato fosfatasa 1; PQTB espectrina, beta, eritrocítica (incluye esferocitosis, tipo clínico I); SYNE2 que contiene repeticiones de espectrina, 2 de envoltura nuclear; SYT16 sinaptotagmina XVI; VTI1B transporte de vesículas a través de la interacción con homólogo 1B de t-SNAREs (levadura); WDR22 dominio 22 de repetición de WD; WDR89 dominio 89 de repetición de WD; ZBTB1 que contiene dedo de cinc y dominio BTB 1; ZBTB25 que contiene dedo de cinc y dominio BTB 25; ZFP36L1 proteína 36 de dedo de cinc, C3H de tipo 1; ZFYVE26 dedo de cinc, 26 que contiene dominio FYVE y hsa-miR-625. [Marcador de Deleción 10]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr9, 28,1 Mb, el marcador incluye una secuencia de nucleótidos que codifica LINGO2 (2 que contiene repetición rica en leucina y dominio de Ig). [Marcador de Deleción 11]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 4, 43,7 - 44,2 Mb, el marcador incluye una secuencia de nucleótidos que codifica KCTD8 (8 que contiene el dominio de tetramerización de canales de potasio). [Marcador de Deleción 12]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican DIMT1L de tipo dimetiladenosina transferasa 1 DIM1 (S. cerevisiae); FLJ37543 proteína hipotética FLJ37543; IPO11 importina 11; ISCA1L de tipo homólogo 1 de ensamblaje de agrupamiento hierro-azufre (S. cerevisiae); y KIF2A miembro 2A de cadena pesada de kinesina. [Marcador de Deleción 13]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 3, 120,0 - 121,1 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ADPRH ADP-ribosilarginina hidrolasa; B4GALT4 UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4-galactosiltransferasa, polipéptido 4; C3orf1 marco de lectura abierto 1 del cromosoma 3; 3orf15 marco de lectura abierto 15 del cromosoma 3; C3orf30 marco de lectura abierto 30 del cromosoma 3; CD80 molécula CD80; CDGAP proteína activadora de GTPasa Cdc42; COX17 homólogo de ensamblaje de la citocromo c oxidasa COX17 (S. cerevisiae); GSK3B glucógeno sintasa quinasa 3 beta; IGSF11 superfamilia de inmunoglobulina, miembro 11; KTELC1 1 que contiene KTEL (Lys-Tyr-Glu-Leu); NR1I2 subfamilia 1 de receptor nuclear, grupo I, miembro 2; PLA1A miembro A de fosfolipasa A1; POPDC2 2 que contiene el dominio popeye; TMEM39A proteína transmembrana 39A; y UPK1B uroplaquina 1B. [Marcador de Deleción 14]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 4, 46,2 - 48,0 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ATP10D ATPasa, clase V, tipo 10D; CNGA1 canal alfa 1 activado por nucleótido cíclico; COMMD8 que contiene dominio

COMM 8; CORIN corina, serina peptidasa; COX7B2 subunidad VIIb2 de la citocromo c oxidasa; GABRA4 receptor A de ácido gamma-aminobutírico (GABA), alfa 4; GABRB1 receptor A de ácido gamma-aminobutírico (GABA), beta 1; NFXL1 factor de transcripción nuclear, X-box unión de tipo 1; NPAL1 que contiene dominio de tipo NIPA 1; TEC proteína tirosina quinasa tec; y TXK tirosina quinasa TXK. [Marcador de Delección 15]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 14, 38,9 - 40,0 Mb, el marcador incluye una secuencia de nucleótidos que codifica FBXO33 (proteína F-box 33). [Marcador de Delección 16]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 4, 44,2 - 44,6 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican GNPDA2 (glucosamina-6-fosfato desaminasa 2); GUF1 (homólogo de GTPasa GUF1 (*S. cerevisiae*)); e YIPF7 (familia de dominio Yip1, miembro 7). [Marcador de Delección 17]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 2, 213,7 - 214,3 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican IKZF2 IKAROS familia de dedo de cinc 2 (*Helios*); y SPAG16 antígeno 16 asociado con espermatozoides. [Marcador de Delección 18]. En un método en donde el marcador de resultado del cáncer es Chr14, 43,9 - 46,6 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican C14orf106 marco de lectura abierto 106 del cromosoma 14; C14orf155 marco de lectura abierto 155 del cromosoma 14; C14orf28 marco de lectura abierto 28 del cromosoma 14; FANCM anemia de Fanconi, grupo de complementación M; FKBP3 proteína 3 de unión a FK506, 25kDa; KIAA0423 KIAA0423; KLHL28 28 de tipo kelch (*Drosophila*); MDGA2 dominio MAM que contiene el ancla 2 de glicosilfosfatidilinositol; PRPF39 homólogo 39 del factor de procesamiento pre-mRNA PRP39 (*S. cerevisiae*); y RPL10L proteína ribosómica de tipo L10. [Marcador de Delección 19]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 14, 27,6 - 28,6 Mb, el marcador incluye una secuencia de nucleótidos que codifica FOXG1 (forkhead box G1). [Marcador de Delección 20]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 3, 98,0 - 98,3 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican EPHA6 (receptor AH6 de EPH). [Marcador de Delección 21]. En un método en donde el marcador de resultado del cáncer es Chr14, 55,2 - 60,0 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ACTR10 homólogo de proteína 10 relacionado con actina (*S. cerevisiae*); ARID4A dominio interactivo 4A rico en AT (de tipo RBP1); C14orf100 marco de lectura abierto 100 del cromosoma 14; C14orf101 cromosoma 14 marco de lectura abierto 101; C14orf105 marco de lectura abierto 105 del cromosoma 14; C14orf108 cromosoma 14 marco de lectura abierto 108; C14orf135 marco de lectura abierto 135 del cromosoma 14; C14orf149 marco de lectura abierto 149 del cromosoma 14; C14orf37 marco de lectura abierto 37 del cromosoma 14; C14orf39 marco de lectura abierto del 39cromosoma 14; DAAM1 activador de la morfogénesis 1 asociado a dishevelled; DACT1 dapper, antagonista de beta-catenina, homólogo 1 (*Xenopus laevis*); DHRS7 miembro 7 de deshidrogenasa/reductasa (familia SDR); EXOC5 componente 5 del complejo exocyst; GPR135 receptor 135 acoplado a proteína G; KIAA0586 KIAA0586; NAT12 N-acetiltransferasa 12; OTOX2 homeobox 2 de orthodenticle; PELI2 homólogo 2 de pellino (*Drosophila*); PPM1A proteína fosfatasa 1A (anteriormente 2C), dependiente de magnesio, isoforma alfa; PSMA3 subunidad de proteasoma (prosome, macropaina), tipo alfa, 3; RTN1 reticulón 1; SLC35F4, familia 35 de portadores de soluto, miembro F4; TIMM9 translocasa del homólogo 9 de la membrana mitocondrial interna (levadura); y UNQ9438 TIMM. [Marcador de Delección 22]. En un método en donde el marcador de resultado del cáncer es Chr14, 48,7 - 51,1 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ABHD12B 12B que contiene el dominio de la abhidrolasa; ARF6 factor 6 de ribosilación de ADP; ATP5S ATP sintasa, transporte de H⁺, complejo F0 mitocondrial, subunidad s (factor B); C14orf104 marco de lectura abierto 104 del cromosoma 14; C14orf138 marco de lectura abierto 138 del cromosoma 14; CDKL1 1 de tipo quinasa dependiente de ciclina (quinasa relacionada con CDC2); FRMD6 6 que contiene dominio FERM; KLHDC1 1 que contiene el dominio kelch; KLHDC2 2 que contiene el dominio kelch; L2HGDH L-2-hidroxiglutarato deshidrogenasa; LOC196913 proteína hipotética LOC196913; LOC283551 proteína hipotética LOC283551; MAP4K5 proteína quinasa quinasa quinasa 5 activada por mitógeno; MGAT2 manosil (alfa-1,6-)-glucoproteína beta-1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa; NIN nineína (proteína que interactúa con GSK3B); POLE2 polimerasa (dirigida por ADN), epsilon 2 (subunidad p59); PPIL5 5 de tipo peptidilproil isomerasa (ciclofilina), PYGL fosforilasa, glucógeno; hígado (enfermedad de Hers, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo VI); RPL36AL de tipo proteína ribosomal L36a; y RPS29 proteína ribosomal S29. [Marcador de Delección 23]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 4, 81,4 - 83,2 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican BMP3 proteína morfogenética ósea 3 (osteogénica); C4orf22 marco de lectura abierto 22 del cromosoma 4; FGF5 factor 5 de crecimiento de fibroblastos; PRKG2 proteína quinasa, dependiente de cGMP, tipo II; y RASGEF1B familia de dominios RasGEF, miembro 1B. [Marcador de Delección 24]. En un método en donde el marcador de resultado del cáncer es Chr 10, 51,9 - 54,2 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ACF factor de complementación de apobec-1; ASAH2B N-acilesfingosina amidohidrolasa (ceramidasa no lisosómica) 2B; CSTF2T factor de estimulación de la escisión, 3' pre-ARN, subunidad 2, 64kDa, variante tau; DKK1 homólogo 1 de dickkopf (*Xenopus laevis*); MBL2 lectina de unión a manosa (proteína C) 2, soluble (defecto opsónico); PRKG1 proteína quinasa, dependiente de cGMP, tipo I; SGMS1 esfingomielina sintasa 1; y hsa-miR-605. [Marcador de Delección 25]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr5, 55,2-58,6 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican ANKRD55 dominio 55 de repetición de anquirina; C5orf29 marco de lectura abierto 29 del cromosoma 5; C5orf35 marco de lectura abierto 35 del cromosoma 5; DKFZp686D0972 similar al gen 4732495G21 de ADNc RIKEN; GPBP1 proteína 1 de unión al promotor rico en GC; IL31RA receptor A de interleuquina 31; IL6ST transductor de señales interleuquina 6 (gp130, receptor M de oncostatina); MAP3K1 proteína quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógeno; MIER3 1 de respuesta temprana de inducción de mesodermo, miembro 3 de la familia; PDE4D fosfodiesterasa 4D, específica de AMPc (homólogo duncce de fosfodiesterasa E3, *Drosophila*); PLK2 quinasa 2 tipo polo (*Drosophila*); y RAB3C RAB3C, miembro de la familia oncogénica RAS.

[Marcador de Deleción 26]. En un método en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 5, 67,8 - 68,5 Mb, el marcador incluye secuencias de nucleótidos que codifican CCNB1 (ciclina B1) y SLC30A5 (familia de portadores de soluto 30 (transportador de cinc), miembro 5). [Marcador de Deleción 27].

5 En cualquiera de los métodos, la muestra de ensayo puede ser una muestra de tejido que puede contener células tumorales, tal como por ejemplo una muestra de sangre, un tejido tumoral o un tejido que se sospecha que es tumoral, una muestra citológica de capa fina, una muestra de aspiración con aguja fina, una muestra de lavado pulmonar, una muestra de efusión pleural, una muestra de tejido fresco congelado, una muestra de tejido embebida en parafina o un extracto o muestra procesada producida a partir de cualquiera de los anteriores. En realizaciones
10 ilustrativas, la muestra de tejido es una muestra de tejido pulmonar o una muestra de sangre periférica que comprende células tumorales circulantes. En cualquiera de los métodos, la etapa de determinación (b) puede ser realizada mediante hibridación *in situ*. La hibridación *in situ* puede realizarse con una sonda de ácido nucleico marcada fluorescentemente, con al menos dos sondas de ácido nucleico o una sonda de ácido nucleico peptídica. La etapa de determinación (b) puede realizarse mediante reacción en cadena de polimerasa, un análisis de secuenciación de ácido nucleico o un ensayo de micromatrices de ácido nucleico. En una realización ilustrativa, el
15 cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas, que puede ser, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes o adenocarcinoma. En cualquiera de los métodos, el paciente puede recibir tratamiento con quimioterapia, radiación, cirugía o cualquiera de sus combinaciones.

20 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para seleccionar un tratamiento para un paciente que sufre de cáncer de pulmón, comprendiendo el método las etapas de: a) proporcionar una muestra de ensayo del paciente en donde el tratamiento con un agente de quimioterapia es al menos una opción de tratamiento para el paciente; b) determinar un número de copias del marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo; c)
25 comparar el número de copias del marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo con un número de copias de referencia de dos, determinando así la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo; y d) determinar un régimen de tratamiento de quimioterapia basado en la comparación en la etapa c). La etapa de determinar un régimen de tratamiento basado en la comparación en la etapa c) incluye, por ejemplo, seleccionar un agente de quimioterapia y determinar una frecuencia de tratamiento de quimioterapia cuando está presente un cambio en el número de copias para el
30 marcador de resultado de cáncer.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para clasificar un paciente por tener un cáncer de pulmón que es resistente al tratamiento que comprende las etapas de: a) proporcionar una muestra de ensayo de un paciente; b) determinar un número de copias para el marcador de resultado del cáncer; c) comparar el número de
35 copias del marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo con un número de copias de referencia de dos para el marcador de resultado de cáncer para determinar la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer en el paciente; y d) clasificar al paciente por tener un cáncer de pulmón que es resistente al tratamiento basado en la presencia de un cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer.

40 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un kit que comprende: a) reactivos para determinar la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer; y b) instrucciones para realizar la prueba. Los reactivos para determinar la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer pueden incluir, por ejemplo, polinucleótidos marcados detectablemente que hibridan con al menos una porción del marcador de resultado de cáncer. El marcador de resultado de cáncer puede ser una región de ADN cromosómico, cuya amplificación produce una ganancia de número de copias del marcador de resultado de cáncer, en donde la ganancia de número de copias se asocia con un resultado de enfermedad malo. Tales marcadores de resultado de cáncer se pueden seleccionar del grupo que
45 consiste en Chr 19, 34,7 Mb-35,6 Mb; Chr 19, 38,9-40,7 Mb; Chr 17, 69,2-71,3 Mb; Chr 6, 70,8-71,1 Mb; Chr 12, 93,7 kb-1,9Mb; Chr 11, 64,3-64,8 Mb; Chr 19, 57,0-62,2 Mb; Chr 6, 39,1-39,9 Mb; Chr 11, 64,8-65,7 Mb; Chr 11, 61,4-64,3 Mb; Chr 17, 51,5-53,2 Mb; Chr 17, 43,5-44,9 Mb; Chr 2, 147,6-151,1 Mb; Chr 6, 123,7-135,6 Mb; Chr 8, 6,9-8,8 Mb; Chr 2, 159,9-161,4 Mb; Chr 2, 200,9-204,2 Mb; Chr 6, 36,3-36,7 Mb; Chr 2, 205,9-208,1 Mb; y Chr 1, 109,5-111,1 Mb. El marcador de resultado de cáncer puede ser una región de ADN cromosómico, cuya deleción produce una pérdida de número de copias del marcador de resultado de cáncer, donde la pérdida de número de copias se asocia
50 con un resultado de enfermedad malo. Tales marcadores de resultado de cáncer se pueden seleccionar del grupo que consiste en Chr 5, 62,9 - 67,8 Mb; Chr 5, 53,3 - 53,8 Mb; Chr 4, 105,8 - 107,2 Mb; Chr 16, 45,8 - 46,3 Mb; Chr 5, 50,7 - 52,0 Mb; Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb; Chr 9, 36,1 - 37,0 Mb; Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb; Chr14, 51,1 - 52,8 Mb; Chr 14, 61,5 - 68,6 Mb; Chr 9, 28,1 Mb; Chr 4, 43,7 - 44,2 Mb; Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb; Chr 3, 120,0 - 121,1 Mb; Chr 4, 46,2 - 48,0 Mb; Chr 14, 38,9 - 40,0 Mb; Chr 4, 44,2 - 44,6 Mb; Chr 2, 213,7 - 214,3 Mb; Chr14, 43,9 - 46,6 Mb; Chr 14, 27,6
55 - 28,6 Mb; Chr 3, 98,0 - 98,3 Mb; Chr14, 55,2 - 60,0 Mb; Chr14, 48,7 - 51,1 Mb; Chr 4, 81,4 - 83,2 Mb; Chr 10, 51,9 - 54,2 Mb; Chr 5, 55,2 - 58,6 Mb; and Chr 5, 67,8 - 68,5 Mb.

Breve descripción de los dibujos

El archivo de patente o de solicitud contiene al menos un dibujo ejecutado en color. La Oficina proporcionará copias de esta publicación de la patente o de la solicitud de patente con dibujos a color a petición y el pago de la tasa necesaria.

5 La **Figura 1** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr19, 34,7 Mb-35,6 Mb. [marcador 1]

10 La **Figura 2** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 19; 38,9-40,7 Mb. [marcador 2]

15 La **Figura 3** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 17; 69,2-71,3 Mb. [marcador 3]

20 La **Figura 4** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 71 pacientes con estadio Ib-IIb de CPCNP, clasificada por presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 6, 70,8-71,1 Mb. [marcador 4]

La **Figura 5** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIb, clasificada por presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 6, 70,8-71,1 Mb. [marcador 4]

25 La **Figura 6** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 12, 93,7 kb-1,9Mb. [marcador 5]

30 La **Figura 7** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 11, 64,3-64,8 Mb. [marcador 6]

35 La **Figura 8** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 11, 64,3-64,8 Mb. [marcador 6]

40 La **Figura 9** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 19, 57,0-62,2 Mb. [marcador 7]

La **Figura 10** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 6, 39,1-39,9 Mb. [marcador 8]

45 La **Figura 11** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 11, 64,8-65,7 Mb. [marcador 9]

50 La **Figura 12** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 11, 64,8-65,7 Mb. [marcador 9]

55 La **Figura 13** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 11,61,4-64,3 Mb. [marcador 10]

60 La **Figura 14** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 17,51,5-53,2 Mb. [marcador 11]

La **Figura 15** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 17, 43.5-44.9 Mb. [marcador 12]

- La **Figura 16** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 17, 43,5-44,9 Mb. [marcador 12]
- 5 La **Figura 17** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 147,6-151,1 Mb. [marcador 13]
- 10 La **Figura 18** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 147,6-151,1 Mb. [marcador 13]
- 15 La **Figura 19** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 6, 123,7-135,6 Mb. [marcador 14]
- 20 La **Figura 20** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 8, 6,9-8,8 Mb. [marcador 15]
- 25 La **Figura 21** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 159,9-161,4 Mb. [marcador 16]
- 30 La **Figura 22** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 159,9-161,4 Mb. [marcador 16]
- 35 La **Figura 23** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 200,9-204,2 Mb. [marcador 17]
- 40 La **Figura 24** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 6, 36,3-36,7 Mb. [marcador 18]
- 45 La **Figura 25** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2 205,9-208,1 Mb. [marcador 19]
- 50 La **Figura 26** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 66 pacientes con estadio Ib-IIb de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 205,9-208,1 Mb. [marcador 19]
- 55 La **Figura 27** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 205,9-208,1 Mb. [marcador 19]
- 60 La **Figura 28** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 71 pacientes con estadio Ib-IIb de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 1, 109,5-111,1 Mb. [marcador 20]
- La **Figura 29** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP estadio Ia-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 62,9 - 67,8 Mb. [marcador de delección 1]
- La **Figura 30** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP estadio Ia-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 53,3 - 53,8 Mb. [marcador de delección 2]
- La **Figura 31** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copia (delección) de Chr 4, 105,8-107,2 Mb. [marcador de delección 3]

- La **Figura 32** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 16, 45,8 - 46,3 Mb. [marcador de delección 4]
- 5 La **Figura 33** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 50,7 - 52,0 Mb. [marcador de delección 5]
- 10 La **Figura 34** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb. [marcador de delección 6]
- 15 La **Figura 35** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP en estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb. [marcador de delección 6]
- 20 La **Figura 36** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 9, 36,1 - 37,0 Mb. [marcador de delección 7]
- 25 La **Figura 37** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP en estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb. [marcador de delección 8]
- 30 La **Figura 38** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr14, 51,1-52,8 Mb. [marcador de delección 9]
- 35 La **Figura 39** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr 14, 61,5 - 68,6 Mb. [marcador de delección 10]
- 40 La **Figura 40** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr 9, 28,1 Mb. [marcador de delección 11]
- 45 La **Figura 41** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 4, 43,7 - 44,2 Mb. [marcador de delección 12]
- 50 La **Figura 42** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb. [marcador de delección 13]
- 55 La **Figura 43** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb. [marcador de delección 13]
- 60 La **Figura 44** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb. [marcador de delección 13]
- La **Figura 45** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr 3, 120,0 -121,1 Mb. [marcador de delección 14]
- La **Figura 46** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 4, 46,2 - 48,0 Mb. [marcador de delección 15]
- La **Figura 47** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 14,38,9-40,0 Mb. [marcador de delección 16]

- La **Figura 48** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 4, 44,2 - 44,6 Mb. [marcador de delección 17]
- 5 La **Figura 49** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 2, 213,7-214,3 Mb. [marcador de delección 18]
- 10 La **Figura 50** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr14, 43,9 - 46,6 Mb. [marcador de delección 19]
- 15 La **Figura 51** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 14,27,6-28,6 Mb. [marcador de delección 20]
- 20 La **Figura 52** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 14,27,6-28,6 Mb. [marcador de delección 20]
- 25 La **Figura 53** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr 3, 98,0 - 98,3 Mb. [marcador de delección 21]
- 30 La **Figura 54** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 3, 98,0 - 98,3 Mb. [marcador de delección 21]
- 35 La **Figura 55** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr14, 55,2 - 60,0 Mb. [marcador de delección 22]
- 40 La **Figura 56** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr14, 48,7-51,1 Mb. [marcador de delección 23]
- 45 La **Figura 57** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr 4, 81,4 - 83,2 Mb. [marcador de delección 24]
- 50 La **Figura 58** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 10,51,9-54,2 Mb. [marcador de delección 25]
- 55 La **Figura 59** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 55,2-58,6 Mb. [marcador de delección 26]
- 60 La **Figura 60** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 67,8 - 68,5 Mb. [marcador de delección 27].
- La **Figura 61** es un gráfico que indica el número de copias promedio, comparando el patrón de número de copias promedio obtenido usando un conjunto de datos de entrenamiento (matriz de 100 K) y un conjunto de datos de validación (matriz de SNP 6.0).
- La **Figura 62** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en ARSK.
- La **Figura 63** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en ARSK.

La **Figura 64** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con estadio la-IIa de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en C5orf27.

5 La **Figura 65** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en C5orf27.

10 La **Figura 66** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en CAST.

15 La **Figura 67** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en CAST.

20 La **Figura 68** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en ELL2.

La **Figura 69** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en FAM81B.

25 La **Figura 70** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en FAM81B.

30 La **Figura 71** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en GLRX.

35 La **Figura 72** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con estadio la-IIa de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en GLRX.

40 La **Figura 73** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en GPR150.

La **Figura 74** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en GPR150.

45 La **Figura 75** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en MCTP1.

50 La **Figura 76** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en MCTP1.

55 La **Figura 77** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PCSK1.

La **Figura 78** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PCSK1.

60 La **Figura 79** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en RFESD.

La **Figura 80** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en RFESD.

5 La **Figura 81** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en RHOBTB3.

10 La **Figura 82** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en RHOBTB3.

15 La **Figura 83** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PQATA9.

20 La **Figura 84** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PQATA9.

La **Figura 85** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en TTC37.

25 La **Figura 86** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en TTC37.

30 La **Figura 87** es un diagrama de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en CCNB1.

35 La **Figura 88** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en SLC30A5.

40 La **Figura 89** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en MYO15B.

La **Figura 90** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en SLC16A5.

45 La **Figura 91** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en DKFZp761E198.

50 La **Figura 92** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en DKFZp761E198.

55 La **Figura 93** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en EHBP1L1.

La **Figura 94** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en EHBP1L1.

60 La **Figura 95** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en FAM89B.

La **Figura 96** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en FAM89B.

5 La **Figura 97** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con estadio la-IIa de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en KAT5.

10 La **Figura 98** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en KAT5.

15 La **Figura 99** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en KCNK7.

20 La **Figura 100** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en KCNK7.

La **Figura 101** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en LTBP3.

25 La **Figura 102** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en LTBP3.

30 La **Figura 103** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en MALAT 1.

35 La **Figura 104** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en MALT1.

40 La **Figura 105** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en MAP3K11.

La **Figura 106** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en MAP3K11.

45 La **Figura 107** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PACS1.

50 La **Figura 108** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PACS1.

55 La **Figura 109** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PCNXL3.

La **Figura 110** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PCNXL3.

60 La **Figura 111** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en RELA.

La **Figura 112** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en RELA.

5 La **Figura 113** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en RNASEH2C.

10 La **Figura 114** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en RNASEH2C.

15 La **Figura 115** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en SCYL1.

20 La **Figura 116** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en SCYL1.

La **Figura 117** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en SIPA1.

25 La **Figura 118** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en SIPA1.

30 La **Figura 119** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con estadio la-IIa de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en SSSCA1.

35 La **Figura 120** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en SSSCA1.

40 La **Figura 121** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en BAD.

La **Figura 122** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con estadio la-IIa de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en C11orf20.

45 La **Figura 123** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copia en BAD.

50 La **Figura 124** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en C11orf20.

55 La **Figura 125** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en DNAJC4.

La **Figura 126** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en DNAJC4.

60 La **Figura 127** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en ESRRA.

- La **Figura 128** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en ESRRA.
- 5 La **Figura 129** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en FADS2.
- 10 La **Figura 130** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en FADS3.
- 15 La **Figura 131** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en FKBP2.
- 20 La **Figura 132** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en FKBP2.
- 25 La **Figura 133** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en FLRT 1.
- 30 La **Figura 134** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en GPR137.
- 35 La **Figura 135** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con estadio la-IIa de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en HPQC152.
- 40 La **Figura 136** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en HPQC152.
- 45 La **Figura 137** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en KCNK4.
- 50 La **Figura 138** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en KCNK4.
- 55 La **Figura 139** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en NUDT22.
- 60 La **Figura 140** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en NUDT22.
- La **Figura 141** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PLCB3.
- La **Figura 142** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PLCB3.
- La **Figura 143** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PPP1R14B.

- La **Figura 144** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PPP1R14B.
- 5 La **Figura 145** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PRDX5.
- 10 La **Figura 146** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en PRDX5.
- 15 La **Figura 147** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en RAB3IL1.
- 20 La **Figura 148** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con estadio la-IIa de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en TRPT1.
- 25 La **Figura 149** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en TRPT1.
- 30 La **Figura 150** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en VEGFB.
- 35 La **Figura 151** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en VEGFB.
- 40 La **Figura 152** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en AKAP1.
- 45 La **Figura 153** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copia en ANKFN1.
- 50 La **Figura 154** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en C17orf67.
- 55 La **Figura 155** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en COIL.
- 60 La **Figura 156** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en DGKE.
- La **Figura 157** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en MSI2.
- La **Figura 158** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en MTR2.
- La **Figura 159** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en NOG.

La **Figura 160** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio Ia-Ila, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en RNF126P1.

5 La **Figura 161** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en día para una cohorte de pacientes 74 con CPCNP en estadio Ia-Ila, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia del número de copias en SCPEP1.

10 La **Figura 162** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en día para una cohorte de pacientes 74 con la etapa CPCNP Ia-Ila, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia del número de copias en TRIM25.

La siguiente descripción detallada sólo se refiere a la invención en la medida en que es coherente con el alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

15

Descripción detallada de la invención

20 Los marcadores basados en la expresión previamente descritos de mal resultado en cáncer no pueden medirse con FISH, una herramienta de diagnóstico clínico bien establecida. Hasta ahora, no se han identificado amplificaciones/deleciones de genes que puedan predecir el resultado de la enfermedad. Los autores de la presente invención han descubierto cambios de número de copias en ciertas secuencias cromosómicas en ciertos pacientes de cáncer. Además, los autores de la presente invención han determinado que los cambios en el número de copias se asocian estadísticamente de forma significativa con una supervivencia general más corta o con un tiempo reducido de recurrencia en el CPCNP en estadio I-II.

25

30 Por consiguiente, la presente descripción proporciona métodos para determinar el pronóstico del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio temprano en un ser humano mediante la evaluación del número de copias de ADN cromosómico en cualquiera de cuarenta y siete marcadores. Para cada uno de estos marcadores, un cambio en el número de copias se asocia con un peor pronóstico en el cáncer. El cambio de número de copia fue una ganancia de número de copias de uno o más, o una pérdida de número de copias. Se evaluó un pronóstico más malo en pacientes que tenían una ganancia de número de copias o una pérdida de número de copias en comparación con el complemento inicial normal de dos copias. El pronóstico más malo se determinó utilizando medidas de Supervivencia General y de Tiempo de Recurrencia. La presente descripción es particularmente beneficiosa para proporcionar información de pronóstico mejorada para pacientes con NSCLC en estadio temprano y posibilita la mejora de la selección de la terapia para aquellos pacientes con NSCLC en estadio temprano con mayor riesgo de recurrencia de cáncer.

35

40 La presente descripción incluye métodos para determinar el pronóstico de pacientes con CPCNP clasificados como cánceres en estadio temprano, en particular aquellos clasificados como Estadio IA, Estadio IB, Estadio IIA o Estadio IIB (El Estadio IIA y IIB se denominan colectivamente Estadio II) utilizando el sistema de estadificación TNM. Se pueden utilizar sistemas de estadificación alternativos de CPCNP basados en otras clasificaciones diagnósticas para identificar a los pacientes cuya muestra de tejido puede ser analizada por medio de los métodos descritos en la presente memoria. Según se utiliza en la presente memoria, un CPCNP en estadio temprano se refiere a un tumor de CPCNP que no se ha propagado a más de un ganglio linfático, ni se ha metastatizado a ningún otro órgano. Los pacientes con CPCNP en estadio temprano casi siempre son tratados por resección quirúrgica buscando la eliminación completa del tumor, sin embargo, existe un riesgo significativo de recurrencia para estos pacientes en etapa inicial incluso cuando se cree que el tumor se reseca completamente. Las modalidades diagnósticas actuales no permiten una predicción precisa de cuáles de estos cánceres en estadio temprano son de alto riesgo de recurrencia y por lo tanto deben tratarse después de la resección con quimioterapia adyuvante o antes de la resección mediante quimioterapia neoadyuvante. La presente descripción proporciona una identificación pronóstica de aquellos pacientes en estadio temprano con mayor riesgo determinando el número de copias de genes en la muestra del paciente.

50

55 De este modo, en un aspecto, los métodos abarcan un método para predecir el resultado de la enfermedad en un paciente que está siendo tratado de cáncer de pulmón. Se proporciona una muestra de ensayo, que es una muestra biológica del paciente, y se determina un número de copias para un marcador de resultado de cáncer seleccionado en la muestra de ensayo. El número de copias de la muestra de ensayo se compara con un número de copias de referencia de dos, determinando de este modo la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer. Basándose en la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo, se identifica que el paciente tiene un aumento de riesgo de resultado de enfermedad malo cuando se compara con una medida de referencia de resultado de enfermedad en pacientes que no tienen cambio en el número de copias para el marcador de resultado del cáncer. La presencia de un número de copias cambia para el marcador de resultado del cáncer, i.e., un número de copias mayor que 2 debido a amplificación, o menos de 2 debido a supresión, es predictivo de resultado de enfermedad

60

malo. El resultado de enfermedad malo es al menos uno de una disminución del tiempo de supervivencia general cuando se compara con un tiempo de supervivencia general de pacientes que no tienen cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer y un menor tiempo de recurrencia en comparación con el tiempo de recurrencia para pacientes que no tienen cambio en el número de copias en el marcador de resultado del cáncer.

Los métodos incluyen también un método para predecir el resultado de la enfermedad en un paciente que está siendo tratado de cáncer de pulmón, en el que basándose en la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer, se realiza una determinación de si el paciente tiene un mayor riesgo de disminución del tiempo de supervivencia o un menor tiempo de recurrencia en comparación con un tiempo de supervivencia general de pacientes que no tienen cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer.

En cualquiera de los métodos, el marcador de resultado de cáncer puede ser una región de ADN cromosómico, cuya amplificación produce una ganancia de número de copias del marcador de resultado de cáncer, en donde la ganancia de número de copias se asocia con un resultado de enfermedad malo. Tales marcadores de resultado de cáncer incluyen Chr 19, 34,7 Mb-35,6 Mb; Chr 19, 38,9-40,7 Mb; Chr 17, 69,2-71,3 Mb; Chr 6, 70,8-71,1 Mb; Chr 12, 93,7 kb-1,9Mb; Chr 11, 64,3-64,8 Mb; Chr 19, 57,0-62,2 Mb; Chr 6, 39,1-39,9 Mb; Chr 11, 64,8-65,7 Mb; Chr 11, 61,4-64,3 Mb; Chr 17, 51,5-53,2 Mb; Chr 17, 43,5-44,9 Mb; Chr 2, 147,6-151,1 Mb; Chr 6, 123,7-135,6 Mb; Chr 8, 6,9-8,8 Mb; Chr 2, 159,9-161,4 Mb; Chr 2, 200,9-204,2 Mb; Chr 6, 36,3-36,7 Mb; Chr 2, 205,9-208,1 Mb; y Chr 1, 109,5-111,1 Mb. Alternativamente, el marcador de resultado de cáncer puede ser una región de ADN cromosómico, cuya delección produce una pérdida del número de copias del marcador de resultado del cáncer, en donde la pérdida del número de copias se asocia con un resultado de enfermedad malo. Tales marcadores de resultado de cáncer incluyen Chr 5, 62,9 - 67,8 Mb; Chr 5, 53,3 - 53,8 Mb; Chr 4, 105,8 - 107,2 Mb; Chr 16, 45,8 - 46,3 Mb; Chr 5, 50,7 - 52,0 Mb; Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb; Chr 9, 36,1 - 37,0 Mb; Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb; Chr14, 51,1 - 52,8 Mb; Chr 14, 61,5 - 68,6 Mb; Chr 9, 28,1 Mb; Chr 4, 43,7 - 44,2 Mb; Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb; Chr 3, 120,0 - 121,1 Mb; Chr 4, 46,2 - 48,0 Mb; Chr 14, 38,9 - 40,0 Mb; Chr 4, 44,2 - 44,6 Mb; Chr 2, 213,7 - 214,3 Mb; Chr14, 43,9 - 46,6 Mb; Chr 14, 27,6 - 28,6 Mb; Chr 3, 98,0 - 98,3 Mb; Chr14, 55,2 - 60,0 Mb; Chr14, 48,7 - 51,1 Mb; Chr 4, 81,4 - 83,2 Mb; Chr 10, 51,9 - 54,2 Mb; Chr 5, 55,2 - 58,6 Mb; and Chr 5, 67,8 - 68,5 Mb.

Los métodos también se pueden aplicar al problema de seleccionar un tratamiento para un paciente que sufre de cáncer de pulmón. Por ejemplo, el método puede incluir determinar un régimen de tratamiento de quimioterapia basado en la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias de un marcador de resultado de cáncer en la muestra del paciente. La etapa de determinar un régimen de tratamiento basado en la comparación en la etapa c) incluye, por ejemplo, seleccionar un agente de quimioterapia y determinar una frecuencia de tratamiento de quimioterapia cuando está presente un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer. Por ejemplo, un cambio desfavorable del número de copias de un marcador de resultado de cáncer en un paciente individual, que puede ser una ganancia o pérdida de número de copias dependiendo del marcador como se describe en la presente memoria, indica un cáncer de pulmón que es resistente al tratamiento. En tales casos un facultativo que suministre tratamiento puede desear considerar un régimen de tratamiento más agresivo que la quimioterapia habitual, incluyendo el uso de un agente de quimioterapia más fuerte o un tratamiento de quimioterapia más frecuente, o ambos.

Por consiguiente, los métodos también se pueden usar para clasificar a un paciente por tener un cáncer de pulmón que es resistente al tratamiento. Por ejemplo, dada la determinación de que está presente un cambio de copia en la muestra del paciente, el paciente se clasifica por tener un cáncer de pulmón que es resistente a un tratamiento ulterior. El paciente puede estar actualmente sometido a tratamiento con quimioterapia, radiación, cirugía o cualquier combinación de los mismos, o puede estar actualmente bajo consideración para cualquiera de quimioterapia, radiación, tratamiento quirúrgico o cualquier combinación de los mismos.

La etapa de determinación (b) se puede realizar, por ejemplo, utilizando hibridación *in situ* y, más preferiblemente, hibridación fluorescente *in situ* (FISH) con sondas de ácido nucleico marcadas fluorescentemente o sondas marcadas fluorescentemente que comprenden análogos de ácido nucleico. Preferiblemente se utilizan al menos dos sondas de ácido nucleico. Se puede usar una sonda de ácido nucleico peptídica. La etapa de determinación (b) también puede realizarse mediante reacción en cadena de polimerasa, un análisis de secuenciación de ácido nucleico o un análisis de micromatrices de ácido nucleico como es conocido en la técnica.

La prueba de de CPCNP en estadio temprano se realiza preferiblemente sobre una muestra biológica apropiada obtenida del paciente, preferiblemente mediante hibridación *in situ*. En general, la hibridación *in situ* incluye las etapas de fijación de una muestra biológica, hibridación de una o más sondas cromosómicas con el ADN diana contenido dentro de la muestra fija, lavado para eliminar la sonda no unida específicamente y detección de la sonda hibridada. La hibridación *in situ* también puede llevarse a cabo con las células del espécimen de la muestra biológica en suspensión líquida, seguido de detección por citometría de flujo. El método utiliza preferiblemente un análisis FISH con un conjunto de dos sondas que comprende una sonda específica de la región marcadora para evaluar anomalías del número de copias cromosómicas en una muestra biológica de un paciente. Las sondas de FISH preferidas para su uso de acuerdo con la presente descripción comprenden un par de sondas específicas para la

secuencia de nucleótidos marcador de resultado de cáncer, que puede incluir cualquier porción de la secuencia de nucleótidos.

La identificación de la prognosis de CPCNP puede usarse también con otros análisis de diagnóstico *in vitro* pronósticos, tales como la evaluación de la expresión en la muestra de pacientes de proteínas adecuadas que se sabe que están codificadas en la región marcadora. Los pacientes cuyas muestras se encuentran con expresión de tales proteínas junto con un patrón de número de copias cromosómico anormal, que está asociado con un resultado desfavorable (mal pronóstico), pueden ser elegibles para un tratamiento posquirúrgico más agresivo, tal como la quimioterapia.

Típicamente para un paciente de cáncer de pulmón, la muestra biológica es una muestra de tejido, tal como una muestra de sangre periférica que contiene células tumorales circulantes, o una biopsia o resección de tejido tumoral de pulmón. Otras muestras de tejido adecuadas incluyen, por ejemplo, una muestra citológica de capa fina, una muestra de aspiración con aguja fina, una muestra de lavado pulmonar, una muestra de efusión pleural, una muestra de tejido congelado fresca, una muestra de tejido embebida en parafina o un extracto o muestra procesada producida a partir de cualquiera de una muestra de sangre periférica. Preferiblemente, la muestra ha sido clasificada como un cáncer de estadio temprano, por ejemplo, tal como cualquiera de la Estadio IA, Estadio IB, Estadio IIA o Estadio IIB, de acuerdo con la práctica de estadificación generalmente aceptada, por ejemplo utilizando etapas patológicas.

Las sondas construidas de acuerdo con las secuencias polinucleotídicas de los marcadores de resultado de cáncer descritos en la presente memoria pueden usarse en diversos métodos de análisis para proporcionar diversos tipos de análisis. Por ejemplo, tales sondas pueden usarse en tecnología de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para realizar análisis cromosómicos, incluyendo el perfil de número de copias, y se usan para identificar cambios de número de copias específicos de cáncer en los marcadores de resultado de cáncer. Las sondas también pueden marcarse con radioisótopos, haptenos detectables directa o indirectamente, o moléculas fluorescentes, y utilizarse para estudios de hibridación *in situ* para evaluar el número de copias de los marcadores de resultado de cáncer en especímenes de tejido o células.

Las sondas se unen selectivamente a una secuencia polinucleotídica diana, que es al menos una porción de la secuencia de un marcador de resultado de cáncer como se describe en la presente memoria, es decir, una región cromosómica que se amplifica en ciertos individuos. Las secuencias de nucleótidos de los marcadores de resultado de cáncer proporcionados en la presente memoria, o cualquier porción de la misma, pueden usarse para producir sondas que se pueden usar en diversos ensayos para determinar el perfil de copias en muestras de ensayo. Las sondas pueden diseñarse a partir de regiones de nucleótidos conservadas del marcador de resultado de cáncer de interés, o de regiones de nucleótidos no conservadas del marcador de resultado de cáncer de interés, o cualquier porción de la misma que incluya genes contenidos en la misma y porciones de la misma. El diseño de tales sondas para la optimización en análisis está dentro del conocimiento práctico del especialista que realiza la rutina. En general, las sondas de ácido nucleico se desarrollan a partir de regiones no conservadas o únicas cuando se desea la especificidad máxima, y las sondas de ácido nucleico se desarrollan a partir de regiones conservadas cuando se analizan las regiones de nucleótidos que están íntimamente relacionadas con, por ejemplo, diferentes miembros de una familia multigénica o en especies relacionadas como el ratón y el hombre.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica para amplificar una secuencia de ácido nucleico (diana) deseada contenida en un ácido nucleico o una mezcla de los mismos. En la PCR, se emplea un par de cebadores en exceso para su hibridación con las cadenas complementarias del ácido nucleico diana. Los cebadores son extendidos cada uno por una polimerasa utilizando el ácido nucleico diana como molde. Los productos de extensión se convierten en las propias secuencias diana, después de la disociación de la hebra diana original. A continuación se hibridan nuevos cebadores y son extendidos por una polimerasa, y se repite el ciclo para aumentar geométricamente el número de moléculas de secuencia diana. La PCR se describe en las Patentes de Estados Unidos Núm. 4.683.195 y 4.683.202 .

La reacción en cadena de la ligasa (LCR) es un método alternativo para la amplificación de ácidos nucleicos. En la LCR se utilizan pares de sondas que incluyen dos sondas primarias (primera y segunda) y dos sondas secundarias (tercera y cuarta), todas las cuales se emplean en exceso molar respecto a la diana. La primera sonda se hibrida con un primer segmento de la hebra diana y la segunda sonda hibrida con un segundo segmento de la hebra diana, siendo los segmentos primero y segundo contiguos de manera que las sondas primarias son contiguas entre sí en relación 5' fosfato - 3' hidroxilo, y de manera que una ligasa puede fusionar o ligar covalentemente las dos sondas en un producto fusionado. Además, una tercera sonda (secundaria) se puede hibridar con una porción de la primera sonda y una cuarta sonda (secundaria) se puede hibridar con una porción de la segunda sonda de una manera contigua similar. Por supuesto, si la diana es inicialmente de doble cadena, las sondas secundarias también se hibridarán con el complemento diana en primera instancia. Una vez que la cadena ligada de las sondas primarias se separa de la hebra diana, se hibridará con la tercera y cuarta sondas que se pueden ligar para formar un producto ligado secundario complementario. Es importante darse cuenta de que los productos ligados son funcionalmente

equivalentes a la diana o su complemento. Mediante ciclos repetidos de hibridación y ligación, se consigue la amplificación de la secuencia diana. Esta técnica se describe más completamente en el documento EP-A-320 308 de K. Backman publicado el 16 de junio de 1989 y EP-A-439 182 de K. Backman et al., publicado el 31 de julio de 1991.

5 Para la amplificación de los ARNm, está dentro del alcance de la presente descripción revertir la transcripción de ARNm a ADNc seguido de reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR); o, usar una sola enzima para ambas etapas como se describe en la Patente de Estados Unidos Núm. 5.322.770, que se incorpora a la presente memoria como referencia; o transcribir de forma inversa ARNm a ADNc seguido de una reacción en cadena de la ligasa de hueco asimétrico (RT-AGLCR) como describen R. L. Marshall et al., en PCR Methods and Applications 4:80-84 (1994).

Sondas cromosómicas. Las sondas adecuadas para las técnicas de hibridación *in situ* se dividen en tres grandes grupos: sondas de enumeración cromosómica, que hibridan con una región cromosómica e indican la presencia o ausencia de un cromosoma; sondas de brazo cromosómico, que hibridan con una región cromosómica e indican la presencia o ausencia de un brazo de un cromosoma; y sondas específicas de locus, que hibridan con un locus específico en un cromosoma y detectan la presencia o ausencia de un locus específico. Las sondas cromosómicas y sus combinaciones se eligen por su sensibilidad y/o especificidad cuando se utilizan en los métodos. Los conjuntos de sondas pueden incluir cualquier número de sondas, por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 o 20 sondas. La selección de sondas individuales y conjuntos de sondas se puede realizar de acuerdo con la rutina en la técnica, por ejemplo como se describe en el documento US 20060063194. Tales métodos de selección hacen uso de análisis de discriminación y/o combinatorio para seleccionar sondas y conjuntos de sondas que son útiles para el perfil de número de copias de los marcadores de resultado de cáncer.

25 Las sondas adecuadas para uso en los métodos de hibridación *in situ* de acuerdo con la presente descripción para la detección de patrones de número de copias anormales (aneusomía o polisomía) son una combinación de una sonda de enumeración cromosómica y una sonda específica de locus cromosómica hibridable con una porción de la secuencia marcadora, distinguible de la otra. Como es bien conocido en la técnica, una sonda de enumeración cromosómica puede hibridar con una secuencia repetitiva, situada cerca o retirada de un centrómero, o puede hibridar con una secuencia única situada en cualquier posición en un cromosoma. Por ejemplo, una sonda de enumeración cromosómica puede hibridarse con ADN repetitivo asociado con el centrómero de un cromosoma. Los centrómeros de cromosomas de primates contienen una familia compleja de repeticiones en tándem largas de ADN que comprenden una longitud de repetición de monómero de aproximadamente 171 pares de bases, que se denominan ADN satélite alfa. Un ejemplo no limitante de una sonda de enumeración cromosómica específica es la sonda SpectrumGreen™ CEP® 10 (Abbott Molecular, Inc., Des Plaines, Illinois). Por ejemplo, la sonda de enumeración del cromosoma 19 se utiliza con sonda específica de locus para detectar anomalías del número de copias en Chr19, 34,7 Mb-35,6 Mb, por ejemplo para determinar el estado de delección y/o polisomía de los loci contenidos en el mismo. Una sonda específica de locus hibrida con un locus específico no repetitivo en un cromosoma. Una sonda adecuada incluye, por ejemplo, al menos una porción del gen cualquiera para el que la secuencia marcadora incluye la secuencia de nucleótidos que codifica el gen. Las sondas específicas de locus están disponibles comercialmente de Abbott Molecular Inc. en un conjunto de sondas, por ejemplo mezclado con la sonda Vysis CEP® 10 SpectrumGreen.

45 Las sondas que se hibridan con ADN centromérico están disponibles comercialmente de Abbott Molecular Inc. (Des Plaines, IL) y Molecular Probes, Inc. (Eugene, OR). Alternativamente, las sondas pueden prepararse no comercialmente utilizando técnicas bien conocidas. Las fuentes de ADN para su uso en la construcción de sondas de ADN incluyen ADN genómico, secuencias de ADN clonadas tales como cromosomas bacterianos artificiales (BAC), híbridos de células somáticas que contienen una o una parte de un cromosoma humano junto con el complemento cromosómico normal del anfitrión y cromosomas purificados por citometría de flujo o microdissección. La región de interés puede aislarse mediante clonación o mediante amplificación específica del sitio a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Véase, por ejemplo, Nath et al., Biotechnic Histochem, 1998, 73(1): 6-22; Wheeless et al., Cytometry, 1994, 17:319-327; y la Patente de Estados Unidos Núm 5.491.224. El ADN humano de partida utilizado para fabricar sondas específicas de locus útiles puede obtenerse obteniendo una secuencia de ácido nucleico para el locus de la base de datos Human Genome, tal como la mantenida por la Universidad de California Santa Cruz, y utilizando a continuación esa secuencia para escrutar *in silico* una biblioteca de ADN humano BAC, tal como la mantenida por el Roswell Park Cancer Center o Invitrogen, para identificar clones BAC útiles. También se pueden usar sondas de ADN oligoméricas sintetizadas o sondas preparadas a partir de análogos de ácido nucleico, tales como sondas de ácido peptidonucleico (PNA).

60 El tamaño de la región cromosómica detectada por las sondas de acuerdo con la presente descripción puede variar, por ejemplo, de una secuencia de sonda corta de un par de cientos de pares de bases hasta un segmento grande de 900.000 bases. Las sondas específicas de locus que están marcadas directamente tienen preferiblemente al menos 100.000 bases de complejidad, y usan ácido nucleico de bloqueo no marcado, como se describe en la Patente de Estados Unidos Núm. 5.756.696, para evitar la unión no específica de la sonda. También es posible utilizar ácidos

nucleicos oligoméricos sintetizados, no marcados o análogos de ácidos nucleicos no marcados, tales como un ácido peptidonucleico, como ácido nucleico de bloqueo.

5 Las sondas cromosómicas pueden contener cualquier radical de detección que facilita la detección de la sonda cuando se hibridan con un cromosoma. Los radicales de detección eficaces incluyen marcas tanto directas como indirectas como se describe en la presente memoria. Los ejemplos de marcadores detectables incluyen fluoróforos (es decir, moléculas orgánicas que emiten fluorescencia tras la absorción de la luz), isótopos radiactivos (p.ej., ³²P, y ³H) y cromóforos (p.ej., marcadores enzimáticos que producen un marcador visualmente detectable). Se prefieren los fluoróforos y se pueden marcar directamente después del anclaje covalente a un nucleótido mediante la
10 incorporación del nucleótido marcado a la sonda con técnicas convencionales tales como traslación de muescas, cebado aleatorio y marcaje mediante PCR. Alternativamente, los nucleótidos de desoxicitidina dentro de la sonda pueden transaminarse con un conector. El fluoróforo puede anclarse covalentemente a los nucleótidos de desoxicitidina transaminados. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Núm. 5.491.224 de Bittner, et al. Se describen técnicas de marcaje de sondas útiles en Molecular Cytogenetics: Protocols and Applications, Y. S. Fan, Ed., Cap. 2, "Labelling Fluorescence in Situ Hybridization Probes for Genomic Targets", L. Morrison et. al., pág. 21-
15 40, Humana Press, © 2002.

Los ejemplos de fluoróforos que se pueden utilizar en los métodos descritos en la presente memoria son: ácido 7-amino-4-metilcumarin-3-acético (AMCA), Texas Red™ (Molecular Probes, Inc., Eugene, OR); 5-(y 6)-carboxi-X-rodamina, lisamina rodamina B, 5-(y 6)-carboxifluoresceína; 5-isotiocianato de fluoresceína (FITC); ácido 7-dietilaminocumarin-3-carboxílico, 5-(y 6)-isotiocianato de tetrametil-rodamina; 5- (y 6)-carboxitetrametil-rodamina; ácido 7-hidroxycumarin-3-carboxílico; ácido 6-[fluoresceín-5-(y 6)-carboxamido]hexanoico; ácido N-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4-bora-3a,4a-diaza-3-indacenopropiónico, 5-isotiocianato de eosina, 5-isotiocianato de eritrosina, 5-(y 6)-carboxi-rodamina 6G y la acetilazida azul Cascade™ (Molecular Probes, Inc., Eugene, OR). En el conjunto de
20 sondas preferido, se utilizan fluoróforos de diferentes colores de manera que cada sonda cromosómica en el conjunto se puede visualizar claramente.

Después de la hibridación, las sondas se pueden observar con un microscopio de fluorescencia y un filtro apropiado para cada fluoróforo, o utilizando conjuntos de filtros de paso de banda dual o triple para observar múltiples
30 fluoróforos. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Núm. 5.776.688 de Bittner, et al. Se puede usar cualquier método de formación de imágenes microscópico adecuado para visualizar las sondas hibridadas, incluyendo sistemas de imágenes digitales automatizados, tales como los disponibles de MetaSystems o Applied Imaging. Alternativamente, se pueden usar técnicas tales como citometría de flujo para examinar el patrón de hibridación de las sondas cromosómicas.

Las sondas también pueden marcarse indirectamente, por ejemplo, con biotina o digoxigenina por medios bien conocidos en la técnica. Sin embargo, se requieren moléculas de detección secundarias o procesamiento adicional para visualizar las sondas marcadas. Por ejemplo, una sonda marcada con biotina puede ser detectada mediante
40 avidina (p.ej. estreptavidina) conjugada con un marcador detectable, p.ej., un fluoróforo. Además, la avidina puede conjugarse con un marcador enzimático tal como fosfatasa alcalina o peroxidasa de rábano picante. Tales marcadores enzimáticos se pueden detectar en reacciones colorimétricas convencionales utilizando un sustrato para la enzima. Los sustratos para la fosfatasa alcalina incluyen 5-bromo-4-cloro-3-indolilfosfato y nitroazul de tetrazolio. La diaminobenzidina puede usarse como sustrato para la peroxidasa de rábano picante.

45 Las sondas y conjuntos de sondas útiles con los métodos se pueden empaquetar con otros reactivos en kits para ser utilizados en la realización de los métodos como se describe en la presente memoria.

Conjunto de sondas preferido. Una composición de sonda ilustrativa comprende una mezcla de sondas FISH de ADN marcadas directamente. Por ejemplo, un conjunto de sondas de este tipo incluiría una sonda Vysis SpectrumOrange y una sonda Vysis SpectrumGreen. Los conjuntos de sondas adecuados están disponibles comercialmente premezclados en un tampón de hibridación adecuado.

Preparación de muestras. Una muestra biológica es una muestra que contiene células o material celular, incluyendo extractos que contienen células de una muestra de paciente. Por ejemplo, las muestras de pulmón son típicamente células o material celular derivado de estructuras pulmonares, incluyendo pero no limitado a parénquima pulmonar, bronquiolos, bronquios, bronquios y tráquea. Los ejemplos no limitantes de muestras biológicas útiles para la detección de cáncer de pulmón incluyen muestras bronquiales, tejido pulmonar resecado, biopsias de pulmón y muestras de esputo. Los ejemplos de especímenes bronquiales incluyen secreciones bronquiales, lavados, lavaje, aspiraciones y cepillado. Las biopsias de pulmón se pueden obtener por métodos que incluyen cirugía, broncoscopia, aspiración con aguja fina (FNA) y biopsia con aguja transtorácica. En un ejemplo, las preparaciones táctiles pueden prepararse a partir de biopsias de pulmón. Los análisis de la invención también se pueden realizar en una muestra de células tumorales circulantes derivada de una muestra de sangre de un paciente con CPCNP en estadio temprano. Se puede preparar una muestra de células tumorales circulantes utilizando la tecnología de separación inmunomagnética disponible de Immunicon.

Los tejidos se pueden fijar con un fijador tal como formaldehído y a continuación incluir en parafina. Las secciones se cortan a continuación utilizando un microtomo y se aplican a un portaobjetos de microscopio. Los especímenes citológicos pueden prepararse a partir de suspensiones celulares derivadas de FNA, lavados bronquiales, lavaje bronquial o esputo, o células de tejido diseminadas. Los especímenes de citología pueden prepararse mediante fijación de células en etanol o metanol:ácido acético combinado con citocentrifugación, métodos de depósito en capa fina (por ejemplo, ThinPrep, Cytoc Corp.), frotis o pipeteado en portaobjetos de microscopio. Además, las muestras biológicas pueden incluir efusiones, por ejemplo, derrames pleurales, derrames pericárdicos o efusiones peritoneales.

Métodos de hibridación. Se puede usar cualquier método de hibridación *in situ* adecuado. Antes de la hibridación *in situ*, se desnaturalizan cada uno de las sondas cromosómicas y el ADN cromosómico contenidos dentro de la célula. Si las sondas cromosómicas se preparan como un ácido nucleico de hebra sencilla, no se requiere la desnaturalización de la sonda. La desnaturalización típicamente se realiza incubando en presencia de pH alto, calor (p.ej., temperaturas de aproximadamente 70°C a aproximadamente 95°C), disolventes orgánicos tales como formamida y haluros de tetraalquilamonio, o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el ADN cromosómico puede ser desnaturalizado mediante una combinación de temperaturas por encima de 70°C (p.ej., aproximadamente 73°C) y un tampón de desnaturalización que contiene formamida al 70% y 2X SSC (cloruro sódico 0,3 M y citrato sódico 0,03 M). Las condiciones de desnaturalización se establecen típicamente de tal manera que se preserva la morfología celular. Por ejemplo, las sondas cromosómicas pueden ser desnaturalizadas por calor, por ejemplo, calentando las sondas a aproximadamente 73°C durante aproximadamente cinco minutos.

Después de la eliminación de los agentes químicos o condiciones desnaturalizantes, las sondas se reasocian con el ADN cromosómico bajo condiciones de hibridación. Las "condiciones de hibridación" son condiciones que facilitan la reasociación entre una sonda y el ADN cromosómico diana. Las condiciones de hibridación varían, dependiendo de las concentraciones, las composiciones de bases, las complejidades y las longitudes de las sondas, así como de las concentraciones de sales, las temperaturas y la duración de la incubación. Por ejemplo, las hibridaciones *in situ* se llevan a cabo típicamente en tampón de hibridación que contiene 1-2.X.SSC, formamida al 50-55%, un acelerador de la hibridación (p.ej. sulfato de dextrano al 10%) y ADN de bloqueo no marcado para suprimir la hibridación no específica. En general, las condiciones de hibridación, como se ha descrito anteriormente, incluyen temperaturas de aproximadamente 25°C a aproximadamente 55°C, y duraciones de incubación de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 96 horas. Más concretamente, la hibridación se puede realizar a aproximadamente 32°C a aproximadamente 45°C durante aproximadamente 2 a aproximadamente 16 horas.

La unión no específica de sondas cromosómicas al ADN fuera de la región diana se puede eliminar mediante una serie de lavados con una solución salina. La temperatura y la concentración de sal en cada lavado dependen de la rigurosidad deseada. Por ejemplo, para condiciones de alta rigurosidad, los lavados pueden llevarse a cabo de aproximadamente 65°C a aproximadamente 80°C, utilizando 0,2.X a aproximadamente 2.X.SSC, y de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% de un detergente no iónico tal como Nonidet P-40 (NP40). La rigurosidad puede reducirse disminuyendo la temperatura de los lavados o aumentando la concentración de sal en los lavados.

La hibridación de las sondas a la muestra de tejido puede realizarse manualmente o con la ayuda de aparatos, tales como el horno de hibridación ThermoBrite, el VP 2000 Processor o el aparato de procesamiento XMatrix™ (todos disponibles comercialmente de Abbott Molecular, Inc.).

Pre-Selección de Células. Las muestras de células pueden ser evaluadas preliminarmente por medio de una variedad de métodos y utilizando una variedad de criterios. Las sondas y métodos descritos en la presente memoria no están limitados al uso con una metodología de escrutinio concreta. Un ejemplo es el "método de exploración" en donde el observador explora cientos a miles de células para detectar anomalías citológicas, p.ej., tal como se observa con un filtro DAPI. El número de células evaluadas dependerá de la celularidad del espécimen, que varía de un paciente a otro. Las anomalías citológicas comúnmente pero no invariablemente asociadas con células displásicas y neoplásicas incluyen alargamiento nuclear, irregularidad nuclear y tinción DAPI anormal (frecuentemente moteada y de color más claro). En la etapa de exploración, el observador preferiblemente centra la evaluación de las células para determinar las anomalías cromosómicas (como se demuestra mediante FISH) en las células que también presentan anomalías citológicas. Además, se puede evaluar una proporción de las células que no tienen anomalías citológicas obvias ya que las anomalías cromosómicas también se producen en ausencia de anomalías citológicas. Este método de exploración se describe con más detalle en la Patente de Estados Unidos Núm. 6.174.681 de Halling, et al. Las células de cáncer de pulmón pueden seleccionarse para su evaluación utilizando el método descrito en la Pub. de Patente de Estados Unidos Núm. 2003/0087248 A1 de Morrison, et al.

Las regiones del espécimen también pueden seleccionarse para su evaluación utilizando tinciones convencionales, tales como tinciones que contienen hematoxilina y eosina. Por ejemplo, un patólogo puede teñir una sección de un espécimen incluido en parafina con una tinción de hematoxilina/eosina, identificar una región como probablemente cancerosa mediante la morfología de tejido y el patrón de tinción, y esbozar esa región con un rotulador con punta

de fieltro o un punzón para vidrio. La región marcada se transfiere a continuación a la posición correspondiente en una sección en serie de la muestra incluida en parafina con un punzón para vidrio, y se realiza FISH en dicho portaobjetos. Las células dentro de la región trazada se evalúan para determinar las señales FISH.

5 **Detección de patrones de clasificación de la anomalía cromosómica.** Las células anormales se caracterizan por la presencia de uno o más patrones de anomalías en el número de copias cromosómicas. La presencia de un patrón de anomalía del número de copias en una célula en la muestra del paciente se evalúa examinando el patrón de hibridación de la sonda cromosómica (p.ej., el número de señales para cada sonda) en la célula, y registrando el número de señales. Normalmente, la aneuploidía suele significar un número de copias anormal, ya sea de todo el cromosoma o de un locus en un cromosoma. El número anormal de copias incluye tanto la monosomía (una copia) como la nullsomnia (cero copias) de los autosomas, también denominada deleción, y más de 2 copias, que para un locus cromosómico particular se denomina a veces amplificación genética (alternativamente, la amplificación está reservada para la situación en la que el número de copias del gen excede el número de copias del cromosoma en el que está contenido). Sin embargo, el seccionamiento de especímenes embebidos en parafina (típicamente 4-6 µm) puede dar como resultado el truncamiento de núcleos celulares de tal manera que el número de señales FISH por célula para algunas células será algo menor que el número real de copias en un núcleo intacto. En los métodos descritos en la presente memoria, se determina el número absoluto de señales de hibridación de sonda FISH particulares para cada sonda y a continuación se utilizan en varias comparaciones de proporción.

10
15
20 Las muestras de ensayo pueden comprender cualquier número de células que sea suficiente para un diagnóstico clínico, y en una muestra de tejido embebida en parafina preferida, el patrón de hibridación se evalúa típicamente en aproximadamente 20 a aproximadamente 200 células. Se prefiere evaluar el patrón de hibridación en aproximadamente 40 a aproximadamente 120 células por muestra.

25 La presente descripción describe así nuevos hallazgos (cambios en el número de copias de ADN de un marcador de resultado de cáncer) que pueden resolver dilemas de tratamiento reconocidos proporcionando métodos para determinar qué pacientes con enfermedad en estadio temprano tienen mayor riesgo de recurrencia de enfermedad o metástasis y que deberían ser tratados definitivamente con terapias de fármacos (o alternativas como la radiación) para maximizar sus posibilidades de supervivencia a largo plazo. A su vez, la presente descripción describe hallazgos que permiten una prueba de ADN específica que detecta un cambio en el número de copias cromosómicas en cualquiera de una serie de marcadores de resultado de cáncer. Por lo tanto, cuando una prueba para un cambio en el número de copias es negativa, o está presente el número de copias normal, esto identifica pacientes que tienen bajo o ningún riesgo de recurrencia de enfermedad o metástasis que no necesitan terapia de seguimiento después de la resección de sus tumores iniciales. Estas estrategias de ensayo pueden tener un impacto significativo tanto en la morbilidad como en la mortalidad en pacientes con CPCNP en estadio temprano. Los métodos utilizados en la presente memoria también sugieren la aplicación a otros cánceres para detectar de manera similar las ganancias de número de copias de ADN de los marcadores de resultado de cáncer que se asocian significativamente con el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y/o la supervivencia general. Como tales, los métodos descritos en la presente memoria tienen el potencial de resolver la cuestión de qué pacientes con CPCNP en fase temprana deben recibir terapia con fármacos después de la cirugía y pueden tener un impacto amplio en las decisiones de tratamiento del cáncer y en los resultados del paciente. Los métodos utilizados en la presente memoria también sugieren la aplicación a otros cánceres para determinar de manera similar las ganancias de número de copias de ADN de los marcadores de resultado de cáncer que se asocian significativamente con el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y/o la supervivencia general. Como tales, los métodos descritos en la presente memoria tienen el potencial de resolver la cuestión de qué pacientes con CPCNP en fase temprana deben recibir terapia con fármacos después de la cirugía y pueden tener un impacto amplio en las decisiones de tratamiento del cáncer y en los resultados del paciente.

50 **Kits.** En otro aspecto, la presente descripción proporciona un kit que comprende reactivos para determinar la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer. El kit incluye instrucciones para usar los reactivos para realizar la prueba. Los reactivos para determinar la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer pueden incluir, por ejemplo, polinucleótidos marcados detectablemente que hibridan con al menos una porción del marcador de resultado de cáncer. Los polinucleótidos (sondas) se pueden seleccionar para determinar secuencias que hibridan, por ejemplo, con cualquier porción del marcador de resultado de cáncer. El marcador de resultado de cáncer puede ser una región de ADN cromosómico, cuya amplificación produce una ganancia de número de copias del marcador de resultado de cáncer, en donde la ganancia de número de copias se asocia con un resultado de enfermedad malo. Tales marcadores de resultado de cáncer se pueden seleccionar del grupo que consiste en Chr 19, 34,7 Mb-35,6 Mb; Chr 19, 38,9-40,7 Mb; Chr 17, 69,2-71,3 Mb; Chr 6, 70,8-71,1 Mb; Chr 12, 93,7 kb-1,9Mb; Chr 11, 64,3-64,8 Mb; Chr 19, 57,0-62,2 Mb; Chr 6, 39,1-39,9 Mb; Chr 11, 64,8-65,7 Mb; Chr 11, 61,4-64,3 Mb; Chr 17, 51,5-53,2 Mb; Chr 17, 43,5-44,9 Mb; Chr 2, 147,6-151,1 Mb; Chr 6, 123,7-135,6 Mb; Chr 8, 6,9-8,8 Mb; Chr 2, 159,9-161,4 Mb; Chr 2, 200,9-204,2 Mb; Chr 6, 36,3-36,7 Mb; Chr 2, 205,9-208,1 Mb; y Chr 1, 109,5-111,1 Mb. El marcador de resultado de cáncer puede ser en cambio una región de ADN cromosómico, cuya deleción produce una pérdida del número de copias del marcador de resultado de cáncer, en el que la pérdida de número de copias se asocia con un resultado

de enfermedad malo. Tales marcadores de resultado de cáncer se pueden seleccionar del grupo que consiste en Chr 5, 62,9 - 67,8 Mb; Chr 5, 53,3 - 53,8 Mb; Chr 4, 105,8 - 107,2 Mb; Chr 16, 45,8 - 46,3 Mb; Chr 5, 50,7 - 52,0 Mb; Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb; Chr 9, 36,1 - 37,0 Mb; Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb; Chr14, 51,1 - 52,8 Mb; Chr 14, 61,5 - 68,6 Mb; Chr 9, 28,1 Mb; Chr 4, 43,7 - 44,2 Mb; Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb; Chr 3, 120,0 - 121,1 Mb; Chr 4, 46,2 - 48,0 Mb; Chr 14, 38,9 - 40,0 Mb; Chr 4, 44,2 - 44,6 Mb; Chr 2, 213,7 - 214,3 Mb; Chr14, 43,9 - 46,6 Mb; Chr 14, 27,6 - 28,6 Mb; Chr 3, 98,0 - 98,3 Mb; Chr14, 55,2 - 60,0 Mb; Chr14, 48,7 - 51,1 Mb; Chr 4, 81,4 - 83,2 Mb; Chr 10, 51,9 - 54,2 Mb; Chr 5, 55,2 - 58,6 Mb; and Chr 5, 67,8 - 68,5 Mb. Por consiguiente, las sondas se pueden seleccionar para determinar secuencias que hibridan, por ejemplo, con cualquier porción de cualquiera de los marcadores enumerados, incluyendo cualquier parte de cualquiera de los genes codificados en la misma como se expone en otra parte de la presente memoria.

Ejemplos

Ejemplo 1: Análisis de muestras de pacientes con CPCNP

Métodos Experimentales: Especímenes. Se perfiló un total de 178 muestras anotadas clínicamente de CPCNP para copiar número alteraciones utilizando alta densidad micromatrices de genotipificación de SNP (conjunto de matrices 100K de Affymetrix). Todas las muestras se diseccionaron cuidadosamente para maximizar la proporción de tejido tumoral/normal y verificar el tipo y estadio histopatológico. Sólo se analizaron muestras de pacientes con estadios I y II. Todos estos fueron de pacientes tratados con resección quirúrgica sin ningún seguimiento o quimioterapia neoadyuvante. La información clínica recogida para cada paciente incluía raza, edad, fecha de nacimiento, sexo, estadio clínico, estadio patológico, ubicación, fecha del procedimiento quirúrgico (PQ), histología, diferenciación, fecha de diagnóstico, positividad del ganglio, estado del hábito de fumar, estado de quimioterapia, estado de radiación, estado de recurrencia, fecha de recurrencia, lugar de recurrencia, tiempo hasta la recurrencia, fecha del último seguimiento, estado en el último seguimiento, vivo/muerto, supervivencia general y causa de muerte. El tiempo de recurrencia (TDR) y la supervivencia general (SG) se eligieron como parámetros de resultado. Otros parámetros clínicos (estado del ganglio, estadio, etc.) se consideraron variables de confusión. Los tiempos de recurrencia del cáncer de pulmón y los tiempos de supervivencia general se obtuvieron de los diagramas de pacientes.

Las Tablas 2 y 3 proporcionan las cifras de Supervivencia General y Tiempo Total de Recurrencia, respectivamente, para la cohorte de pacientes estudiada.

Tabla 2:

| Estadio | muerres | vivo (censurado) | total |
|---------|---------|------------------|-------|
| 1a | 6 | 25 | 31 |
| 1b | 6 | 40 | 46 |
| 2a | 0 | 1 | 1 |
| 2b | 7 | 17 | 24 |
| total | 19 | 83 | 102 |

Tabla 3:

| TTR | | | |
|---------|-------------|-----------------------------|-------|
| Estadio | recurrencia | sin recurrencia (censurado) | total |
| 1a | 10 | 21 | 31 |
| 1b | 9 | 34 | 43 |
| 2a | 1 | 0 | 1 |
| 2b | 9 | 13 | 22 |
| total | 29 | 68 | 97 |

Perfil del número de copias. Se utilizaron aproximadamente 30 mg de tejido de cada tumor para extraer ADN genómico de alto peso molecular utilizando el kit Qiagen DNAeasy (Qiagen, Valencia, CA) siguiendo las instrucciones del fabricante. La calidad del ADN se verificó mediante electroforesis en gel de agarosa. Se procesaron doscientos cincuenta nanogramos de ADN para su hibridación a cada uno de los dos micromatrices que comprendían el conjunto Genechip Human Mapping 100K (Matsuzaki H, Dong S, Loi H, et al., Genotipificación sobre

100.000 SNP en un par de matrices de oligonucleótidos. 2004; 1:109-11) (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA), que cubre 116.204 loci de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en el genoma humano con una distancia inter-marcador media de 23,6 kb. Las micromatrices se procesaron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (www.affymetrix.com). El número de copias se calculó comparando la señal del chip con la media de 48 muestras femeninas normales. Las muestras con contaminación normal de tejido se eliminaron por QC.

Métodos estadísticos. El análisis univariado se utilizó para someter a ensayo los siguientes parámetros como factores potenciales de confusión: Estadio patológico, Estadio clínico, Estado del hábito de fumar, Edad, Sexo, Estado de ganglios, Histología (adenocarcinoma vs carcinoma de células escamosas). No se detectaron efectos significativos. En el análisis de supervivencia, se sometió a ensayo la interacción del estadio clínico y las regiones marcadoras. Ninguna alteración del número de copias tuvo una interacción significativa con el estadio (valor p para FDR <0,05).

Resultados: Sólo se analizaron pacientes con enfermedad en estadio I-II. Las **Figuras 1-28** son cada una un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la diferencia en SG o TTR entre pacientes con y sin amplificación de un marcador seleccionado como se indica (es decir, una ganancia de número de copias de al menos uno). Las **Figuras 29-60** son cada una un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la diferencia en SG o TTR entre pacientes con y sin delección (es decir, una pérdida de número de copias de al menos uno) de un marcador seleccionado como se indica. En todas las Figuras 1-60, el eje x representa el tiempo en días, y el eje y la probabilidad de supervivencia del paciente (para SG), o de que el paciente esté libre de recurrencia de la enfermedad (para TTR). Siempre que ocurra un evento relevante (ya sea muerte para SG o recurrencia de enfermedad para TTR), la curva disminuye. En todas las Figuras 1-60, la línea superior siempre muestra datos de pacientes con un complemento inicial normal de dos. En las **Figuras 1-28**, los datos para los pacientes con una **ganancia de** número de copia para el marcador se muestran en color **rojo**, y los datos para los pacientes con el complemento basal **normal** de dos se muestran en color **verde**. En las **Figuras 29-60**, los datos de los pacientes con el complemento inicial normal de dos se muestran siempre en la línea superior, en algunas figuras se muestra en color **verde** (Figuras 29, 30, 35, 37-40, 43, 44, 47, 50, 55-57 y 60), y en otras figuras mostradas en **rojo** (Figuras 31-34, 36, 41, 42, 45, 46, 48, 49, 51-54, 58 y 59), mientras que los datos de los pacientes con una **pérdida de** número de copias para el marcador se muestran en ciertas figuras en color **azul** (Figuras 29, 30, 35, 37-40, 43, 44, 47, 50, 55-57 y 60), y en otras figuras en color **verde** (Figuras 31-34, 36, 41, 42, 45, 46, 48, 49, 51-54, 58 y 59). Más concretamente, las figuras muestran los resultados de la siguiente manera:

La **Figura 1** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-Ia, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr19, 34,7 Mb-35,6 Mb. [marcador 1]. Valor p ajustado mediante FDR = 0,0299. 17 muestras: 3 copias, 3 muestras: 4 copias, 7 muestras: 5 copias o más.

La **Figura 2** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-Ia, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 19; 38,9-40,7 Mb. [marcador 2]. Valor p para FDR = 0,0085. 17 muestras: 3 copias; 3 muestras: 4 copias; 4 muestras: >=5 copias.

La **Figura 3** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-Ia, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 17; 69,2-71,3 Mb. [marcador 3]. Valor FDRp = 0,0304. 16 muestras: 3 copias; 5 muestras: 4 copias.

La **Figura 4** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 71 pacientes con estadio Ib-IIb de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 6, 70,8-71,1 Mb. [marcador 4]. Valor p para FDR = 0,0116. 15 muestras: 3 copias, 1 muestra: 4 copias, 1 muestra: >=5 copias.

La **Figura 5** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP en estadio Ia-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 6, 70,8-71,1 Mb. [marcador 4]. Valor p para FDR 0,0110. 15 muestras: 3 copias, 1 muestra: 4 copias, 1 muestra: >=5 copias.

La **Figura 6** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio Ia-Ia, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 12, 93,7 kb-1,9Mb. [marcador 5]. Valor p para FDR = 0,0493. 5 muestras: 3 copias, 5 muestras: 4 copias, 1 muestra: >=5 copias.

La **Figura 7** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio Ia-Ia, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 11, 64,3-64,8 Mb. [marcador 6]. Valor p para FDR = 0,0413. 9 muestras: 3 copias,

2 muestras: ≥ 5 copias.

5 La **Figura 8** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 11, 64,3-64,8 Mb. [marcador 6]. Valor p para FDR = 0,0040. 9 muestras: 3 copias, 2 muestra: ≥ 5 copias.

10 La **Figura 9** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 19, 57,0-62,2 Mb. [marcador 7]. Valor p para FDR = 0,0091. 10 muestras: 3 copias, 3 muestras: 4 copias.

15 La **Figura 10** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 6, 39,1-39,9 Mb. [marcador 8]. Valor p para FDR = 0,0356. 13 muestras: 3 copias, 1 muestra: 4 copias.

20 La **Figura 11** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 11, 64,8-65,7 Mb. [marcador 9]. Valor-p de FDR = 0,0484. 5 muestras: 3 copias, 2 muestras: ≥ 5 copias.

25 La **Figura 12** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 11, 64,8-65,7 Mb. [marcador 9]. Valor p para FDR = 0,0004. 5 muestras: 3 copias, 2 muestras: ≥ 5 copias.

30 La **Figura 13** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 11,61,4-64,3 Mb. [marcador 10]. Valor p para FDR = 0,0004; 8 muestras; 3 copias, 1 muestra: 4 copias.

35 La **Figura 14** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 17,51,5-53,2 Mb. [marcador 11]. Valor p para FDR = 0,0054. 8 muestras: 3 copias, 1 muestra: 4 copias.

40 La **Figura 15** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 17, 43,5-44,9 Mb. [marcador 12]. Valor p para FDR = 0,0269. 4 muestras: 3 copias, 2 muestras: 4 copias.

45 La **Figura 16** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 17, 43,5-44,9 Mb. [marcador 12]. Valor p para FDR = 0,0040. 5 muestras: 3 copias, 2 muestras: 4 copias.

50 La **Figura 17** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 147,6-151,1 Mb. [marcador 13]. Valor p para FDR = 0,0210. 7 muestras: 3 copias.

55 La **Figura 18** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 147,6-151,1 Mb. [marcador 13]. Valor p para FDR = 0,0233. 7 muestras: 3 copias.

60 La **Figura 19** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 6, 123,7-135,6 Mb. [marcador 14]. Valor p para FDR = 0,0377. 7 muestras: 3 copias.

La **Figura 20** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia

de número de copias en Chr 8, 6,9-8,8 Mb. [marcador 15]. Valor p para FDR = 0,0166. 7 muestras: 3 copias.

La **Figura 21** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 159,9-161,4 Mb. [marcador 16]. Valor p para FDR = 0,0013. 4 muestras: 3 copias, 1 muestra: 4 copias.

La **Figura 22** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 159,9-161,4 Mb. [marcador 16]. Valor p para FDR = 0,0001. 4 muestras: 3 copias, 1 muestra: 4 copias.

La **Figura 23** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 200,9-204,2 Mb. [marcador 17]. Valor p para FDR = 0,0398. 6 muestras: 3 copias.

La **Figura 24** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 6, 36,3-36,7 Mb. [marcador 18]. Valor p para FDR 0,0347. 6 muestras: 3 copias.

La **Figura 25** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2 205,9-208,1 Mb. [marcador 19]. Valor p para FDR = 0,04. 5 muestras: 3 copias.

La **Figura 26** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 66 pacientes con estadio Ib-IIb de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 205,9-208,1 Mb. [marcador 19]. Valor-p de FDR = 0,0351. 6 muestras: 3 copias.

La **Figura 27** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 2, 205,9-208,1 Mb. [marcador 19]. Valor p para FDR = 0,0075. 5 muestras: 3 copias.

La **Figura 28** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 71 pacientes con estadio Ib-IIb de CPCNP, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en Chr 1, 109,5-111,1 Mb. [marcador 20]. Valor-p de FDR = 0,0224. 5 muestras: 3 copias.

La **Figura 29** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 62,9 - 67,8 Mb. [marcador de delección 1]. Valor p para FDR = 0,0282. Eliminado en 10 muestras.

La **Figura 30** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 53,3 - 53,8 Mb. [marcador de delección 2]. Valor-p de FDR = 0,0409. Eliminado en 12 muestras.

La **Figura 31** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr 4, 105,8 - 107,2 Mb. [marcador de delección 3]. Valor-p de FDR = 0,0469. Eliminado en 21 muestras.

La **Figura 32** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 16, 45,8 - 46,3 Mb. [marcador de delección 4]. Valor p para FDR = 0,0039. Eliminado en 11 muestras.

La **Figura 33** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 50,7 - 52,0 Mb. [marcador de delección 5]. Valor p para FDR = 0,0000. Eliminado en 10 muestras.

La **Figura 34** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (deleción) de Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb. [marcador de deleción 6]. Valor p para FDR = 0,0202. Eliminado en 7 muestras.

La **Figura 35** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP en estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (deleción) de Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb. [marcador de deleción 6]. Valor p para FDR = 0,0282. Eliminado en 10 muestras.

La **Figura 36** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 9, 36,1 - 37,0 Mb. [marcador de deleción 7]. Valor p para FDR = 0,0468. Eliminado en 24 muestras.

La **Figura 37** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP en estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (deleción) de Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb. [marcador de deleción 8]. Valor p para FDR = 0,0282. Eliminado en 10 muestras.

La **Figura 38** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr14, 51,1-52,8 Mb. [marcador de deleción 9]. Valor p para FDR = 0,0008. Eliminado en 9 muestras.

La **Figura 39** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 14, 61,5-68,6 Mb. [marcador de deleción 10]. Valor p para FDR = 0,0034. Eliminado en 9 muestras.

La **Figura 40** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo hasta la recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (deleción) de Chr 9, 28,1 Mb. [marcador de deleción 11]. Valor p para FDR = 0,0270. Eliminado en 9 muestras.

La **Figura 41** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 4, 43,7 - 44,2 Mb. [marcador de deleción 12]. Valor p para FDR = 0,0053. Eliminado en 8 muestras.

La **Figura 42** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb. [marcador de deleción 13]. Valor p para FDR = 0,0121. Eliminado en 7 muestras.

La **Figura 43** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb. [marcador de deleción 13]. Valor p para FDR = 0,0425. Eliminado en 8 muestras.

La **Figura 44** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP en estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (deleción) de Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb. [marcador de deleción 13]. Valor de pF de FDR = 0,0320. Eliminado en 8 muestras.

La **Figura 45** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (deleción) de Chr 3, 120,0 - 121,1 Mb. [marcador de deleción 14]. Valor p para FDR = 0,0228. Eliminado en 8 muestras.

La **Figura 46** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 4, 46,2 - 48,0 Mb. [marcador de deleción 15]. Valor p para FDR = 0,0341. Eliminado en 8 muestras.

La **Figura 47** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 14,38,9-40,0 Mb. [marcador de delección 16]. Valor p para FDR = 0,0451. Eliminado en 8 muestras.

5

La **Figura 48** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 4, 44.2 - 44,6 Mb. [marcador de delección 17]. Valor p para FDR = 0,0053. Eliminado en 7 muestras.

10

La **Figura 49** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 2, 213,7-214,3 Mb. [marcador de delección 18]. Valor p para FDR = 0,0286. Eliminado en 7 muestras.

15

La **Figura 50** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr14, 43,9 - 46,6 Mb. [marcador de delección 19]. Valor p para FDR = 0,0009. Suprimido en 6 muestras.

20

La **Figura 51** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 14,27,6-28,6 Mb. [marcador de delección 20]. Valor p para FDR = 0,0021. Suprimido en 6 muestras.

25

La **Figura 52** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 14,27,6-28,6 Mb. [marcador de delección 20]. Valor p para FDR = 0,0101. Eliminado en 5 muestras.

30

La **Figura 53** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP en estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr 3, 98,0 - 98,3 Mb. [marcador de delección 21]. Valor p para FDR = 0,0316. Suprimido en 6 muestras.

35

La **Figura 54** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 74 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 3, 98,0 - 98,3 Mb. [marcador de delección 21]. Valor p para FDR = 0,0416. Eliminado en 5 muestras.

40

La **Figura 55** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr14, 55,2 - 60,0 Mb. [marcador de delección 22]. Valor p para FDR = 0,0345. Suprimido en 6 muestras.

45

La **Figura 56** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr14, 48,7-51,1 Mb. [marcador de delección 23]. Valor p para FDR = 0,0006. Eliminado en 5 muestras.

50

La **Figura 57** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de recurrencia (TDR) en días para una cohorte de 97 pacientes con CPCNP estadio la-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (delección) de Chr 4, 81,4 - 83,2 Mb. [marcador de delección 24]. Valor p para FDR = 0,0047. Eliminado en 5 muestras.

55

La **Figura 58** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 10,51,9-54,2 Mb. [marcador de delección 25]. Valor p para FDR = 0,0067. Eliminado en 5 muestras.

60

La **Figura 59** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 78 pacientes con CPCNP estadio la-IIa, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 55,2-58,6 Mb. [marcador de delección 26]. Valor p para FDR = 0,0130. Suprimido en 5 muestras.

La **Figura 60** es un gráfico de Kaplan-Meier que muestra la supervivencia general (SG) en días para una cohorte de 102 pacientes con CPCNP estadio Ia-IIb, clasificada por la presencia o ausencia de una pérdida de número de copias (supresión) de Chr 5, 67,8 - 68,5 Mb. [marcador de delección 27]. Valor p para FDR = 0,0475 Suprimido en 5 muestras.

5 Como se puede observar en los diagramas de Kaplan-Meier en las **Figuras 1-60**, las alteraciones del número de copias en los marcadores especificados están asociadas con SG corta y/o TTR más corto en pacientes con estadio I-II de CPCNP. La Tabla 4 enumera los datos de supervivencia general para varios marcadores. (Los marcadores para los cuales los datos se muestran en color rojo se comparten entre los diferentes estadios clínicos).

10

Tabla 4 Supervivencia general para marcadores en Chr1, Chr2, Chr6, Chr8, Chr11, Chr12, Chr17 y Chr19

| Estadios | crom | inicio.pos | longitud.seg | FDR | n.amp | media,amp | n.SNP |
|----------|------|------------|--------------|--------|-------|-----------|-------|
| | 2 | 147604021 | 3513659 | 0,0233 | 7 | 2,8516132 | 166 |
| | 2 | 159911944 | 1511940 | 0,0001 | 5 | 3,2498274 | 67 |
| | 2 | 200924525 | 3320890 | 0,0398 | 6 | 3,006085 | 79 |
| | 2 | 205893481 | 2160144 | 0,0075 | 5 | 2,9990652 | 101 |
| | 3 | 88399682 | 386599 | 0,0140 | 5 | 3,5534647 | 12 |
| | 6 | 36255222 | 423122 | 0,0347 | 6 | 2,9201916 | 8 |
| | 6 | 39088059 | 762306 | 0,0356 | 15 | 3,1071306 | 30 |
| | 6 | 123724457 | 11850520 | 0,0377 | 7 | 2,9452862 | 667 |
| | 8 | 4115551 | 55428 | 0,0126 | 7 | 2,8073117 | 19 |
| | 8 | 6895465 | 1889190 | 0,0166 | 7 | 3,0262839 | 36 |
| 1a-2a | 11 | 61374252 | 2935902 | 0,0004 | 9 | 3,2120357 | 46 |
| | 11 | 64310154 | 493823 | 0,0040 | 12 | 3,5343537 | 6 |
| | 11 | 64803977 | 880941 | 0,0004 | 7 | 3,6506583 | 9 |
| | 12 | 90683 | 1774306 | 0,0493 | 11 | 3,604318 | 50 |
| | 17 | 43477124 | 1455714 | 0,0219 | 7 | 3,1622542 | 24 |
| | 17 | 51532820 | 1678229 | 0,0054 | 10 | 3,1730034 | 54 |
| | 17 | 69173224 | 2131396 | 0,0304 | 23 | 3,1612824 | 32 |
| | 19 | 32693527 | 387442 | 0,0183 | 18 | 4,0913848 | 8 |
| | 19 | 33195577 | 113123 | 0,0459 | 22 | 3,841479 | 6 |
| | 19 | 34722418 | 921516 | 0,0299 | 27 | 4,1530261 | 20 |
| | 19 | 38853838 | 1895624 | 0,0085 | 24 | 3,895232 | 34 |
| | 19 | 57033283 | 5156456 | 0,0091 | 14 | 3,1469281 | 83 |
| 1b-2b | 1 | 109538586 | 1580066 | 0,0224 | 5 | 2,9805551 | 58 |
| | 6 | 70761833 | 382704 | 0,0116 | 17 | 3,2107404 | 28 |

| Estadios | crom | inicio.pos | longitud.seg | FDR | n.amp | media,amp | n.SNP |
|----------|------|------------|--------------|--------|-------|-----------|-------|
| 1a-2b | 6 | 70761833 | 382704 | 0,0110 | 24 | 3,0754468 | 28 |

La Tabla 5 enumera los genes y miARN que están codificados por secuencias de nucleótidos dentro de cada secuencia de marcador de resultado de cáncer. En cualquiera de los métodos, el marcador de resultado de cáncer puede seleccionarse de entre los enumerados en la Tabla 5. Los marcadores designados "M1" a "M20" son cada uno una región de ADN cromosómico, cuya amplificación produce una ganancia de número de copias en el cáncer, en el que la ganancia del número de copias se asocia con un resultado de enfermedad malo. Los marcadores designados DM1 a DM27 son cada uno una región de ADN cromosómico, cuya delección produce una pérdida de número de copias en el marcador de resultado de cáncer, en donde la pérdida de número de copias se asocia con un resultado de enfermedad malo.

Tabla 5: Marcadores de resultados de cáncer y genes correspondientes y miARN

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|--|
| M1 | Chr 19, 34,7 Mb - 35,6 Mb; | C19orf12; C19orf12; ciclina E1; PLEKHF1; POP4; y ZNF536 |
| M2 | Chr 19, 38,9 - 40,7 Mb; | ATP4A ATPasa; CHST8, DMKN FAR1,2,3; FXYD1,3,5,7; GAPDHS; GPI; GPR42;GRAMD1A; HAMP; HPN; KCTD15 KIAA0355; KRTDAP; LGI4; LSM14A; LSR; MAG; PDCC2L; SAE2 SUMO1; SBSN; SCN1B; TMEM147,162; USF2; WTIP; y ZNF181, 302, 599, 792 |
| M3 | Chr 17, 69,2 - 71,3 Mb; | ARMC7 (7 que contiene repetición de armadillo); ATP5H ATP sintasa (transporte de H+, complejo F0 mitocondrial, subunidad d); CASKIN2 (proteína interactiva 2 de CASK); CD300A (molécula CD300a); CD300C (molécula CD300c); CD300E (molécula CD300e); CD300LB (miembro b de la familia similar a la molécula CD300); CD300LF (miembro f de la familia similar a la molécula CD300); CDR2L (similar a la proteína 2 relacionada con la degeneración cerebelosa); DNAI2 (dineína, axonemal, cadena intermedia 2); (familia del dominio de la desaturasa de ácidos grasos FADS6, miembro 6); FDXR (ferredoxina reductasa); GALK1 (galactoquinasa 1); GGA3 (asociada a golgi, que contiene gamma adaptina de oído, proteína de unión a ARF); GPR142 (receptor acoplado a proteína G 142); GPRC5C (receptor acoplado a proteína G, familia C, grupo 5, miembro C); GRB2 (proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento); GRIN2C (receptor de glutamato, ionotrópico, N-metil D-aspartato 2C); H3F3B (Histona H3, familia 3B (H3.3B)); HN1 (transcrito 1 de carcinoma de colon inmaduro ICT1 expresado hematológico y neurológico 1); ITGB4 (integrina, beta 4); KCTD2 (2 que contiene el dominio de tetramerización de canales de potasio); KIAA0195; KIF19 (miembro 19 de la familia de cinesina); LLGL2 (homólogo 2 letal de larvas gigantes (Drosophila)); LOC388419 (similar a una proteína de unión a galectina - 3); MIF4GD (que contiene el dominio MIF4G); MRPS7 (proteína ribosomal mitocondrial S7); NAT9 (N- acetiltransferasa 9); NT5C (5',3'-nucleotidasa, citosólica); NUP85 (nucleoporina 85 kDa); OTOP2 (otopetrina 2); OTOP3 (otopetrina 3); RAB37 (RAB37, miembro de la familia oncogénica RAS); RECQL5 (proteína RecQ 5); RPL38 proteína ribosómica L38; SAP30BP (proteína de unión a SAP30); SLC16A5 (familia de portadores de soluto 16, miembro 5 (transportador de ácido monocarboxílico 6)); SLC25A19 (familia de portadores de soluto 25 (portador de pirofosfato de tiamina mitocondrial), miembro 19); SLC9A3R (familia de portadores de soluto 9 (intercambiador de sodio/hidrógeno), miembro 3 regulador 1); SUMO2 (homólogo 2 del supresor SMT3 de mif dos 3 (S. cerevisiae)); TMEM104 (proteína transmembrana 104); TTYH2 (homólogo tweety 2 (Drosophila)); UNK (homólogo unkempt (Drosophila)); y USH1G (síndrome de Usher 1G (autosómico recesivo) |
| M4 | Chr 6, 70,8 - 71,1 Mb; | COL19A1 (colágeno, tipo XIX, alfa 1) y COL9A1 (colágeno, tipo IX, alfa 1) |
| M5 | Chr 12, 93,7 kb - | ADIPOR2 (receptor de adiponectina 2); B4GALNT3 (beta-1,4-N-acetil-galactosaminil transferasa 3); CACNA2D4 (canal de calcio, dependiente del voltaje, subunidad alfa |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | 1,9 Mb; | 2/delta 4); CCDC77 (77 que contiene el dominio de bobina helicoidal); ERC1 (que interactúa con ELKS/RAB6/miembro 1 de la familia CAST); FBXL14 (F-box y proteína 14 de repetición rica en leucina); HSN2 (neuropatía sensitiva hereditaria, tipo II); IQSEC3 (motivo IQ y dominio 3 de Sec7); JARID1A (jumonji, dominio interactivo rico en AT 1A); LRTM2 (repeticiones ricas en leucina y dominios transmembrana 2); NINJ2 (ninjurina 2); RAD52 (homólogo de RAD52 (S. cerevisiae)); SLC6A12 (familia 6 de portadores de soluto (transportador de neurotransmisores, betaína/GABA), miembro 12); SLC6A13 (familia 6 de portadores de soluto (transportador de neurotransmisores, GABA), miembro 13); WNK1 (proteína quinasa 1 deficiente en lisina de WNK); y WNT5B (familia del sitio de integración MMTV sin alas, miembro 5B) |
| M6 | Chr 11, 64,3 - 64,8 Mb; | ARL2 (factor de tipo 2 de ribosilación de ADP); ATG2A ATG2 (homólogo A relacionado con la autofagia (S. cerevisiae)); BATF2 (factor de transcripción de la cremallera de leucina básico, similar a ATF 2, CAPN1 calpaína 1, (mu/l) subunidad grande); CDC42BPG (proteína quinasa gamma de unión a CDC42 (similar a DMPK)); CDCA5 (5 asociado al ciclo de división celular); EHD1 (1 que contiene el dominio EH); FAU (virus de sarcoma murino de Finkel-Biskis-Reilly (FBR-MuSV) expresado de manera ubicua); GPHA2 (hormona glicoproteica alfa 2); MAP4K2 proteína quinasa quinasa quinasa quinasa activada por mitógeno 2 |
| | | MEN1 neoplasia endocrina múltiple I |
| | | MRPL49 proteína ribosomal mitocondrial L49 |
| | | NAALADL1 dipeptidasa tipo 1 ácida ligada a alfa N-acetilada |
| | | POLA2 polimerasa (dirigida por ADN), alfa 2 (subunidad de 70 kD) |
| | | PPP2R5B proteína fosfatasa 2, reguladora de la subunidad B', isoforma beta |
| | | SAC3D1 1 que contiene el dominio SAC3 |
| | | SLC22A20 familia de portadores de soluto 22, miembro 20 |
| | | SNX15 nexina de clasificación 15 |
| | | SPDYC homólogo C speedy (Drosophila) |
| | | SYVN1 inhibidor de la apoptosis sinovial 1, sinoviolina |
| | | Miembro de superfamilia transmembrana 7 de TM7SF2 |
| | | ZFPL1 proteína tipo 1 de dedo de cinc |
| | | ZNHIT2 dedo de cinc, HIT tipo 2; |
| | | hsa-mir-192; y hsa-mir-194-2 |
| M7 | Chr 19, 57,0 - 62,2 Mb; | BIRC8 (8 que contiene repeticiones IAP baculovirales); |
| | | BRSK1 (BR serina/treonina quinasa 1); |
| | | CACNG6,7,8 canal de calcio, dependiente del voltaje, subunidad 6,7,8 |
| | | CCDC106 106 que contiene el dominio de bobina helicoidal |
| | | CDC42EP5 proteína efectora CDC42 (unión a Rho GTPasa) 5 |
| | | CNOT3 Complejo de transcripción de CCR4-NOT, subunidad 3 |
| | | COX6B2 polipéptido 2 de la subunidad VIb de la citocromo c oxidasa (testículo) |
| | | DPRX homeobox relacionado divergente-emparejado |
| | | EPN1 epsina 1 |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|--|
| | | EPS8L1 EPS8 de tipo 1 |
| | | FCAR fragmento Fc de IgA, receptor de FIZ1 dedo de cinc 1 que interactúa con FLT3 |
| | | GALP péptido de tipo galanina |
| | | GP6 glicoproteína VI (plaquetas) |
| | | HSPBP1 proteína que interactúa con hsp70 |
| | | IL11 interleuquina 11 |
| | | ISOC2 2 que contiene dominio isocorismatasa |
| | | KIR2DL1, KIR2DL4, KIR2DS4 KIR3DL1, KIR3DL3, KIR3DX1 receptor de tipo inmunoglobulina de células asesinas |
| | | LAIR1,2 receptor similar a inmunoglobulina asociado a leucocitos 1,2 |
| | | LENG1,4,8,9 miembro del grupo de receptores leucocitarios (LRC) 1,4,8,9 |
| | | LILRA2,3,4 receptor leucocitario de tipo inmunoglobulina, subfamilia A (con dominio TM), miembro 2,3,4 |
| | | LILRB1,2,3,4,5 receptor leucocitario de tipo inmunoglobulina, subfamilia B (con dominios TM e ITIM), miembro 1,2,3,4,5 |
| | | MYADM marcador de diferenciación asociado a mieloide |
| | | NAT14 N-acetiltransferasa 14 |
| | | NCR1 receptor de activación de la citotoxicidad natural 1 |
| | | NDUFA3 NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo alfa, 3, 9kDa |
| | | NLRP2,4,5,7,8,9,11,12,13 familia NLR, 2,4,5,7,8,9,11,12,13 que contiene dominio pirina. |
| | | OSCAR asociado a los osteoclastos, receptor tipo inmunoglobulina |
| | | PEG3 expresado paternalmente 3 |
| | | PPP1R12C proteína fosfatasa 1, regulador (inhibidor) subunidad 12C |
| | | PPP2R1A proteína fosfatasa 2 de (anteriormente 2A), subunidad reguladora A, isoforma alfa |
| | | PRKCG proteína quinasa C, gamma |
| | | PRPF31 homólogo del factor de procesamiento 31 pre-ARNm PRP31 (<i>S. cerevisiae</i>) |
| | | PTPRH proteína tirosina fosfatasa, tipo receptor, H |
| | | RDH13 retinol deshidrogenasa 13 (todo-trans/9-cis) |
| | | RPL28 proteína ribosomal L28 |
| | | RPS9 proteína ribosomal S9 |
| | | SAPS1 familia de dominios SAPS, miembro 1 |
| | | SUV420H2 homólogo 2 del supresor de variegación 4-20 (<i>Drosophila</i>) |
| | | SYT5 sinaptotagmina V |
| | | TFPT compañero de fusión TCF3 (E2A) (en la leucemia infantil) |
| | | TMC4 4 de tipo canal transmembrana |
| | | TMEM190 proteína transmembrana 190 |
| | | TMEM86B proteína transmembrana 86B |

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|--|
| | | TNNI3 troponina I tipo 3 (cardiaca) |
| | | TNNT1 troponina T tipo 1 (esquelético, lento) |
| | | TSEN34 homólogo de la endonucleasa 34 de empalme de tRNA (S. cerevisiae) |
| | | TTYH1 homólogo 1 tweety (Drosophila) |
| | | U2AF2 factor auxiliar de ARN nuclear pequeño 2 U2 |
| | | UBE2S enzima de conjugación de ubiquitina E2S |
| | | VN1R2 receptor 2 de vomeronasal 1 |
| | | VN1R4 receptor 4 de vomeronasal 1 |
| | | VSTM1 1 que contiene conjunto V y dominio transmembrana |
| | | ZNF28,160,320,321,331,347,350,415,432,444,468,470 proteína de dedo de cinc |
| | | 28,160,320,321,331,347,350,415,432,444,468,470; e incluyendo miARN |
| | | hsa-mir-643, hsa-mir-512-1, hsa-mir-512-2, hsa-mir-498, hsa-mir-520e, hsa-mir-515-1, hsa-mir-519e, hsa-mir-520f, hsa-mir-515-2, hsa-mir-519c, hsa-mir-520a, hsa-mir-526b, hsa-mir-519b, hsa-mir-525, hsa-mir-523, hsa-mir-518f, hsa-mir-520b, hsa-mir-518b, hsa-mir-526a-1, hsa-mir-520c, hsa-mir-518c, hsa-mir-524, hsa-mir-517a, hsa-mir-519d, hsa-mir-521-2, hsa-mir-520d, hsa-mir-517b, hsa-mir-520g, hsa-mir-516-3, hsa-mir-526a-2, hsa-mir-518e, hsa-mir-518a-1, hsa-mir-518d, hsa-mir-516-4, hsa-mir-518a-2, hsa-mir-517c, hsa-mir-520h, hsa-mir-521-1, hsa-mir-522, hsa-mir-519a-1, hsa-mir-527, hsa-mir-516-1, hsa-mir-516-2, hsa-mir-519a-2, hsa-mir-371, hsa-mir-372, hsa-mir-373, hsa-mir-516a-1, hsa-mir-516a-2, hsa-mir-516b-1, hsa-mir-516b-2, hsa-mir-517a-1, hsa-mir-517a-2, hsa-mir-520c-1, hsa-mir-520c-2 |
| M8 | Chr 6, 39,1 - 39,9 Mb; | C6orf64 (marco de lectura abierto 64 del cromosoma 6); DNAH8 dineína, axonema, cadena pesada 8 |
| | | GLP1R receptor del péptido 1 de tipo glucagón |
| | | KCNK16 canal de potasio, subfamilia K, miembro 16 |
| | | Canal de potasio KCNK17, subfamilia K, miembro 17 |
| | | Canal de potasio KCNK5, subfamilia K, miembro 5 |
| | | KIF6 miembro 6 de la familia de cinesina. |
| M9 | Chr 11, 64,8 - 65,7 Mb; | BANF1 (barrera al factor de autointegración 1); |
| | | CATSPER1 canal de cationes, 1 asociado a espermatozoides |
| | | CCDC85B 85B que contiene dominio de bobina helicoidal |
| | | CDC42EP2CDC42 proteína efectora (unión a Rho GTPasa) 2 |
| | | CFL1 cofilina 1 (no muscular) |
| | | CST6 cistatina E/M |
| | | CTSW catépsina W |
| | | DPF2 D4, familia 2 de dedos de cinc y doble PHD |
| | | DRAP1 DR1 asociado a la proteína 1 (cofactor negativo 2 alfa) |
| | | EFEMP2 proteína 2 de la matriz extracelular de tipo fibulina que contiene EGF |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|--|
| | | EHBP1L1 proteína 1 de tipo 1 de unión al dominio EH |
| | | FAM89B familia con similitud de secuencia 89, miembro B |
| | | FIBP proteína de unión intracelular al factor de crecimiento de fibroblastos (ácido) |
| | | FOSL1 antígeno 1 de tipo FOS |
| | | FRMD8 8 que contiene el dominio FERM |
| | | GAL3ST3 galactosa-3-O-sulfotransferasa 3 |
| | | HTATIP proteína que interactúa con Tat de VIH-1, 60kDa. KCNK7 canal de potasio, subfamilia K, miembro 7 |
| | | LTBP3 proteína 3 de unión al factor beta de crecimiento transformante latente |
| | | MAP3K11 proteína quinasa quinasa quinasa 11 activada por mitógenos |
| | | MGC11102 proteína hipotética MGC11102 |
| | | MUS81 homólogo de endonucleasa MUS81 (S. cerevisiae) |
| | | OVOL1 1 de tipo ovo (Drosophila) |
| | | PACS1 proteína 1 de clasificación de agrupamiento de fosfofurina ácida |
| | | PCNXL3 3 de tipo pecanex (Drosophila) |
| | | POLA2 polimerasa (dirigida por ADN) alfa 2 (subunidad de 70 kD) |
| | | RELA homólogo A oncogén viral de la reticuloendoteliosis v-rel, factor nuclear del intensificador del gen de polipéptido de la cadena ligera kappa en células B 3, p65 (aviar) |
| | | RNASEH2C ribonucleasa H2, subunidad C |
| | | START1 antígeno de carcinoma de células escamosas reconocido por las células T |
| | | SCYL1 1 de tipo SCY1 (S. cerevisiae) |
| | | SF3B2 factor de empalme 3b, subunidad 2, 145 kDa |
| | | SIPA1 gen 1 asociado a la proliferación inducida por señales |
| | | SLC25A45 familia de portadores de soluto 25, miembro 45 |
| | | SSSCA1 autoantígeno 1 del síndrome de Sjogren/esclerodermia |
| | | TIGD3 3 derivado del elemento transponible tigger |
| | | TSGA10IP específica testículo, proteína que interactúa 10 |
| M10 | Chr 11, 61,4 - 64,3 Mb; | AHNAK (nucleoproteína AHNAK); |
| | | ASRGL1 1 de tipo asparraginasa |
| | | B3GAT3 beta-1,3-glucuroniltransferasa 3 (glucuronosiltransferasa I) |
| | | BAD antagonista BCL2 de la muerte celular |
| | | BEST1 bestrofina 1 |
| | | BSCL2 lipodistrofia congénita 2 de Bernardinelli-Seip (seipina) |
| | | CCDC88B 88B que contiene el dominio de bobina helicoidal |
| | | CHRM1 receptor colinérgico, muscarínico 1 |
| | | COX8A citocromo c oxidasa subunidad 8A (ubicua) |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|--|
| | | DKFZP564J0863 proteína DKFZP564J0863 |
| | | DKFZP566E164 proteína DKFZP566E164 |
| | | ADNJC4 homólogo de DnaJ (Hsp40), subfamilia C, miembro 4 |
| | | EEF1G factor de elongación de la traducción eucariótica 1 gamma |
| | | EML3 proteína asociada a los microtúbulos del equinodermo de tipo 3 |
| | | ESRRA receptor alfa relacionado con estrógenos |
| | | FADS2,3 desaturasa 2,3 de ácido graso |
| | | FKBP2 FK506 proteína de unión 2, 13kDa |
| | | FLRT1 proteína 1 transmembrana rica en fibronectina y leucina |
| | | FTH1 ferritina, polipéptido pesado 1 |
| | | GANAB glucosidasa, alfa; neutra AB |
| | | GNG3 proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), gamma 3 |
| | | GPR137 receptor acoplado a proteína G137 |
| | | HRASLS2,3,5 supresor de tipo HRAS 2,3,5 |
| | | INCENP antígenos de proteínas centroméricas internas de 135/155kDa |
| | | INTS5 subunidad 5 del complejo integrador |
| | | KCNK4 canal de potasio, subfamilia K, miembro 4 |
| | | LGALS12 lectina, unión a galactósido, soluble, 12 (galectina 12) |
| | | MACROD1 1 que contiene el dominio MACRO |
| | | MARK2 MAP/quinasa 2 reguladora de la afinidad por microtúbulos |
| | | MGC3196 hipotética proteína MGC3196 |
| | | MTA2 familia 1 asociada a metástasis, miembro 2 |
| | | NAT11 N-acetiltransferasa 11 |
| | | NRXN2 neurexina 2 |
| | | NUDT22 motivo 22 de tipo nudix (nucleósido difosfato unido a X) |
| | | NXF1 factor 1 de exportación de ARN nuclear |
| | | OTUB1 dominio OTU, 1 de unión a ubiquitina aldehído |
| | | PLCB3 fosfolipasa C, beta 3 (específica de fosfatidilinositol) |
| | | POLR2G polipéptido G de polimerasa (ARN) II (dirigido por ADN) |
| | | PPP1R14B proteína fosfatasa 1, reguladora (inhibidora) subunidad 14B |
| | | PRDX5 peroxiredoxina 5 |
| | | PYGM fosforilasa, glucógeno; músculo (síndrome de McArdle, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo V) |
| | | RAB3IL1 1 de tipo proteína que interactúa con RAB3A (rabina3) |
| | | RARRES3 respondedora 3 del receptor de ácido retinoico (inducida por tazaroteno) |
| | | RASGRP2 proteína 2 liberadora de guanilo RAS (regulada por calcio y DAG) |
| | | RCOR2 correpresor 2 de REST |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|--|
| | | ROM1 proteína de la membrana del segmento externo de la retina 1 |
| | | RPS6KA4 proteína quinasa S6 ribosómica, 90 kDa, polipéptido 4 |
| | | RTN3 reticulón 3 |
| | | SCGB1A1, 1D1, 1D2, 1D4, 2A1, 2A1 secretoglobina, familia |
| | | SF1 factor de empalme 1 |
| | | SLC22A10, 11, 12, 6, 8, 9 familia de portadores de soluto 22 (transportador de aniones/cationes orgánicos) SLC3A2 familia de portadores de soluto 3 (activadores del transporte de aminoácidos dibásicos y neutros), miembro 2 |
| | | STIP1 fosfoproteína 1 inducida por estrés (proteína que organiza Hsp70/Hsp90) |
| | | STX5 sintaxina 5 |
| | | TAF6L ARN polimerasa II de tipo TAF6, factor asociado al factor asociado con p300/CBP (PCAF), 65kDa |
| | | TRPT1 tRNA fosfotransferasa 1 |
| | | TTC9C dominio de repetición del tetratricopeptido 9C |
| | | TUT1 uridilil transferasa 1 terminal, específica de ARN ⁿ U6 |
| | | URP2 proteína 2 relacionada con UNC-112 |
| | | UST6 supuesto transportador de aniones orgánicos de tipo UST1 |
| | | VEGFB factor de crecimiento endotelial vascular B |
| | | WDR74 dominio de repetición WD 74; y dedo de cinc ZBTB3 y 3 que contiene el dominio BTB |
| M11 | Chr 17, 51,5 - 53,2 Mb; | AKAP1 (proteína de anclaje de la quinasa A (PRKA) 1); ANKFN1 (1 que contiene el dominio de repetición de anquirina y dominio de fibronectina de tipo III); |
| | | C17 o f67 marco de lectura abierto 67 del cromosoma 17 |
| | | COIL coilina |
| | | DGKE diacilglicerol quinasa, epsilon 64kDa |
| | | MSI2 homólogo 2 musashi (Drosophila) |
| | | NOG nogina |
| | | SCPEP1 serina carboxipeptidasa 1; y TRIM25 25 que contiene el motivo tripartito |
| M12 | Chr 17, 43,5 - 44,9 Mb; | hsa-mir-10a; hsa-mir-196a-1; ABI3 (familia de genes ABI, miembro 3); ATP5G1 (ATP sintasa, transporte de H ⁺ , complejo F0 mitocondrial, subunidad C1 (subunidad 9)); |
| | | B4GALNT2 beta-1,4-N-acetil-galactosaminil transferasa 2 |
| | | CALCOCO2 dominio 2 de unión a calcio y bobina helicoidal |
| | | CBX1 homólogo 1 cromobox (homólogo HP1 beta de Drosophila) |
| | | GIP polipéptido inhibidor gástrico |
| | | GNGT2 proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), polipéptido 2 con actividad de transducción gamma |
| | | HOXB1,2,3,4,5,6,7,8,9,13 homeobox B1,2,3,4,5,6,7,8,9,13 |
| | | IGF2BP1 proteína 1 de unión a ARNm del factor de crecimiento de tipo insulínico 2 |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | | NFE2L1 1 de tipo factor nuclear (2 derivado de eritroides) |
| | | NGFR receptor del factor de crecimiento nervioso (superfamilia TNFR, miembro 16) |
| | | Prohibición de PHB |
| | | PHOSPHO1 fosfatasa, huérfano 1 |
| | | PRAC proteína nuclear pequeña PRAC |
| | | SKAP1 fosfoproteína 1 asociada a src quinasa |
| | | SNF8 SNF8, subunidad del complejo ESCRT-II, homólogo (S. cerevisiae) |
| | | SNX11 nexina 11 de clasificación |
| | | TLL6 familia de tipo tirosina ligasa de tubulina, miembro 6 |
| | | UBE2Z (enzima de conjugación con ubiquitina E2Z); y |
| | | ZNF652 (proteína de dedo de cinc 652). |
| M13 | Chr 2, 147,6 - 151,1 Mb; | Receptor ACVR2A de la activina A, tipo IIA; C2orf25 marco de lectura abierto 25 del cromosoma 2 |
| | | EPC2 intensificador del homólogo 2 de polycomb (Drosophila) |
| | | KIF5C miembro 5C de la familia de cinesinas |
| | | LOC130576 proteína hipotética LOC130576 |
| | | LYPD6 6 que contiene dominio LY6/PLAUR |
| | | MBD5 proteína 5 del dominio de unión a metil-CpG |
| | | ORC4L complejo de reconocimiento de origen, subunidad tipo 4 (levadura) |
| | | RND3 GTPasa 3 de la familia Rho |
| M14 | Chr 6, 123,7 - 135,6 Mb; | hsa-mir-588; |
| | | AKAP7 (proteína de anclaje 7 de la quinasa A (PRKA)); |
| | | ALDH8A1 familia 8 de aldehído deshidrogenasa, miembro A1 |
| | | ARG1 arginasa, hígado |
| | | ARHGAP18 proteína 18 que activa Rho GTPasa |
| | | CTGF factor de crecimiento del tejido conectivo |
| | | ECHDC1 1 que contiene el dominio hidratasa de enoil Coenzima A |
| | | ENPP1,3 ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1,3 |
| | | EPB41L2 2 de tipo banda de proteína de membrana de eritrocitos 4.1 |
| | | EYA4 homólogo 4 ausente en ojos (Drosophila) |
| | | HDDC2 2 que contiene el dominio HD |
| | | HEY2 motivo 2 piloso/potenciador de división relacionado con YRPW |
| | | HINT3 proteína 3 de unión a nucleótidos de la triada de histidina |
| | | KIAA1913 KIAA1913 |
| | | LAMA2 laminina, alfa 2 (merosina, distrofia muscular congénita) |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|--|
| | | MED23 subunidad 23 del complejo mediador |
| | | MOXD1 monooxigenasa, 1 de tipo DBH |
| | | MYB homólogo de oncogén viral de la mieloblastosis v-myb (aviar) |
| | | NCOA7 coactivador 7 de receptores nucleares |
| | | NKAIN2 2 que interactúa con ATPasa de transporte de Na ⁺ /K ⁺ |
| | | OR2A4 receptor olfativo, familia 2, subfamilia A, miembro 4 |
| | | PTPRK proteína tirosina fosfatasa, tipo receptor, K. RNF146 proteína de dedo anular 146 |
| | | RNF217 proteína de dedo anular 217 |
| | | RPS12 proteína ribosómica S12 |
| | | SAMD3 3 que contiene el dominio del motivo alfa estéril |
| | | SGK quinasa regulada por suero/glucocorticoide |
| | | SLC2A12 familia 2 de transportadores de soluto (transportador de glucosa facilitado), miembro 12 |
| | | STX7 sintaxina 7 |
| | | TAAR1,2,5,6,8,9 receptor 1,2,5,6,8,9 asociado a amina traza |
| | | TBPL1 1 de tipo TBP |
| | | TCF21 factor de transcripción 21 |
| | | TPD52L1 1 de tipo proteína tumoral D52 |
| | | TRDN triadina |
| | | TROT11, homólogo de tRNA metiltransferasa 11 (<i>S. cerevisiae</i>); y |
| | | VNN1,2,3 (vanina 1,2,3). |
| M15 | Chr 8, 6,9 - 8,8 Mb; | CLDN23 claudina 23; |
| | | DEFA5 defensina, alfa 5, específica de célula de Paneth; |
| | | DEFB103B defensina, beta 103B |
| | | DEFB104A defensina, beta 104A |
| | | DEFB104B defensina, beta 104B |
| | | DEFB105B defensina, beta 105B |
| | | DEFB106A defensina, beta 106A |
| | | DEFB106B defensina, beta 106B |
| | | DEFB107A defensina, beta 107A |
| | | DEFB107B defensina, beta 107B |
| | | DEFB4 defensina, beta 4 |
| | | MFHAS 1 secuencia 1 amplificada de histiocitoma fibroso maligno |
| | | PRAGMIN homólogo de pragma de rata de Rnd2 |
| | | SPAG11A antígeno asociado con espermatozoides 11A; y |
| | | SPAG11B antígeno asociado con espermatozoides 11B |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| M16 | Chr 2, 159,9 - 161,4 Mb; | BAZ2B bromodominio adyacente al dominio del dedo de cinc, 2B; |
| | | CD302 molécula CD302 |
| | | ITGB6 integrina, beta 6 |
| | | LY75 antígeno de linfocitos 75 |
| | | MARZO7 (dedo anular asociado a la membrana (C3HC4) 7); |
| | | PLA2R1 (receptor 1 de fosfolipasa A2, 180 kDa); y |
| | | RBMS 1 (motivo de unión a ARN, proteína de interacción 1 de cadena sencilla). |
| M17 | Chr 2, 200,9 - 204,2 Mb; | ABI2 2 interactuadora con abl; |
| | | ALS2 esclerosis lateral amiotrófica tipo 2 (juvenil) |
| | | ALS2CR2, 4, 7, 8, 11, 12, 13 región cromosómica de la esclerosis lateral amiotrófica tipo 2 (juvenil), candidato 2, 4, 7, 8, 11, 12, 13 |
| | | AOX1 aldehído oxidasa 1 |
| | | BMPR2 receptor de la proteína morfogenética ósea, tipo II (serina/treonina quinasa) |
| | | BZW1 cremallera de leucina de carácter básico y dominios 1 de W2 |
| | | CASP10 caspasa 10, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis |
| | | CASP8 caspasa 8, cisteína peptidasa relacionada con la apoptosis |
| | | CFLAR CASP8 y regulador de la apoptosis tipo FADD |
| | | CLK1 quinasa 1 de tipo CDC |
| | | CYP20A1 citocromo P450, familia 20, subfamilia A, polipéptido 1 |
| | | FAM126B familia con similitud de secuencia 126, miembro B |
| | | FZD7 homólogo frizzled 7 (Drosophila) ICA1L autoantígeno de células de los islotes tipo 1,69 kDa |
| | | KCTD18 18 que contiene el dominio de tetramerización de canales de potasio |
| | | LOC26010 proteína 6 transactivada de ADN polimerasa viral |
| | | MPP4 proteína de membrana, palmitoilada 4 (MAGUK miembro 4 de la subfamilia p55). NBEAL1 1 de tipo neurobeachina |
| | | NDUFB3 subcomplejo 1 beta de NADH deshidrogenasa (ubiquinona), 3, 12kDa |
| | | NIF3L1 1 de tipo factor 3 de interacción NIF3 NGG1 (S. pombe) |
| | | NOP5/NOP58 proteína nucleolar NOP5/NOP58 |
| | | ORC2L complejo de reconocimiento de origen, tipo subunidad 2 (levadura) |
| | | PPIL3 3 de tipo peptidilprolil isomerasa (ciclofilina) |
| | | RAPH1 asociación Ras (RalGDS/AF-6) y dominios 1 de homología con pleckstrina |
| | | SGOL2 2 de tipo shugoshina (S. pombe) |
| | | SUMO1 supresor SMT3 del homólogo 1 de mif dos 3 (S. cerevisiae) |
| | | TRAK2 tráfico de proteínas, 2 de unión a cinesina; y |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | | WDR12 (dominio 12 de repetición de WD) |
| M18 | Chr 6, 36,3 - 36,7 Mb; | BRPF3 (que contiene bromodominio y dedo PHD, 3) |
| | | DKFZp779B1540 proteína hipotética DKFZp779B1540 |
| | | ETV7 gen 7 variante de ets (oncogén TEL2) |
| | | KCTD20 20 que contiene el dominio de tetramerización de canales de potasio |
| | | PNPLA1 1 que contiene el dominio fosfolipasa de tipo patatina |
| | | PXT1 peroxisomal, 1 específica de testículo |
| | | SFRS3 factor de empalme, 3 rica en arginina/serina; y |
| | | STK38 (serina/treonina quinasa 38) |
| M19 | Chr 2, 205,9 - 208,1 Mb; y | ADAM23 (dominio de metalopeptidasa ADAM 23); CPO carboxipeptidasa O; |
| | | DYTN distrotelina |
| | | EEF1B2 factor 1 beta 2 de elongación de la traducción eucariótica |
| | | FASTKD2 dominios 2 de la quinasa FAST |
| | | FLJ20309 proteína hipotética FLJ20309 |
| | | GPR1 receptor 1 acoplado a proteína G |
| | | KLF7 factor 7 de tipo Kruppel (ubicuo) |
| | | MDH1B malato deshidrogenasa 1B, NAD (soluble) |
| | | NDUFS1 proteína 1 de NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S, 75kDa (NADH-coenzima Q reductasa) |
| | | NRP2 neuropilina 2 |
| | | PARD3B homólogo B carente de la partición 3 par-3 (C. elegans) |
| | | ZDBF2 (2 que contiene dedo de cinc, tipo DBF); y |
| | | HCG 1657980 hCG1657980 |
| M20 | Chr 1, 109,5 - 111,1 Mb. | hsa-mir-197; |
| | | AHCYL1 1 que contiene S-adenosil homocisteína hidrolasa); |
| | | ALX3 homeobox 3 de tipo aristaless |
| | | AMIGO1 molécula de adherencia con dominio 1 de tipo Ig |
| | | AMPD2 adenosina monofosfato desaminasa 2 (isoforma L) |
| | | ATXN7L2 2 de tipo ataxina 7 |
| | | CELSR2 cadherina, receptor 2 de tipo G de siete pasos EGF LAG (homólogo flamingo, Drosophila) |
| | | CSF1 factor estimulador de colonias 1 (macrófagos) |
| | | CYB561D1 1 que contiene el dominio de citocromo b-561 |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | | EPS8L3 3 de tipo EPS8 |
| | | FAM40A familia con similitud de secuencia 40, miembro A |
| | | GNAI3 proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), polipéptido 3 con actividad inhibidora alfa |
| | | GNAT2 GNAT2 proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), polipéptido 2 con actividad transductora alfa |
| | | GPR61 receptor 61 acoplado a proteína G |
| | | GSTM1,M2,M3,M4,M5 glutatión S-transferasa M1, M2 (músculo), M3 (cerebro), M4, M5 |
| | | HBXIP proteína interactiva con virus x de la hepatitis B |
| | | KCNA2,3,4,10 canal de potasio activado por voltaje, familia relacionada con el tipo shaker, miembro 2,3,4,10; KIAA1324 KIAA1324 |
| | | MYBPHL de tipo proteína H de unión a miosina |
| | | PROK1 prokineticina 1 |
| | | PSMA5 subunidad de proteasoma (prosome, macropaina), tipo alfa, 5 |
| | | PSRC1 bobina helicoidal 1 rica en prolina/serina |
| | | RBM15 proteína 15 con motivo de unión a ARN |
| | | SARS seril-ARNt sintetasa |
| | | SLC16A4 familia de portadores de soluto 16, miembro 4 (transportador 5 de ácido monocarboxílico) |
| | | SLC6A17 familia de portadores de soluto 6, miembro 17 |
| | | SORT1 sortilina 1 |
| | | SYPL2 2 de tipo sinaptofisina |
| | | UBL4B (4B de tipo ubiquitina) |
| DM1 | Chr 5, 62,9 - 67,8 Mb | ADAMTS6 metalopeptidasa ADAM de tipo trombospondina |
| | | motivo 1, 6 |
| | | CD180 molécula CD180 |
| | | CENPK proteína K centromérica |
| | | ERBB2IP proteína que interactúa con erbb2 |
| | | FLJ13611 proteína hipotética FLJ13611 |
| | | HTR1A receptor 1A de 5-hidroxitriptamina (serotonina) |
| | | MAST4 miembro 4 de la familia serina/treonina quinasa asociada a microtúbulos |
| | | NLN neurolisina (familia de metalopeptidasa M3) |
| | | P18SRP proteína P18SRP |
| | | PIK3R1 fosfoinositido-3-quinasa, subunidad reguladora 1 (p85 alfa) |
| | | PPWD1 1 que contiene el dominio peptidilprolil isomerasa y repetición WD |
| | | RGS7BP regulador de la proteína 7 de unión de señalización de proteína G |
| | | RNF180 proteína 180 de dedo anular |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | | SDCCAG10 antígeno 10 de cáncer de colon definido serológicamente |
| | | SFRS12 factor de empalme, 12 rica en arginina/serina |
| | | SGTB repetición pequeña de tetratricopéptido rico en glutamina que contiene (TPR) beta0; y |
| | | TRIM23 23 que contiene motivo tripartito. |
| DM2 | Chr 5, 53,3 - 53,8 Mb | ARL15 (15 de tipo factor de ribosilación de ADP); HSPB3 (proteína 3 de choque térmico de 27 kDa) y hsa-miR-581. |
| DM3 | Chr 4, 105,8 - 107,2 Mb | FLJ20184 (proteína hipotética FLJ20184); |
| | | GSTCD (glutación S-transferasa, que contiene dominio C-terminal); |
| | | INTS12 subunidad 12 del complejo integrador |
| | | KIAA1546 KIAA1546 |
| | | MGC16169 proteína hipotética MGC16169 |
| | | NPNT (nefronectina); y |
| | | PPA2 pirofosfatasa (inorgánica) 2. |
| DM4 | Chr 16, 45,8 - 46,3 Mb | ITFG1 (1 que contiene la repetición FG-GAP de integrina alfa) y PHKB (fosforilasa quinasa, beta). |
| DM5 | Chr 5, 50,7 - 52,0 Mb | ISL1 (homeobox LIM ISL). |
| DM6 | Chr 5, 94,2-96,1 Mb | ARSK (familia arilsulfatasa, miembro K); |
| | | CAST (calpastatina); |
| | | ELL2 (factor de elongación, ARN polimerasa II, 2); |
| | | FAM81B familia con similitud de secuencia 81, miembro B |
| | | GLRX glutaredoxina (tioltransferasa) |
| | | GPR150 receptor 150 acoplado a proteína G |
| | | KIAA0372 KIAA0372 |
| | | MCTP1 múltiples dominios C2, transmembrana 1 |
| | | PCSK1 proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 1 |
| | | RFESD (que contiene dominio de Rieske (Fe-S)) |
| | | RHOBTB3 3 que contiene el dominio BTB relacionado con Rho |
| | | SPATA9 (9 asociada a la espermatogénesis); y hsa-miR-583. |
| DM7 | Chr 9, 36,1 - 37,0 Mb | C9orf19 marco de lectura abierto 19 del cromosoma 9 |
| | | CCIN calicina |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | | CLTA clatrina, cadena ligera (Lca) |
| | | GNE glucosamina (UDP-N-acetil)-2-epimerasa/N-acetilmanosamina quinasa |
| | | MELK quinasa de cremallera la leucina embrionaria materna |
| | | PAX5 caja emparejada 5 |
| | | RECK proteína rica en cisteína que induce reversión con motivos kazal |
| | | RNF38 proteína 38 de dedo anular. |
| DM8 | Chr 5, 94,2 - 96,1 Mb | ARSK familia arilsulfatasa, miembro K |
| | | CAST calpastatina |
| | | ELL2 factor de elongación, ARN polimerasa II, 2 |
| | | FAM81B familia con similitud de secuencia 81, miembro B |
| | | GLRX glutaredoxina (tioltransferasa) |
| | | GPR150 receptor 150 acoplado a proteína G |
| | | KIAA0372 KIAA0372 |
| | | MCTP1 múltiples dominios C2, transmembrana 1 |
| | | PCSK1 proproteína convertasa de subtilisina/kexina tipo 1 |
| | | RFESD que contiene dominio de Rieske (Fe-S) |
| | | RHOBTB3 3 que contiene dominio BTB relacionado con Rho |
| | | SPATA9 asociada a la espermatogénesis |
| DM9 | Chr14, 51,1 - 52,8 Mb | C14orf166 marco de lectura abierto 166 del cromosoma 14; |
| | | DDHD1 1 que contiene el dominio DDHD |
| | | ERO1L de tipo ERO1 (S. cerevisiae) |
| | | FRMD6 6 que contiene el dominio FERM |
| | | GNG2 proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), gamma 2 |
| | | GPNAT1 glucosamina-fosfato N-acetiltransferasa 1 |
| | | GPR137C receptor 137C acoplado a proteína G |
| | | NID2 nidógeno 2 (osteonidógeno) |
| | | PLEKHC1 que contiene el dominio homología con pleckstrina, familia C (con dominio FERM) miembro 1 |
| | | PSMC6 subunidad 26S del proteasoma (prosome, macropaina), ATPasa, 6 |
| | | PTGDR receptor de prostaglandina D2 (DP) |
| | | PTGER2 receptor 2 de prostaglandina E (subtipo EP2), 53kDa |
| | | STYX proteína que interactúa con serina/treonina/tirosina |
| | | TXNDC16 16 que contiene el dominio de la tiorredoxina. |
| DM10 | Chr 14, 61,5 - | ACTN1 actinina, alfa 1 |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | 68,6 Mb | |
| | | AKAP5 proteína 5 de anclaje de quinasa A (PRKA) |
| | | ARG2 arginasa, tipo II |
| | | ATP6V1D ATPasa, transporte de H ⁺ , lisosomal de 34kDa, subunidad D de V1 |
| | | C14orf50 marco de lectura abierto 50 del cromosoma 14 |
| | | C14orf54 marco de lectura abierto 54 del cromosoma 14 |
| | | C14orf83 marco de lectura abierto 83 del cromosoma 14 |
| | | CHURC1 1 que contiene el dominio churchill |
| | | EIF2S1 factor 2 de iniciación de la traducción eucariótica, subunidad 1 alfa, 35kDa |
| | | ESR2 receptor 2 de estrógeno (ER beta) |
| | | FLJ39779 proteína FLJ39779 |
| | | FNTB farnesiltransferasa, caja CAAX, beta |
| | | FUT8 fucosiltransferasa 8 (alfa (1,6) fucosiltransferasa) |
| | | GPHB5 hormona beta 5 glicoproteica |
| | | GPHN gefirina |
| | | GPX2 glutatión peroxidasa 2 (gastrointestinal) |
| | | HSPA2 proteína 2 de choque térmico de 70kDa |
| | | KCNH5 canal de potasio activado por voltaje, subfamilia H (relacionada con eag), miembro 5 |
| | | MAX factor X asociado a MYC |
| | | MPP5 proteína de membrana, palmitoilada 5 (miembro 5 de subfamilia p55 MAGUK) |
| | | MTHFD1 metileno tetrahidrofolato deshidrogenasa (NADP ⁺ dependiente) 1, meteniltetrahidrofolato ciclohidrolasa, formiltetrahidrofolato sintetasa |
| | | PIGH biosíntesis de ancla de fosfatidilinositol glicano, clase H |
| | | PLEK2 pleckstrina 2 |
| | | PLEKHG3 que contiene el dominio de homología con pleckstrina, miembro 3 de la familia G (con dominio RhoGef) |
| | | PLEKHH1 que contiene el dominio homología con pleckstrina, miembro 1 de la familia H (con dominio MyTH4) |
| | | PPP2R5E proteína fosfatasa 2, reguladora subunidad B', isoforma epsilon. |
| | | RAB15 RAB15, miembro de la familia oncogénica RAS |
| | | RAD51L1 1 de tipo RAD51 (S. cerevisiae) |
| | | RDH11 retinol deshidrogenasa 11 (todo-trans/9-cis/11-cis) |
| | | RDH12 retinol deshidrogenasa 12 (todo-trans/9-cis/11-cis) |
| | | RHOJ familia de genes homólogos de ras, miembro J |
| | | SGPP1 esfingosina-1-fosfato fosfatasa 1 |
| | | SPTB espectrina, beta, eritrocítica (incluye esferocitosis, tipo clínico I) |
| | | SYNE2 que contiene repeticiones de espectrina, 2 de envoltura nuclear |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | | SYT16 sinaptotagmina XVI |
| | | VTI1B transporte de vesículas a través de la interacción con homólogo 1B de t-SNAREs (levadura) |
| | | WDR22 dominio 22 de repetición de WD |
| | | WDR89 dominio 89 de repetición WD |
| | | ZBTB1 1 que contiene dedo de cinc y dominio BTB |
| | | ZBTB25 25 que contiene dedo de cinc y dominio BTB |
| | | ZFP36L1 proteína 36 de dedo de cinc, tipo C3H 1 |
| | | ZFYVE26 dedo de cinc, 26 que contiene dominio FYVE y hsa-miR-625. |
| DM11 | Chr 9, 28,1 Mb | LINGO2 (2 que contiene repetición rica en leucina y dominio Ig). |
| DM12 | Chr 4, 43,7 - 44,2 Mb | KCTD8 (8 que contiene el dominio de tetramerización de canales de potasio). |
| DM13 | Chr 5, 60,8 - 62,9 Mb | DIMT1L de tipo dimetiladenosina transferasa DIM1 (<i>S. cerevisiae</i>) |
| | | FLJ37543 hipotética proteína FLJ37543 |
| | | IPO11 importina 11 |
| | | ISCA1L de tipo homólogo 1 de ensamblaje de agrupamiento hierro-azufre (<i>S. cerevisiae</i>) |
| | | KIF2A miembro 2A de la cadena pesada de cinesina. |
| DM14 | Chr 3, 120,0 - 121,1 Mb | ADPRH ADP-ribosilarginina hidrolasa; |
| | | B4GALT4 UDP-Gal: betaGlcNAc beta 1,4-galactosiltransferasa, polipéptido 4 |
| | | C3orf1 marco de lectura abierto 1 del cromosoma 3 |
| | | C3orf15 marco de lectura abierto 15 del cromosoma 3 |
| | | C3orf30 marco de lectura abierto 30 del cromosoma 3 |
| | | CD80 molécula CD80 |
| | | CDGAP proteína activadora de GTPasa Cdc42 |
| | | COX 17 homólogo de ensamblaje de la citocromo c oxidasa COX 17 (<i>S. cerevisiae</i>) |
| | | GSK3B glucógeno sintasa quinasa 3 beta |
| | | IGSF11 superfamilia de inmunoglobulina, miembro 11 |
| | | KTELC1 1 que contiene KTEL (Lys-Tyr-Glu-Leu) |
| | | NR1I2 subfamilia 1 de receptor nuclear, grupo I, miembro 2 |
| | | PLA1A miembro A de fosfolipasa A1 |
| | | POPDC2 2 que contiene el dominio popeye |
| | | TMEM39A proteína transmembrana 39A; y |
| | | UPK1B uroplaquina 1B. |
| DM15 | Chr 4, | CLDN23 claudina 23; |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|--|
| | 46,2 - 48,0 Mb | |
| | | DEFA5 defensina, alfa 5, específica de célula de Paneth; |
| | | DEFB103B defensina, beta 103B |
| | | DEFB104A defensina, beta 104A |
| | | DEFB104B defensina, beta 104B |
| | | DEFB105B defensina, beta 105B |
| | | DEFB106A defensina, beta 106A |
| | | DEFB106B defensina, beta 106B |
| | | DEFB107A defensina, beta 107A |
| | | DEFB107B defensina, beta 107B |
| | | DEFB4 defensina, beta 4 |
| | | MFHAS 1 secuencia 1 amplificada de histiocitoma fibroso maligno |
| | | PRAGMIN homólogo de la rata pragma de Rnd2 |
| | | Antígeno asociado con esperma SPAG11A 11A; y |
| | | SPAG11B antígeno asociado con esperma 11B. |
| DM16 | Chr 14, 38,9 - 40,0 Mb | FBXO33 (proteína F-box 33). |
| DM17 | Chr 4, 44,2-44,6 Mb | GNPDA2 (glucosamina-6-fosfato desaminasa 2); |
| | | GUF1 (homólogo de GTPasa de GUF1 (<i>S. cerevisiae</i>)); y |
| | | YIPF7 (familia de dominio Yip1, miembro 7). |
| DM18 | Chr 2, 213,7 - 214,3 Mb | IKZF2 familia de dedo de cinc 2 IKAROS (Helios) |
| | | SPAG16 antígeno 16 asociado a espermatozoides. |
| DM19 | Chr14, 43,9 - 46,6 Mb | C14orf106 marco de lectura abierto 106 del cromosoma 14 |
| | | C14orf155 marco de lectura abierto 155 del cromosoma 14 |
| | | C14orf28 marco de lectura abierto 28 del cromosoma 14 |
| | | FANCM Anemia de Fanconi, grupo de complementación M |
| | | FKBP3 proteína 3 de unión a FK506, 25kDa |
| | | KIAA0423 KIAA0423 |
| | | KLHL28 28 de tipo kelch (<i>Drosophila</i>) |
| | | MDGA2 dominio MAM que contiene el ancla 2 de glicosilfosfatidilinositol |
| | | PRPF39 homólogo 39 del factor de procesamiento pre-mRNA PRP39 (<i>S. cerevisiae</i>) |
| | | RPL10L proteína ribosómica de tipo L10. |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|--|
| DM20 | Chr 14, 27,6 - 28,6 Mb | FOXG1 (caja forkhead G1). |
| DM21 | Chr 3, 98,0 - 98,3 Mb | EPHA6 (receptor A6 de EPH). |
| DM22 | Chr14, 55,2 - 60,0 Mb | ACTR10 homólogo de proteína 10 relacionada con actina (<i>S. cerevisiae</i>) |
| | | ARID4A dominio interactivo 4A rico en AT (tipo RBP1) |
| | | C14orf100 marco de lectura abierto 100 del cromosoma 14 |
| | | C14orf101 marco de lectura abierto 101 del cromosoma 14 |
| | | C14orf105 marco de lectura abierto 105 del cromosoma 14 |
| | | C14orf108 marco de lectura abierto 108 del cromosoma 14 |
| | | C14orf135 marco de lectura abierto 135 del cromosoma 14 |
| | | C14orf149 marco de lectura abierto 149 del cromosoma 14 |
| | | C14orf37 marco de lectura abierto 37 del cromosoma 14 |
| | | C14orf39 marco de lectura abierto 39 del cromosoma 14 |
| | | DAAM1 DAAM1 activador de la morfogénesis 1 asociado a dishevelled |
| | | DACT1 dapper, antagonista de beta-catenina, homólogo 1 (<i>Xenopus laevis</i>) |
| | | DHRS7 miembro 7 de deshidrogenasa/reductasa (familia SDR) |
| | | EXOC5 componente 5 del complejo exocyst |
| | | GPR135 receptor acoplado a proteína G 135 |
| | | KIAA0586 KIAA0586 |
| | | NAT12 N-acetiltransferasa 12 |
| | | OTOX2 homeobox 2 de orthodenticle |
| | | PELI2 homólogo 2 de pellino (<i>Drosophila</i>) |
| | | PPM1A proteína fosfatasa 1A (anteriormente 2C), dependiente de magnesio, isoforma alfa |
| | | PSMA3 subunidad de proteasoma (prosome, macropaina), tipo alfa, 3 |
| | | RTN1 reticulón 1 |
| | | SLC35F4 familia 35 de portadores de soluto, miembro F4 |
| | | TIMM9 translocasa del homólogo 9 de la membrana mitocondrial interna (levadura) |
| | | UNQ9438 TIMM. |
| DM23 | Chr14, 48,7 - 51,1 Mb | ABHD12B 12B que contiene el dominio de la abhidrolasa |
| | | ARF6 factor 6 de ribosilación de ADP |
| | | ATP5S ATP sintasa, transporte de H ⁺ , complejo F0 mitocondrial, subunidad s (factor B) |
| | | C14orf104 marco de lectura abierto 104 del cromosoma 14 |

ES 2 644 277 T3

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | | C14orf138 marco de lectura abierto 138 del cromosoma 14 |
| | | CDKL1 1 de tipo quinasa dependiente de ciclina (quinasa relacionada con CDC2) |
| | | FRMD6 6 que contiene el dominio FERM |
| | | KLHDC2 1 que contiene el dominio kelch |
| | | KLHDC2 2 que contiene el dominio kelch |
| | | L2HGDH L-2-hidroxiglutarato deshidrogenasa |
| | | LOC 196913 proteína hipotética LOC 196913 |
| | | LOC283551 proteína hipotética LOC283551 |
| | | MAP4K5 proteína quinasa quinasa quinasa quinasa 5 activada por mitógeno |
| | | MGAT2 manosil (alfa-1,6-)-glucoproteína beta-1,2-N-acetilglucosaminiltransferasa |
| | | NIN nineína (proteína que interactúa con GSK3B) |
| | | POLE2 polimerasa (dirigida por ADN), epsilon 2 (subunidad p59) |
| | | PPIL5 5 de tipo peptidilprolil isomerasa (ciclofilina) |
| | | PYGL fosforilasa, glucógeno; hígado (enfermedad de Hers, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo VI) |
| | | RPL36AL de tipo proteína ribosomal L36a |
| | | RPS29 proteína ribosomal S29. |
| DM24 | Chr 4, 81,4 - 83,2 Mb | BMP3 proteína 3 morfogenética ósea (osteogénica) |
| | | C4orf22 marco de lectura abierto 22 del cromosoma 4 |
| | | FGF5 factor 5 de crecimiento de fibroblastos |
| | | PRKG2 proteína cinasa, dependiente de cGMP, tipo II |
| | | RASGEF1B familia del dominio RasGEF, miembro 1B. |
| DM25 | Chr 10, 51,9 - 54,2 Mb | ACF factor de complementación de apobec-1 |
| | | ASAH2B N-acilesfingosina amidohidrolasa (ceramidasa no lisosómica) 2B |
| | | CSTF2T factor de estimulación de escisión, 3' pre-ARN, subunidad 2, 64kDa, variante tau |
| | | DKK1 homólogo 1 dickkopf (<i>Xenopus laevis</i>) |
| | | MBL2 lectina de unión a manosa (proteína C) 2, soluble (defecto opsónico) |
| | | PRKG1 proteína quinasa, dependiente de cGMP, tipo I |
| | | SGMS1 esfingomielina sintasa 1 hsa-miR-605. |
| DM26 | Chr 5, 55,2-58,6 Mb | ANKRD55 dominio 55 de repetición de anquirina |
| | | C5orf29 marco de lectura abierto 29 del cromosoma 5 |
| | | C5orf35 marco de lectura abierto 35 del cromosoma 5 |
| | | DKFZp686D0972 similar al gen 4732495G21 de ADNc RIKEN |

| Núm. de identificación | Marcador de resultado de cáncer | Genes y miARN |
|------------------------|---------------------------------|---|
| | | GPBP1 proteína 1 de unión al promotor rico en GC |
| | | IL31RA receptor A de interleuquina 31 |
| | | IL6ST transductor de señales interleuquina 6 (gp130, receptor M de oncostatina) |
| | | MAP3K1 proteína quinasa quinasa quinasa 1 activada por mitógeno |
| | | MIER3 1 de respuesta temprana de inducción de mesodermo, miembro 3 de la familia |
| | | PDE4D fosfodiesterasa 4D, específica de AMPc (homólogo dunce de fosfodiesterasa E3, Drosophila) |
| | | PLK2 quinasa 2 de tipo polo (Drosophila) |
| | | RAB3C RAB3C, miembro de la familia oncogénica RAS. |
| DM27 | Chr 5, 67,8 - 68,5 Mb. | CCNB1 (ciclina B1) y SLC30A5 (familia de portadores de soluto 30 (transportador de cinc), miembro 5). |

La Tabla 6 enumera las coordenadas para cada marcador de resultado de cáncer, utilizando los mismos números de referencia enumerados en la Tabla 5. Todas las coordenadas se basan en el ensamblaje del genoma humano hg18 (NCBI Build 36).

5

Tabla 6:

| ID Marcador | crom | pos.inic. | pos.fin. |
|-------------|-------|-----------|-----------|
| M1 | chr19 | 34722418 | 35643933 |
| M2 | chr19 | 38853838 | 40749461 |
| M3 | chr17 | 69173224 | 71304619 |
| M4 | chr6 | 70761833 | 71144537 |
| M5 | chr12 | 93683 | 1867988 |
| M6 | chr11 | 64310154 | 64803976 |
| M7 | chr19 | 57033283 | 62189738 |
| M8 | chr6 | 39088059 | 39850364 |
| M9 | chr11 | 64803977 | 65684917 |
| M10 | chr11 | 61374252 | 64310153 |
| M11 | chr17 | 51532820 | 53211048 |
| M12 | chr17 | 43477124 | 44932837 |
| M13 | chr2 | 147604021 | 151117679 |
| M14 | chr6 | 123724457 | 135574976 |
| M15 | chr8 | 6895465 | 8784654 |
| M16 | chr2 | 159911944 | 161423883 |

ES 2 644 277 T3

| ID Marcador | crom | pos.inic. | pos.fin. |
|-------------|-------|-----------|-----------|
| M17 | chr2 | 200924525 | 204245414 |
| M18 | chr6 | 36255222 | 36678343 |
| M19 | chr2 | 205893481 | 208053624 |
| M20 | chr1 | 109538586 | 111118652 |
| DM1 | chr9 | 36056899 | 36988415 |
| DM2 | chr4 | 105818261 | 107238628 |
| DM3 | chr5 | 53264432 | 53790965 |
| DM4 | chr16 | 45791880 | 46313827 |
| DM5 | chr5 | 50706878 | 52008065 |
| DM6 | chr5 | 94204208 | 96112445 |
| DM7 | chr5 | 62942847 | 67798156 |
| DM9 | chr14 | 51108156 | 52752331 |
| DM10 | chr14 | 61456273 | 68632720 |
| DM11 | chr9 | 28057491 | 28114180 |
| DM12 | chr4 | 43689020 | 44161565 |
| DM13 | chr5 | 60797829 | 62942846 |
| DM14 | chr3 | 119993321 | 121112610 |
| DM15 | chr4 | 46246303 | 47955581 |
| DM16 | chr14 | 38939630 | 40021400 |
| DM17 | chr4 | 44161566 | 44606114 |
| DM18 | chr2 | 213677020 | 214308243 |
| DM19 | chr14 | 43899026 | 46591909 |
| DM20 | chr14 | 27646449 | 28630571 |
| DM21 | chr3 | 97988751 | 98257089 |
| DM22 | chr14 | 55249852 | 60045332 |
| DM23 | chr14 | 48734855 | 51108156 |
| DM24 | chr4 | 81371219 | 83187388 |
| DM25 | chr10 | 51929419 | 54199330 |
| DM26 | chr5 | 55221121 | 58648144 |

| ID Marcador | crom | pos.inic. | pos.fin. |
|-------------|------|-----------|----------|
| DM27 | chr5 | 67798156 | 68516077 |

5 A diferencia de los predictores previamente identificados (firmas de expresión), los biomarcadores descritos en la presente memoria representan ganancias y pérdidas de ADN (eventos estables medibles mediante FISH). Las sondas FISH pueden utilizarse para permitir la validación/uso de los marcadores, y los marcadores son candidatos fuertes para su uso como biomarcadores de estratificación en pruebas clínicas. Pueden utilizarse, por ejemplo, para definir subgrupos moleculares de enfermedad con resultados distintos. Como tales, es probable que se correlacionen con la respuesta a los fármacos.

10 Estos datos indican que el uso de la evaluación del número de copias genómicas de los marcadores genéticos medidos mediante FISH y con el uso de un clasificador apropiado tiene importancia pronóstica en el CPCNP en estadio temprano. El clasificador fue capaz de producir una clasificación estadísticamente significativa de los pacientes que habían sido tratados con cirugía sin neoadyuvante o quimioterapia de seguimiento en categorías de recurrencia favorables y desfavorables. Ningún análisis diagnóstico clínico *in vitro* proporciona esta capacidad. Por lo tanto, los análisis FISH para los marcadores enumerados realizados en muestras de biopsia de CPCNP en estadio temprano o tumores resecados parecen valiosos en las decisiones relacionadas con la terapia adyuvante.

Ejemplo 2: Validación de marcadores pronósticos utilizando un conjunto de muestras coreano

20 Para validar cuarenta y seis (46) de los biomarcadores que se correlacionaron con el resultado clínico de pacientes con CPCNP en estadio bajo, se recogió un conjunto adicional de tejidos tumorales de CPCNP en estadio bajo del Samsung Cancer Center, junto con la información asociada de resultados clínicos.

25 Todas las muestras se diseccionaron cuidadosamente para maximizar la proporción de tejido tumoral/normal y verificar el tipo y estadio histopatológico. Sólo se analizaron muestras de pacientes con estadios I y II. Todos estos fueron de pacientes tratados con resección quirúrgica sin ningún seguimiento ni quimioterapia neoadyuvante. La información clínica recogida para cada paciente incluía edad, sexo, estadio clínico, estadio patológico, ubicación, histología, diferenciación, estado del hábito fumar, estado de quimioterapia, estado de radiación, estado de recurrencia, fecha de recurrencia, lugar de recurrencia, estado de metástasis cerebral, tiempo hasta la recurrencia, fecha del último seguimiento, estado en el último seguimiento, vivo/muerto, supervivencia general y causa de muerte. El tiempo de recurrencia (TDR) y la supervivencia general (SG) se eligieron como parámetros de resultado. Otros parámetros clínicos (estado del ganglio, estadio, etc.) se consideraron como variables de confusión. Los tiempos de recurrencia del cáncer de pulmón y los tiempos de supervivencia general se obtuvieron de los diagramas de pacientes. Las Tablas 7 y 8 proporcionan las cifras de supervivencia general y tiempo total de recurrencia, respectivamente, para la cohorte de pacientes estudiada.

35

Tabla 7:

| SG | | | |
|--------------|-----------|-------------------|-----------|
| Estadio | muertos | Vivos (censurado) | total |
| 1a | 0 | 10 | 10 |
| 1b | 22 | 33 | 55 |
| 2a | 0 | 0 | 0 |
| 2b | 6 | 2 | 8 |
| Total | 28 | 45 | 73 |

Tabla 8:

| TTR | | | |
|---------|-------------|-----------------------------|-------|
| Estadio | recurrencia | Sin recurrencia (censurado) | total |
| 1a | 0 | 10 | 10 |

| TTR | | | |
|--------------|-------------|-----------------------------|-----------|
| Estadio | recurrencia | Sin recurrencia (censurado) | total |
| 1b | 24 | 31 | 55 |
| 2a | 0 | 0 | 0 |
| 2b | 6 | 2 | 8 |
| total | 30 | 43 | 73 |

5 Las muestras se procesaron, el ADN se extrajo, se amplificó y se hibridó con matrices Affymetrix SNP 6.0 (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA) que contenían más de 906.600 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y más de 946.000 sondas para la detección de la variación del número de copias con una distancia intermarcador mediana por encima de los 1,8 millones de SNP y los marcadores de número de copias combinados de menos de 700 bases. Las micromatrices se procesaron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Affymetrix). El número de copias de estos tumores se calculó comparando con un conjunto HapMap de 270 controles normales. El número de copias se segmentó utilizando el soporte lógico Partek 6.09.0310.

10 El número de copias promedio del conjunto de validación mostró un patrón similar al conjunto de datos de entrenamiento anterior, pero con una densidad mucho mayor, como se muestra en Figura 61. La Figura 61 compara el patrón de número de copias promedio entre el conjunto de datos de entrenamiento y de validación. El número de copias transformado a log de cada marcador se promedió a través de todas las muestras en los conjuntos de entrenamiento (arriba) y prueba (abajo), donde 0 representa las dos copias normal, y el color rojo y azul representan ganancia o pérdida promedio de número de copias, respectivamente. Cada punto representa un marcador en la matriz, y el eje x representa las ubicaciones genómicas clasificadas por el cromosoma 1 a 22.

20 Los datos de validación presentados en este ejemplo se basan en la cobertura de SNP y marcadores CNV dieciocho (18) veces mayor en comparación con los datos de micromatrices 100K generadas y utilizadas para identificar los marcadores de diagnóstico, y por lo tanto se podrían identificar eventos de cambio de número de copias a escala más pequeña. Por lo tanto, en lugar de calcular el número de copias de cada biomarcador, se calculó el número de copias de cada gen dentro de estos biomarcadores, y a continuación se correlacionó con la Supervivencia General o el Tiempo de Recurrencia de los pacientes.

25 Se validaron sesenta y un (61) genes en total, en seis (6) marcadores diferentes con el criterio de valor p por prueba log-rank por debajo de 0,05. Los genes se enumeran en la **Tabla 9** con valores p significativos resaltados mediante sombreado de color gris. Las Figuras 62-162 son diagramas de Kaplan-Meier que muestran la supervivencia general (SG) o el tiempo de recurrencia (TDR) en días para la cohorte de 73 pacientes, clasificada por la presencia o ausencia de una ganancia de número de copias en el gen particular como se indica en cada parcela. Al igual que con las parcelas Kaplan-Meier de las Figuras 1-60, el eje x representa el tiempo en días, y el eje y la probabilidad de supervivencia del paciente (para SG), o de que el paciente esté libre de recurrencia de la enfermedad (para TTR). Siempre que ocurría un evento relevante (ya sea muerte para SG o recurrencia de enfermedad para TTR), la curva disminuye. Cuando un paciente se perdió para realizar el seguimiento sin que se produjera un evento relevante, se hizo una marca en las líneas horizontales, indicando el último tiempo libre de evento. Los valores de P se obtuvieron comparando la disminución en la población de pacientes con y sin los biomarcadores.

40 El número de marcadores finalmente validado como se describe es relativamente pequeño, lo que puede atribuirse en parte al hecho de que las dos poblaciones de pacientes son de diferentes grupos étnicos. Se recolectaron grandes muestreos previos en Chicago, Illinois, Estados Unidos, e incluyeron una mezcla de pacientes asiáticos, caucásicos, africanos e hispanos, mientras que las muestras de validación fueron recolectadas en Corea de una población asiática homogénea. Además, los dos conjuntos de muestras fueron procesados en diferentes lugares, Abbott Park para el primer conjunto de muestras y el Samsung Cancer Center para el segundo conjunto de muestras. Aunque el procesamiento de las muestras en ambos lugares siguió el mismo protocolo sugerido, no puede ser totalmente descartado el potencial sesgo de los sistemas. Además, los dos conjuntos de muestras se analizaron utilizando diferentes versiones de matrices de SNP Affymetrix, entre los cuales la densidad difería en un factor de dieciocho (18). Las sondas adicionales incluidas en la nueva matriz pueden revelar eventos de variación del número de copias más detallados que no se podían observar utilizando la versión anterior de matrices SNP.

Tabla 9: Genes validados dentro de los biomarcadores identificados que se correlacionan con el resultado clínico de pacientes con NSCL

| Símbolo Gen | Cromosoma | Tipo | ID Marcador | Evento | Normal | PValTTR | PValSG |
|--------------|-----------|------|-------------|--------|--------|---------|--------|
| C11orf20 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 6 | 67 | 0,0024 | 0,0477 |
| ESRRA | chr11 | Amp | Marcador 10 | 6 | 67 | 0,0024 | 0,0477 |
| HSPC152 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 6 | 67 | 0,0024 | 0,0477 |
| KCNK4 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 6 | 67 | 0,0024 | 0,0477 |
| PRDX5 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 6 | 67 | 0,0024 | 0,0477 |
| GPR137 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 5 | 68 | 0,0132 | 0,1138 |
| BAD | chr11 | Amp | Marcador 10 | 4 | 69 | 0,0232 | 0,0278 |
| DNAJC4 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 4 | 69 | 0,0232 | 0,0278 |
| FKBP2 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 4 | 69 | 0,0232 | 0,0278 |
| NUDT22 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 4 | 69 | 0,0232 | 0,0278 |
| PLCB3 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 4 | 69 | 0,0232 | 0,0278 |
| PPP1R14B | chr11 | Amp | Marcador 10 | 4 | 69 | 0,0232 | 0,0278 |
| TRPT1 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 4 | 69 | 0,0232 | 0,0278 |
| VEGFB | chr11 | Amp | Marcador 10 | 4 | 69 | 0,0232 | 0,0278 |
| FLRT1 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 4 | 69 | 0,1288 | 0,0069 |
| FADS2 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 3 | 70 | 0,4208 | 0,0482 |
| FADS3 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 3 | 70 | 0,4208 | 0,0482 |
| RAB3IL1 | chr11 | Amp | Marcador 10 | 3 | 70 | 0,4208 | 0,0482 |
| AKAP1 | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| ANKFN1 | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| C17orf67 | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| COIL | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| DGKE | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| MSI2 | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| MTVR2 | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| NOG | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| RNF126P1 | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| SCPEP1 | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| TRIM25 | chr17 | Amp | Marcador 11 | 3 | 70 | 0,0370 | 0,3782 |
| MYO15B | chr17 | Amp | Marcador 3 | 4 | 69 | 0,0312 | 0,1535 |
| SLC16A5 | chr17 | Amp | Marcador 3 | 4 | 69 | 0,0342 | 0,1126 |
| PACS1 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 2 | 71 | 0,0015 | 0,0004 |
| DKFZp761E198 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 4 | 69 | 0,0189 | 0,0136 |
| KAT5 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 4 | 69 | 0,0189 | 0,0136 |
| LTBP3 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 4 | 69 | 0,0189 | 0,0136 |
| MALAT1 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 4 | 69 | 0,0189 | 0,0136 |
| RELA | chr11 | Amp | Marcador 9 | 4 | 69 | 0,0189 | 0,0136 |
| RNASEH2C | chr11 | Amp | Marcador 9 | 4 | 69 | 0,0189 | 0,0136 |
| SCYL1 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 4 | 69 | 0,0189 | 0,0136 |
| EHBP1L1 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 5 | 68 | 0,0224 | 0,0004 |
| FAM89B | chr11 | Amp | Marcador 9 | 5 | 68 | 0,0224 | 0,0004 |
| KCNK7 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 5 | 68 | 0,0224 | 0,0004 |

ES 2 644 277 T3

| | | | | | | | |
|---------|-------|-----|----------------|----|----|--------|--------|
| MAP3K11 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 5 | 68 | 0,0224 | 0,0004 |
| PCNXL3 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 5 | 68 | 0,0224 | 0,0004 |
| SIPA1 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 5 | 68 | 0,0224 | 0,0004 |
| SSSCA1 | chr11 | Amp | Marcador 9 | 5 | 68 | 0,0224 | 0,0004 |
| CCNB1 | chr5 | Del | MarcadorDel 27 | 19 | 54 | 0,3161 | 0,0495 |
| SLC30A5 | chr5 | Del | MarcadorDel 27 | 19 | 54 | 0,3161 | 0,0495 |
| ARSK | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 9 | 64 | 0,0033 | 0,0135 |
| FAM81B | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 9 | 64 | 0,0033 | 0,0135 |
| GPR150 | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 9 | 64 | 0,0033 | 0,0135 |
| MCTP1 | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 10 | 63 | 0,0114 | 0,0051 |
| C5orf27 | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 10 | 63 | 0,0122 | 0,0406 |
| CAST | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 10 | 63 | 0,0122 | 0,0406 |
| GLRX | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 10 | 63 | 0,0122 | 0,0406 |
| PCSK1 | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 10 | 63 | 0,0122 | 0,0406 |
| RFESD | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 10 | 63 | 0,0122 | 0,0406 |
| RHOBTB3 | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 10 | 63 | 0,0122 | 0,0406 |
| SPATA9 | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 10 | 63 | 0,0122 | 0,0406 |
| TTC37 | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 10 | 63 | 0,0193 | 0,0491 |
| ELL2 | chr5 | Del | MarcadorDel 6 | 11 | 62 | 0,0467 | 0,1066 |

REIVINDICACIONES

1. Un método para predecir el resultado de la enfermedad en un paciente que está siendo tratado de cáncer de pulmón, comprendiendo el método las etapas de:

- 5
- (a) proporcionar una muestra de ensayo de un paciente;
 - (b) determinar un número de copias de un marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo;
 - (c) comparar el número de copias del marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo con un número de copias de referencia de dos, determinando así la presencia o ausencia de un cambio en el número
 - 10 de copias para el marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo; y
 - (d) basándose en la presencia o ausencia de un cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo, identificar al paciente por tener un aumento de riesgo de resultado de enfermedad malo cuando se compara con una medida inicial de resultado de enfermedad en pacientes que no tienen cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer, en donde la presencia de un
 - 15 cambio en el número de copias en el marcador de resultado de cáncer es predictivo de resultado de enfermedad malo;

en donde la muestra de ensayo comprende un tejido tumoral o un tejido que se sospecha que es tumoral; en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio Ia-IIa;

- 20 en donde el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio Ia-IIa se selecciona del grupo que consiste en: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes y adenocarcinoma;
- en donde el paciente ha sido tratado con resección quirúrgica sin quimioterapia neoadyuvante;
- en donde el marcador de resultado de cáncer es una región de ADN cromosómico, cuya amplificación produce una ganancia del número de copias del marcador de resultado de cáncer, en donde la ganancia de número de copias se
- 25 asocia con un resultado de enfermedad malo;
- en donde el resultado de enfermedad malo es una disminución del tiempo de supervivencia general cuando se compara con un tiempo de supervivencia general de pacientes que no tienen cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer; y
- 30 en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 19, 34,7 Mb-35,6 Mb (NCBI Build 36).

2. Un método para seleccionar un tratamiento para un paciente que sufre de cáncer de pulmón, comprendiendo el método las etapas de:

- 35
- (a) proporcionar una muestra de ensayo del paciente donde el tratamiento con un agente de quimioterapia es el menos una opción de tratamiento para el paciente;
 - (b) determinar un número de copias de un marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo;
 - (c) comparar el número de copias del marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo con un número de copias de referencia de dos, determinando así la presencia o ausencia de un cambio en el número
 - 40 de copias para el marcador de resultado de cáncer en la muestra de ensayo; y
 - (d) seleccionar un régimen de tratamiento de quimioterapia adyuvante post-cirugía cuando está presente una ganancia del número de copias para el marcador de resultado de cáncer basado en la comparación en la etapa (c),

en donde la muestra de ensayo comprende un tejido tumoral o un tejido que se sospecha que es tumoral; en donde el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio Ia-IIa;

- 45 en donde el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio Ia-IIa se selecciona del grupo que consiste en: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes y adenocarcinoma;
- en donde el paciente ha sido tratado con resección quirúrgica sin quimioterapia neoadyuvante;
- en donde el marcador de resultado de cáncer es una región de ADN cromosómico, cuya amplificación produce una ganancia del número de copias del marcador de resultado de cáncer, en donde la ganancia de número de copias se
- 50 asocia con un resultado de enfermedad malo;
- en donde el resultado de enfermedad malo es una disminución del tiempo de supervivencia general cuando se compara con un tiempo de supervivencia general de pacientes que no tienen cambio en el número de copias para el marcador de resultado de cáncer; y
- 55 en donde el marcador de resultado de cáncer es Chr 19, 34,7 Mb-35,6 Mb (NCBI Build 36).

3. El método de la reivindicación 2, en donde la selección de un régimen de tratamiento basado en la comparación en la etapa (c) comprende seleccionar un agente de quimioterapia y determinar una frecuencia de tratamiento de quimioterapia cuando está presente un cambio de número de copia para el marcador de resultado de cáncer.

60 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la muestra de ensayo comprende una muestra de tejido pulmonar o una muestra de sangre periférica que comprende células tumorales circulantes.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la etapa de determinación (b) se realiza mediante

hibridación in situ, reacción en cadena de la polimerasa, análisis de secuenciación de ácido nucleico o análisis de micromatrices de ácido nucleico.

- 5 6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la hibridación in situ se realiza con una sonda de ácido nucleico marcada fluorescentemente, con al menos dos sondas de ácido nucleico o una sonda de ácido peptidonucleico.

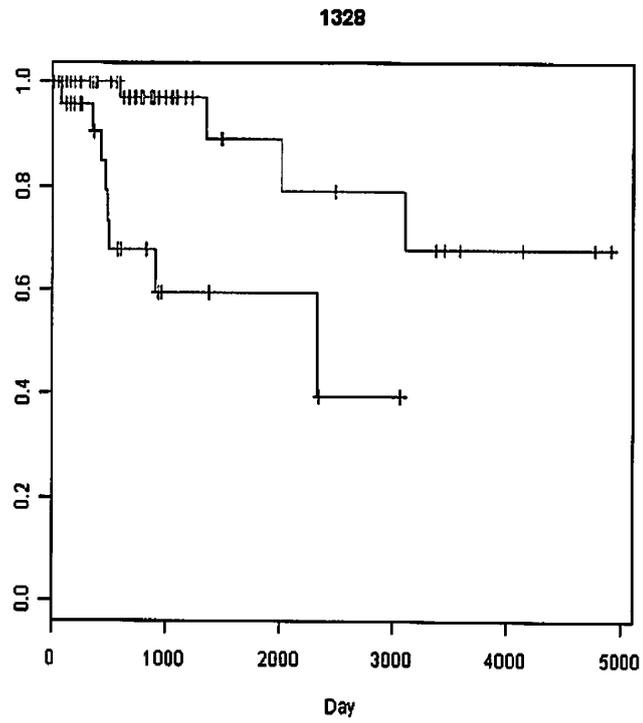


FIG. 1

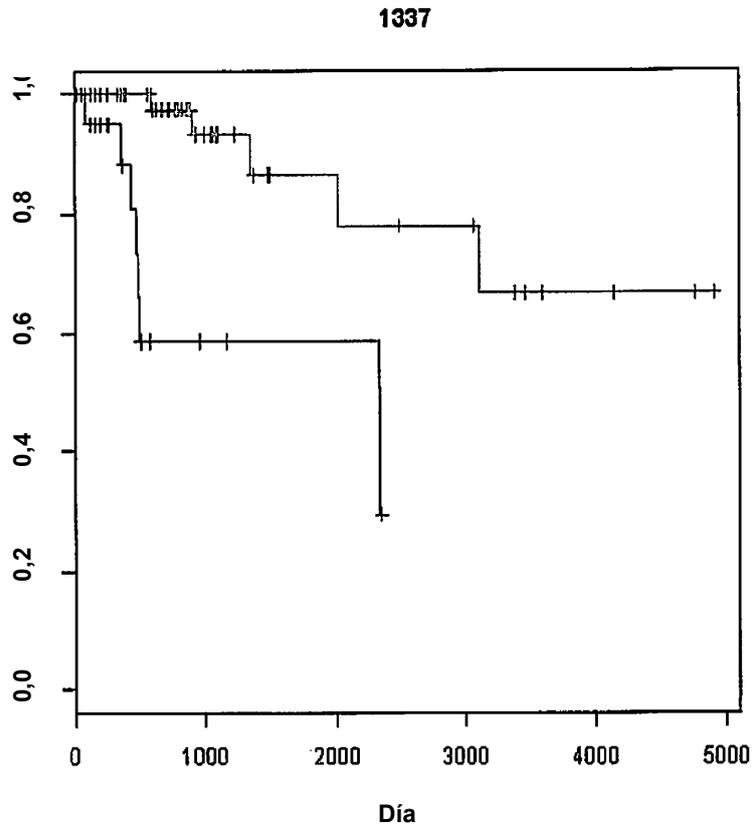


FIG. 2

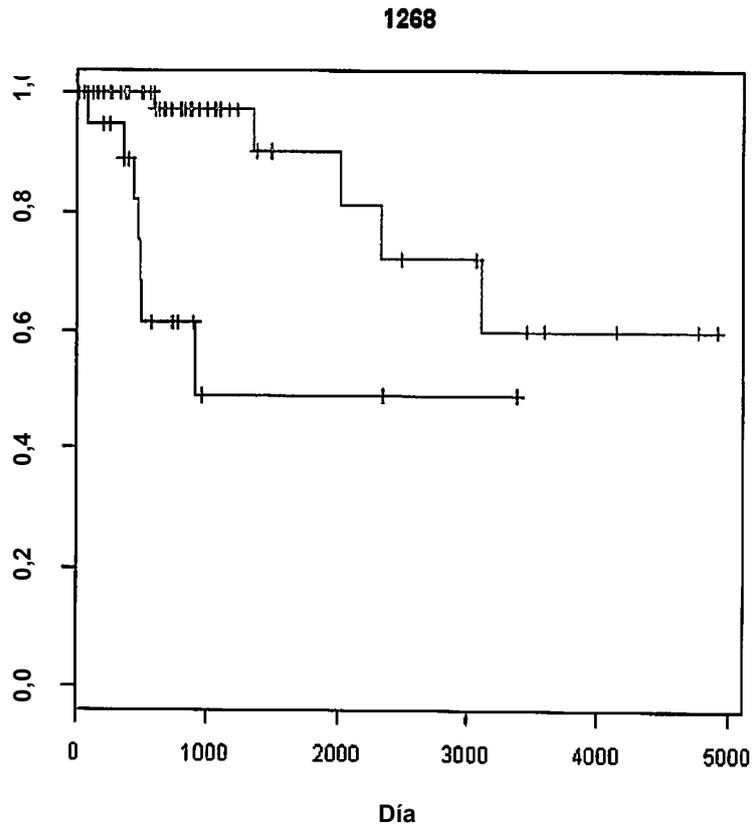


FIG. 3

566

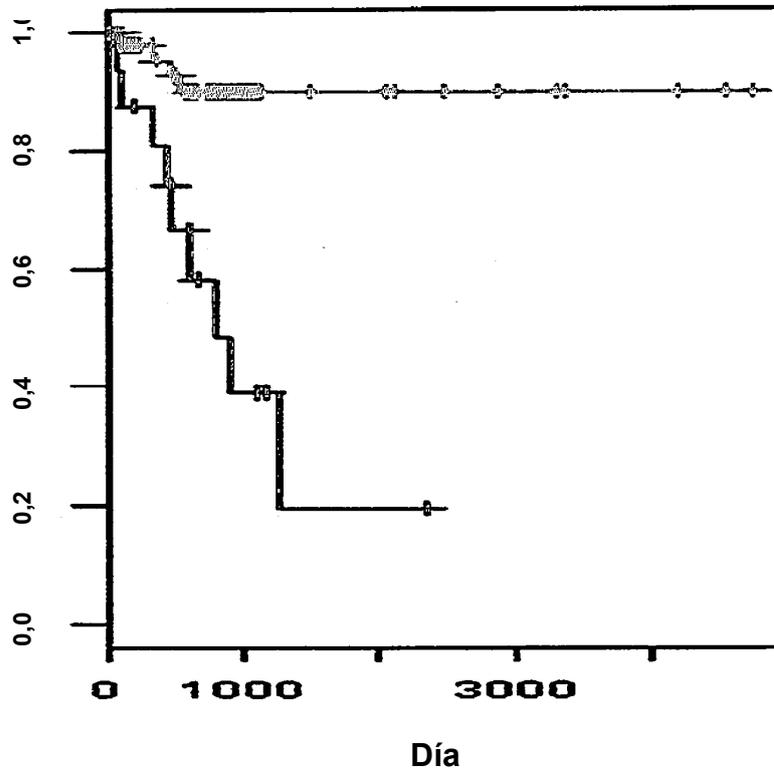


FIG. 4

669

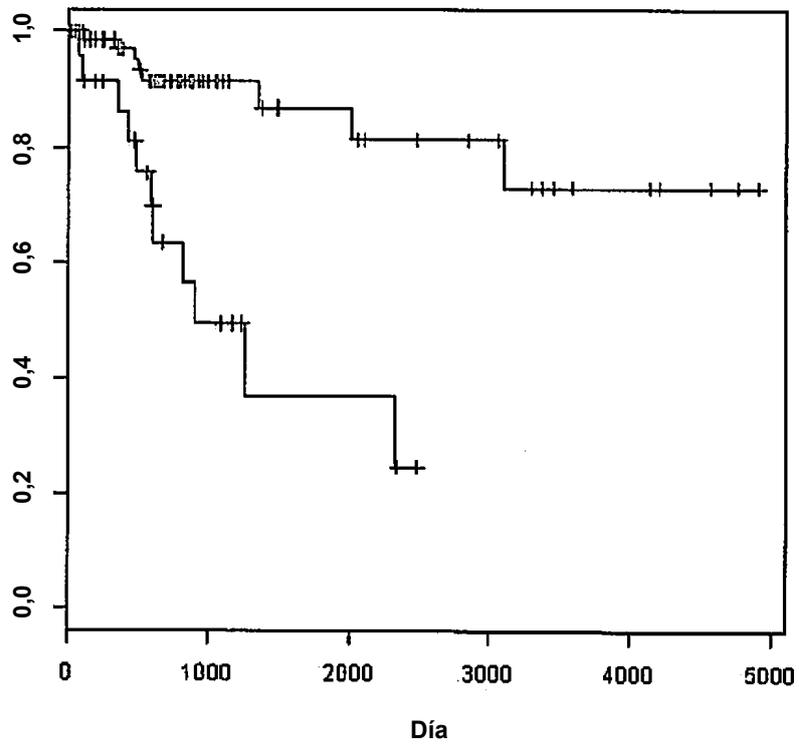


FIG. 5

968

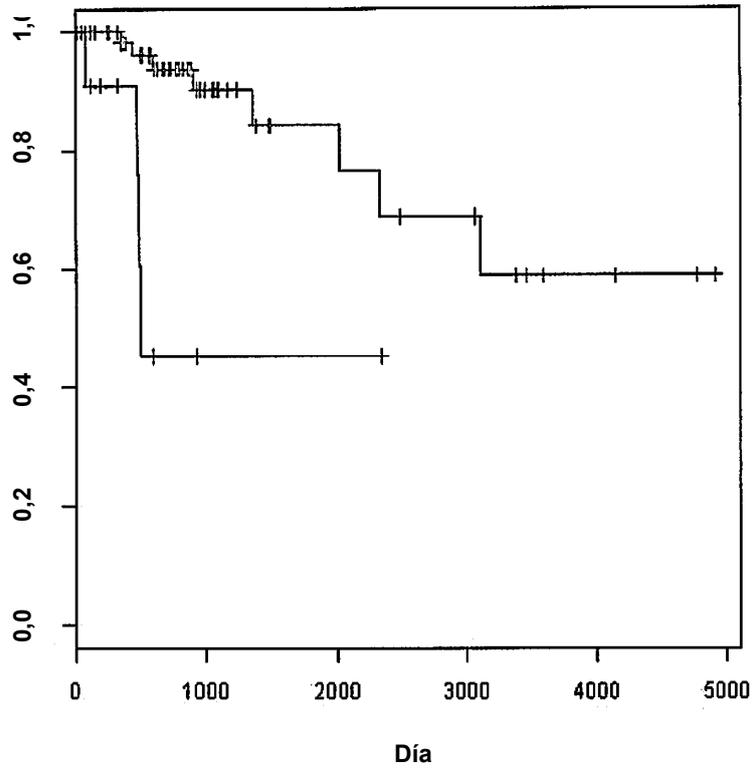


FIG. 6

X1560

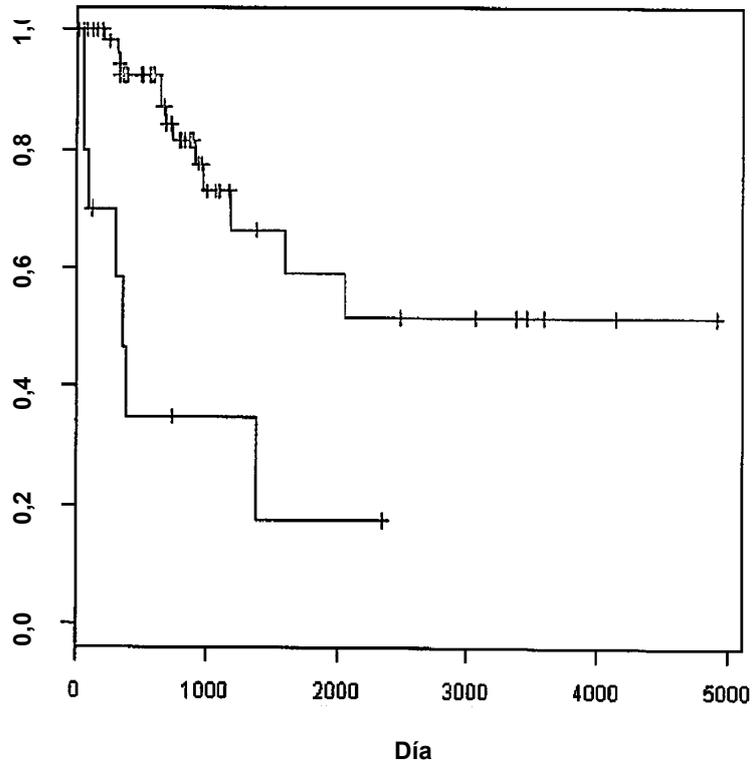


FIG. 7

916

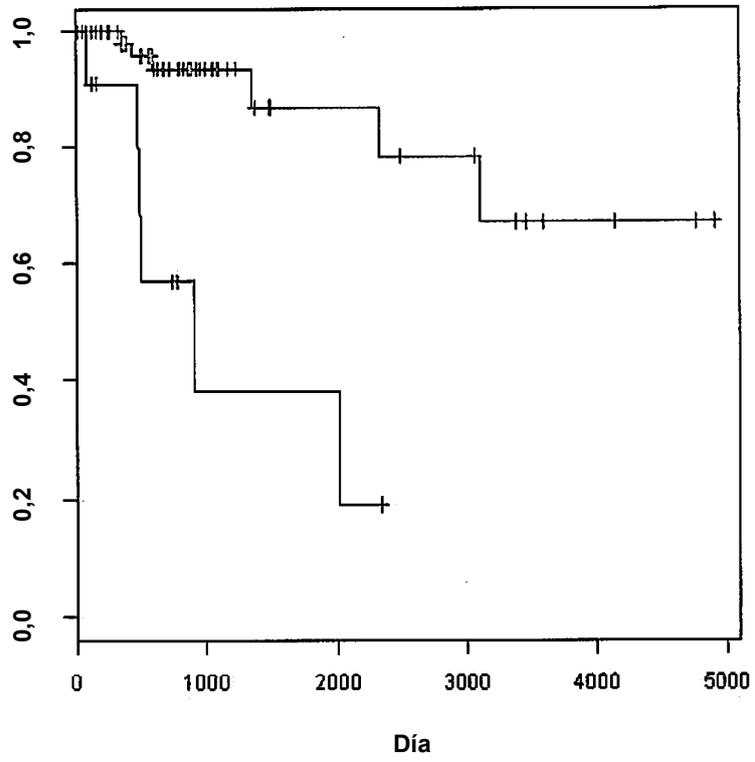


FIG. 8

1346

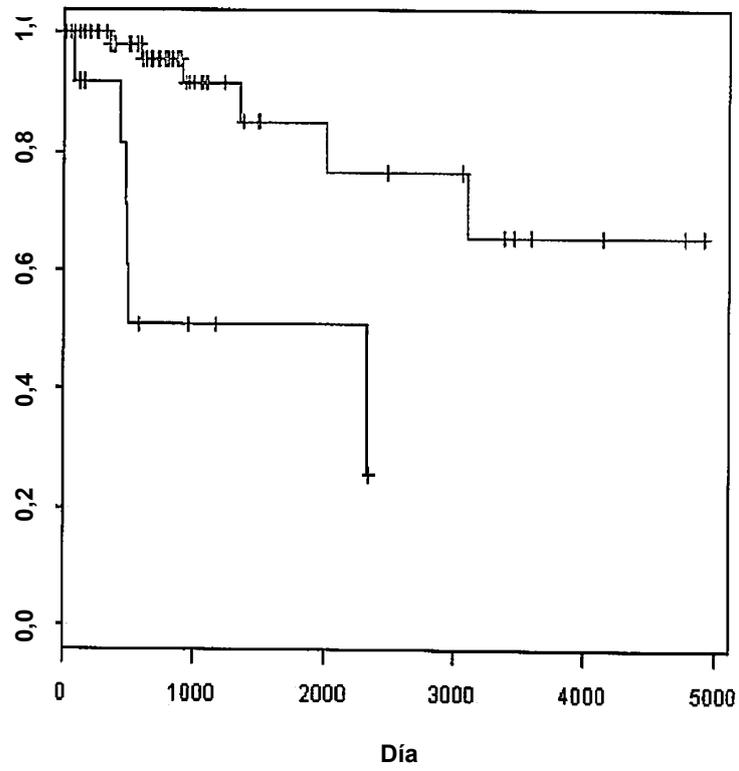


FIG. 9

514

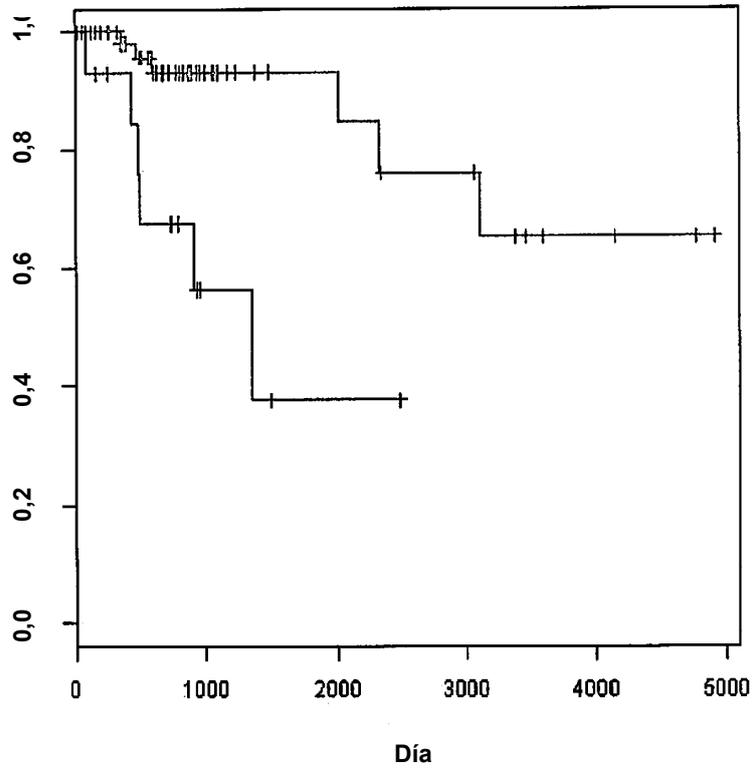


FIG. 10

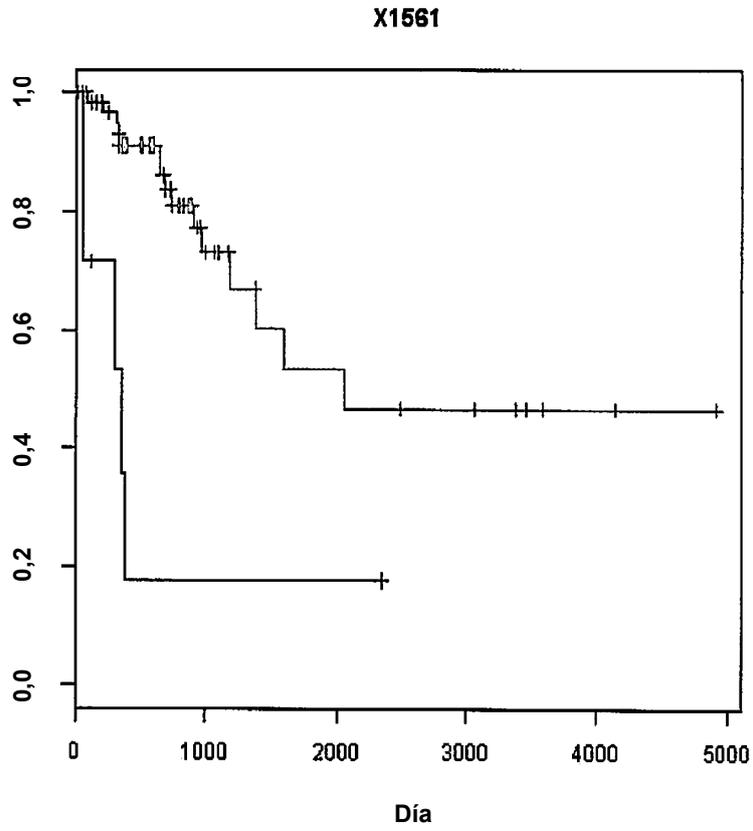


FIG. 11

917

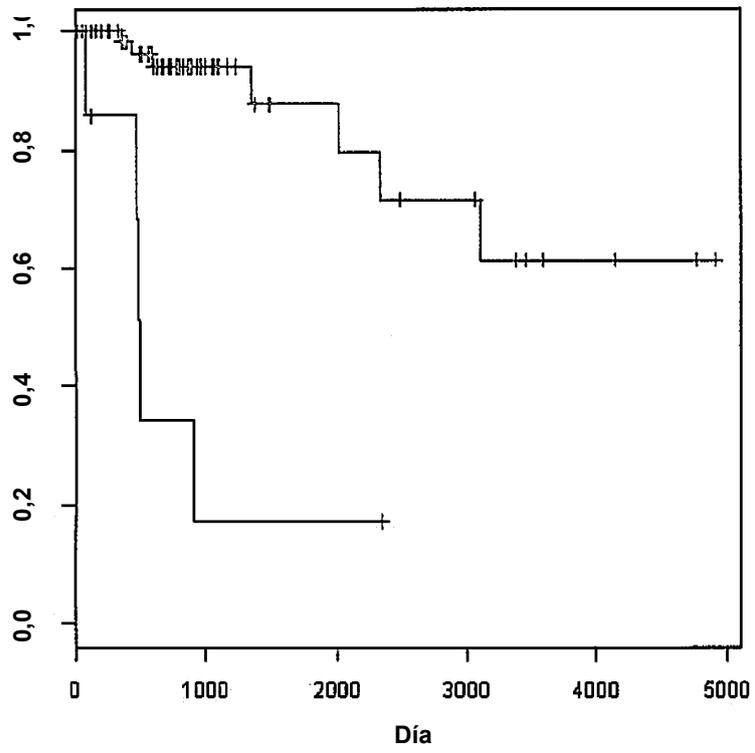


FIG. 12

915

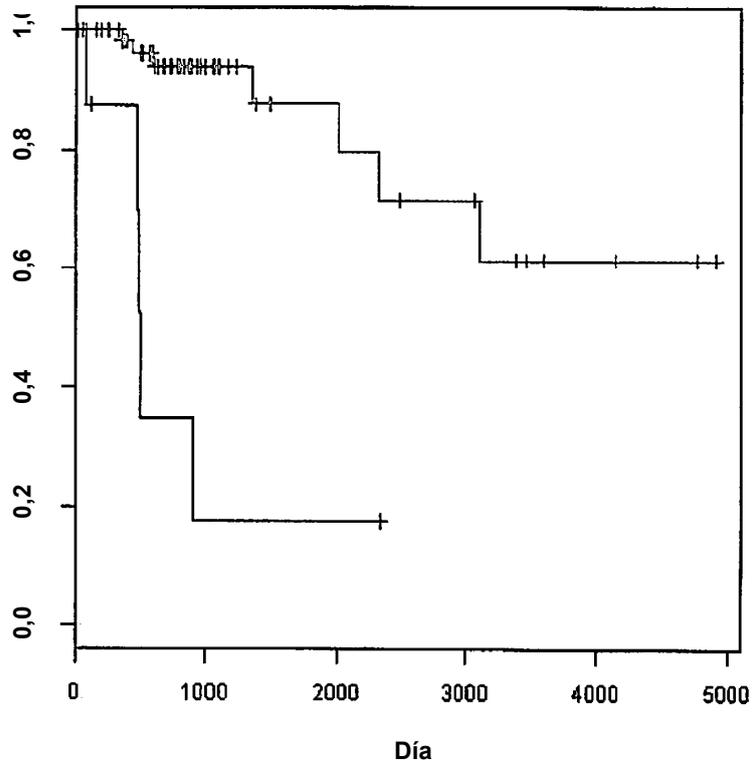


FIG. 13

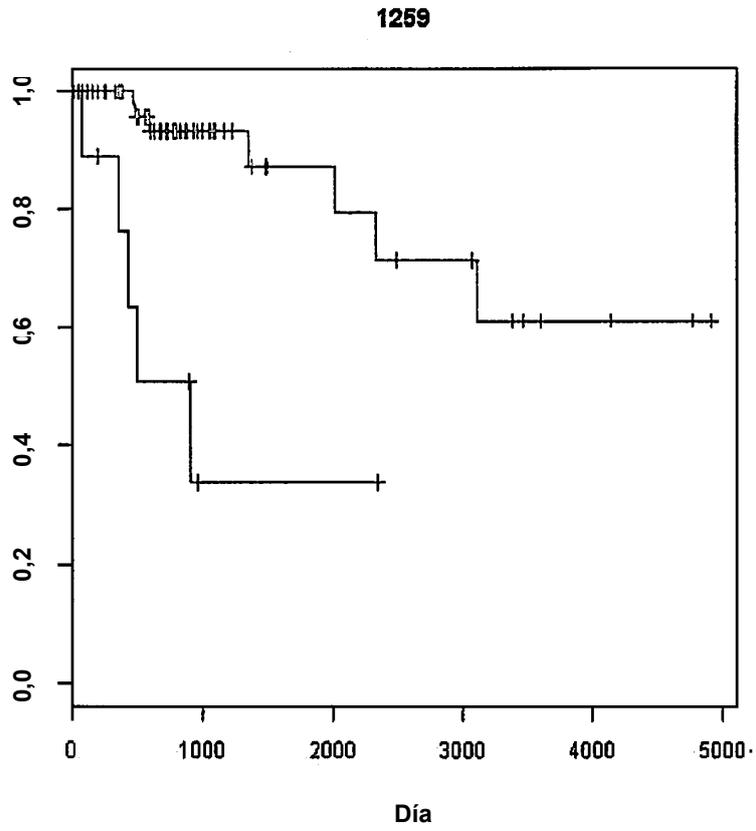


FIG. 14

X2082

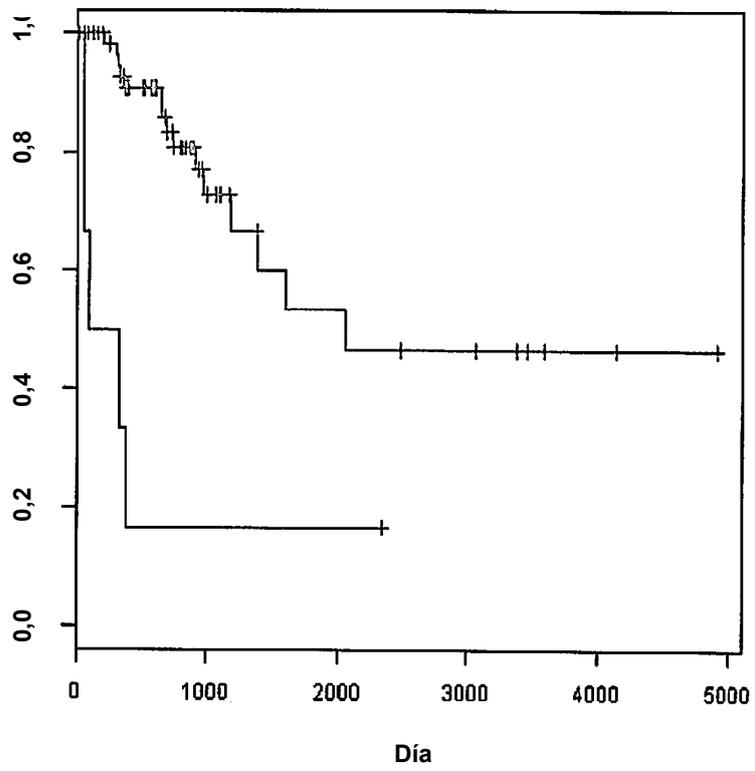


FIG. 15

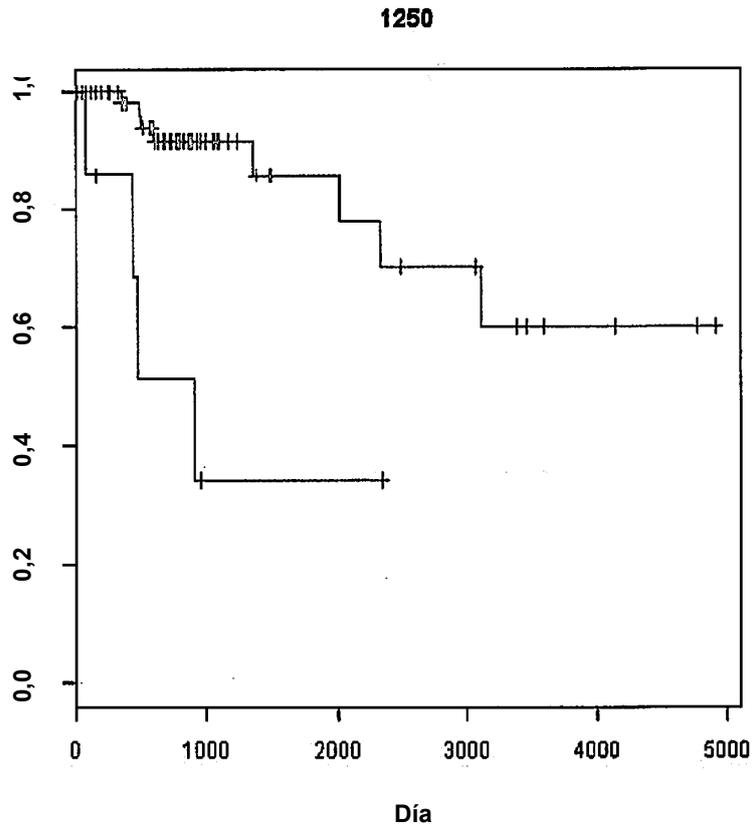


FIG. 16

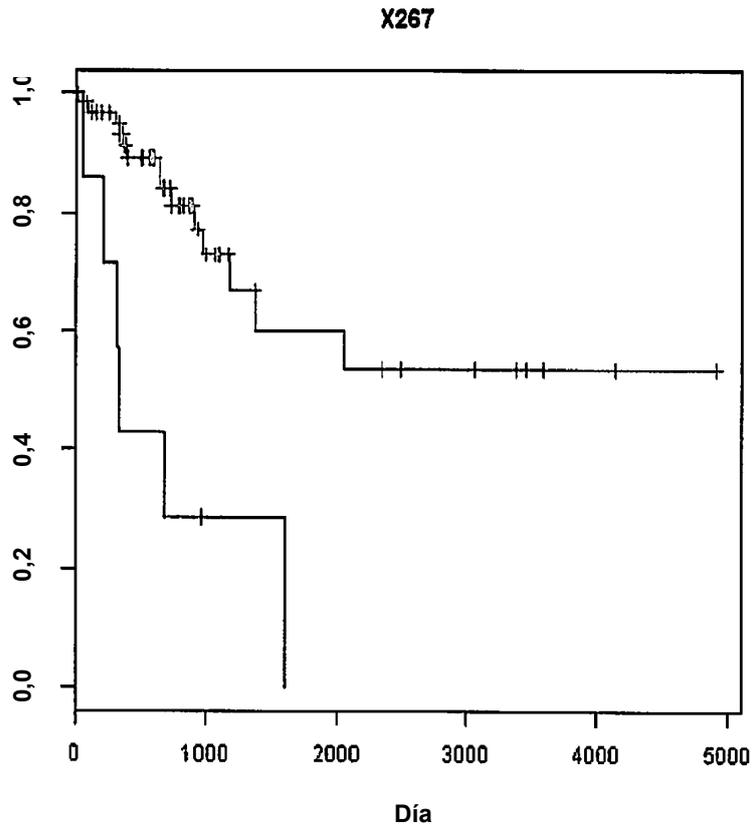


FIG. 17

183

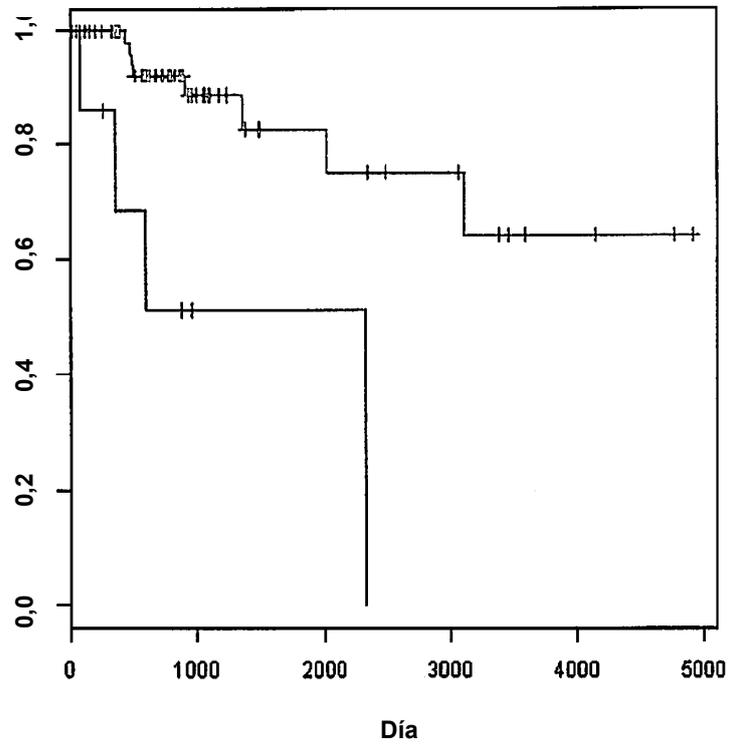


FIG. 18

557

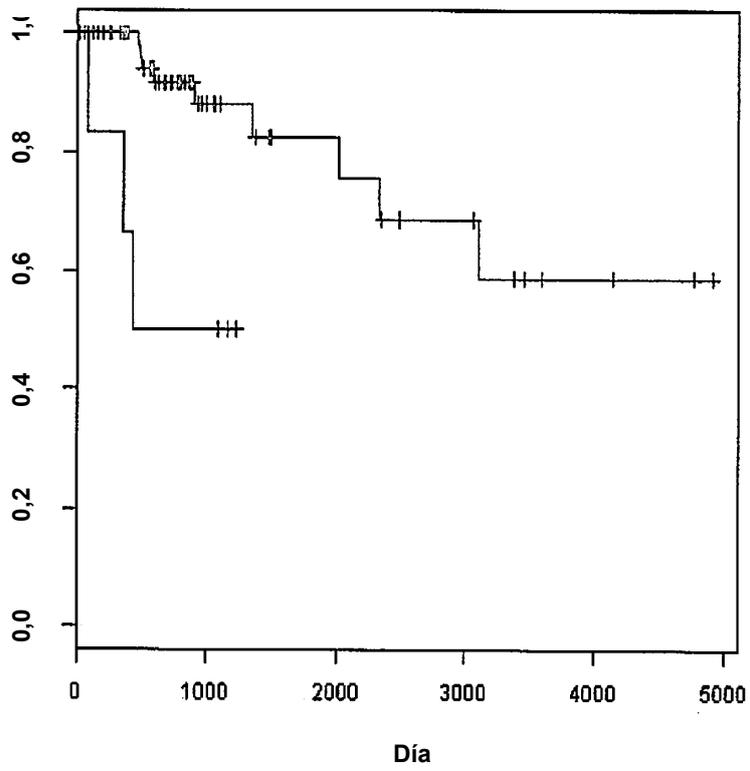


FIG. 19

660

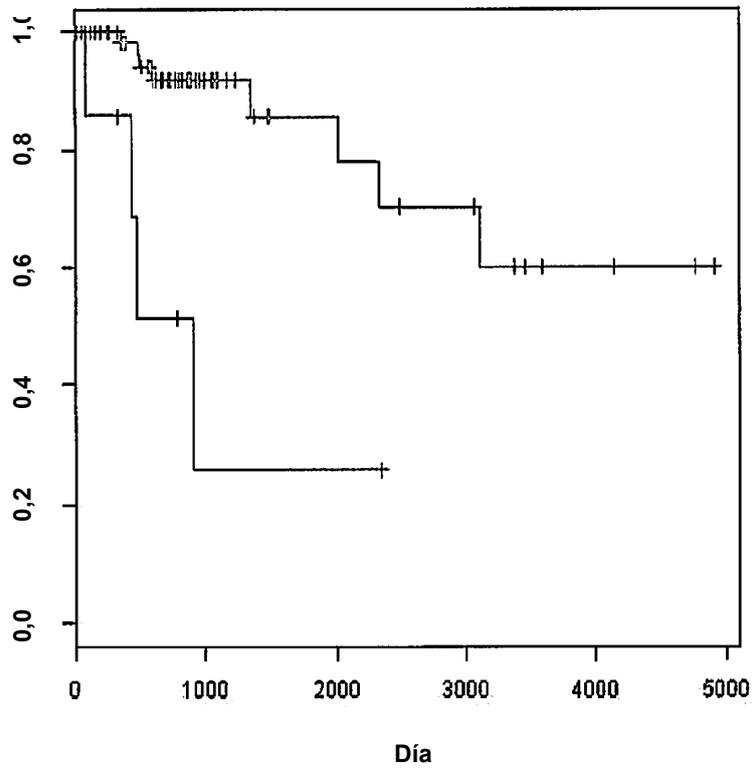


FIG. 20

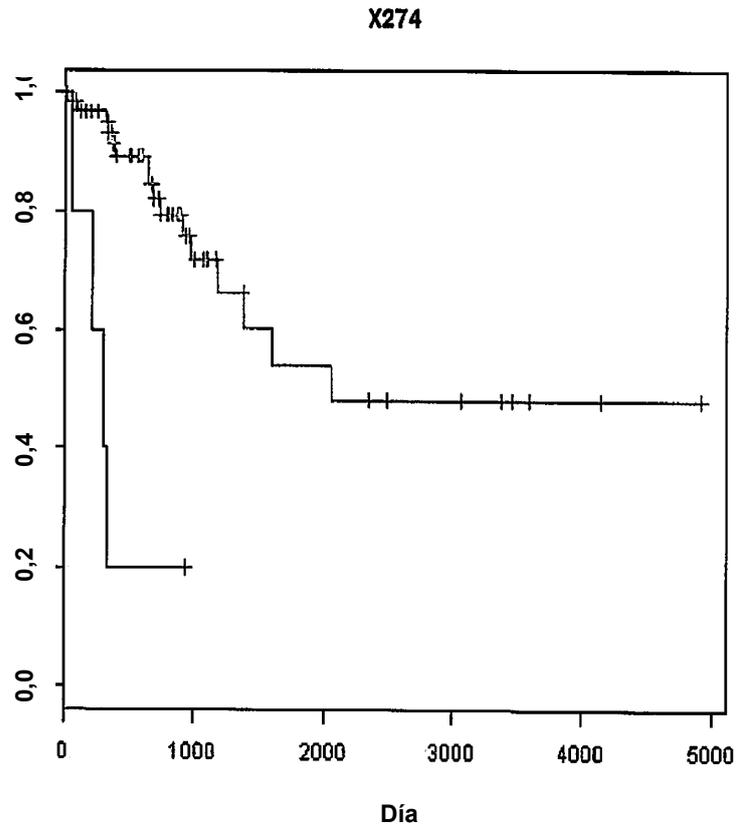


FIG. 21

188

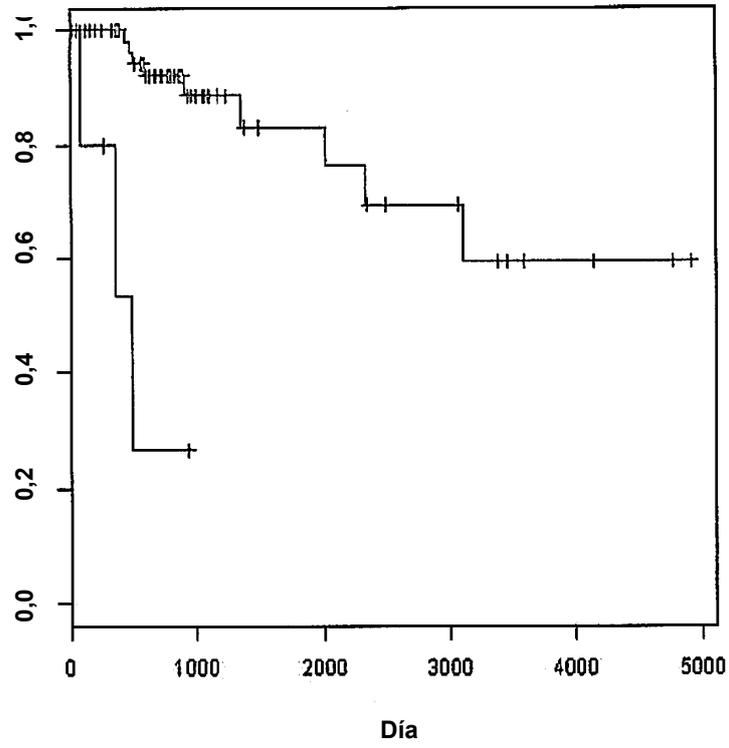


FIG. 22

196

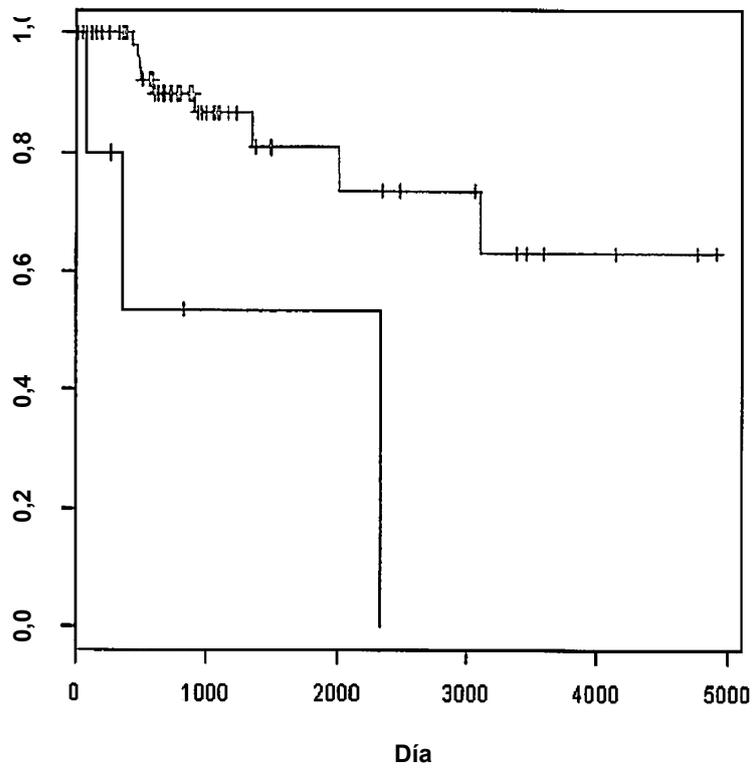


FIG. 23

512

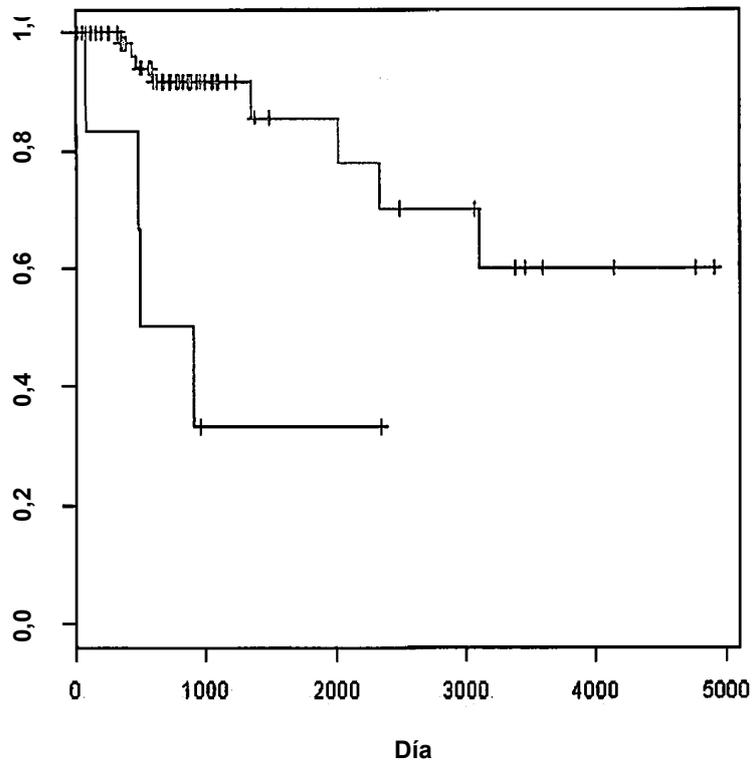


FIG. 24

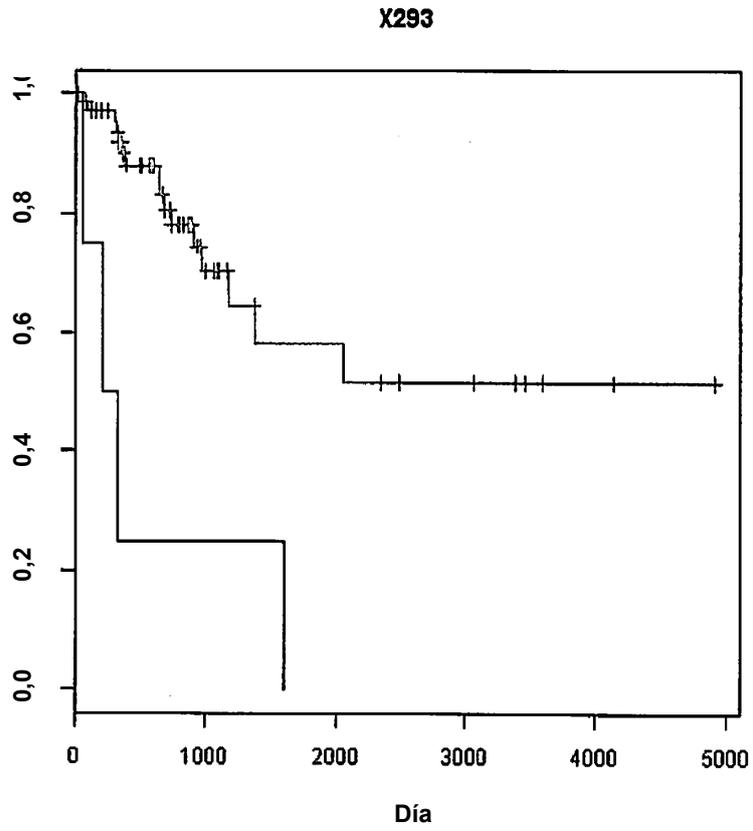


FIG. 25

185

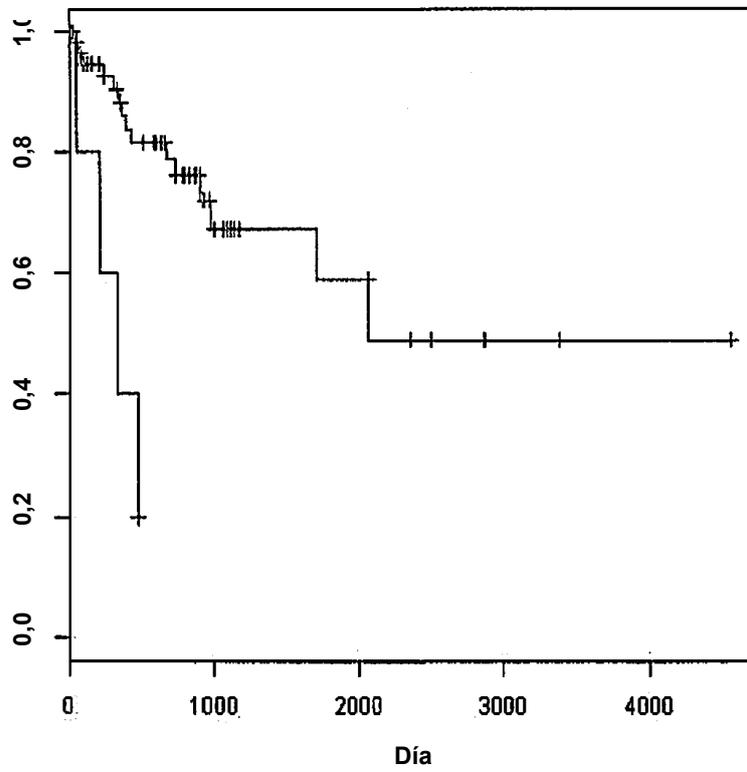


FIG. 26

199

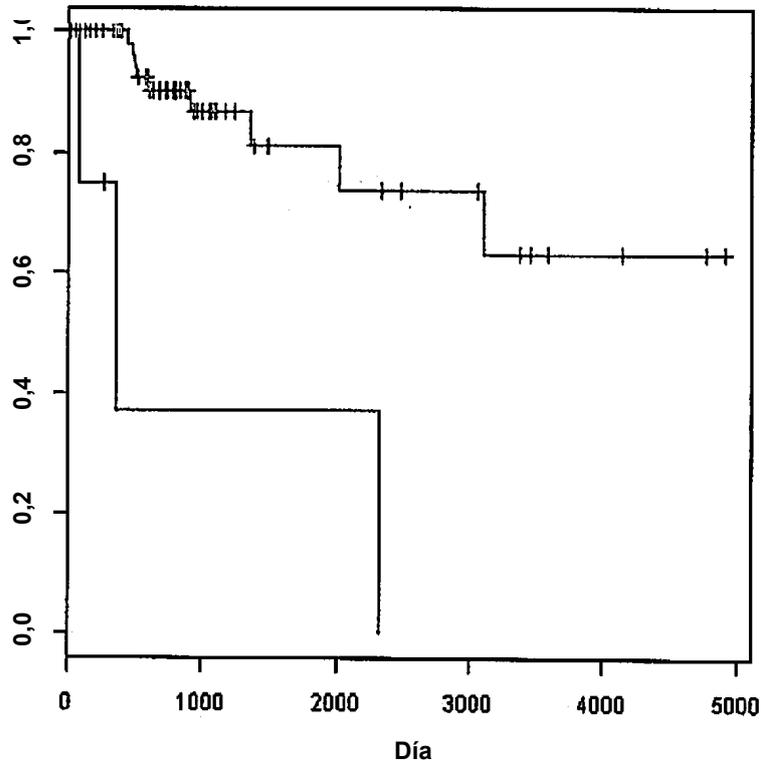


FIG. 27

86

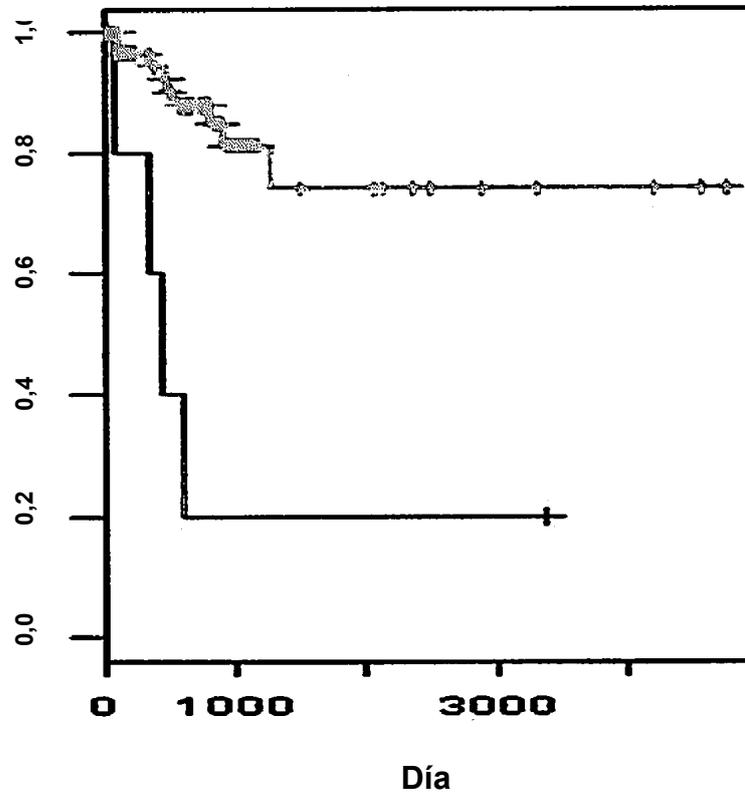


FIG. 28

585

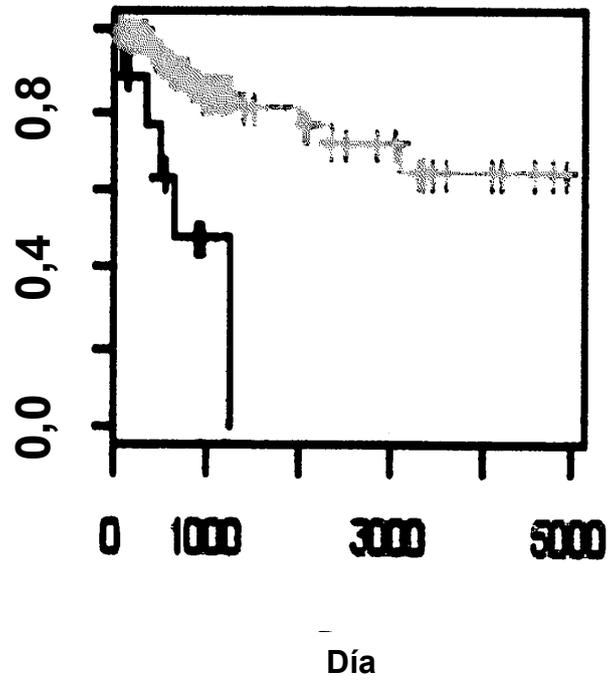


FIG. 29

578

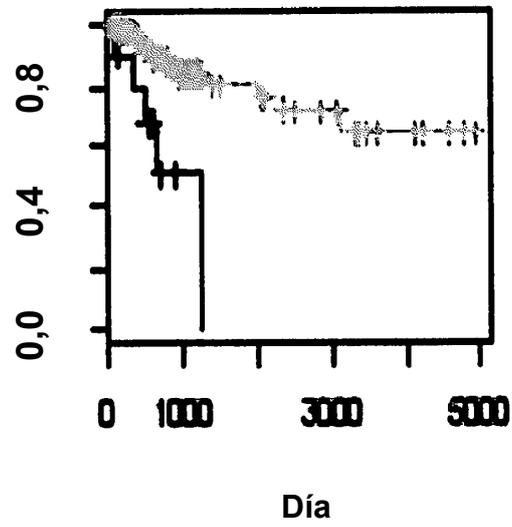


FIG. 30

404

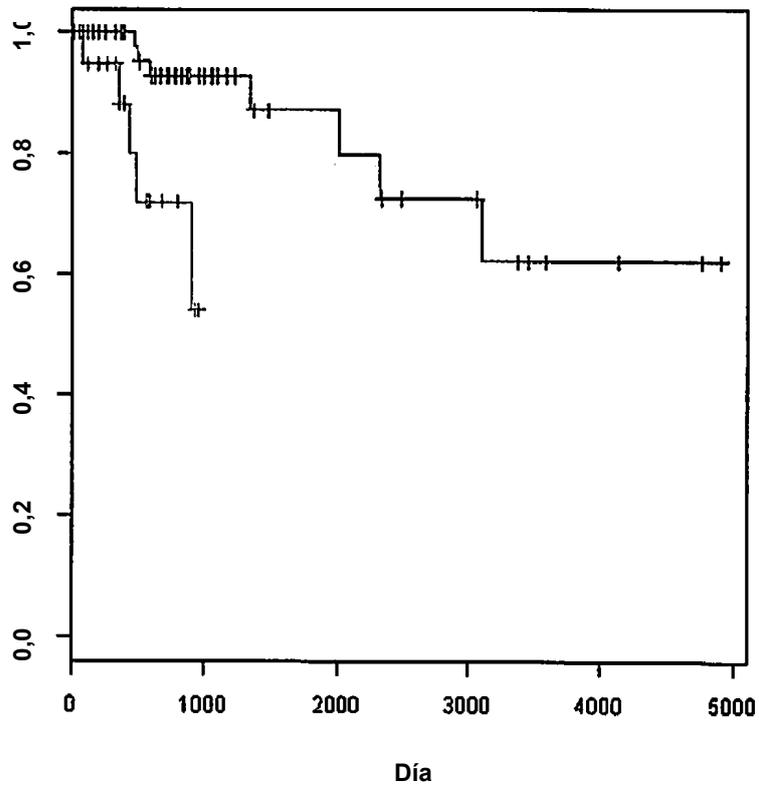


FIG. 31

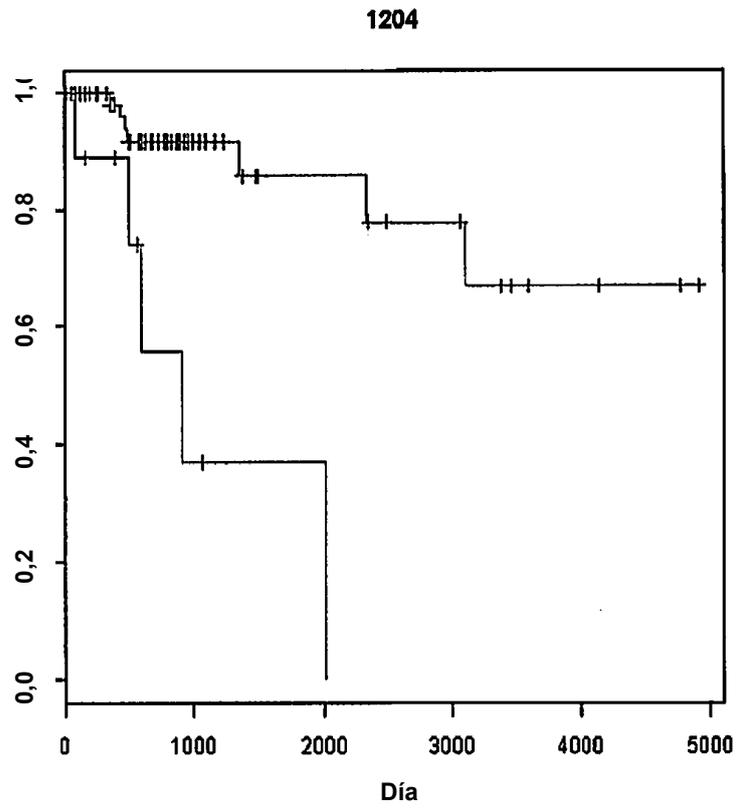


FIG. 32

463

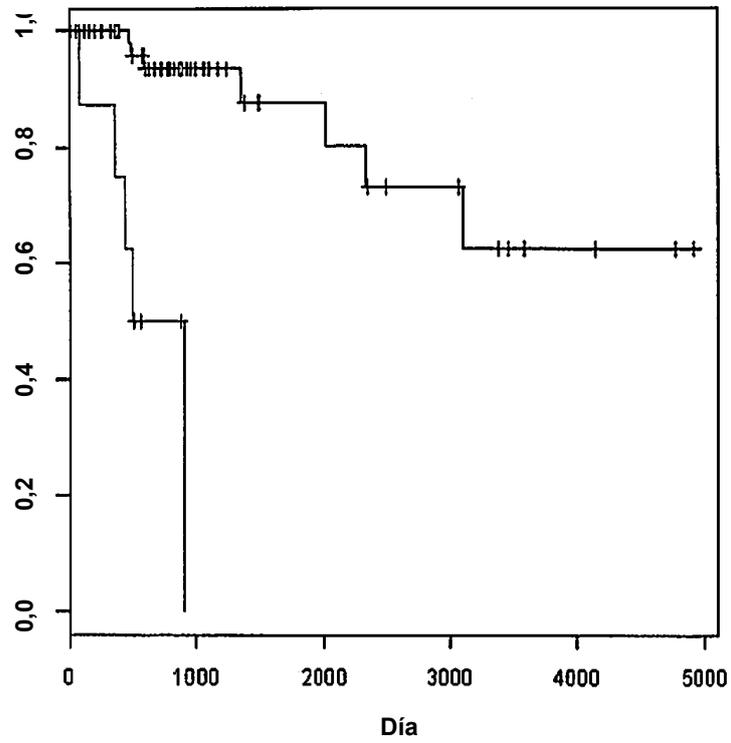


FIG. 33

477

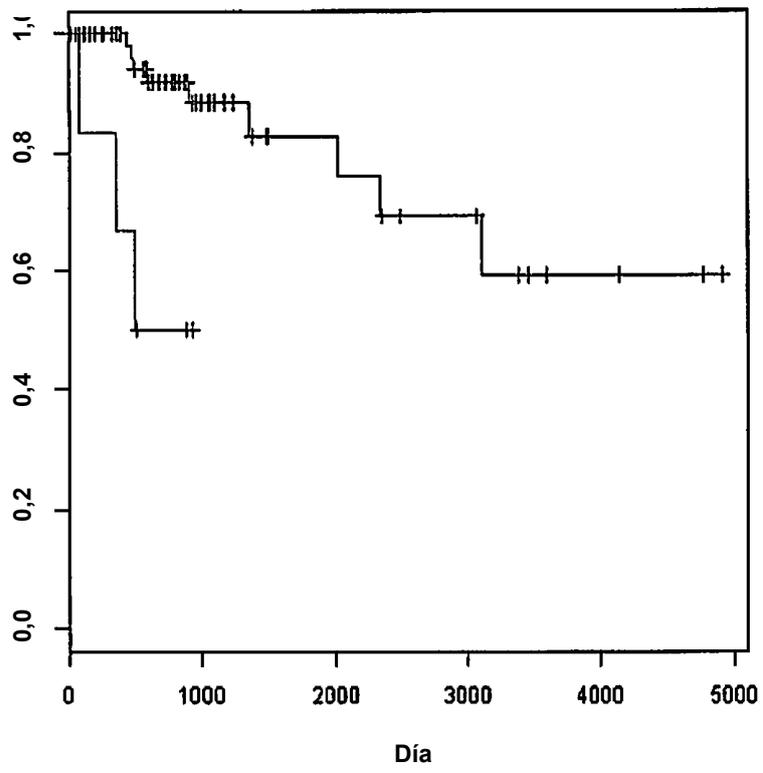


FIG. 34

592

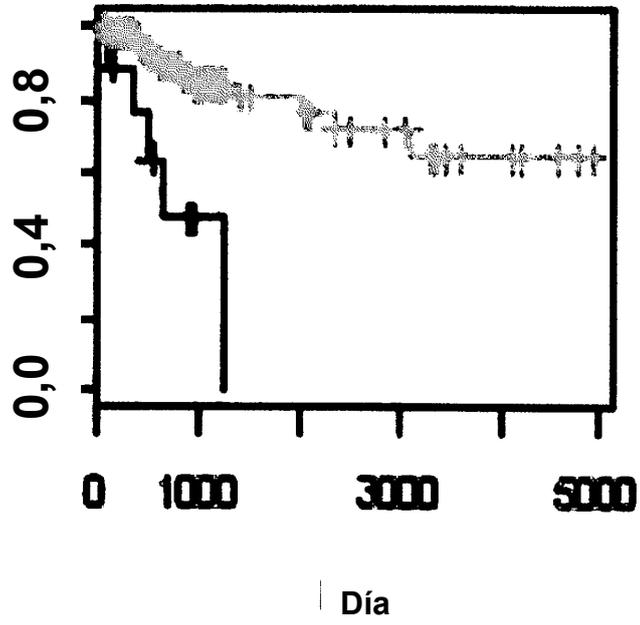


FIG. 35

836

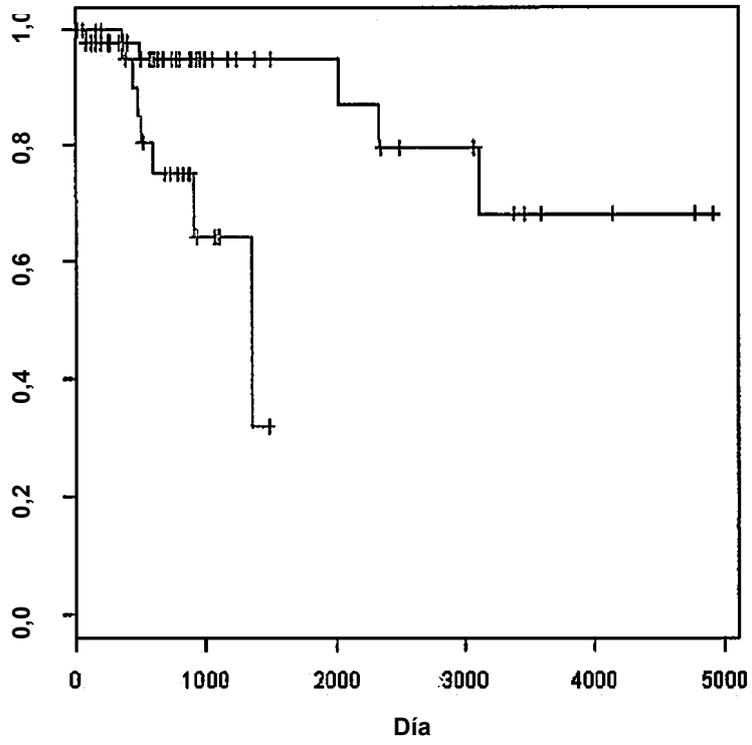


FIG. 36

592

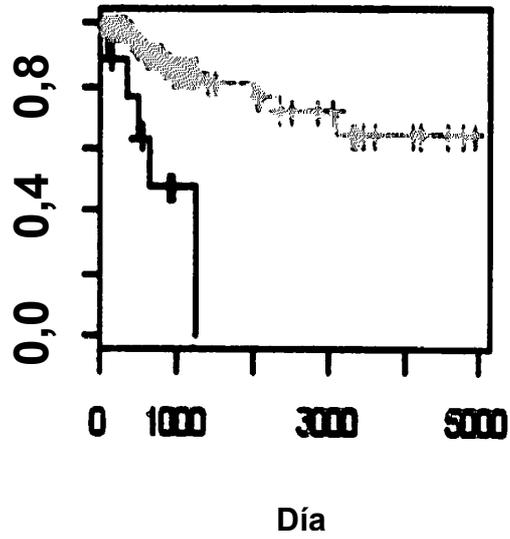


FIG. 37

1356

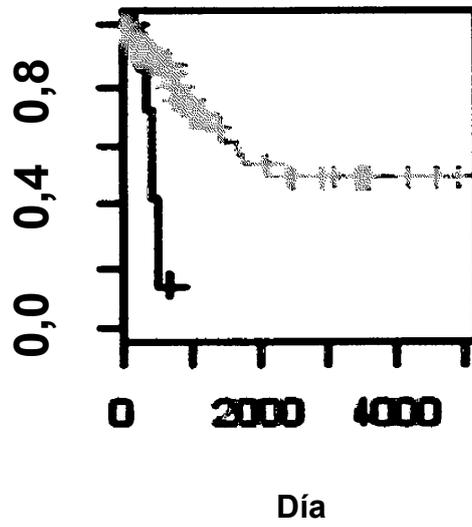


FIG. 38

1360

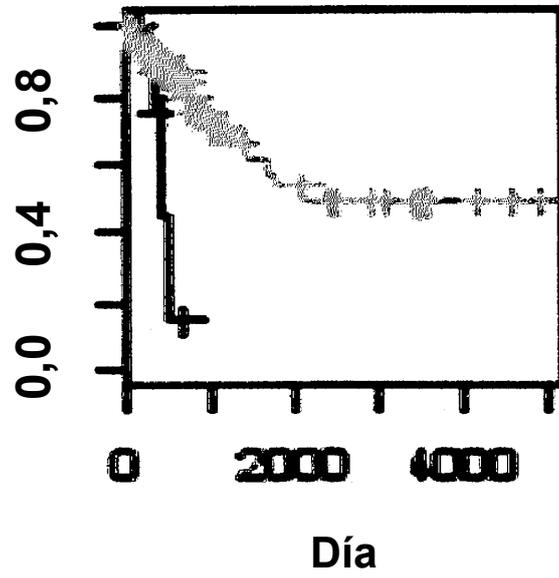


FIG. 39

977

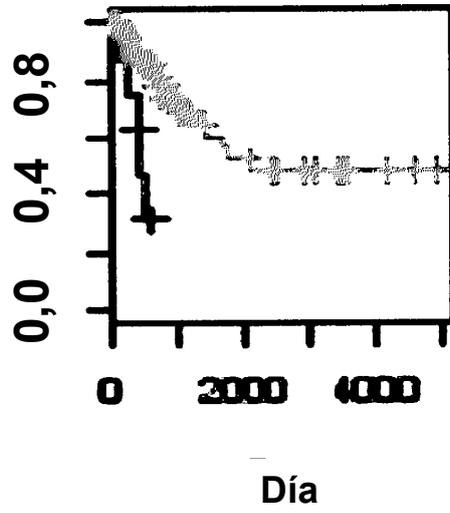


FIG. 40

361

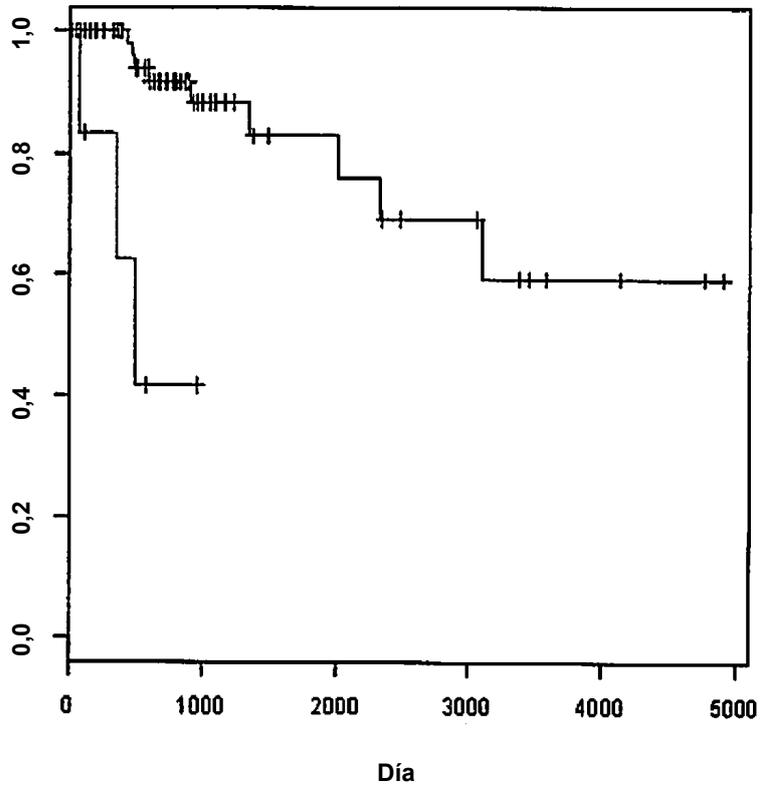


FIG. 41

471

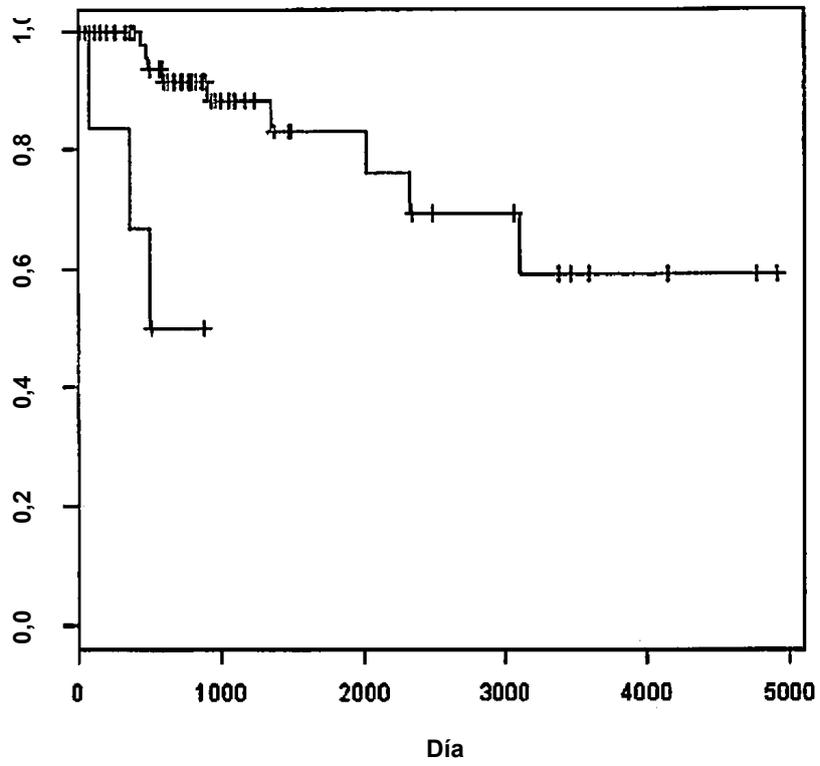


FIG. 42

584

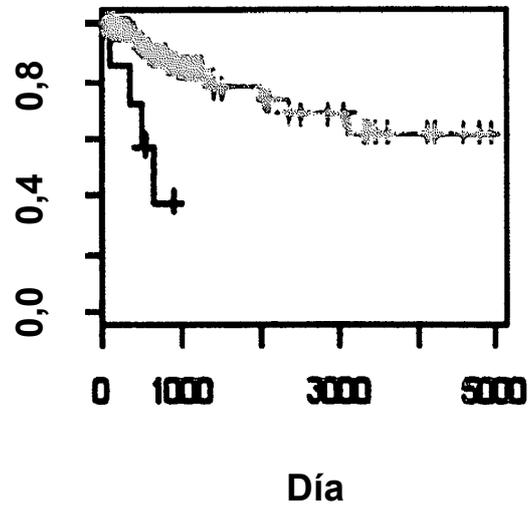


FIG. 43

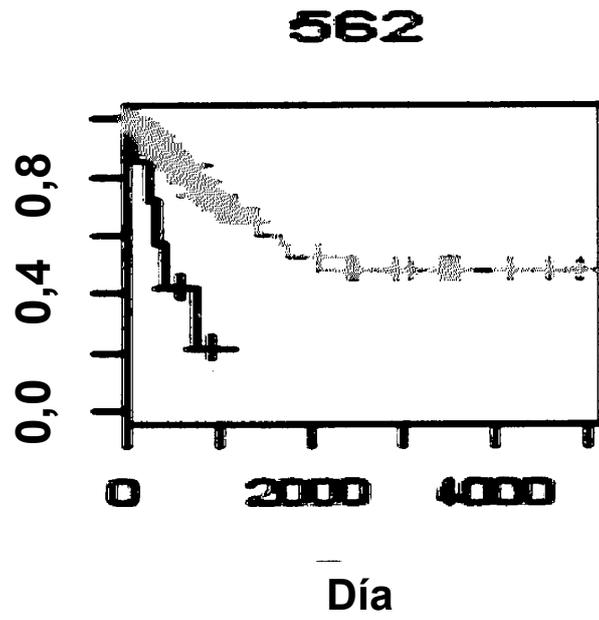


FIG. 44

268

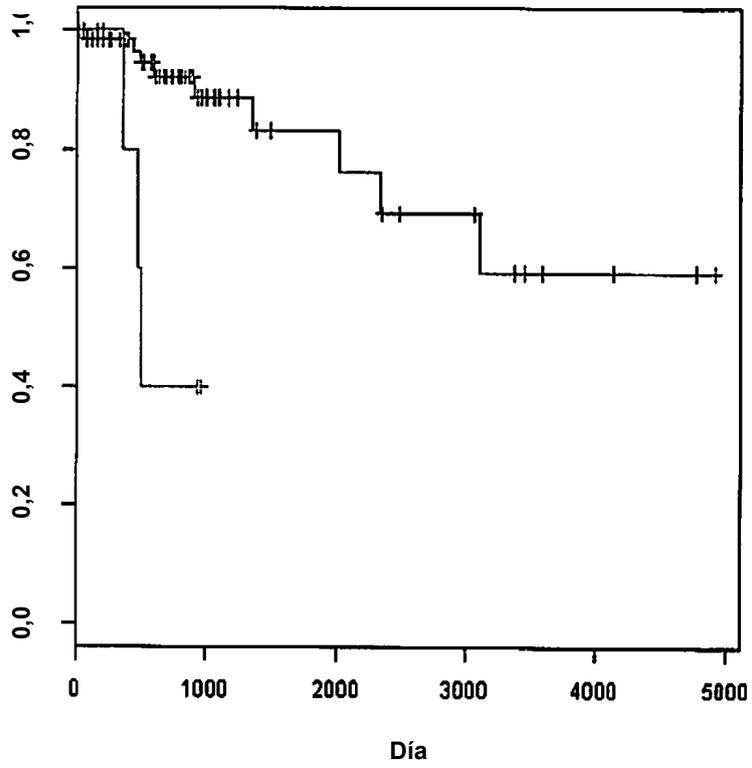


FIG. 45

365

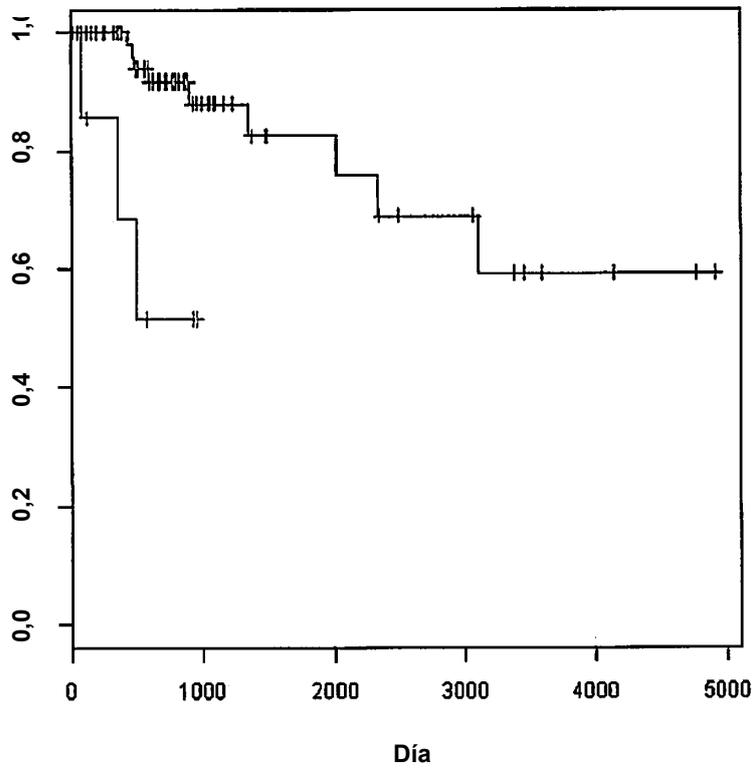


FIG. 46

1348

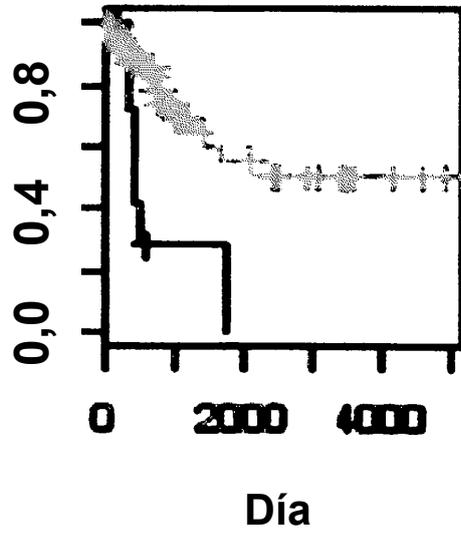


FIG. 47

362

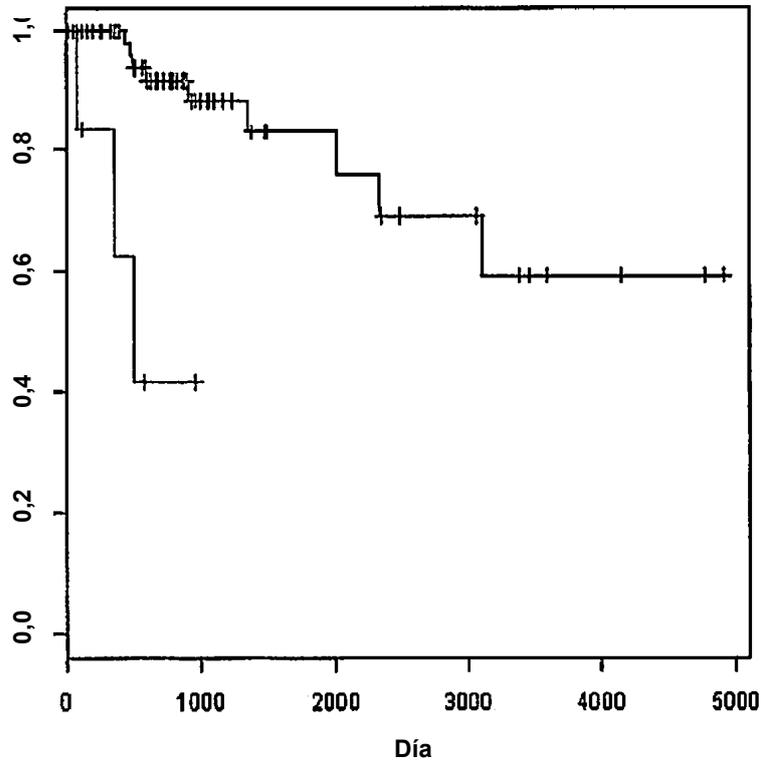


FIG. 48

205

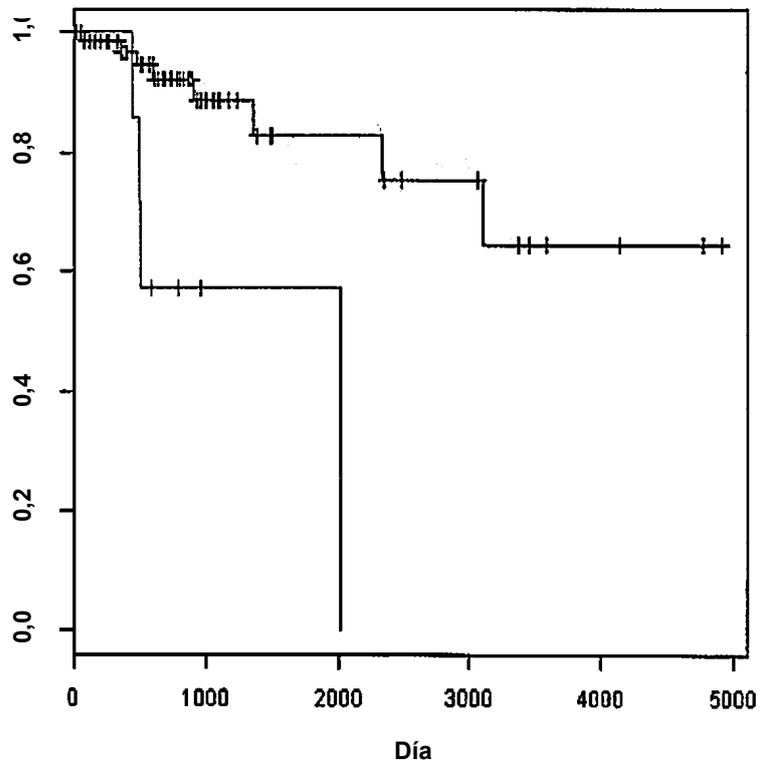


FIG. 49

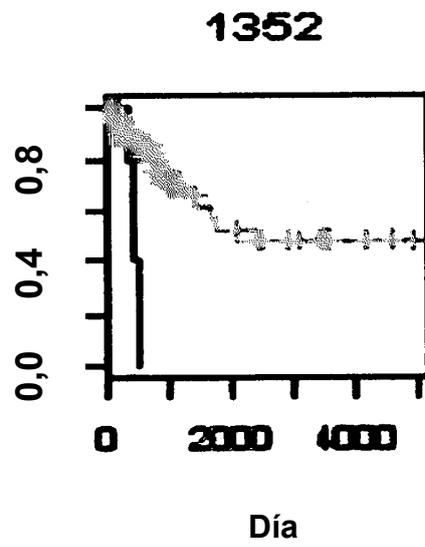


FIG. 50

1099

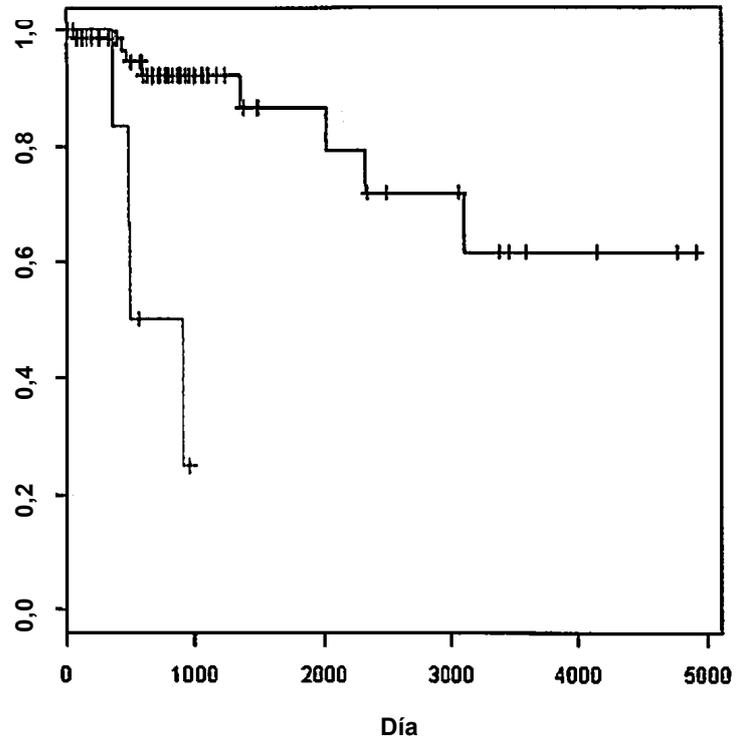


FIG. 51

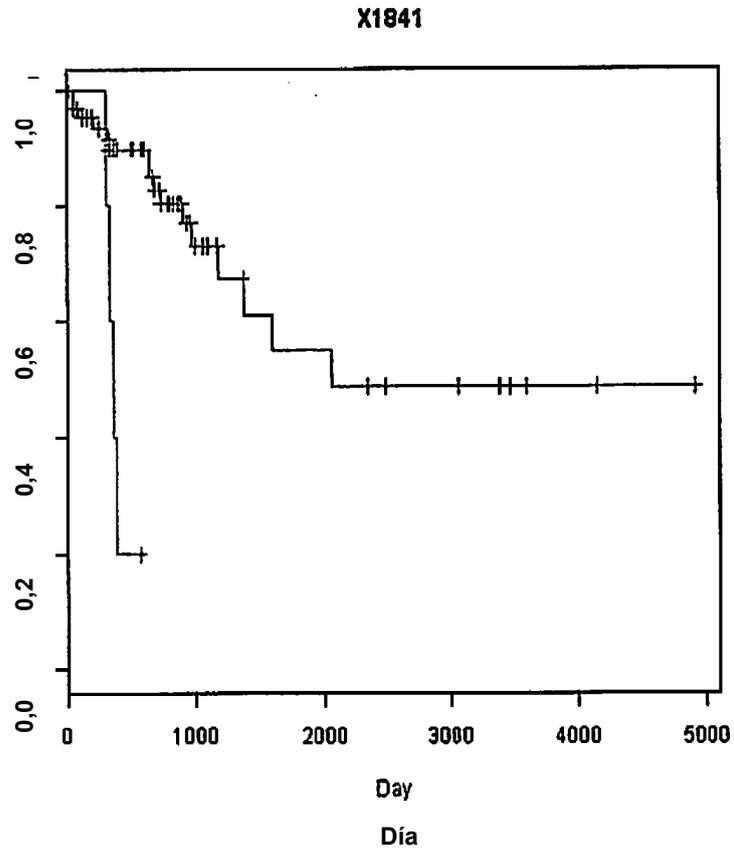


FIG. 52

251

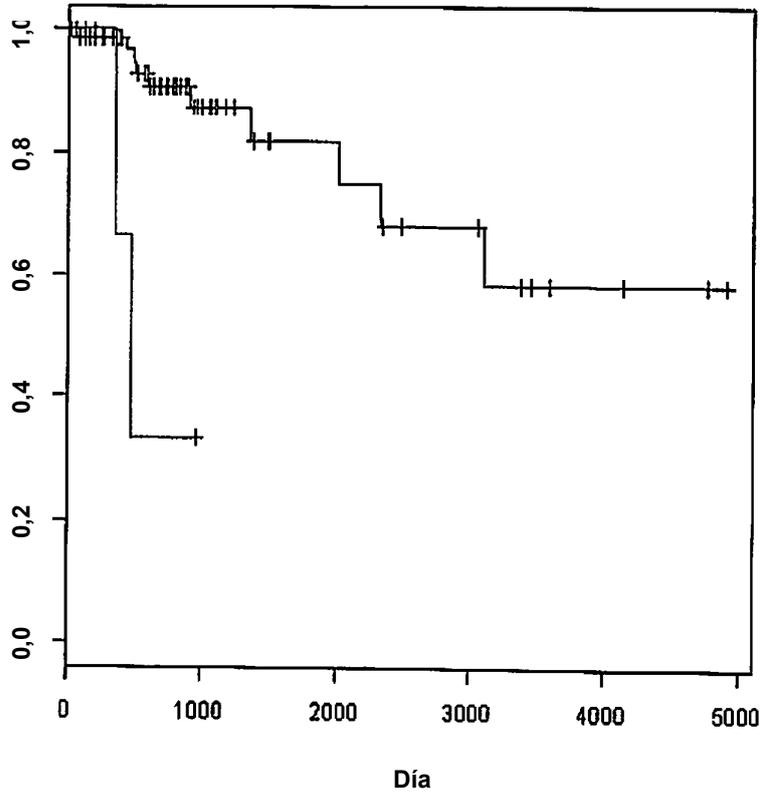


FIG. 53

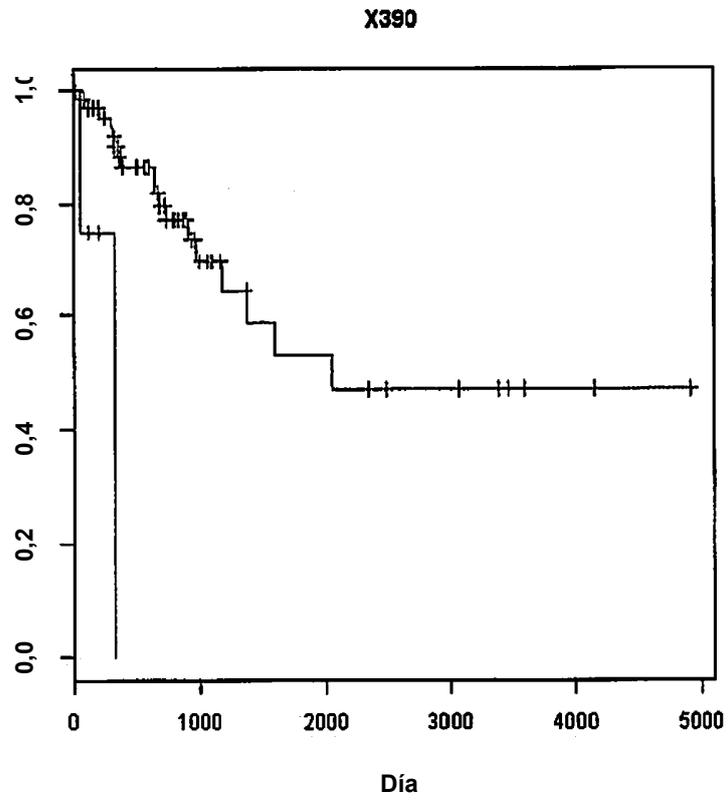


FIG. 54

1358

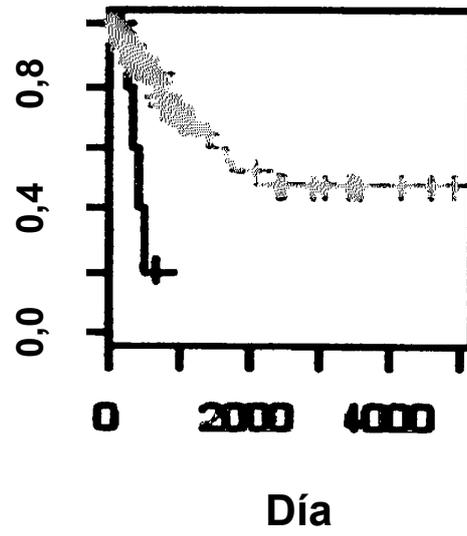


FIG. 55

1355

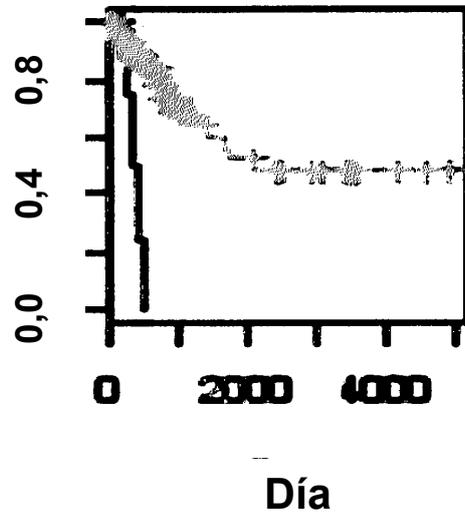


FIG. 56

458

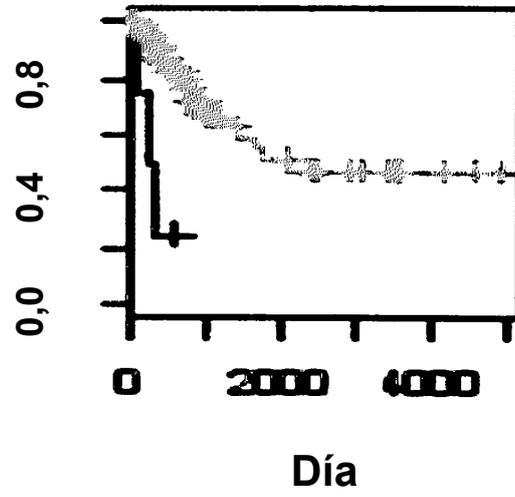


FIG. 57

875

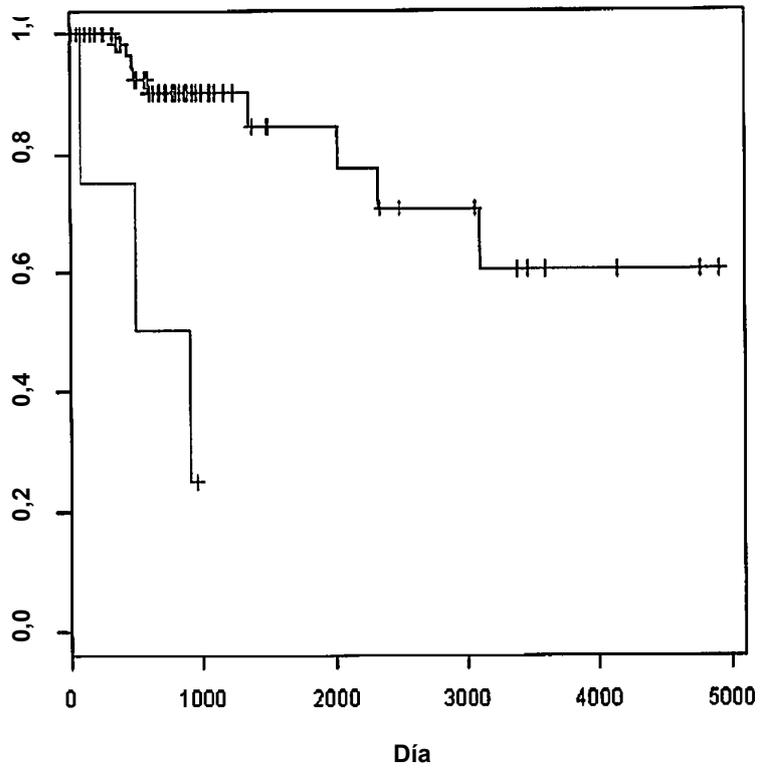


FIG. 58

469

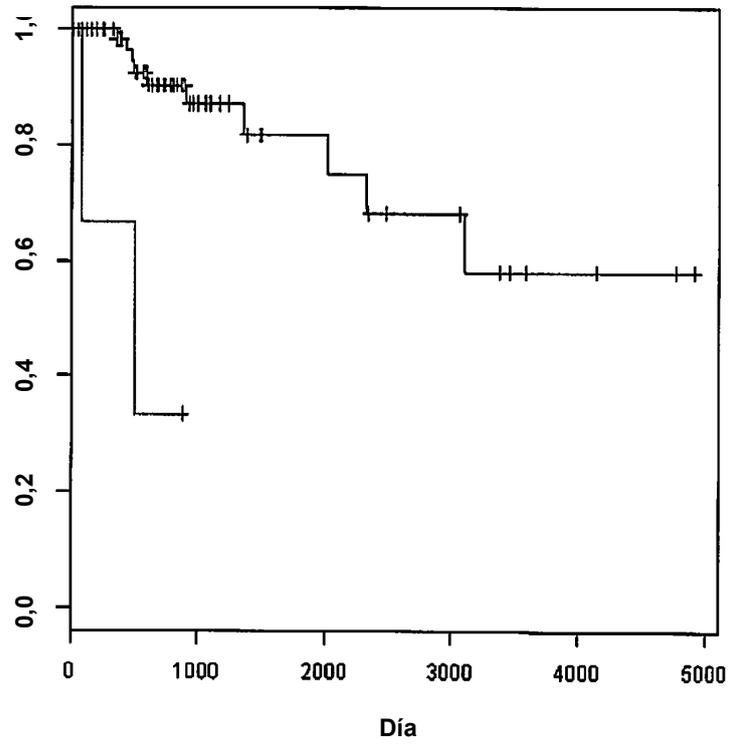


FIG. 59

586

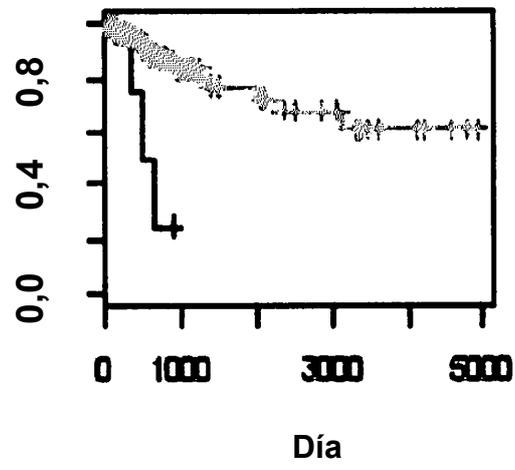


FIG. 60

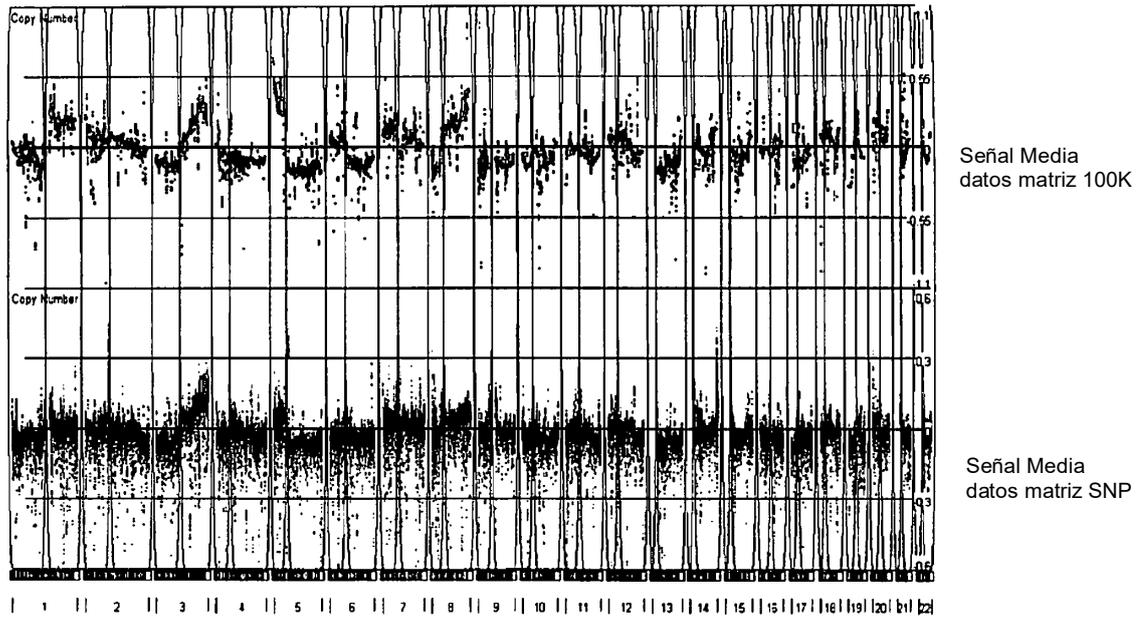


FIG. 61

ARSK

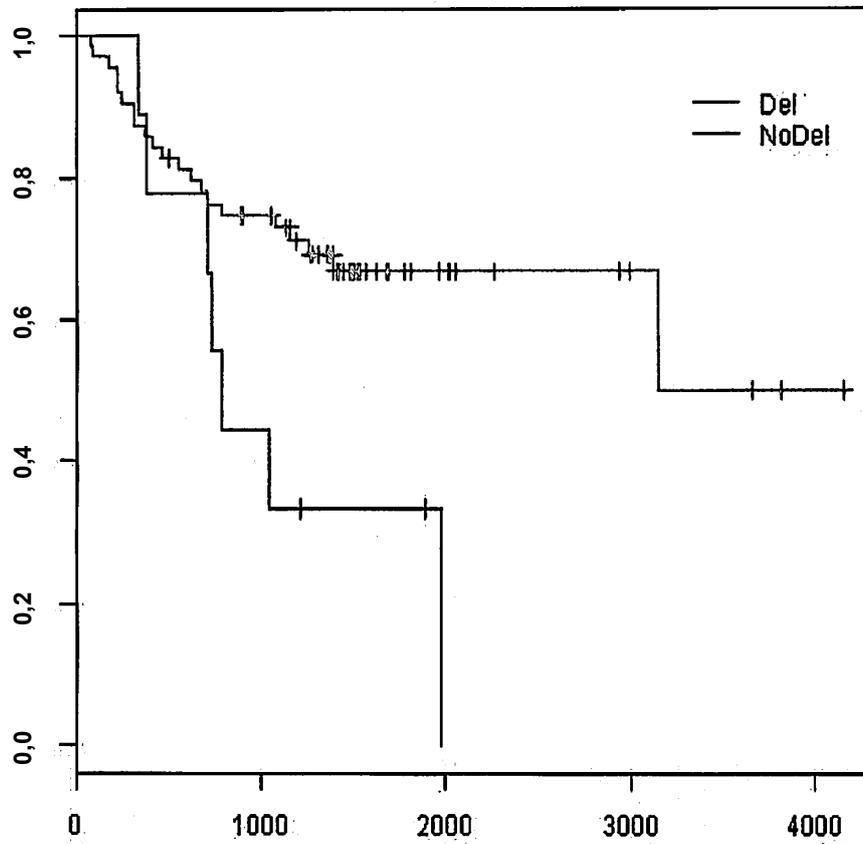


FIG. 62

ARSK

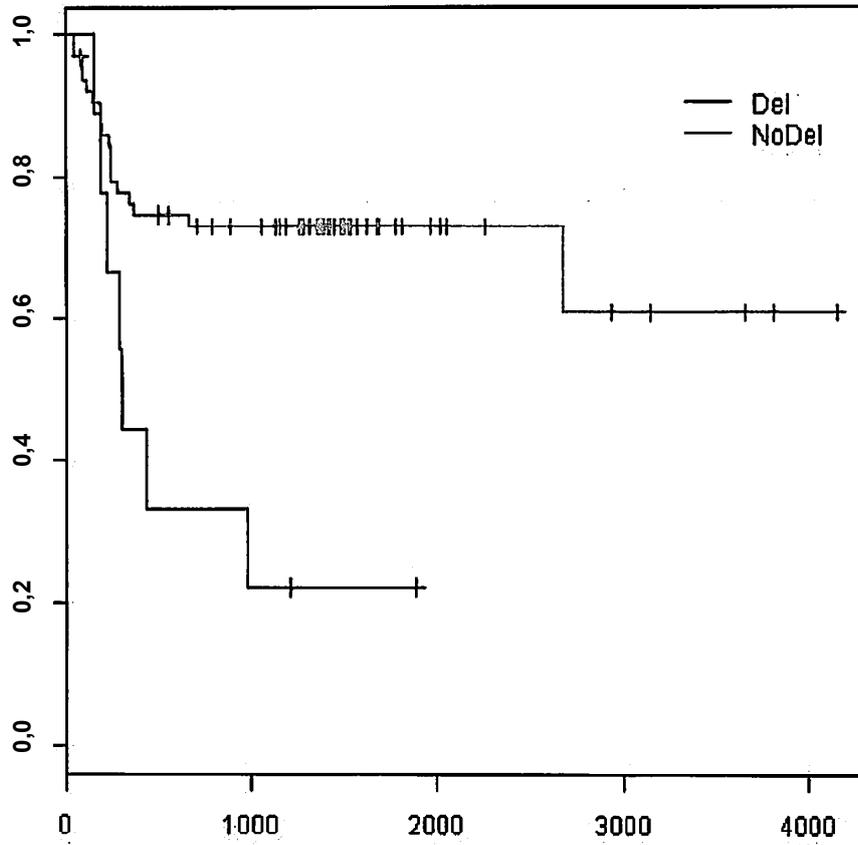


FIG. 63

C5orf27

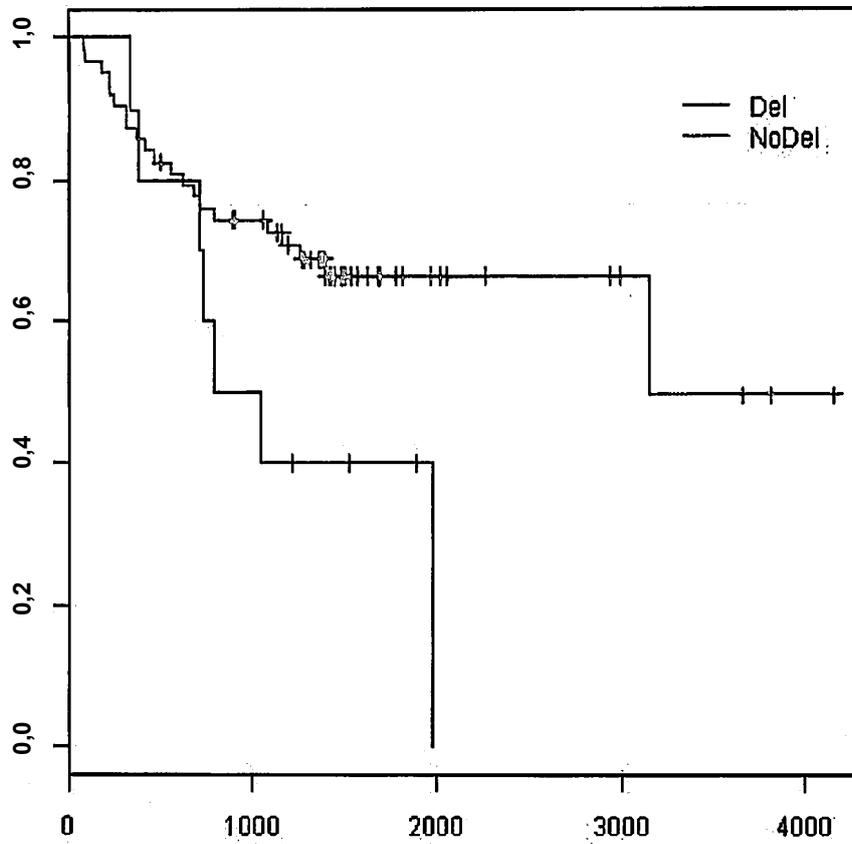


FIG. 64

C5orf27

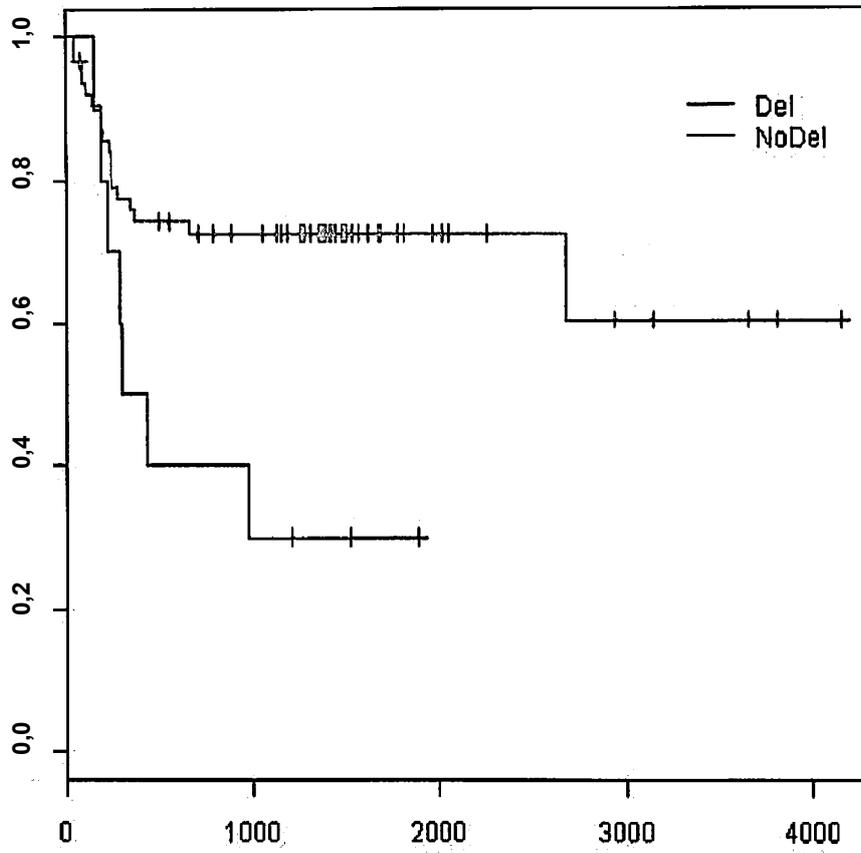


FIG. 65

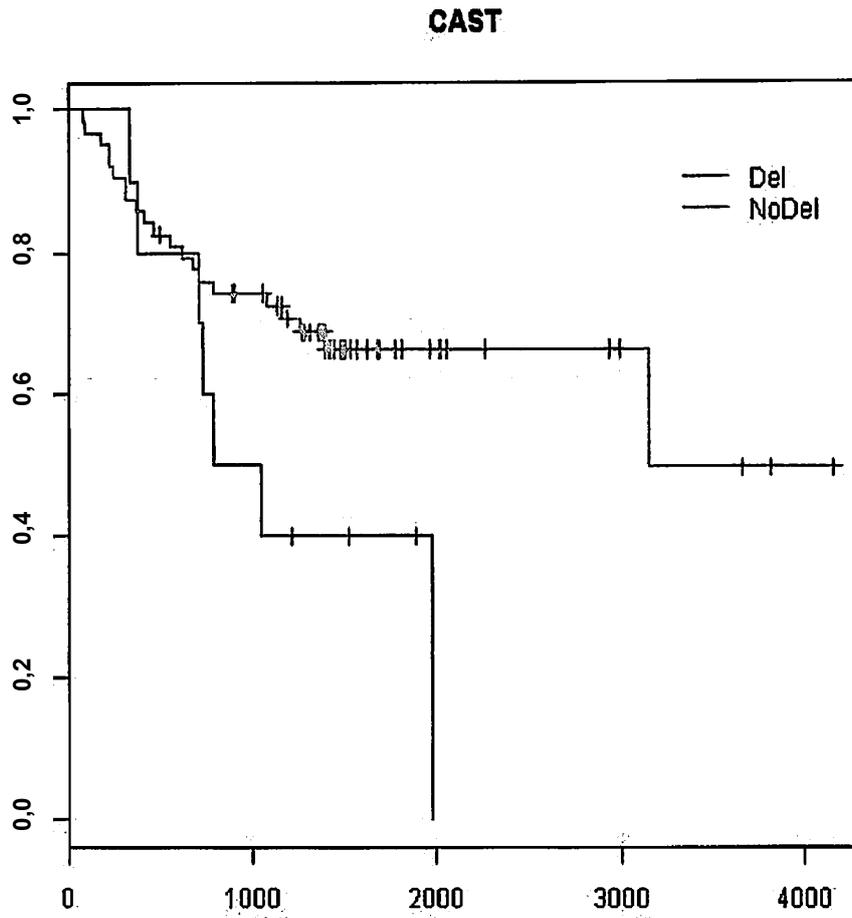


FIG. 66

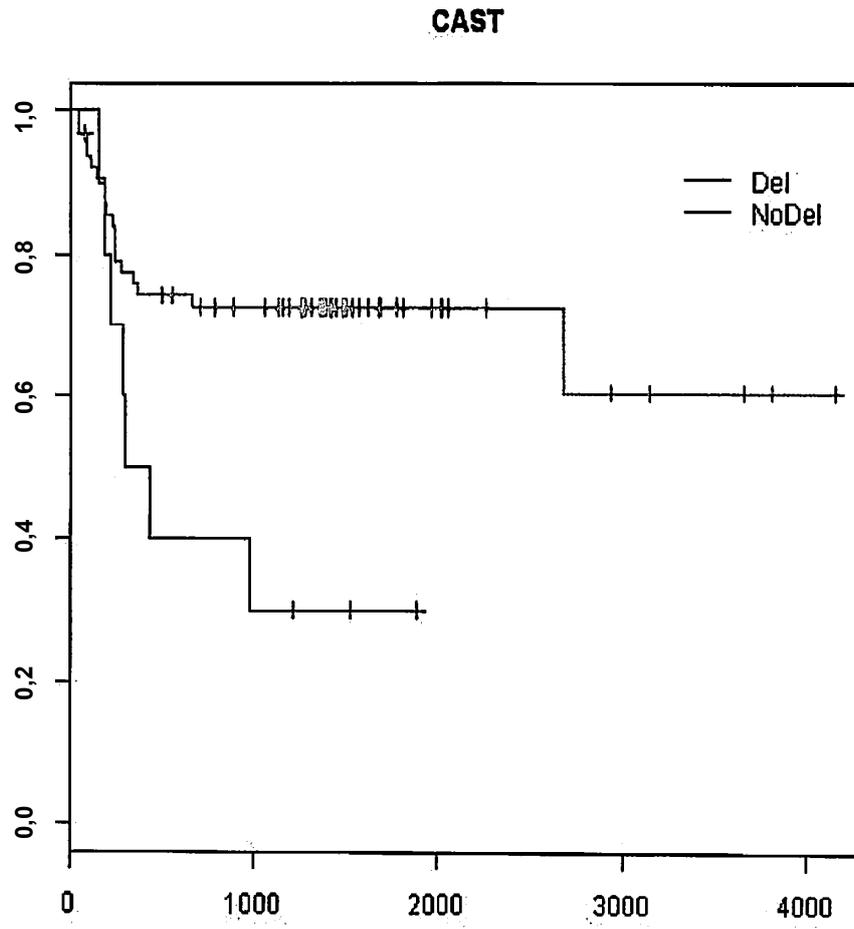


FIG. 67

ELL2

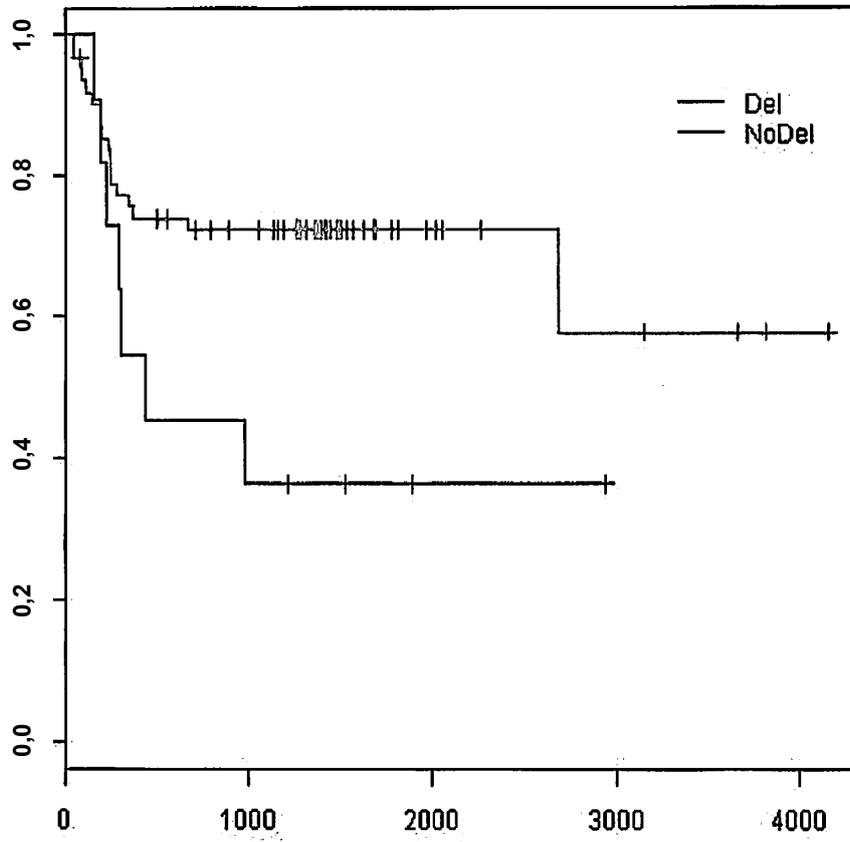


FIG. 68

FAM81B

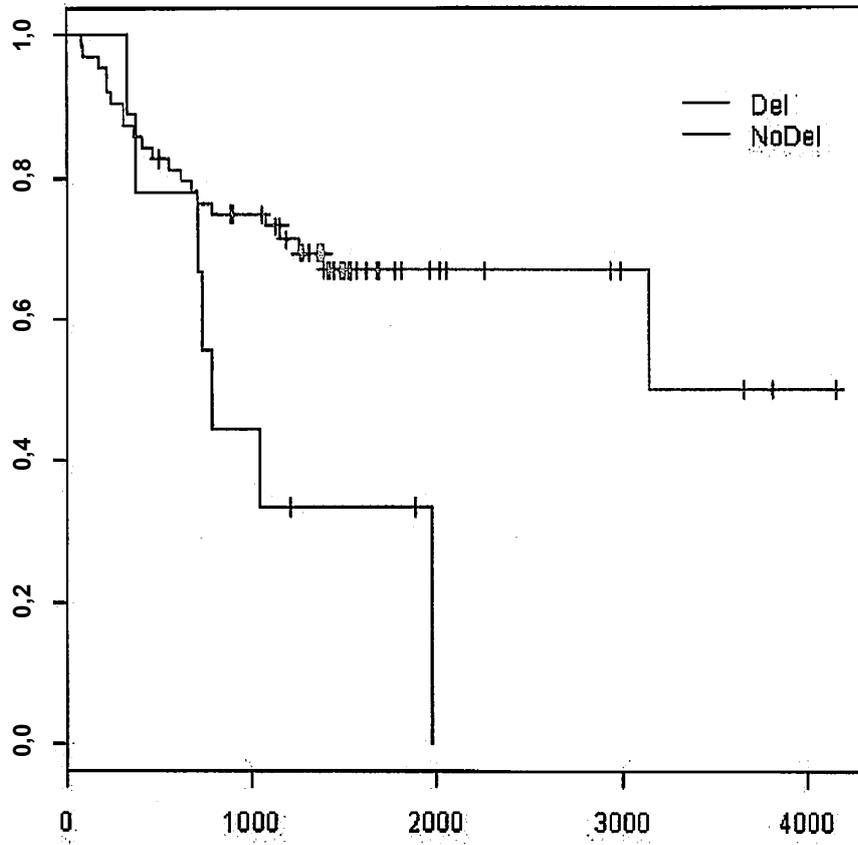


FIG. 69

FAM81B

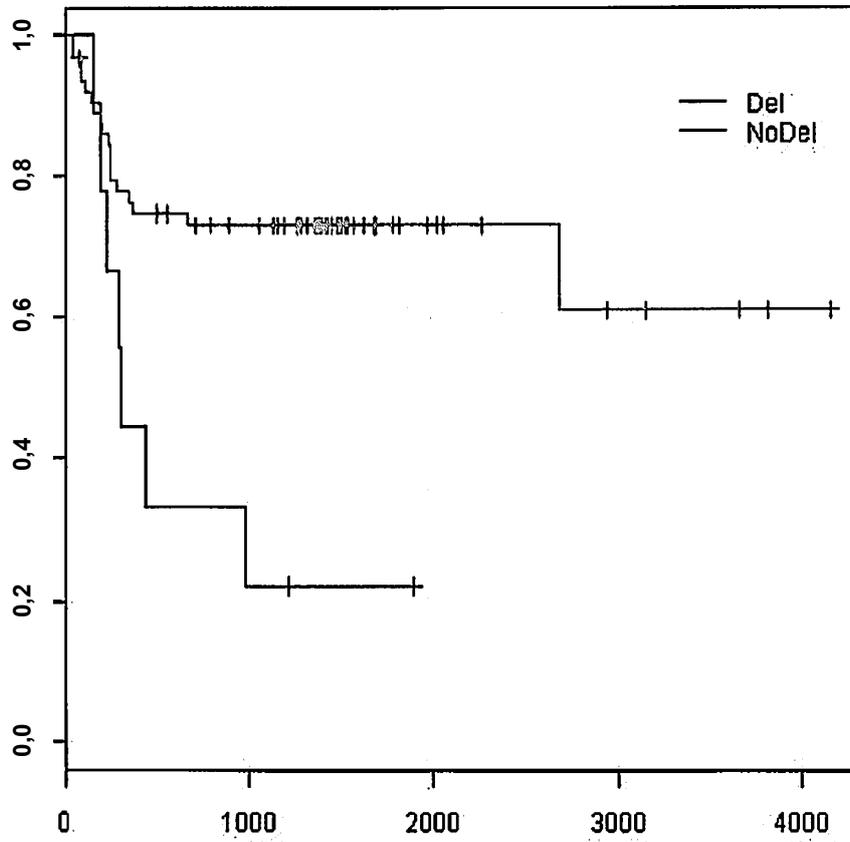


FIG. 70

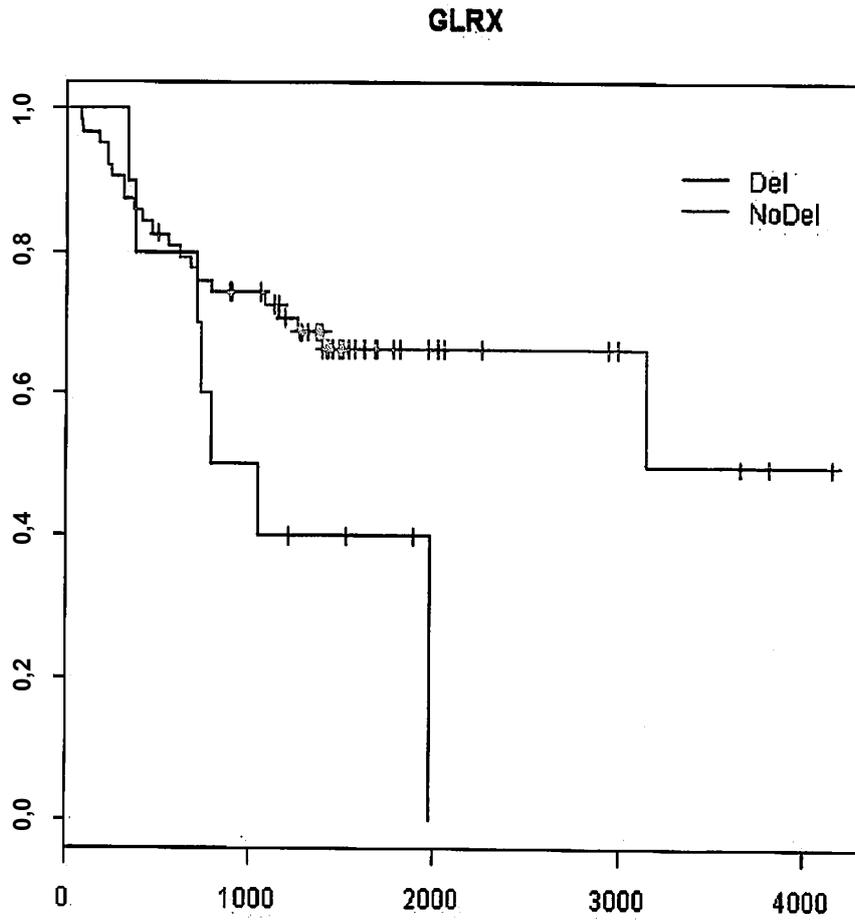


FIG. 71

GLRX

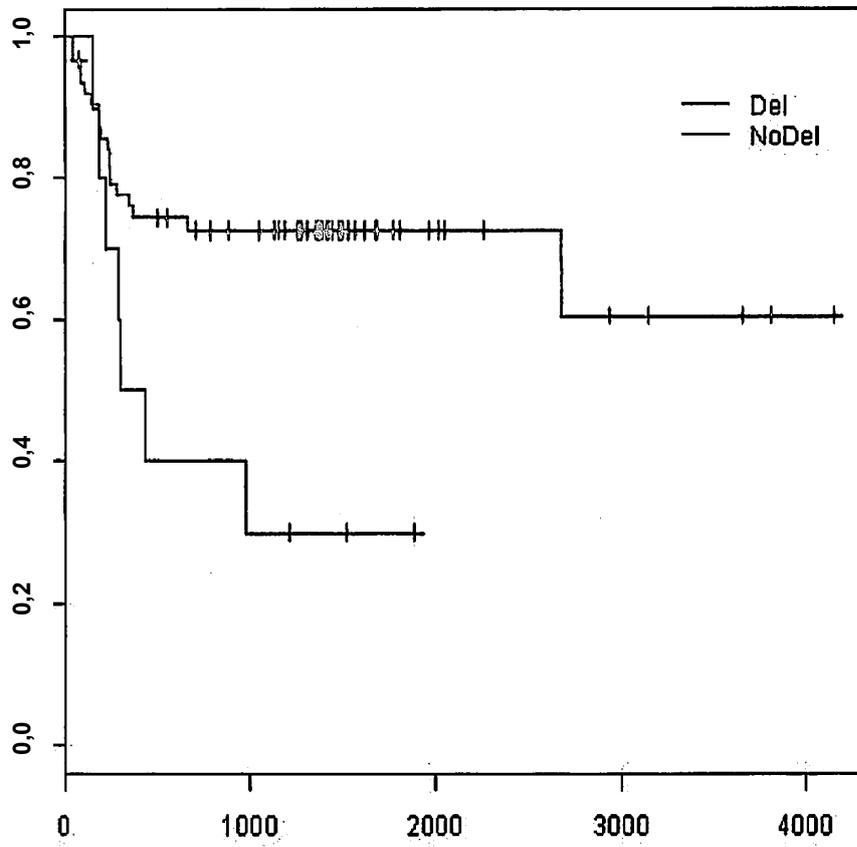


FIG. 72

GPR150

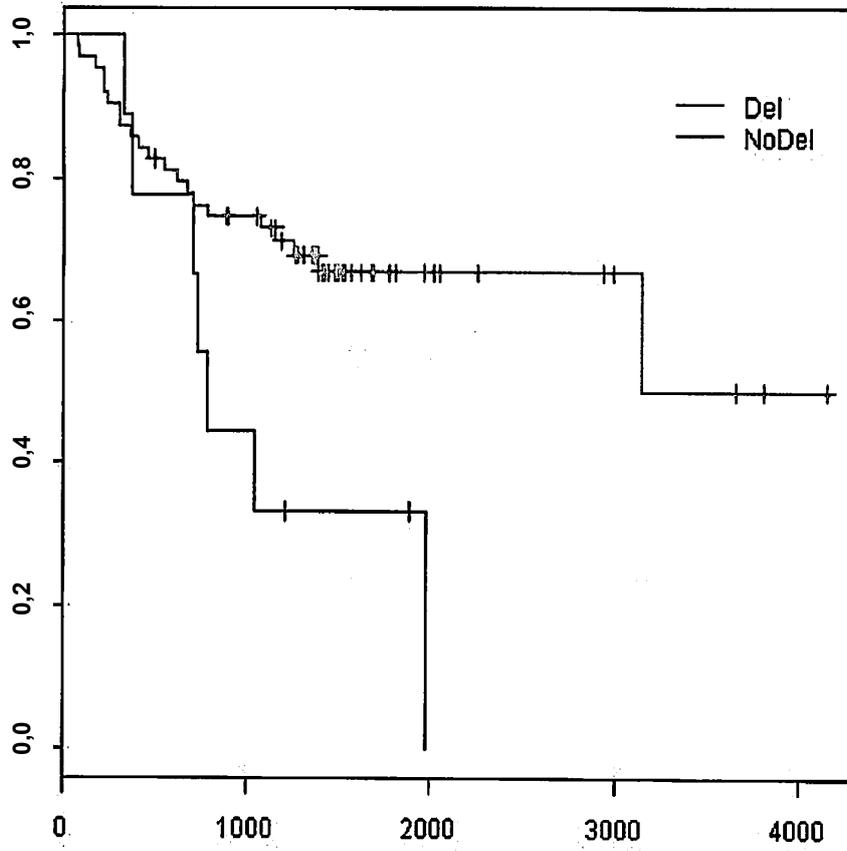


FIG. 73

GPR150

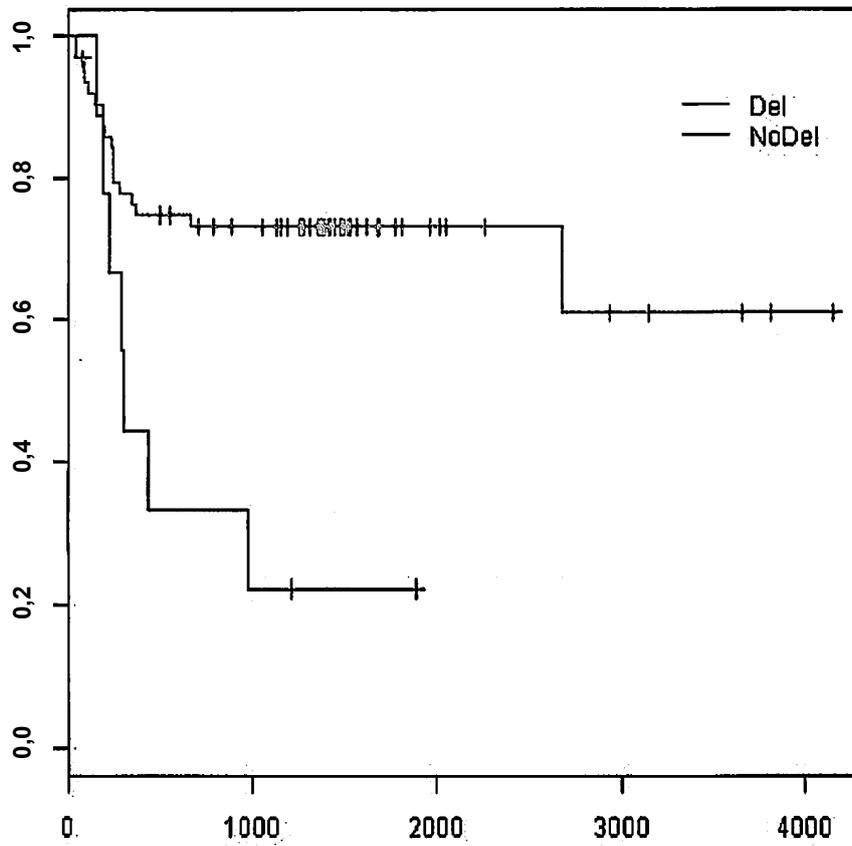


FIG. 74

MCTP1

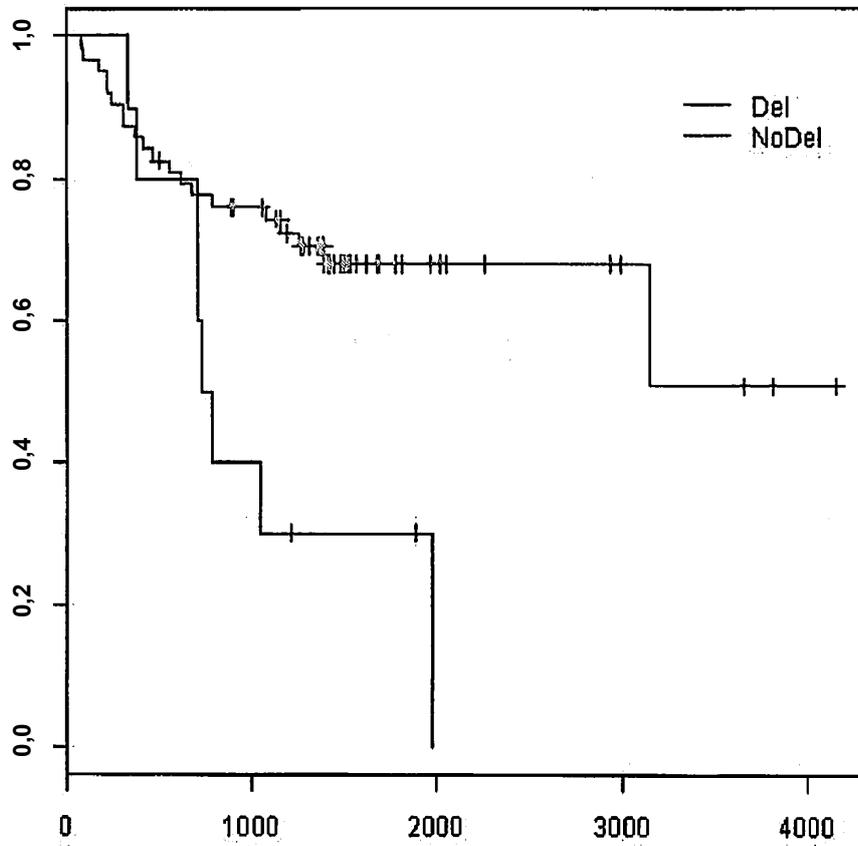


FIG. 75

MCTP1

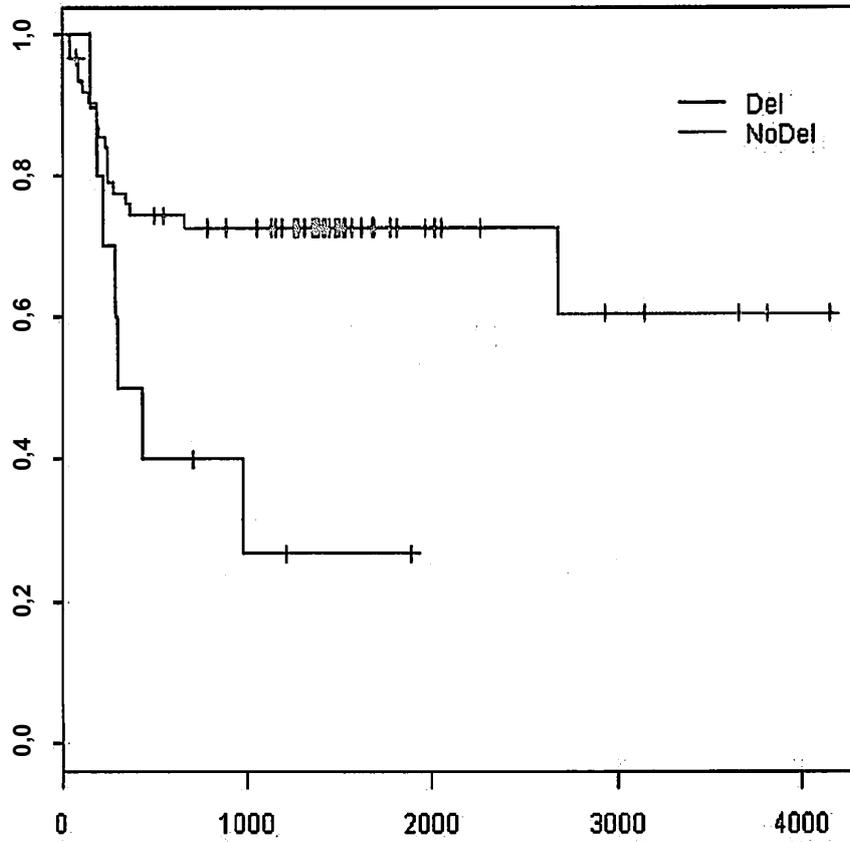


FIG. 76

PCSK1

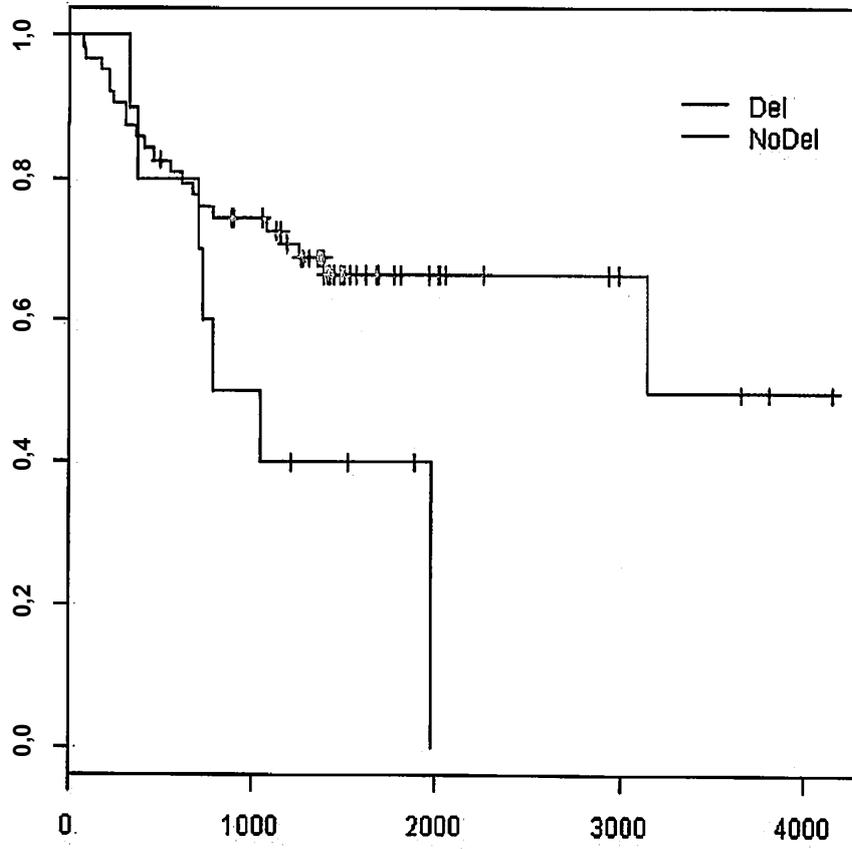


FIG. 77

PCSK1

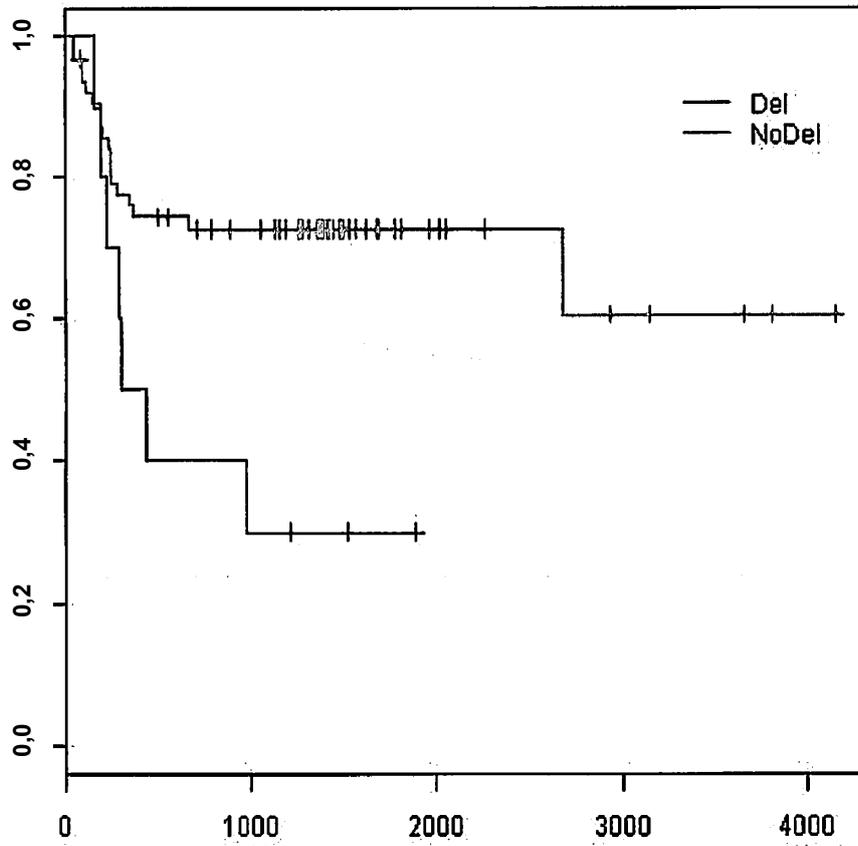


FIG. 78

RFESD

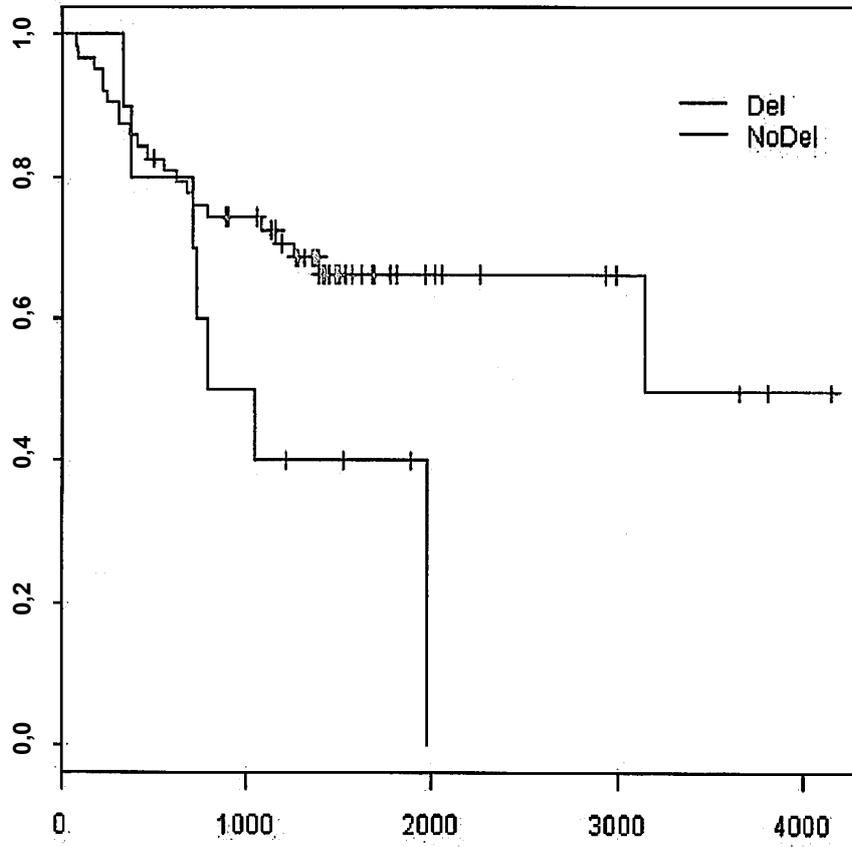


FIG. 79

RFESD

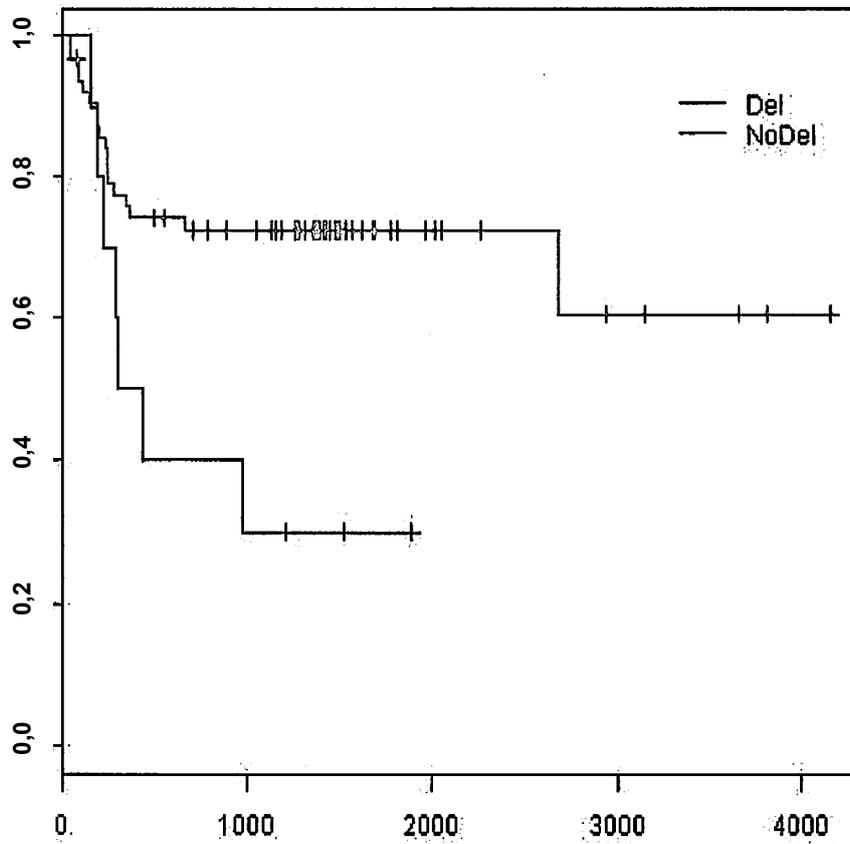


FIG. 80

RHOBTB3

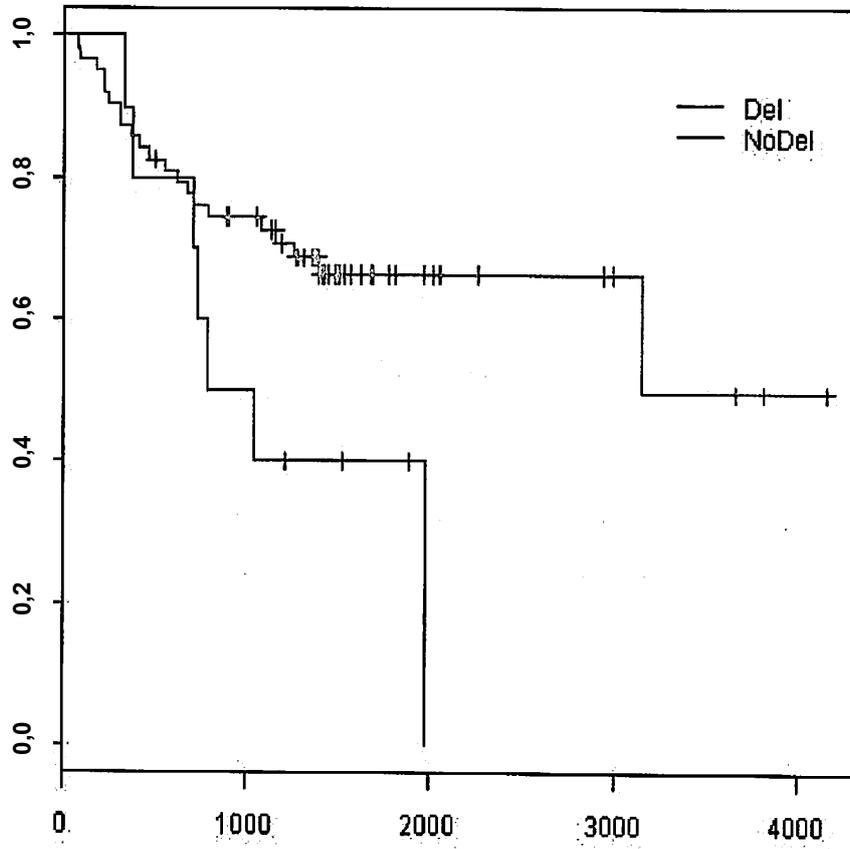


FIG. 81

RHOBTB3

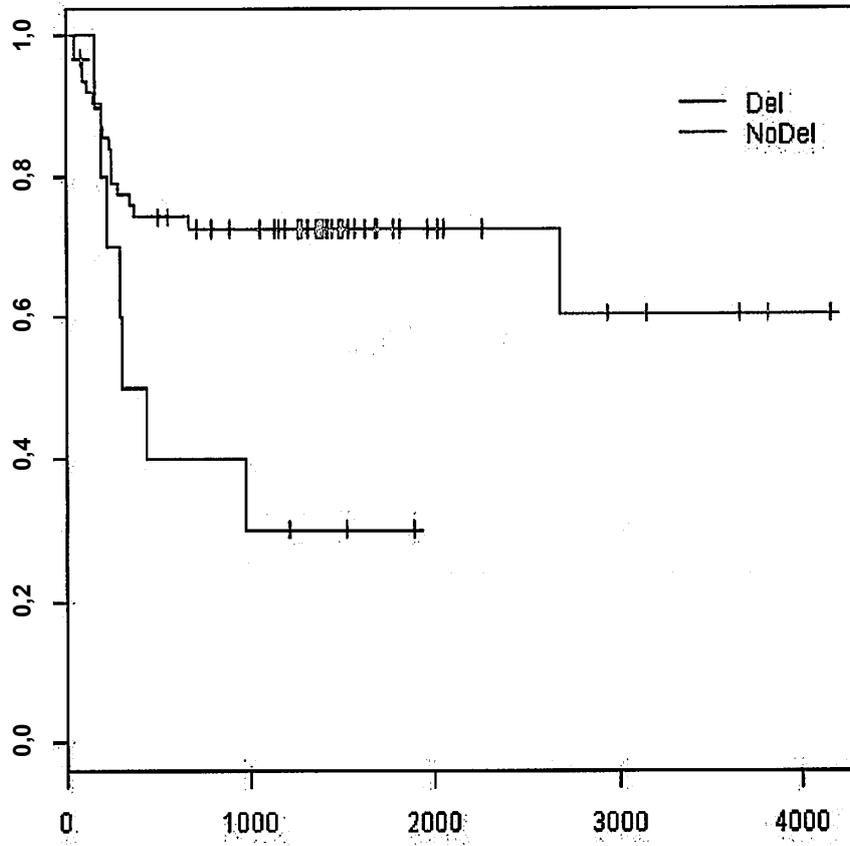


FIG. 82

SPATA9

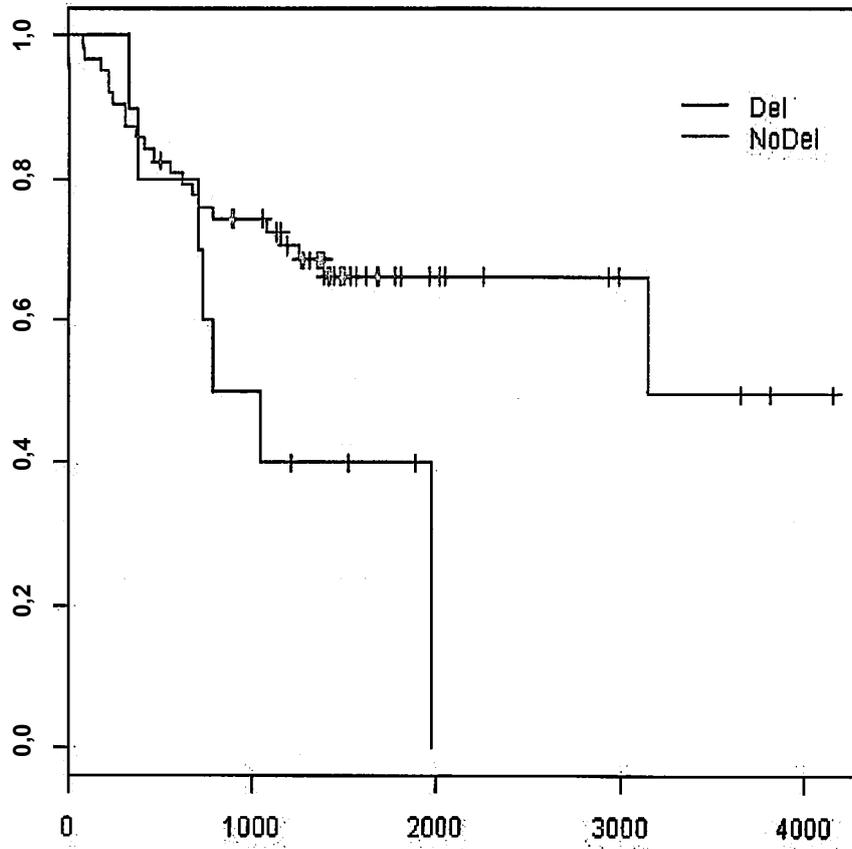


FIG. 83

SPATA9

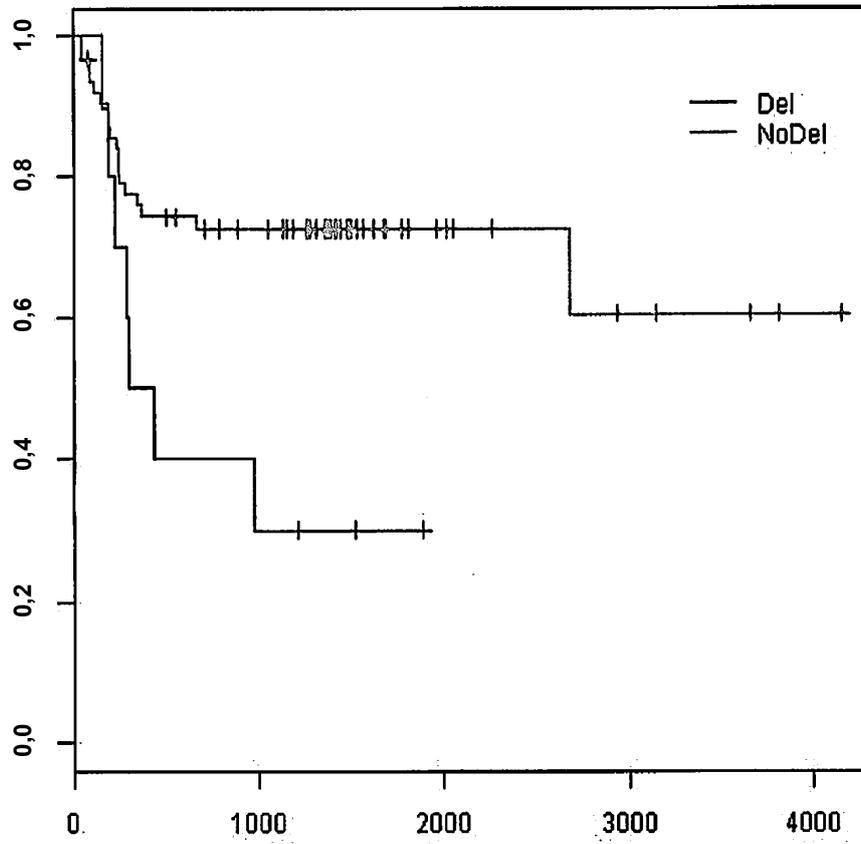


FIG. 84

TTC37

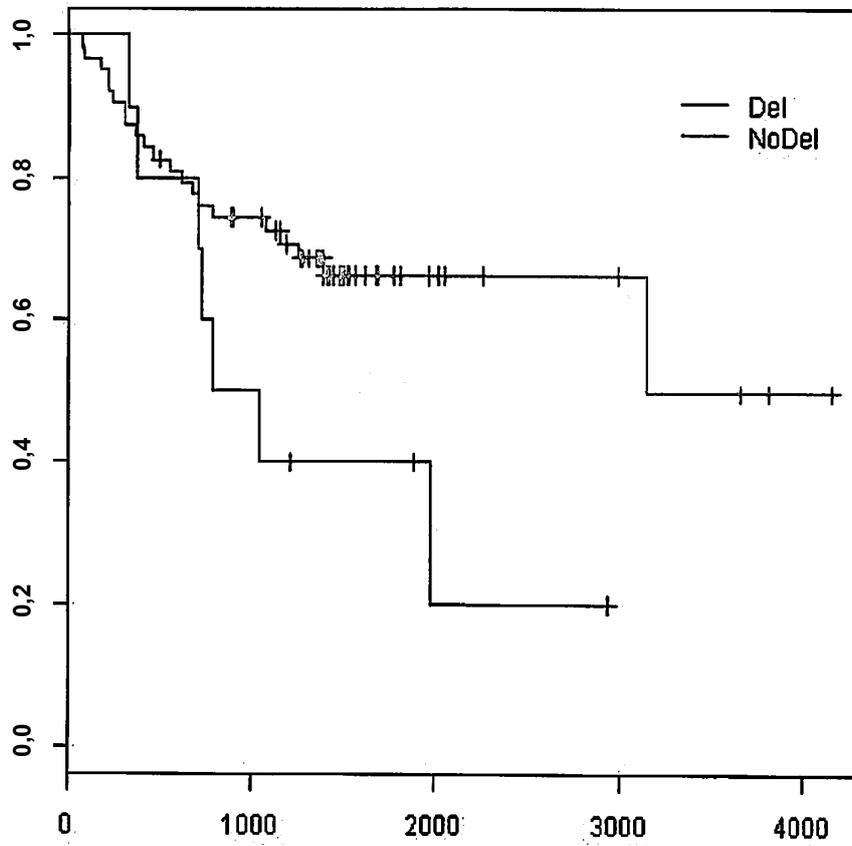


FIG. 85

TTC37

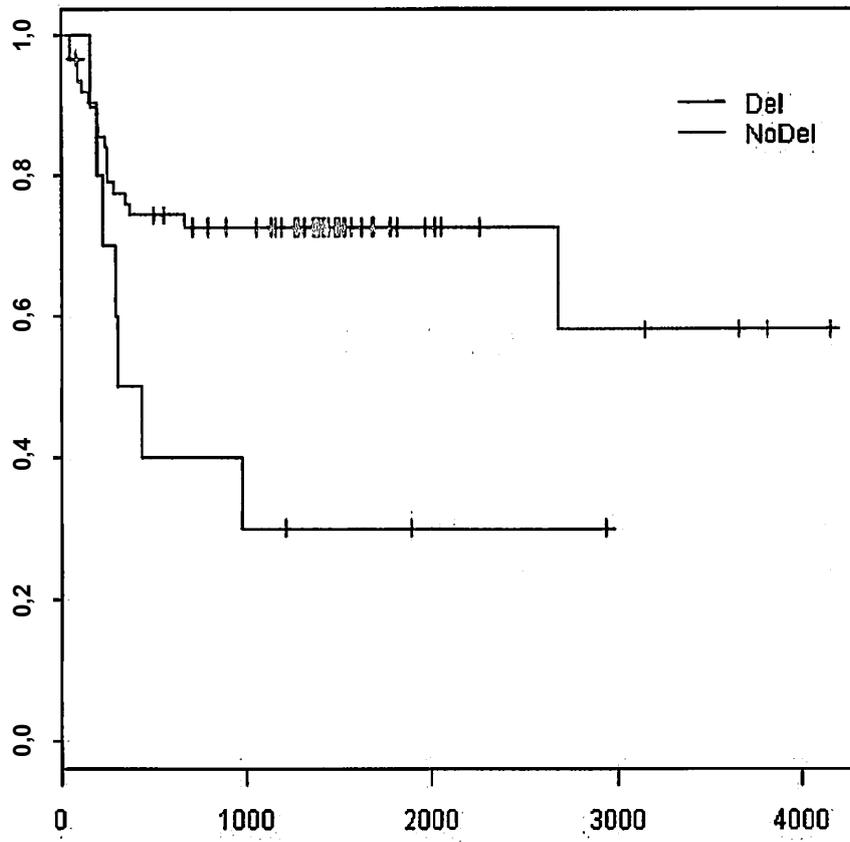


FIG. 86

CCNB1

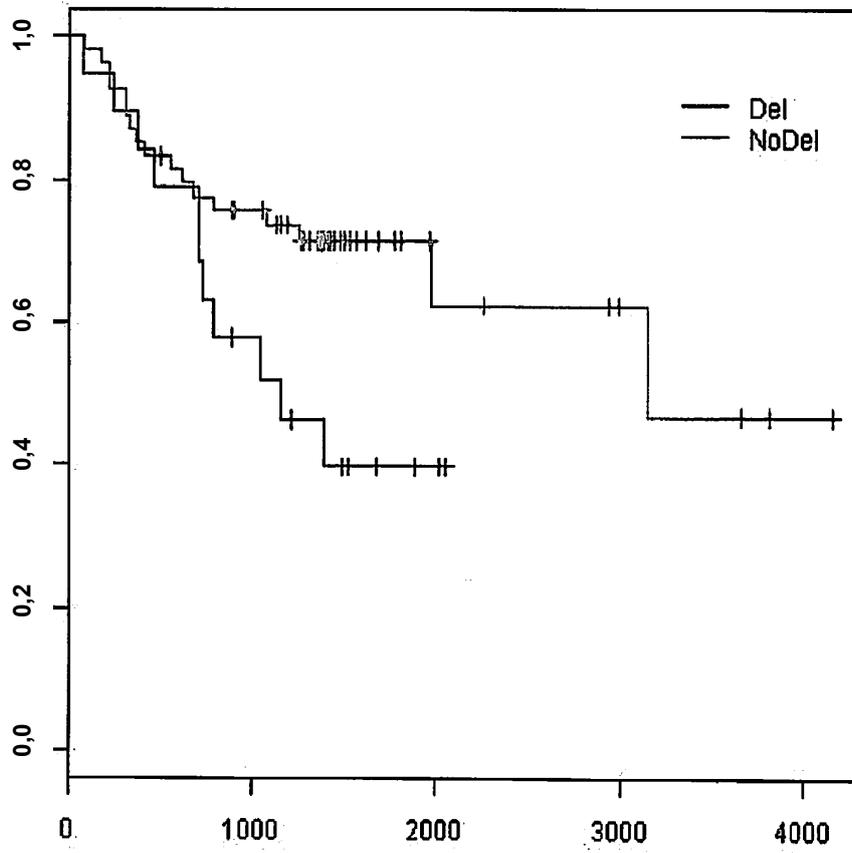


FIG. 87

SLC30A5

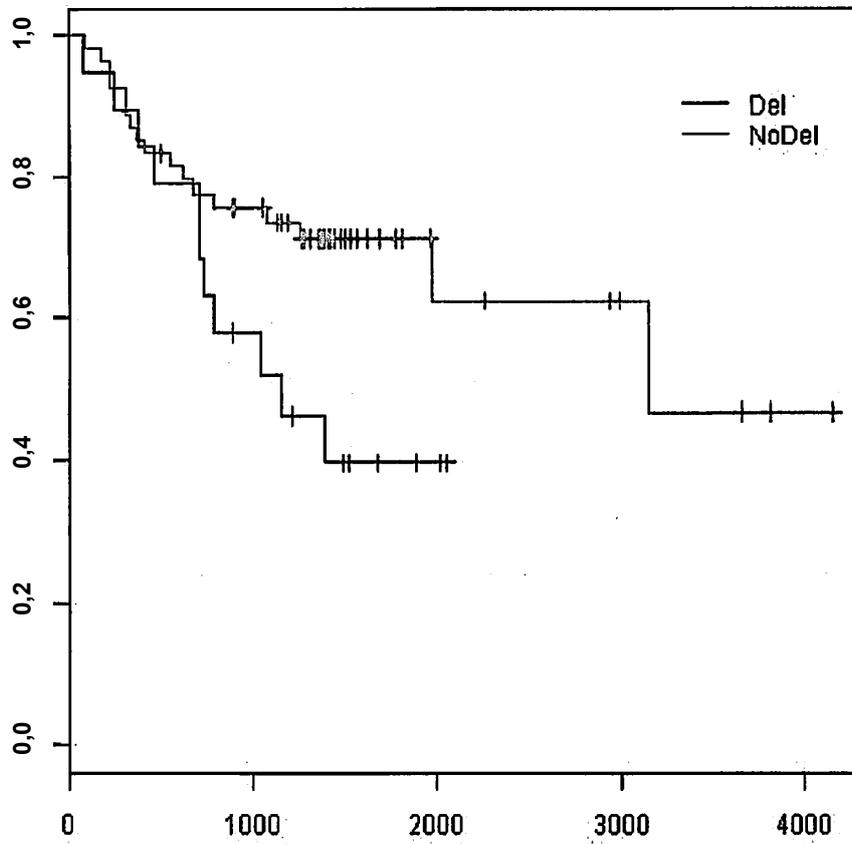


FIG. 88

MYO15B

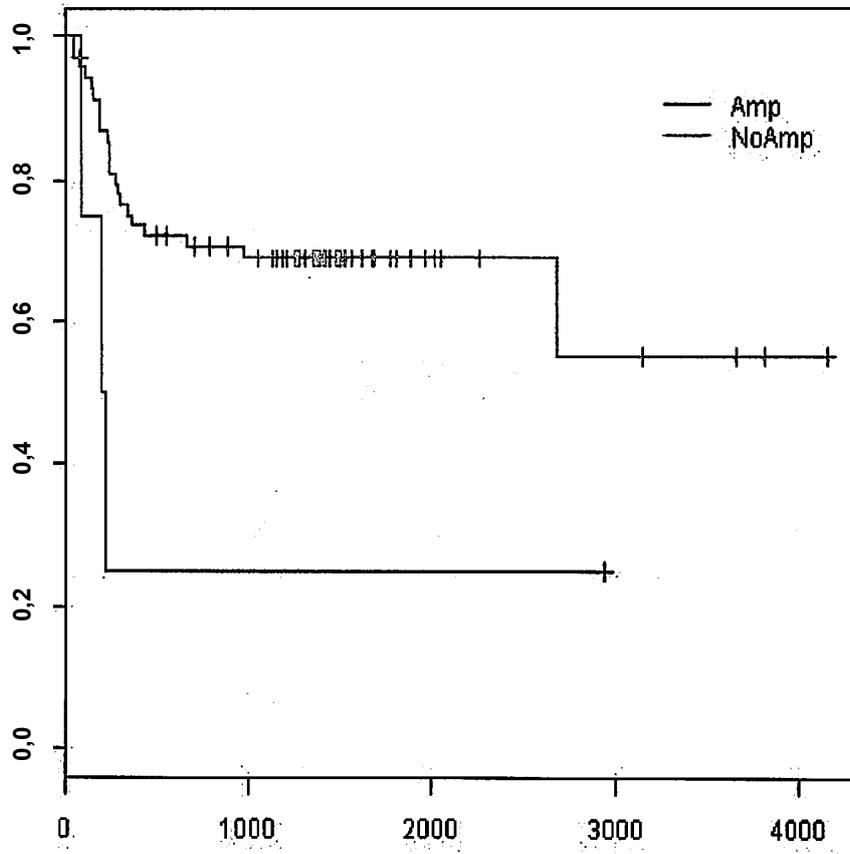


FIG. 89

SLC16A5

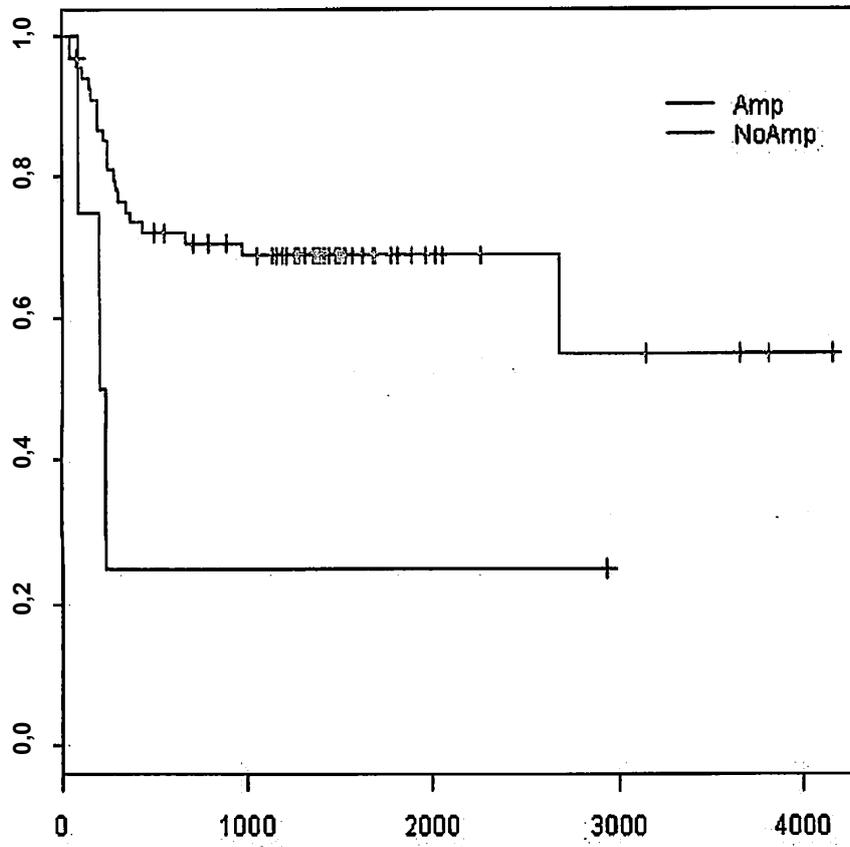


FIG. 90

DKFZp761E198

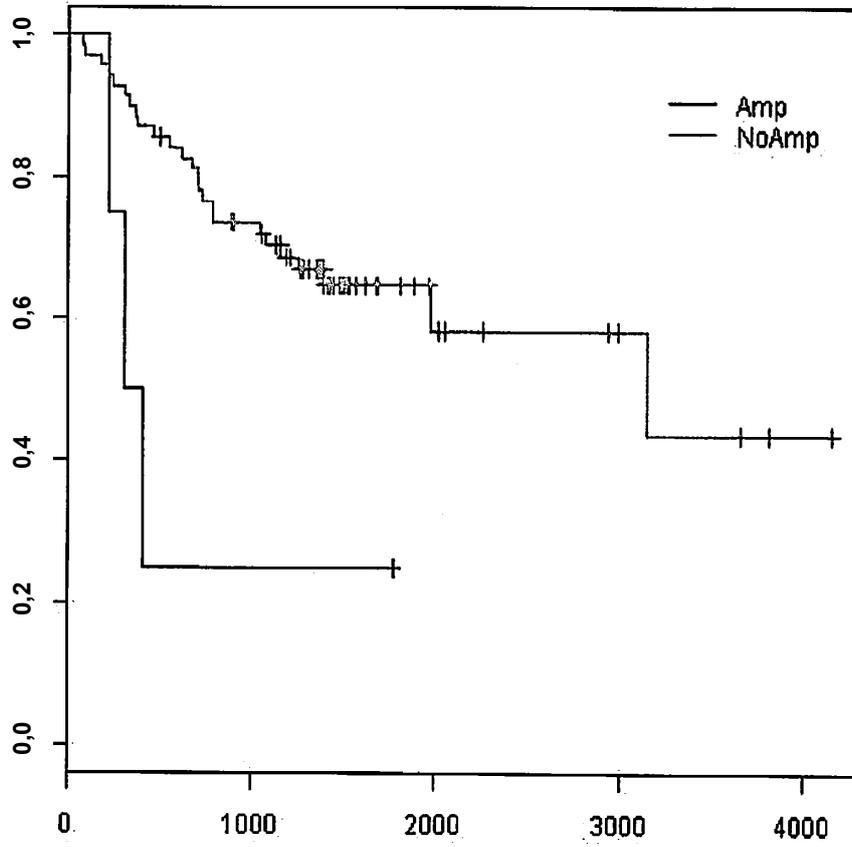


FIG. 91

DKFZp761E198

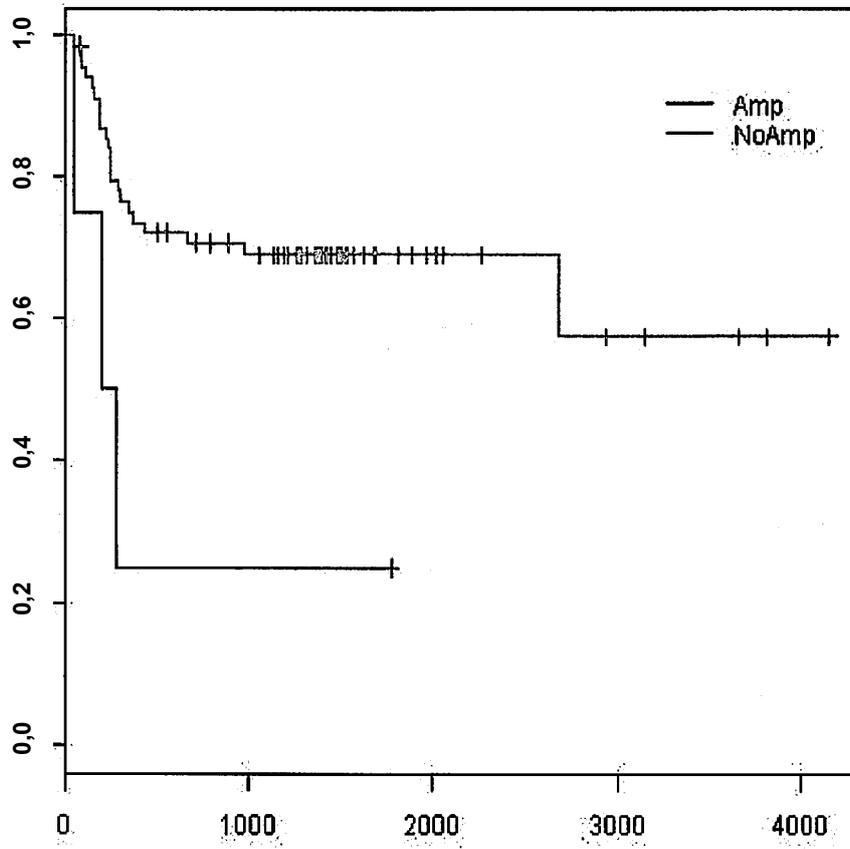


FIG. 92

EHP1L1

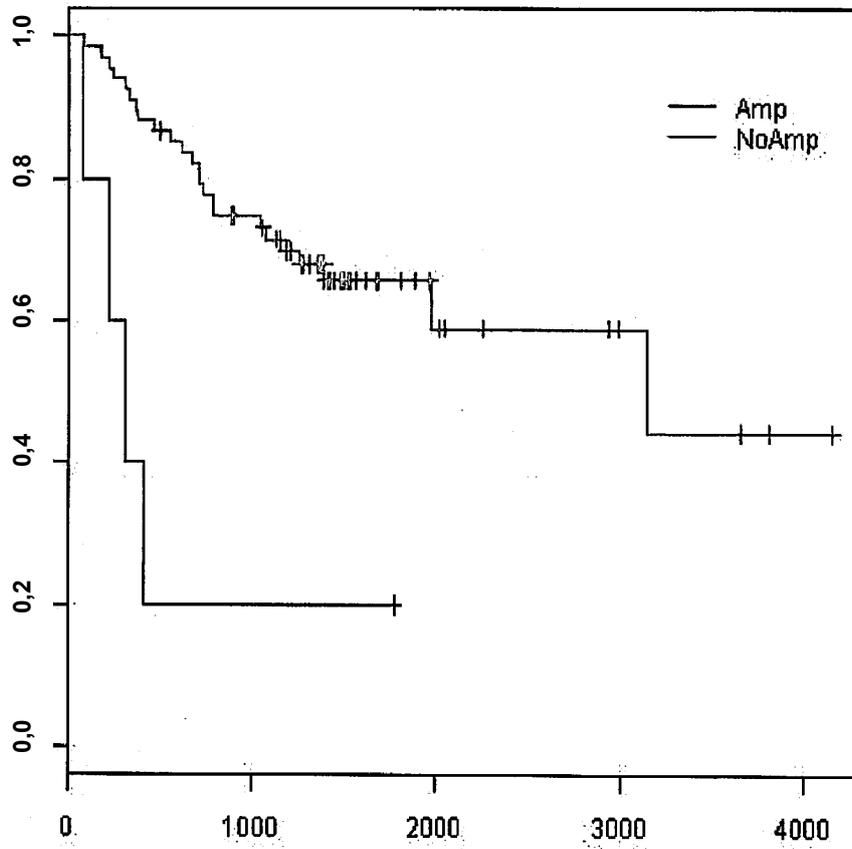


FIG. 93

EHP1L1

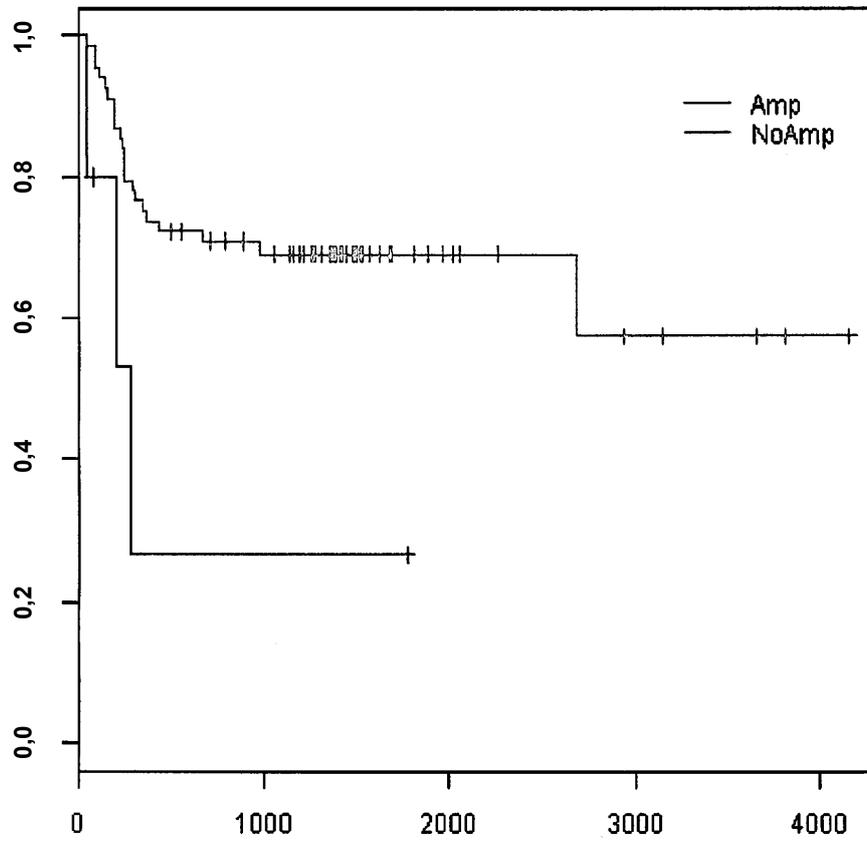


FIG. 94

FAM89B

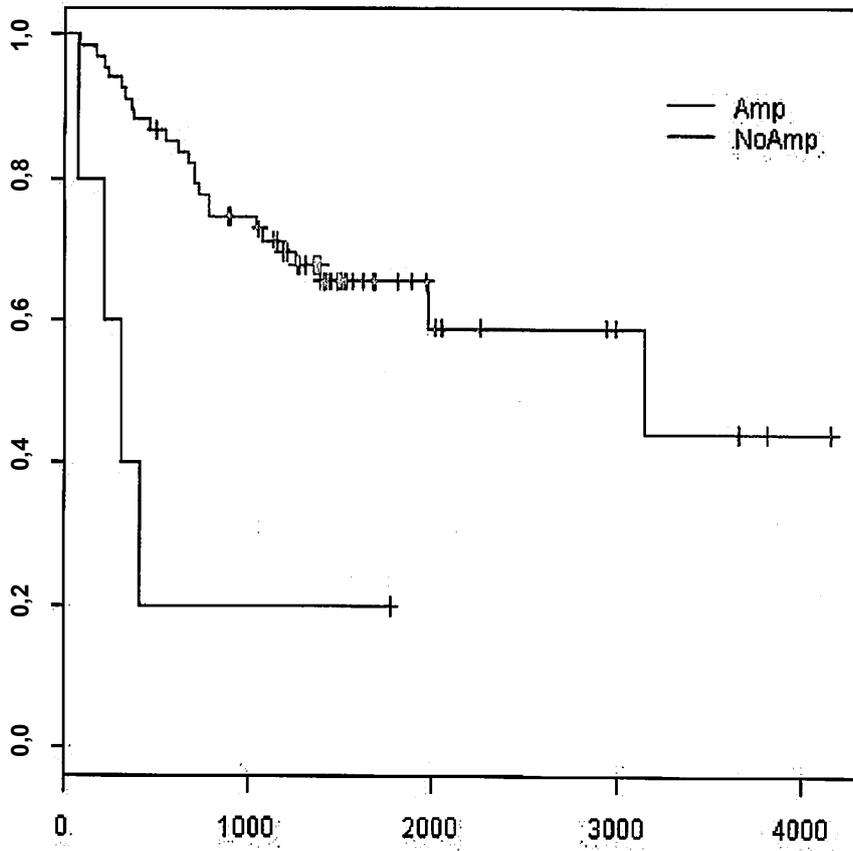


FIG. 95

FAM89B

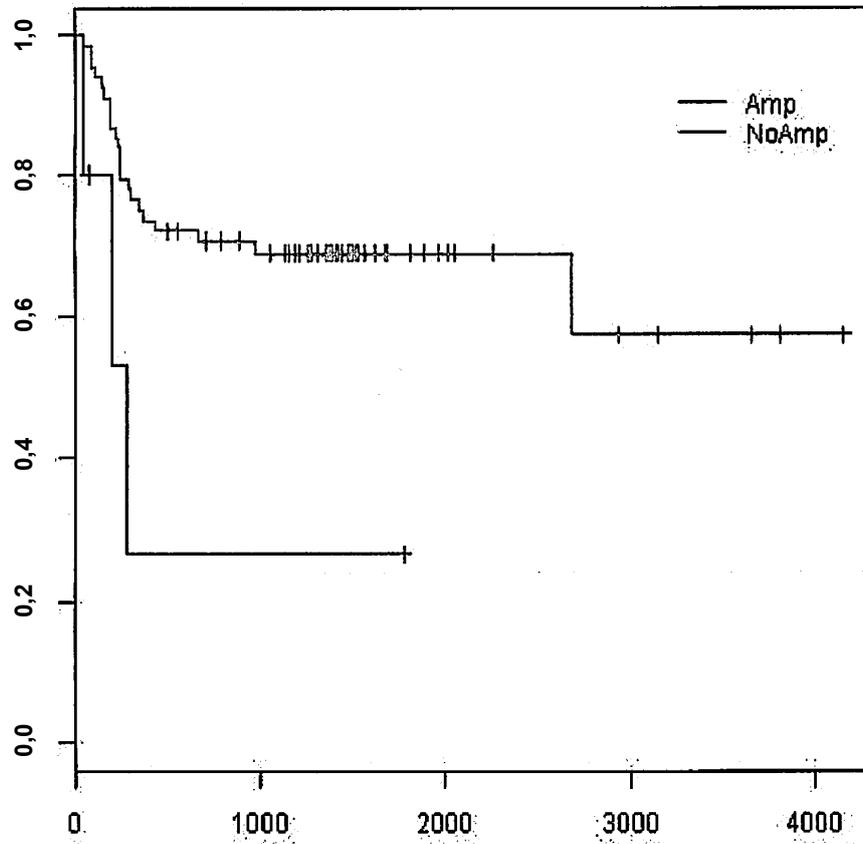


FIG. 96

KAT5

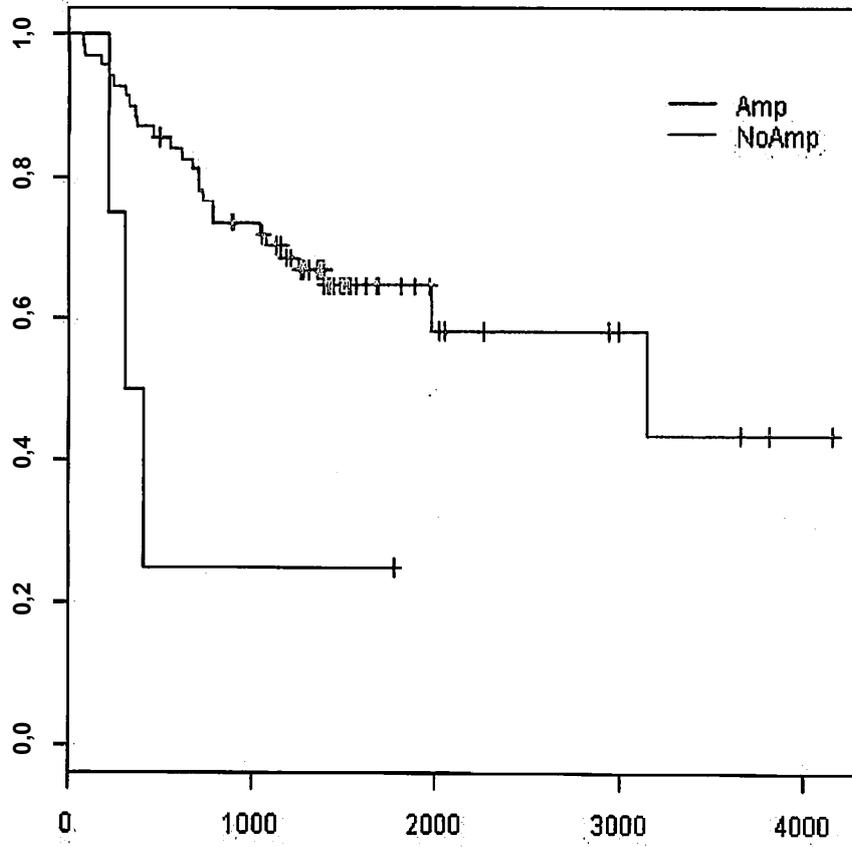


FIG. 97

KAT5

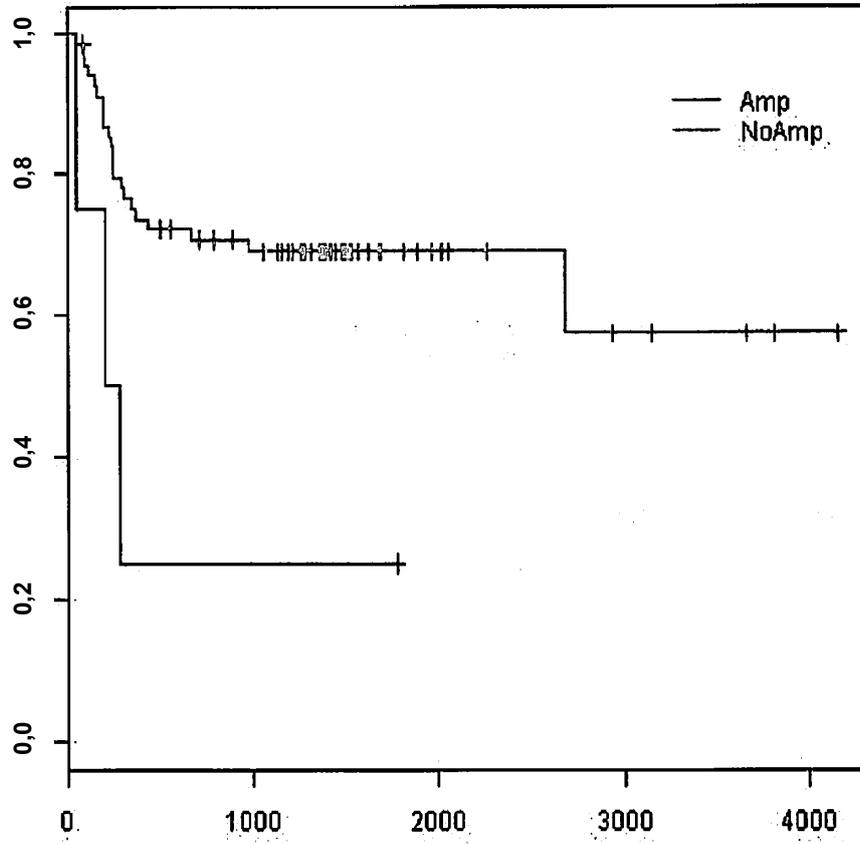


FIG. 98

KCNK7

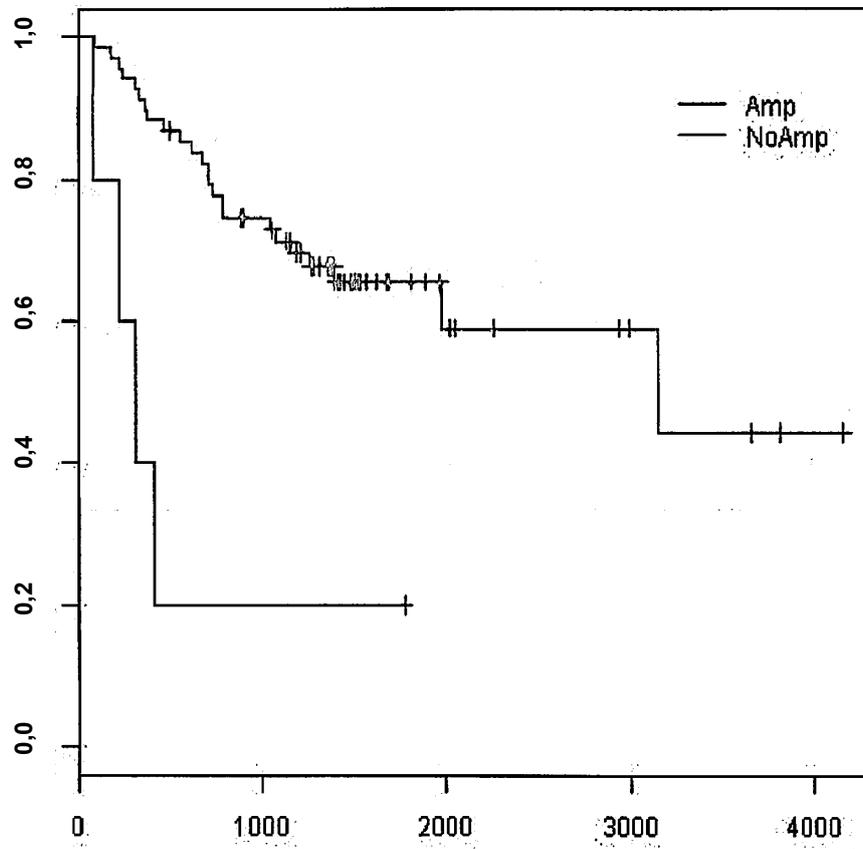


FIG. 99

KCNK7

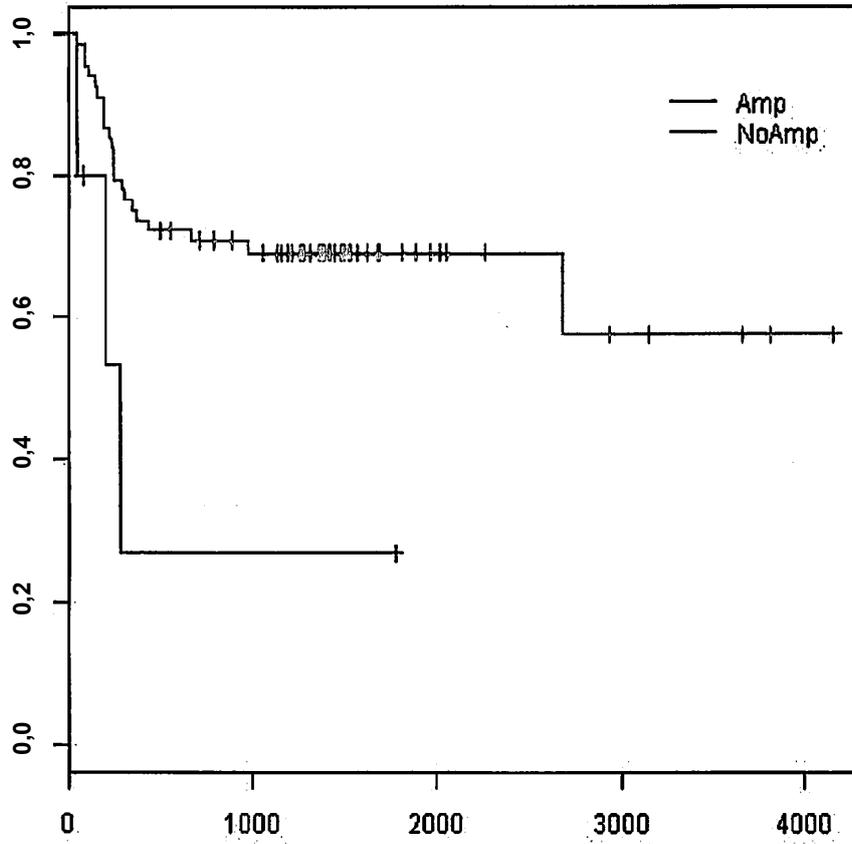


FIG. 100

LTBP3

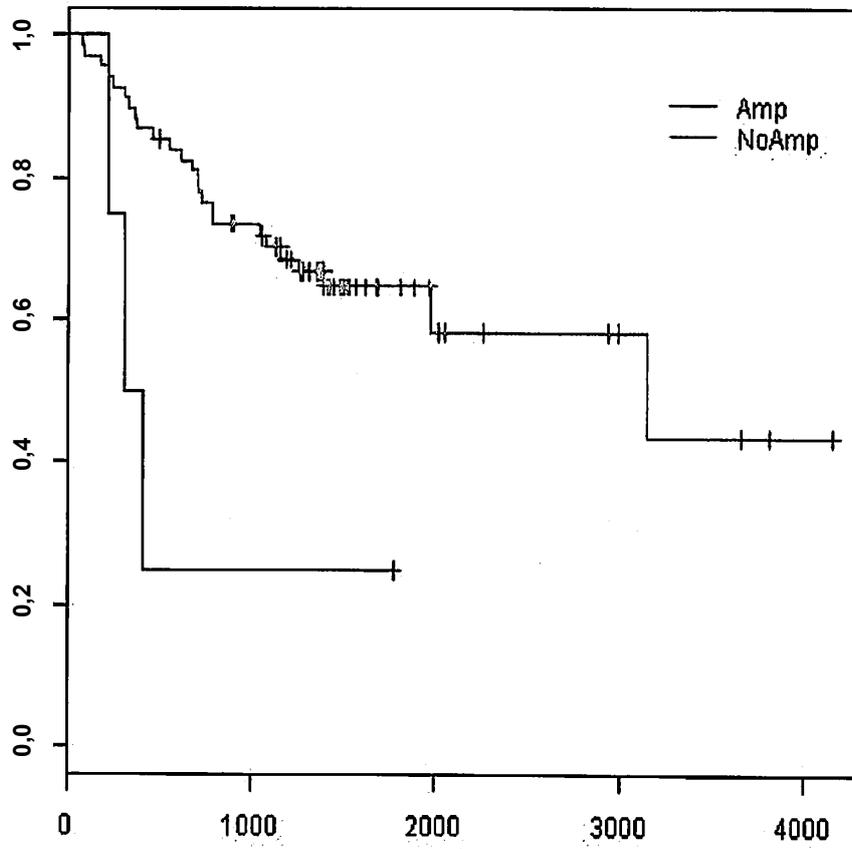


FIG. 101

LTBP3

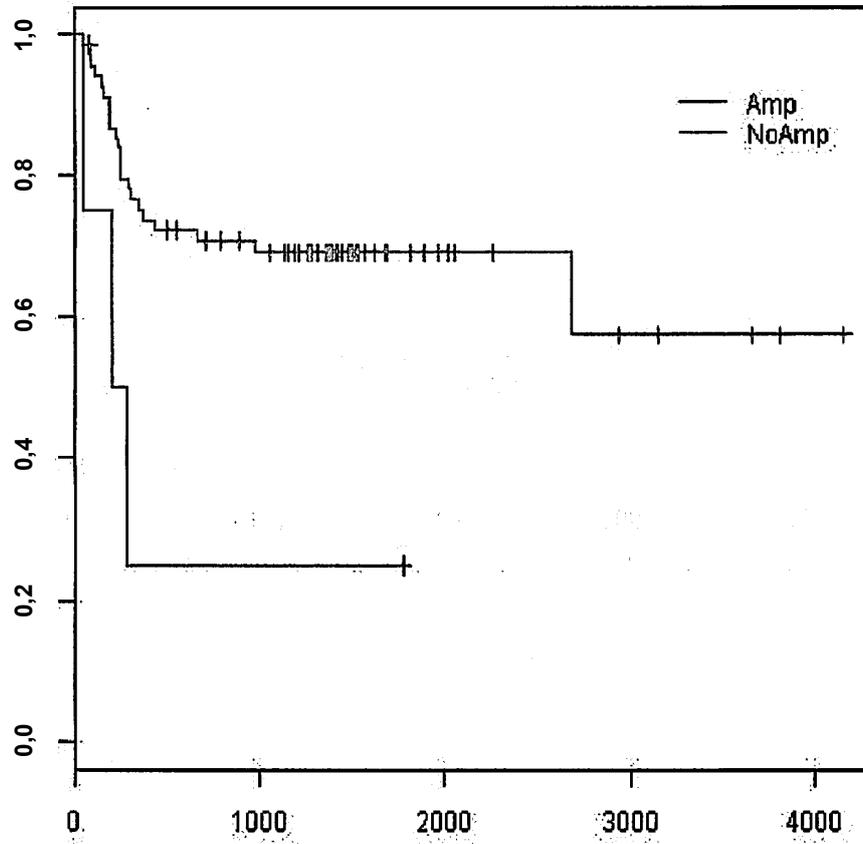


FIG. 102

MALAT1

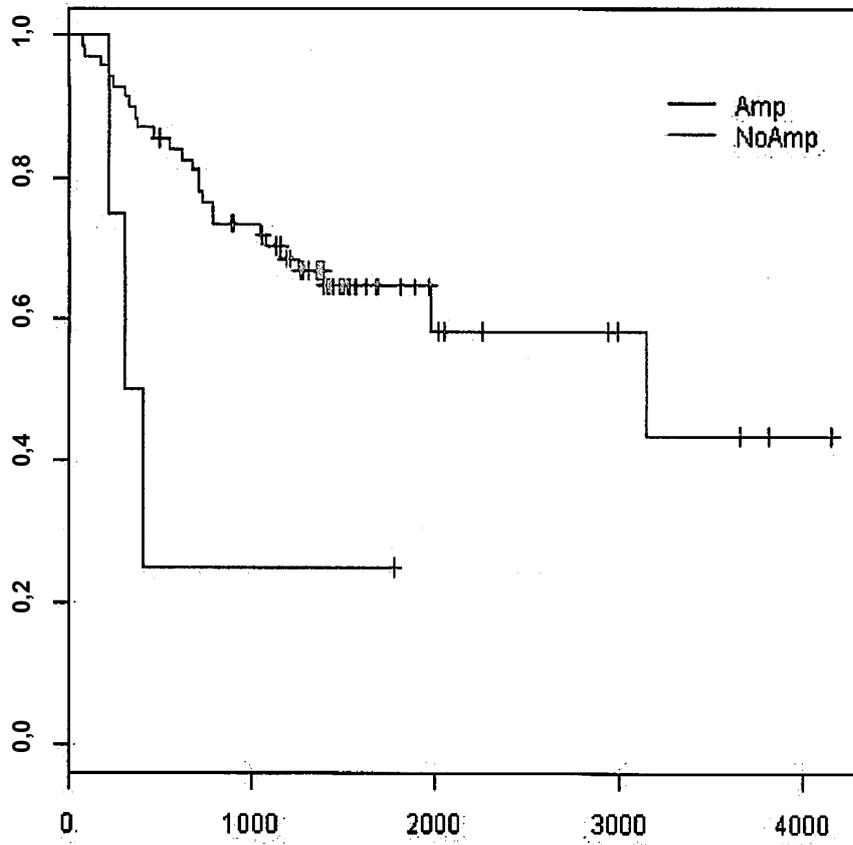


FIG. 103

MALAT1

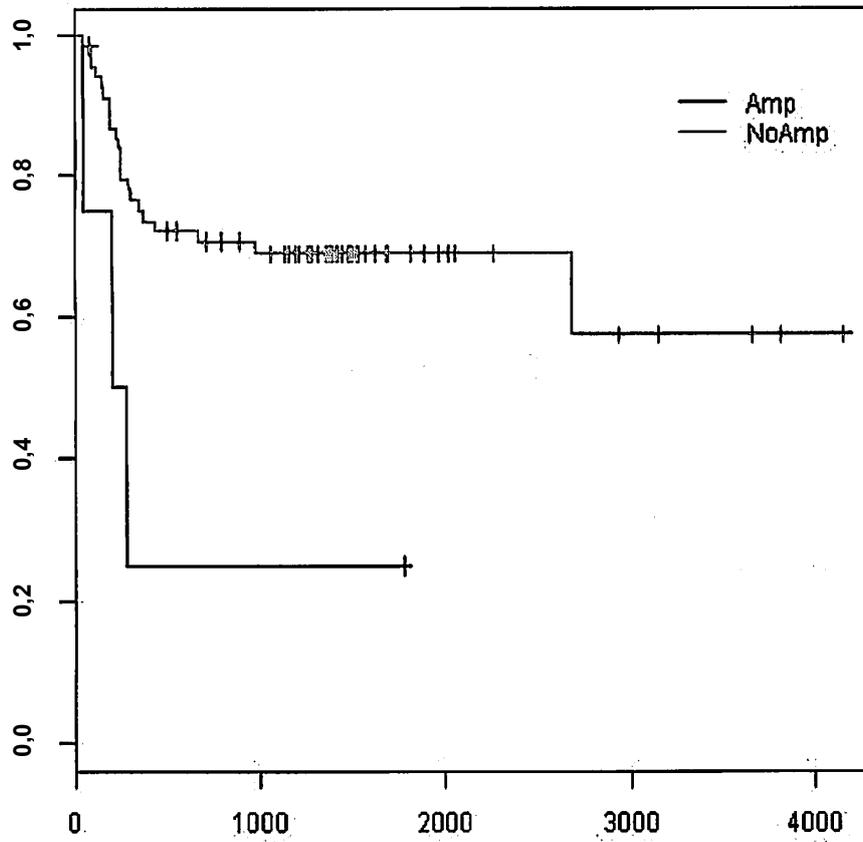


FIG. 104

MAP3K11

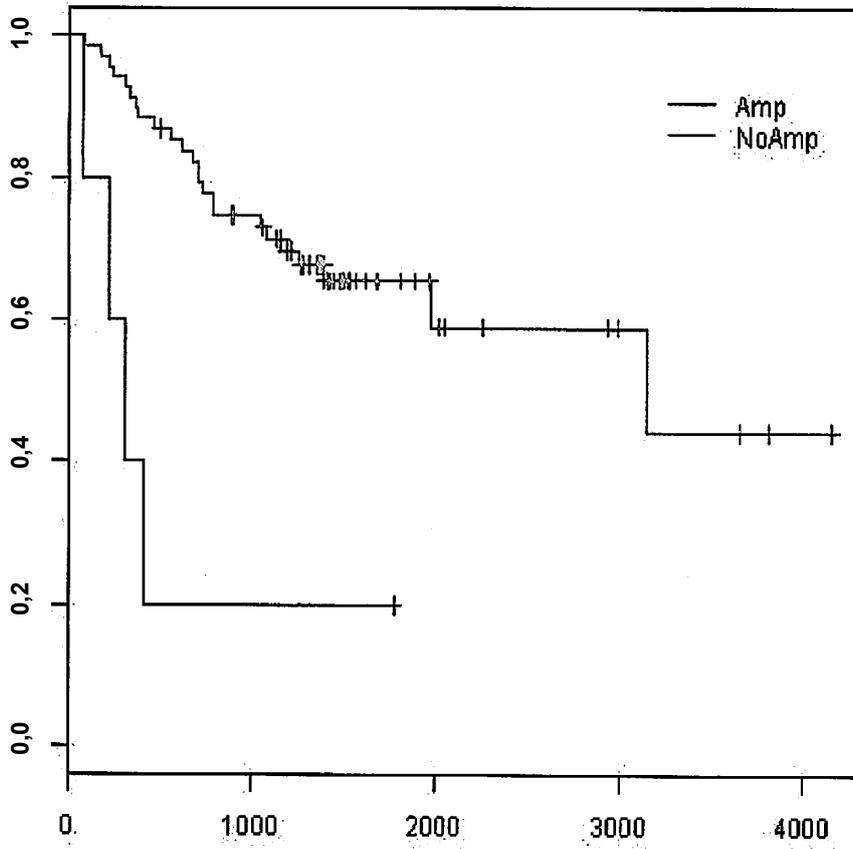


FIG. 105

MAP3K11

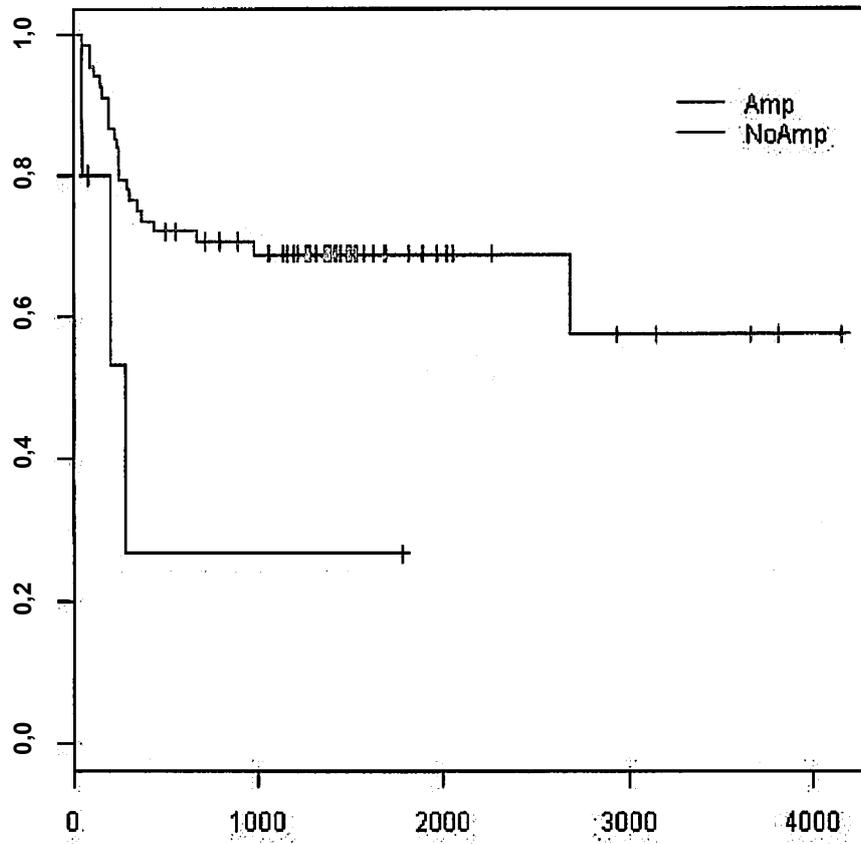


FIG. 106

PACS1

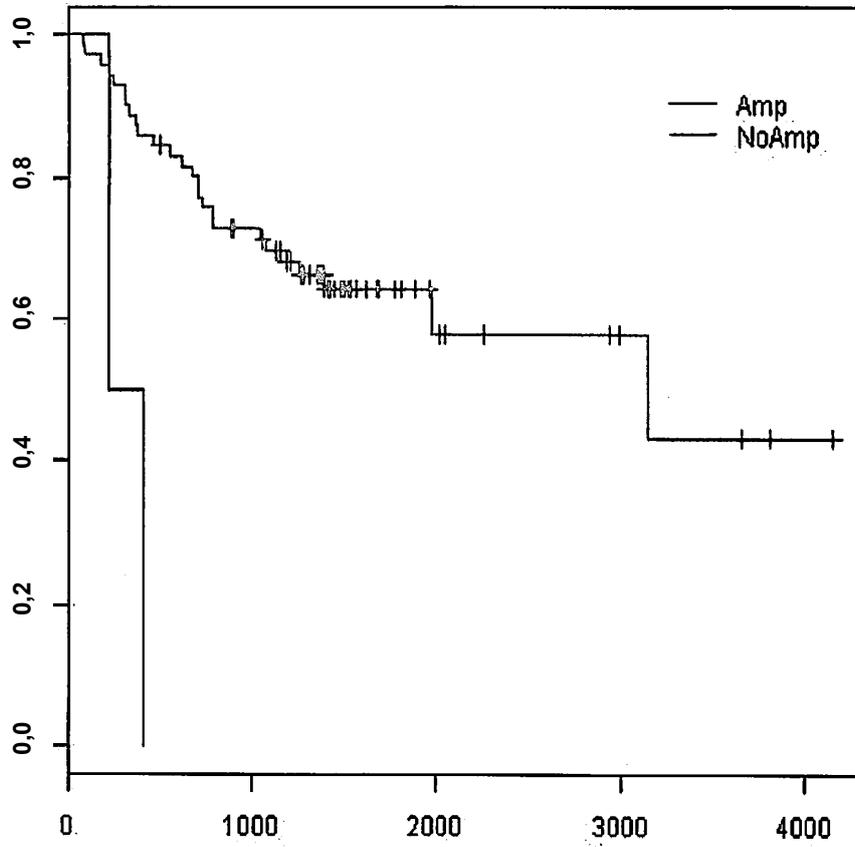


FIG. 107

PACS1

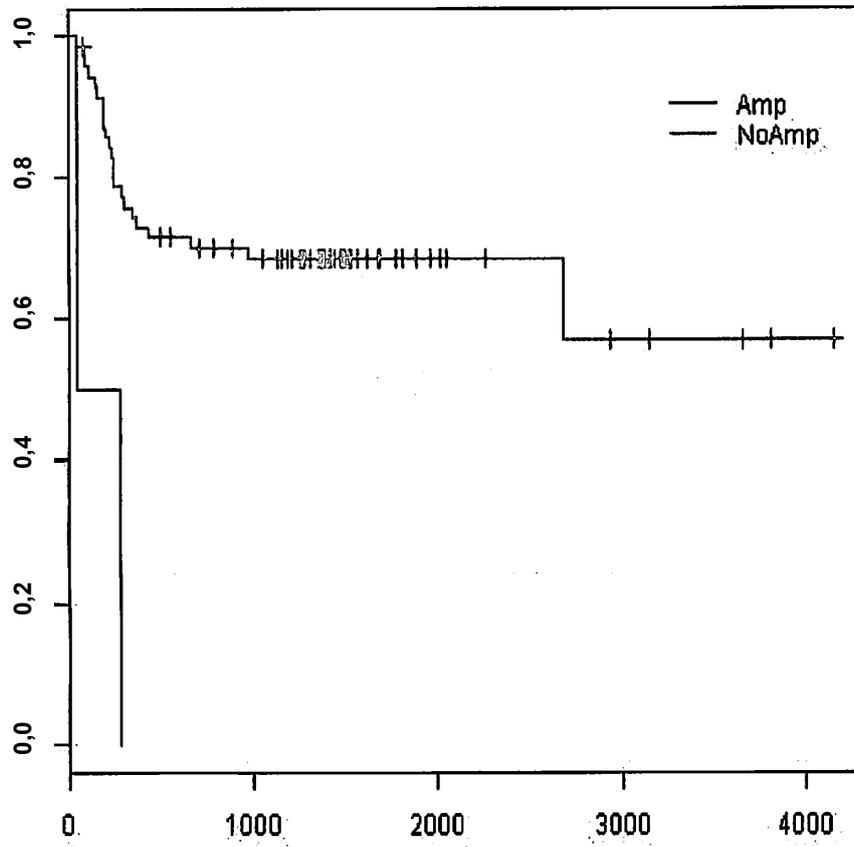


FIG. 108

PCNXL3

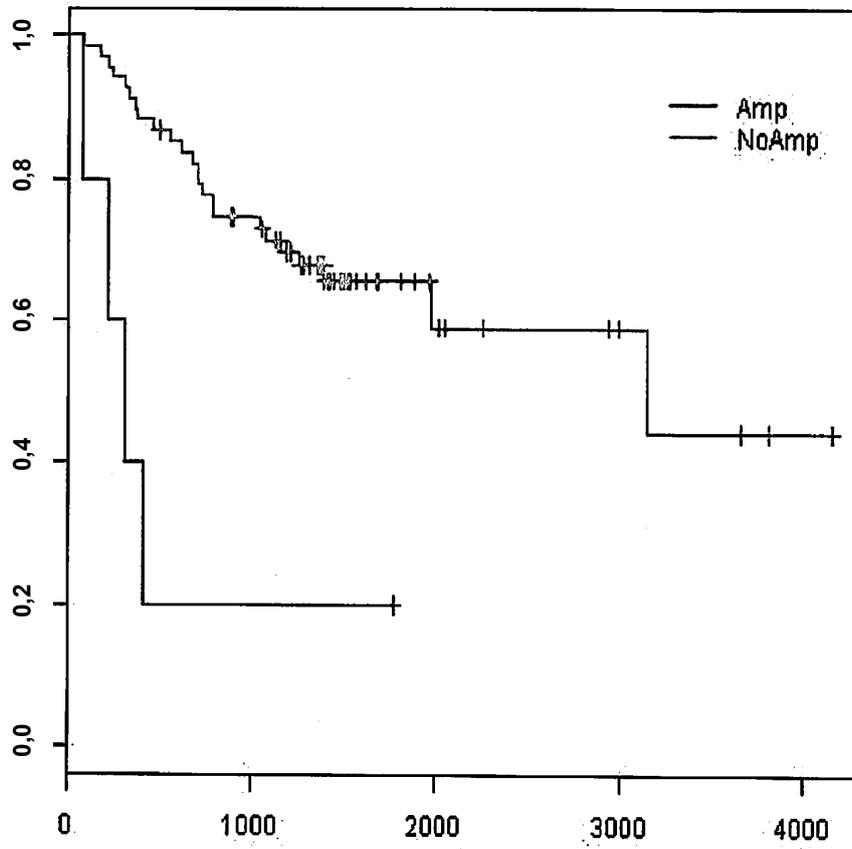


FIG. 109

PCNXL3

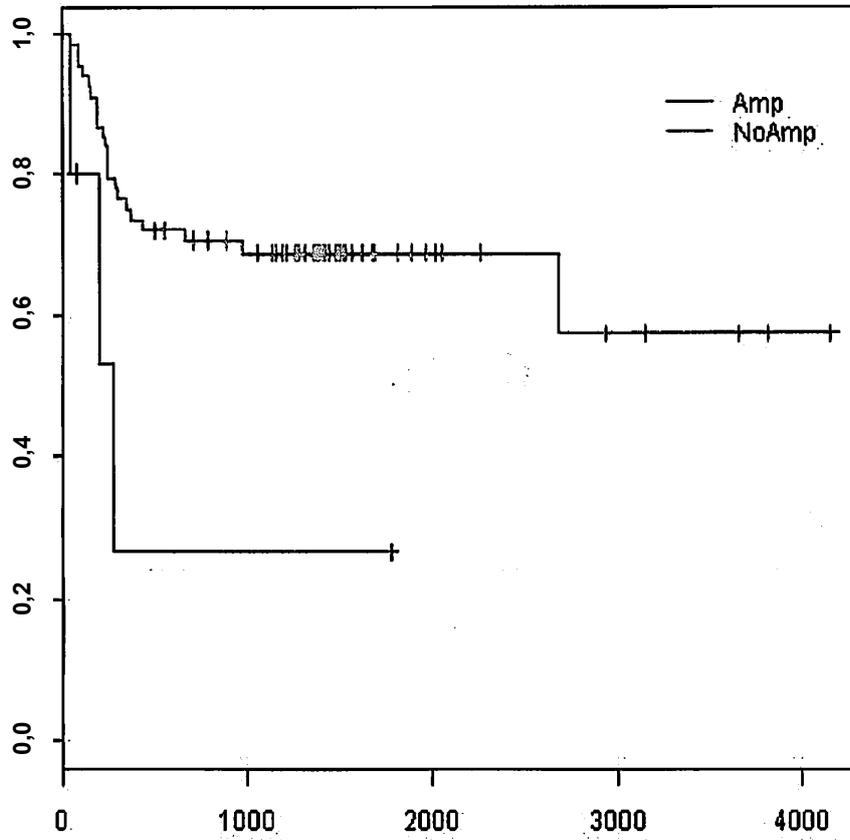


FIG. 110

RELA

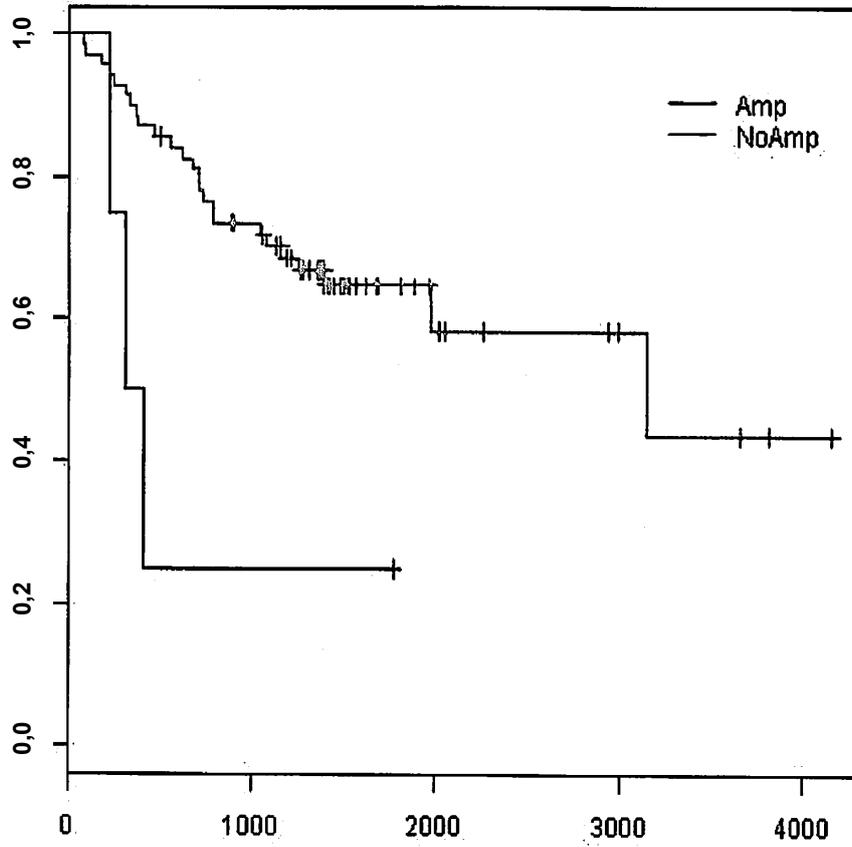


FIG. 111

RELA

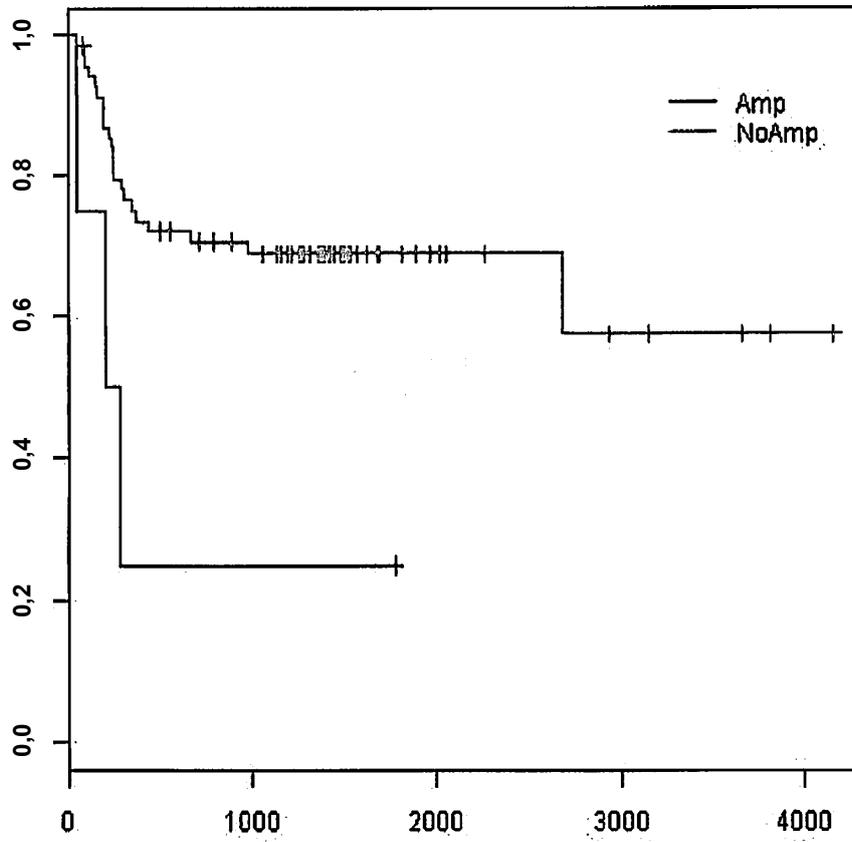


FIG. 112

RNASEH2C

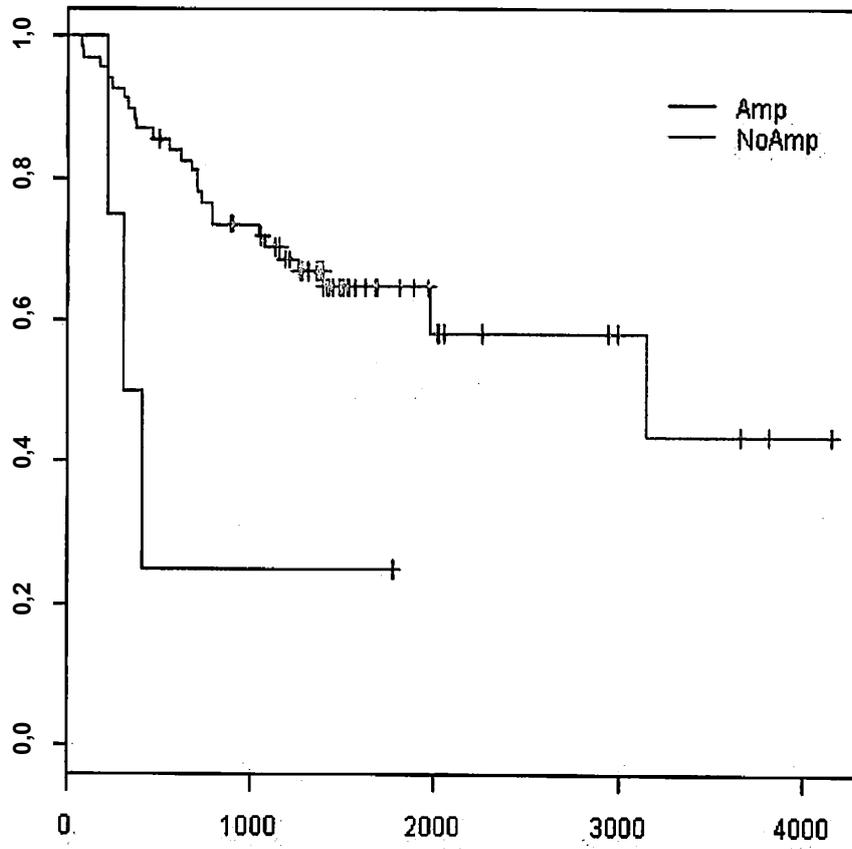


FIG. 113

RNASEH2C

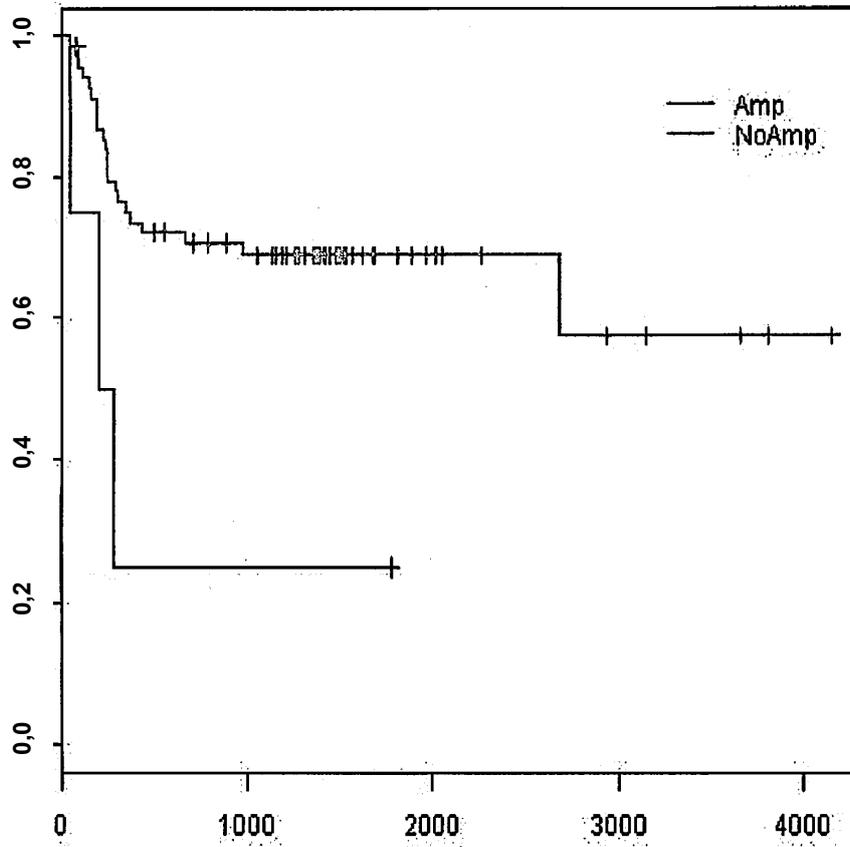


FIG. 114

SCYL1

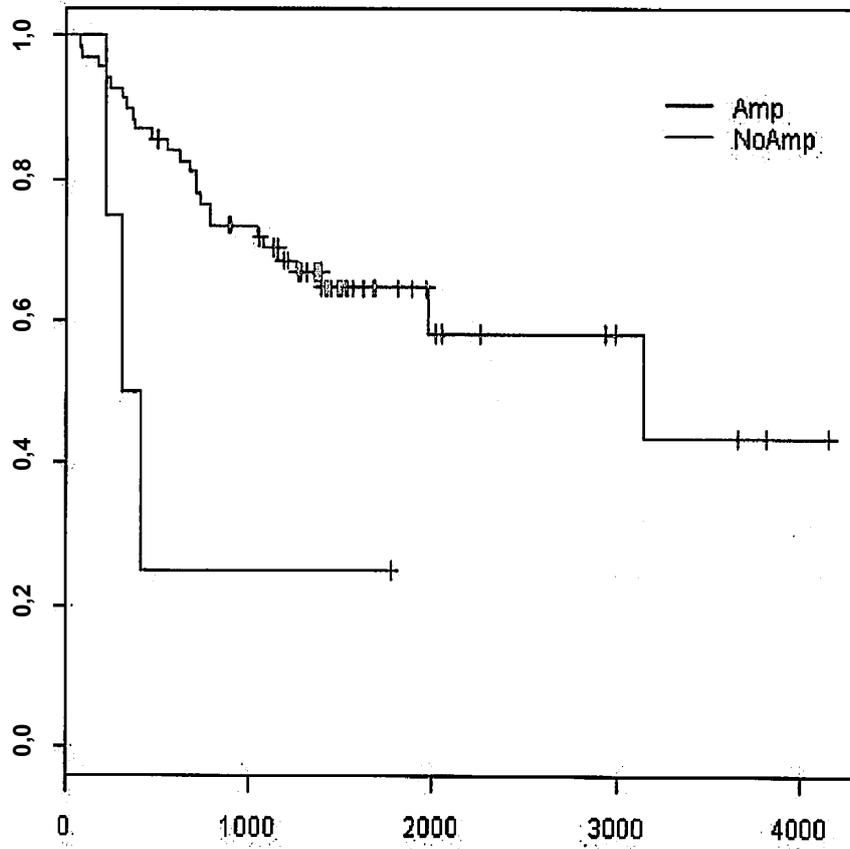


FIG. 115

SCYL1

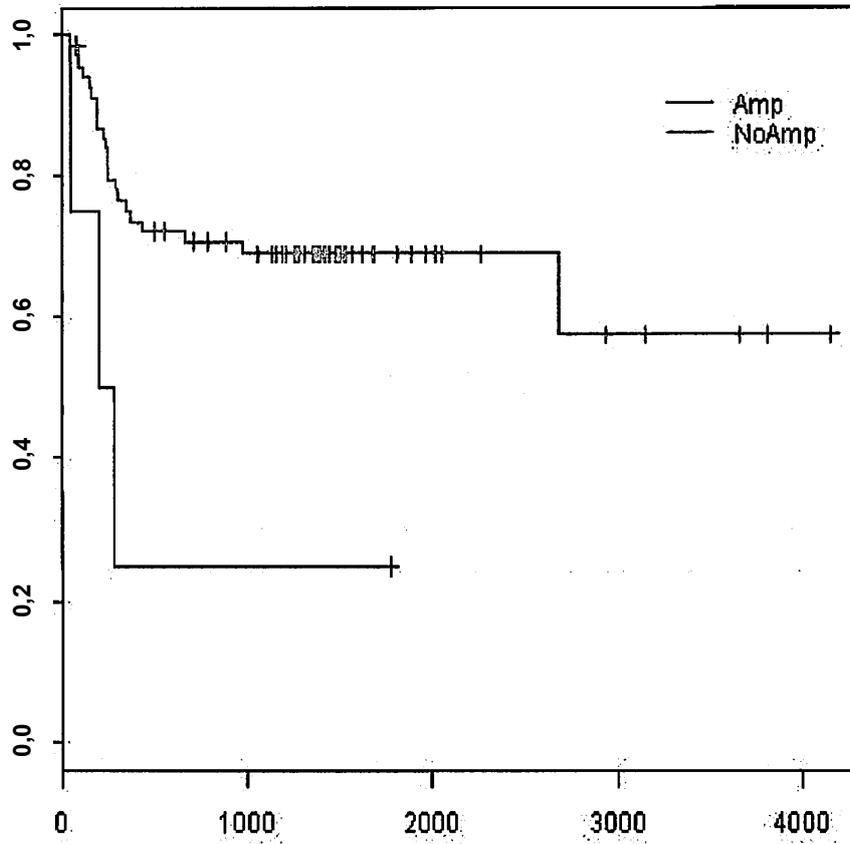


FIG. 116

SIPA1

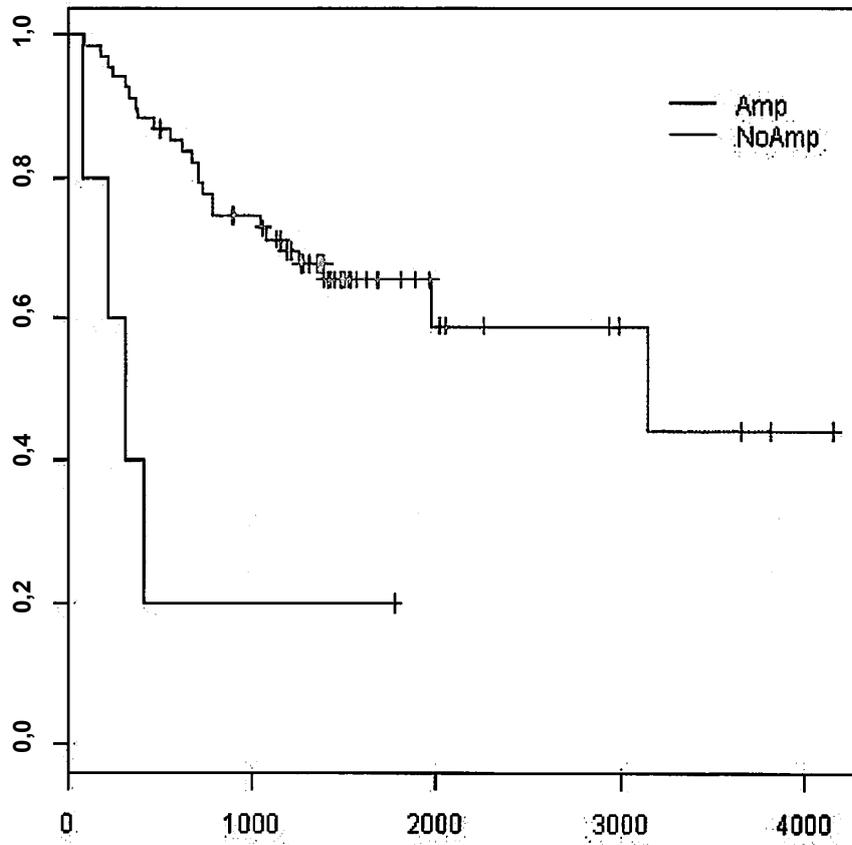


FIG. 117

SIPA1

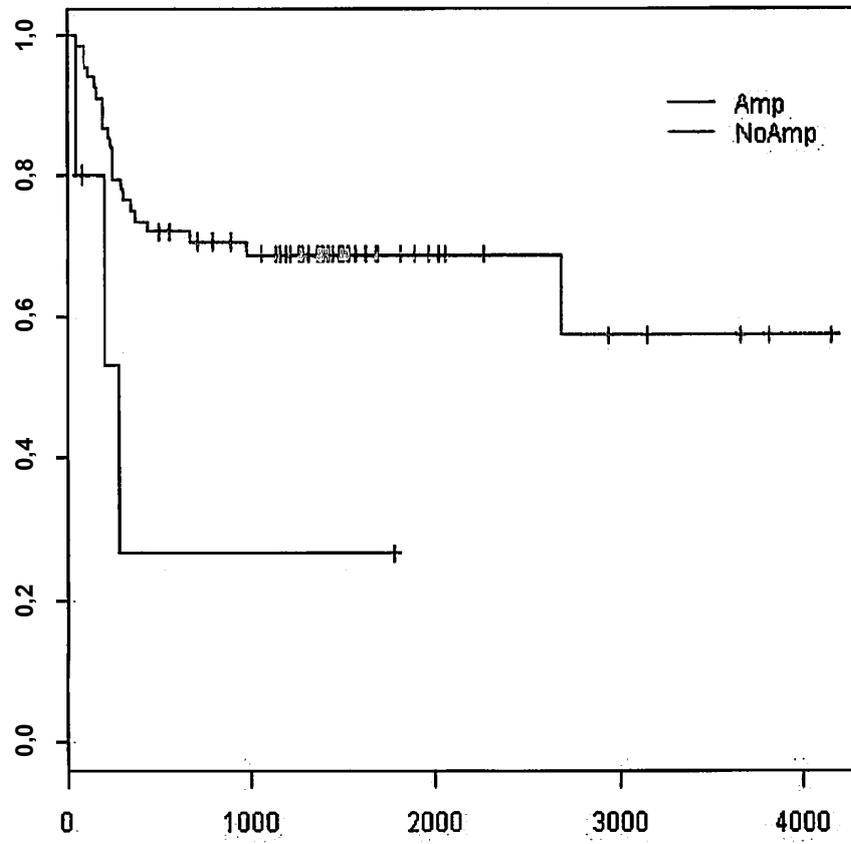


FIG. 118

SSSCA1

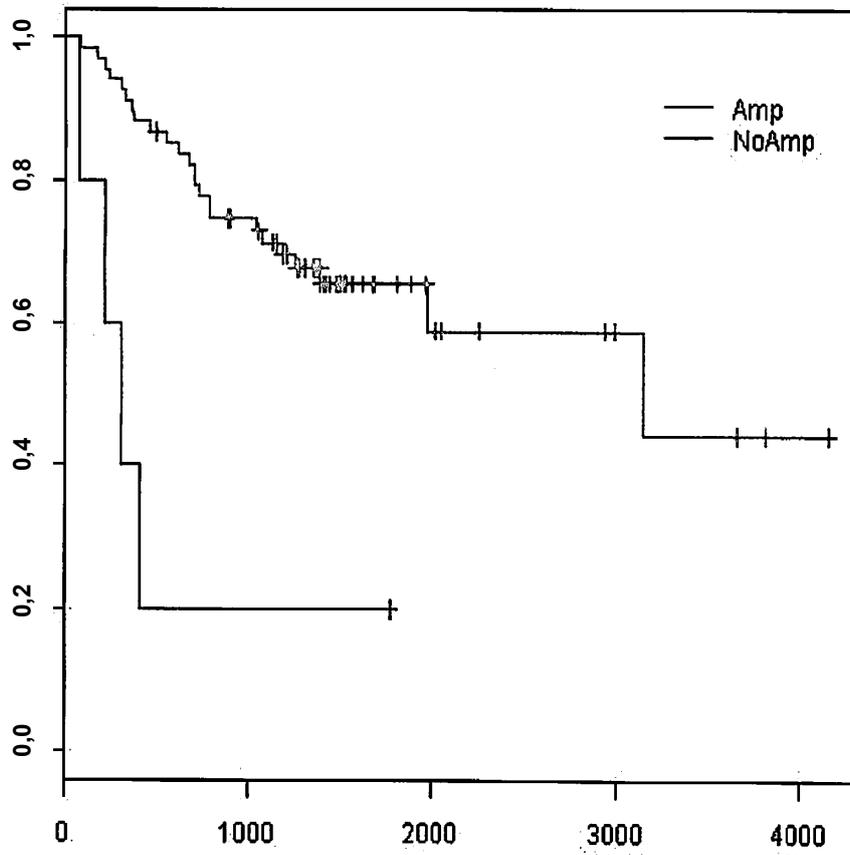


FIG. 119

SSSCA1

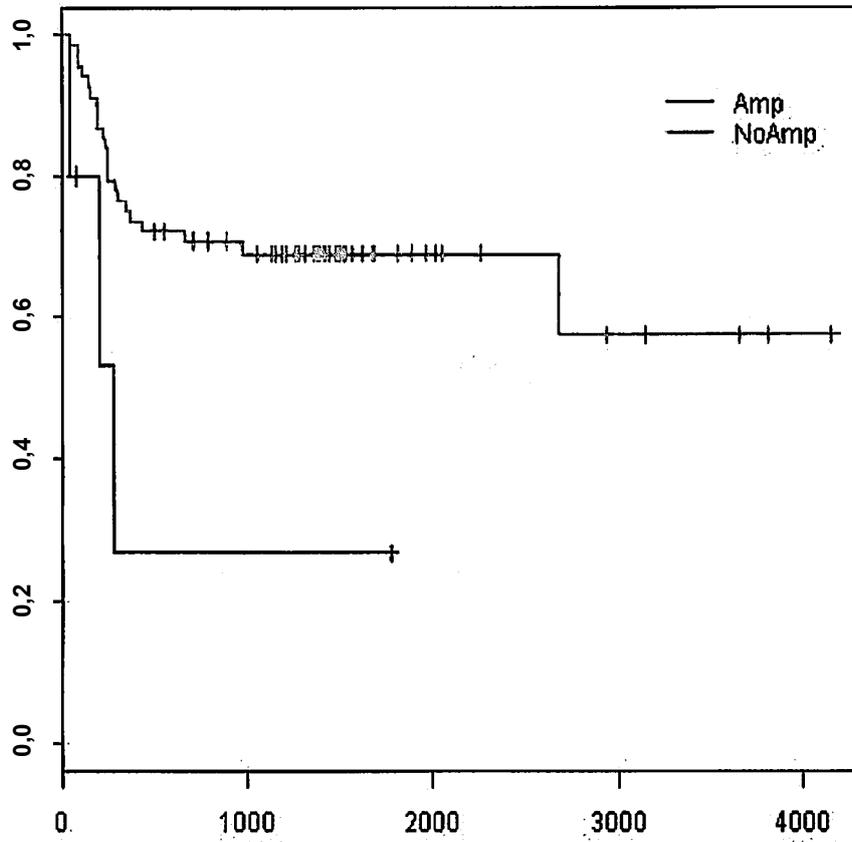


FIG. 120

BAD

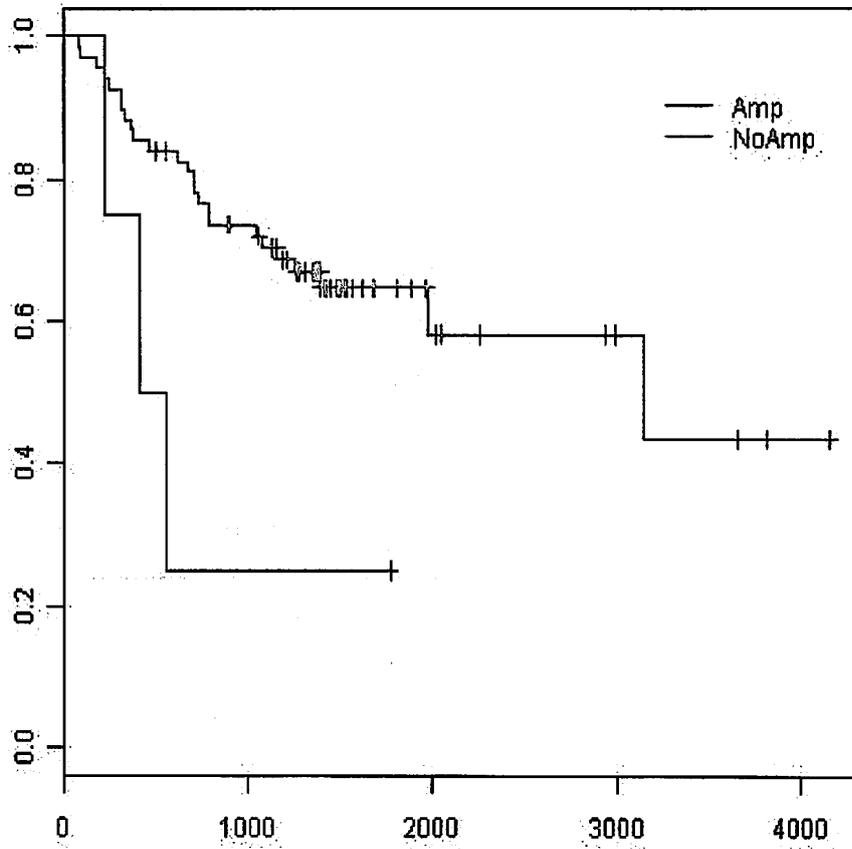


FIG. 121

C11orf20

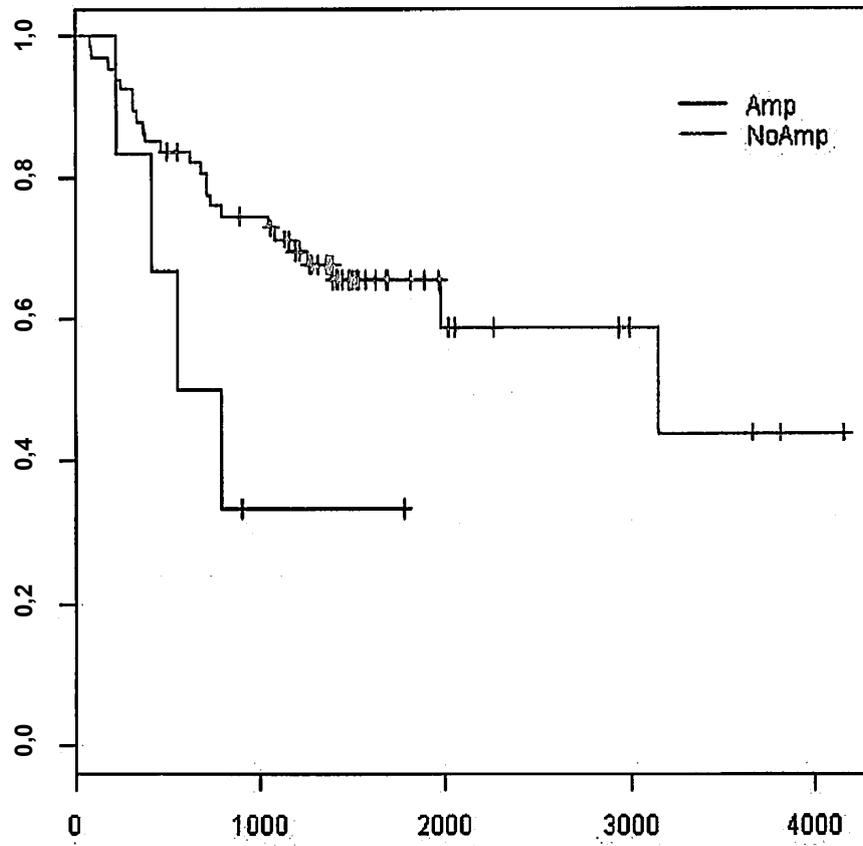


FIG. 122

BAD

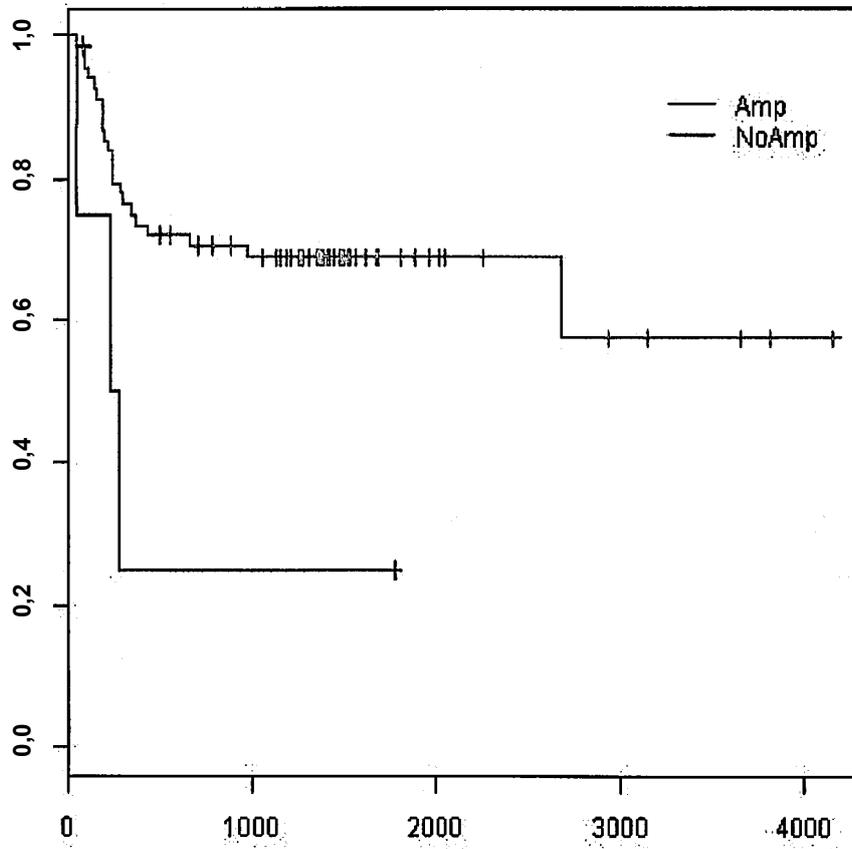


FIG. 123

C11orf20

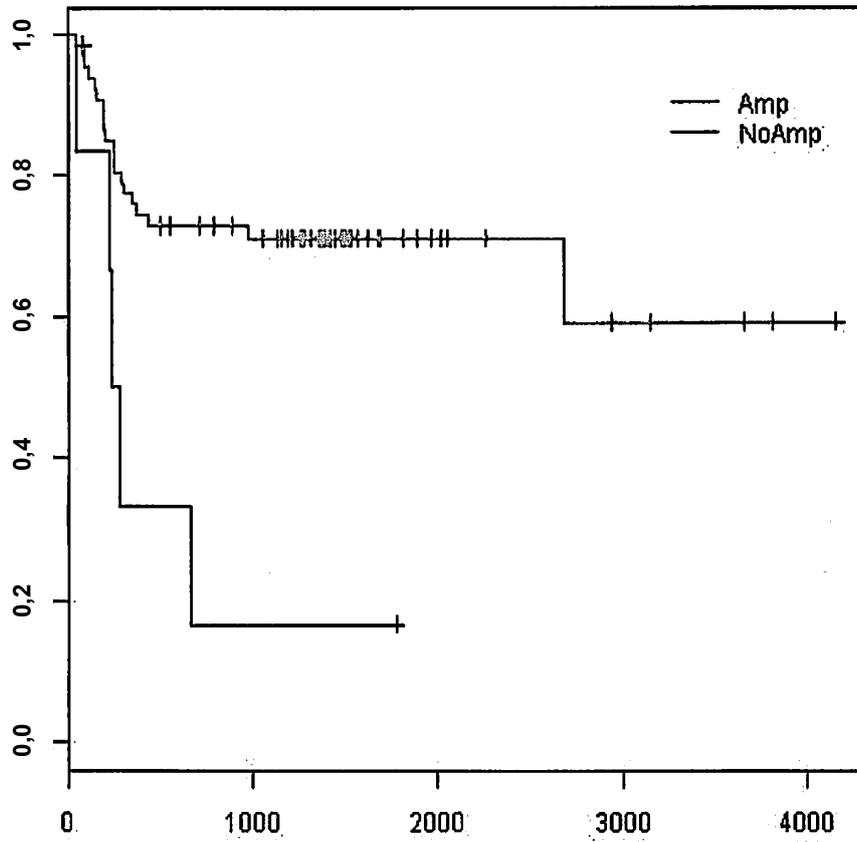


FIG. 124

DNAJC4

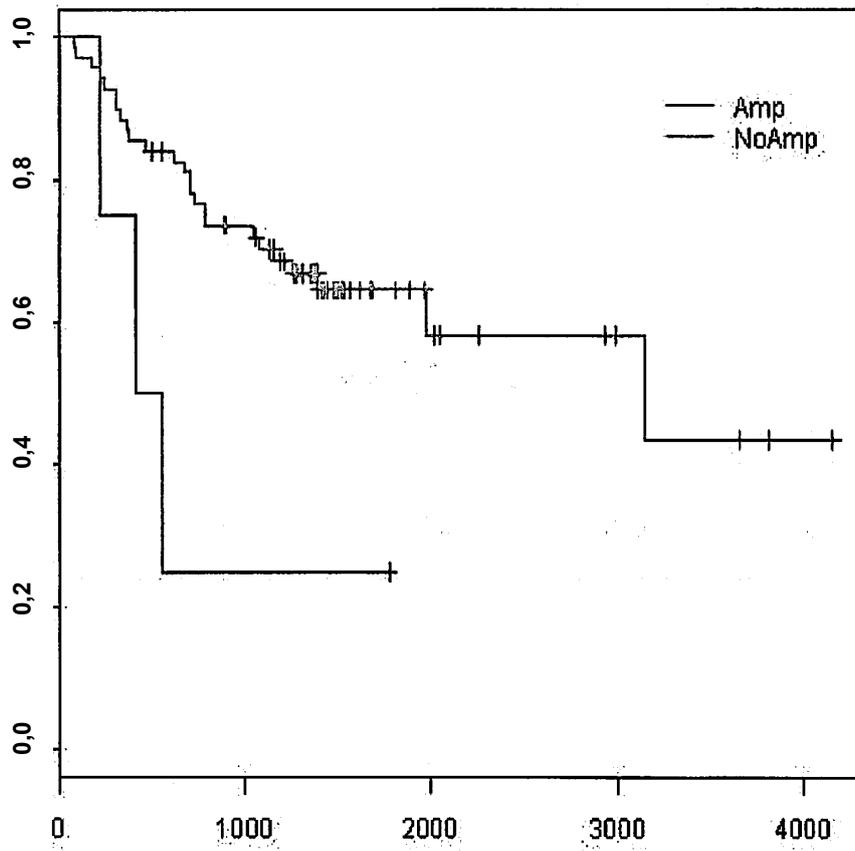


FIG. 125

DNAJC4

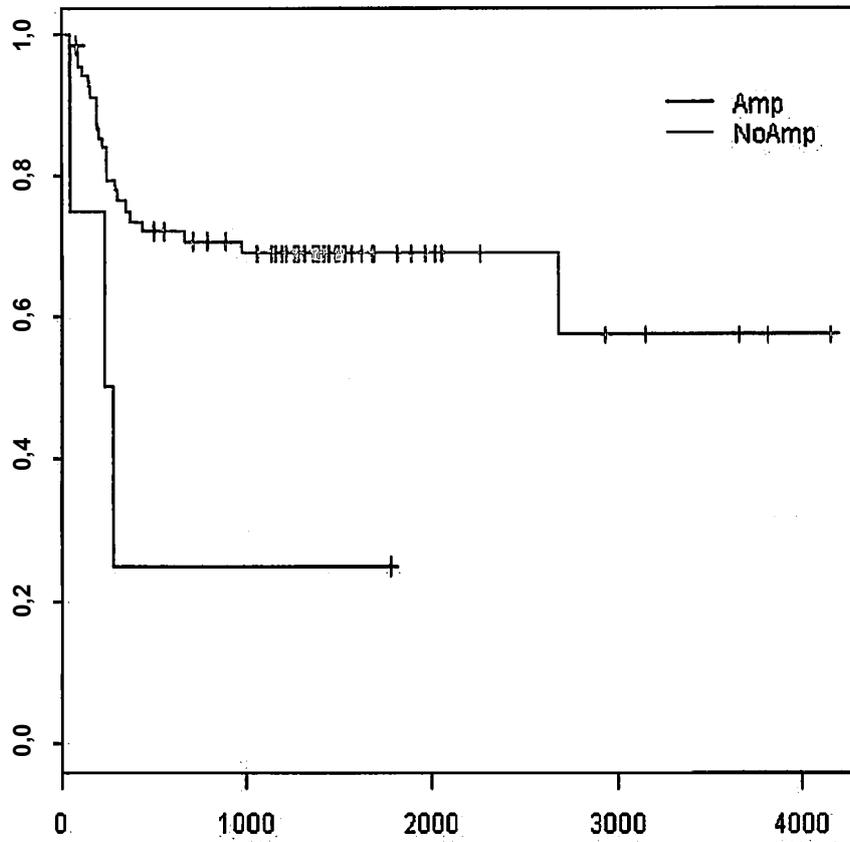


FIG. 126

ESRRA

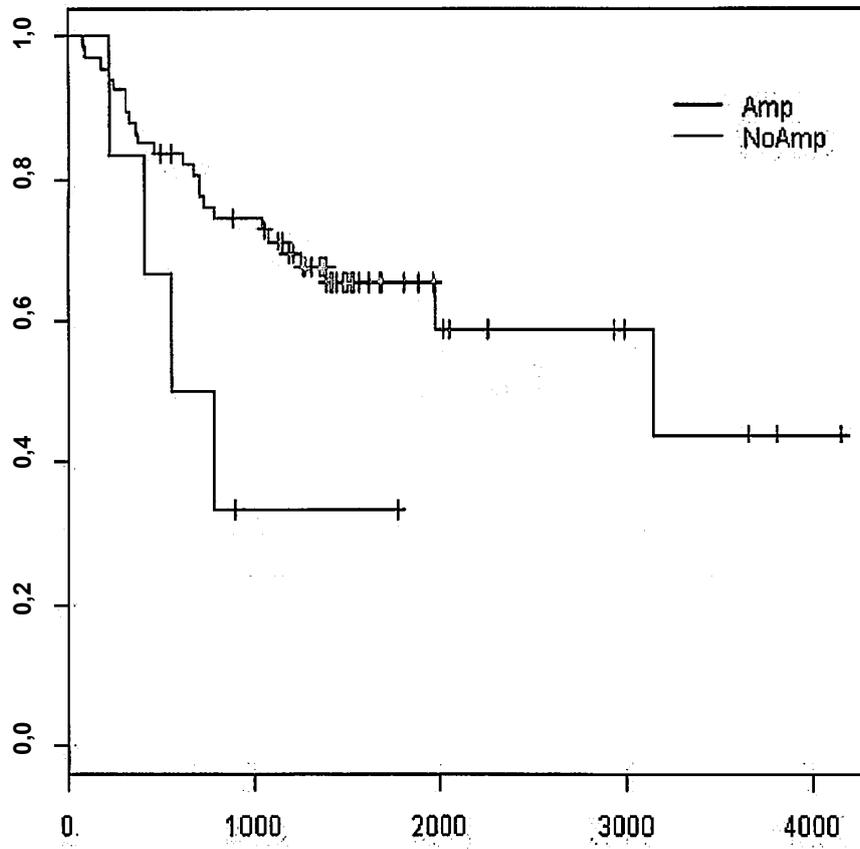


FIG. 127

ESRRA

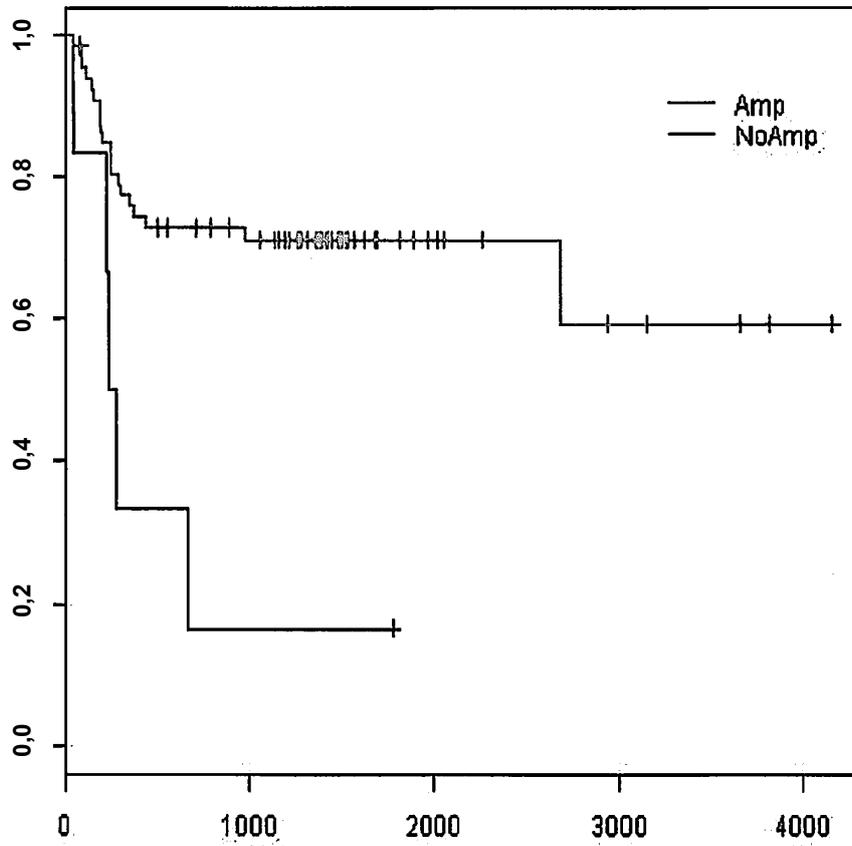


FIG. 128

FADS2

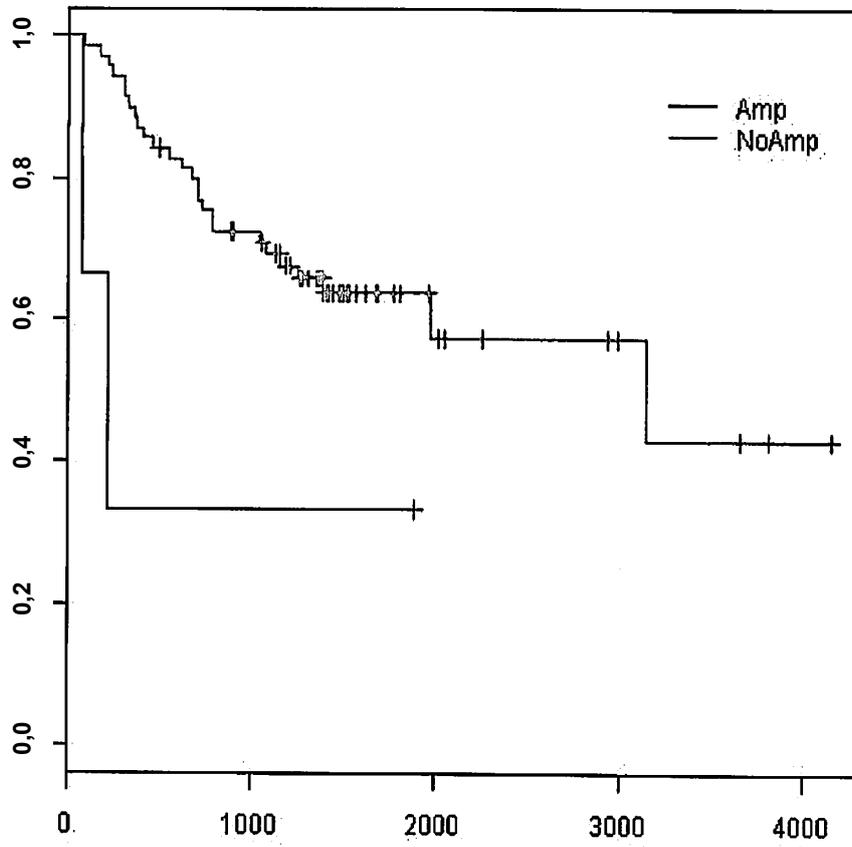


FIG. 129

FADS3

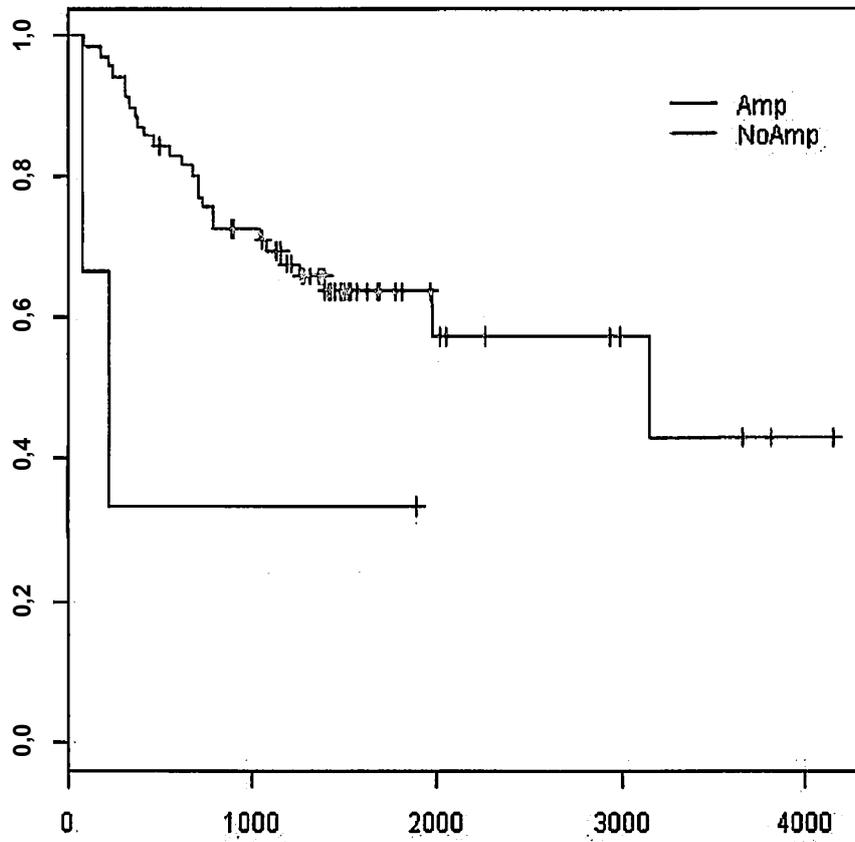


FIG. 130

FKBP2

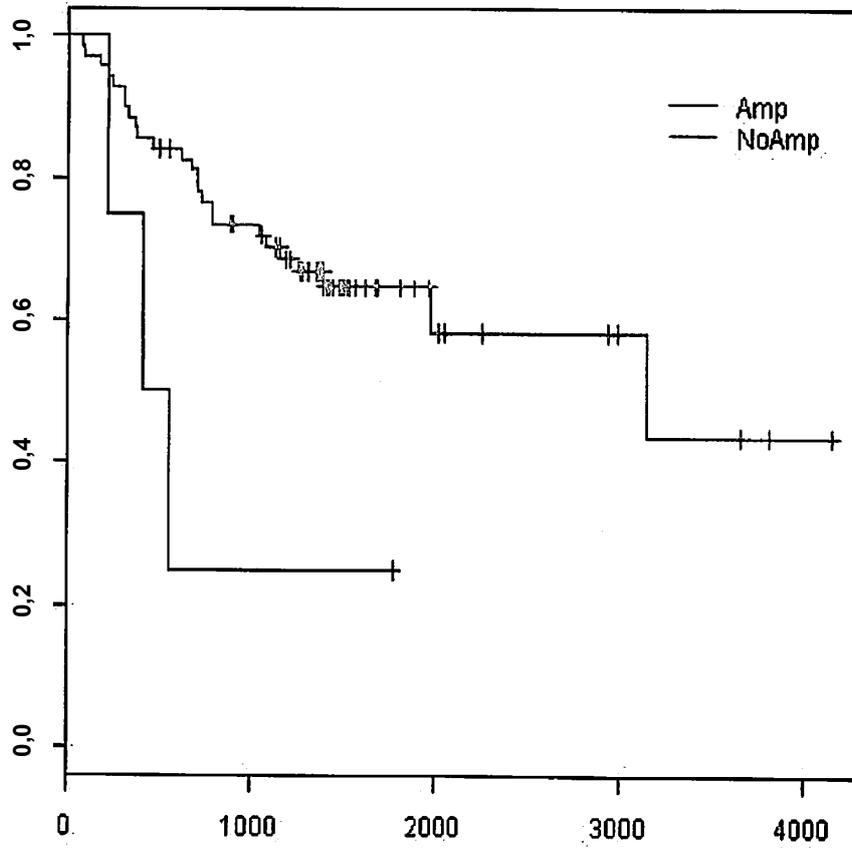


FIG. 131

FKBP2

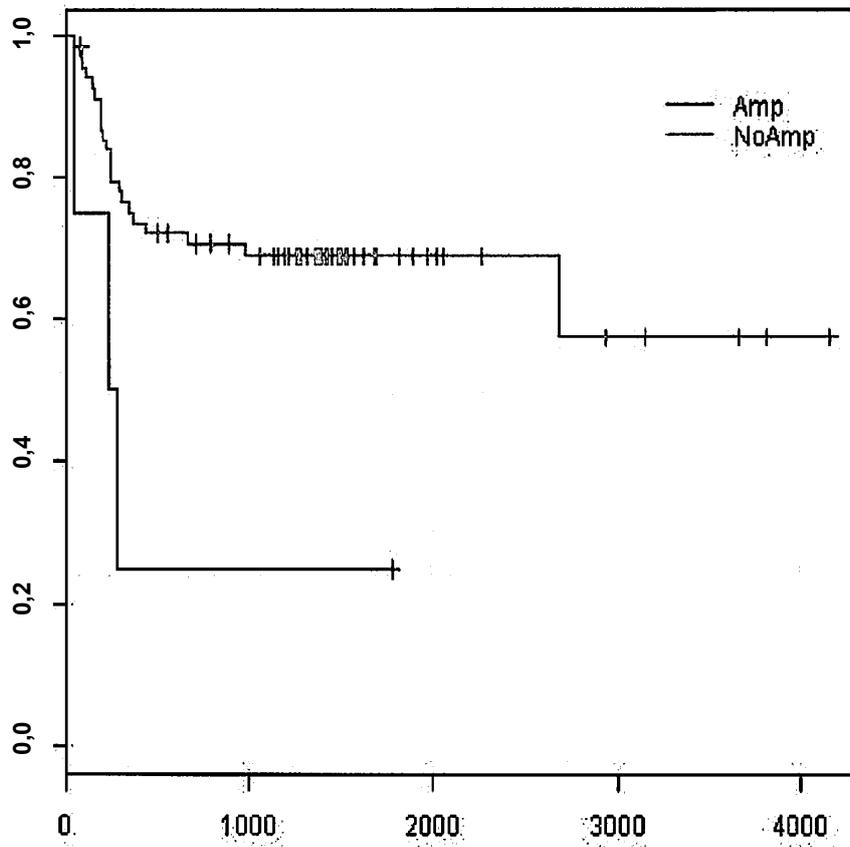


FIG. 132

FLRT1

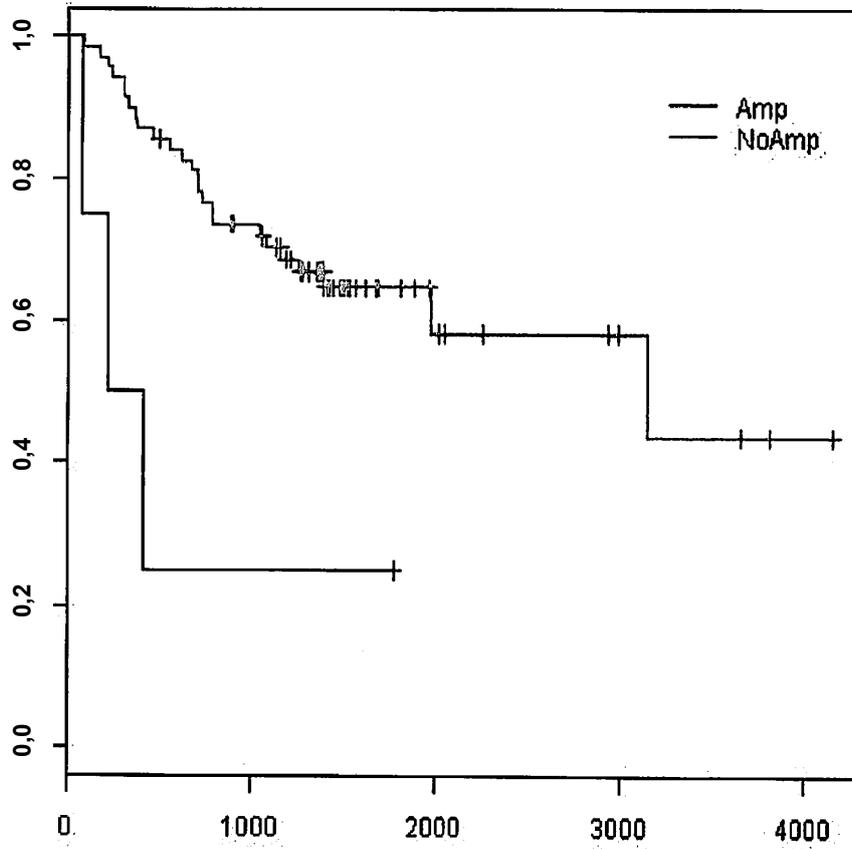


FIG. 133

GPR137

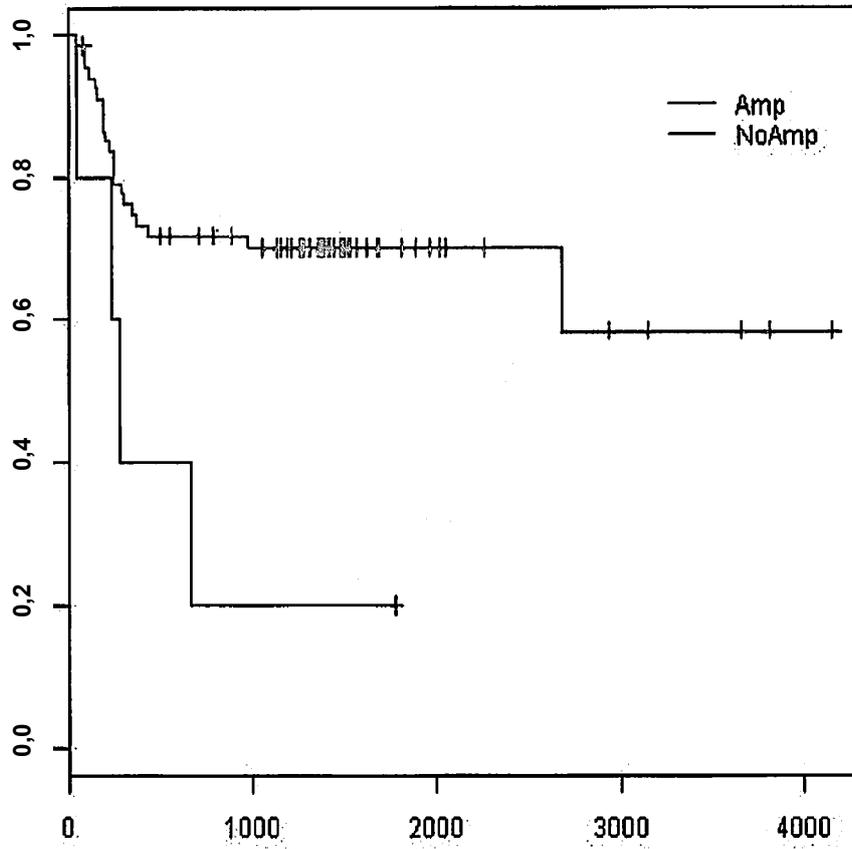


FIG. 134

HSPC152

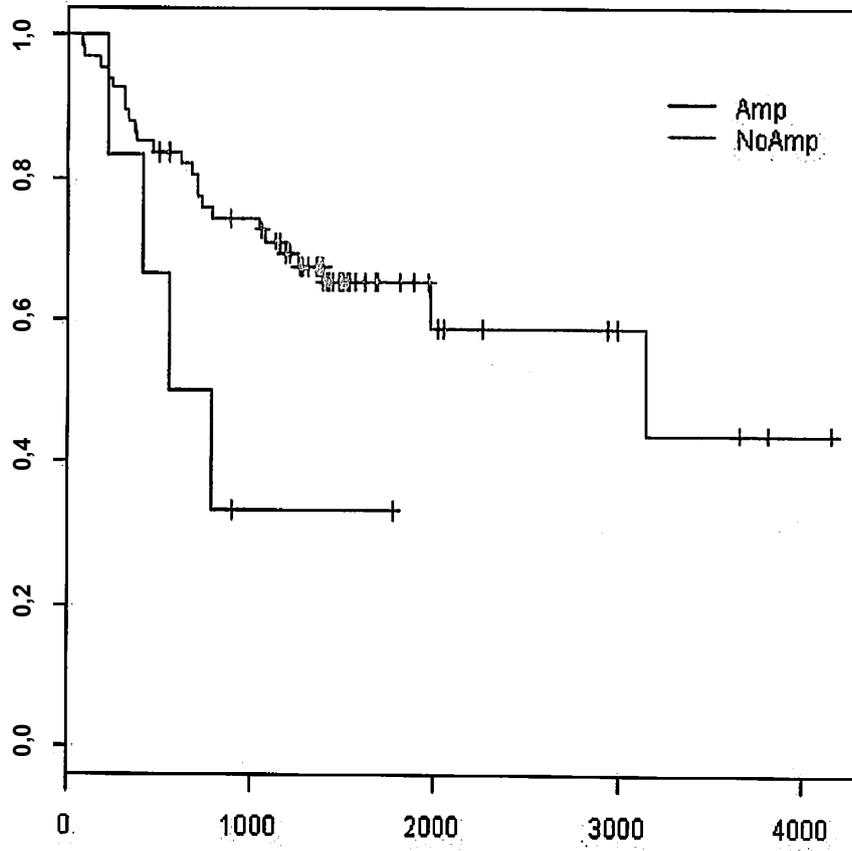


FIG. 135

HSPC152

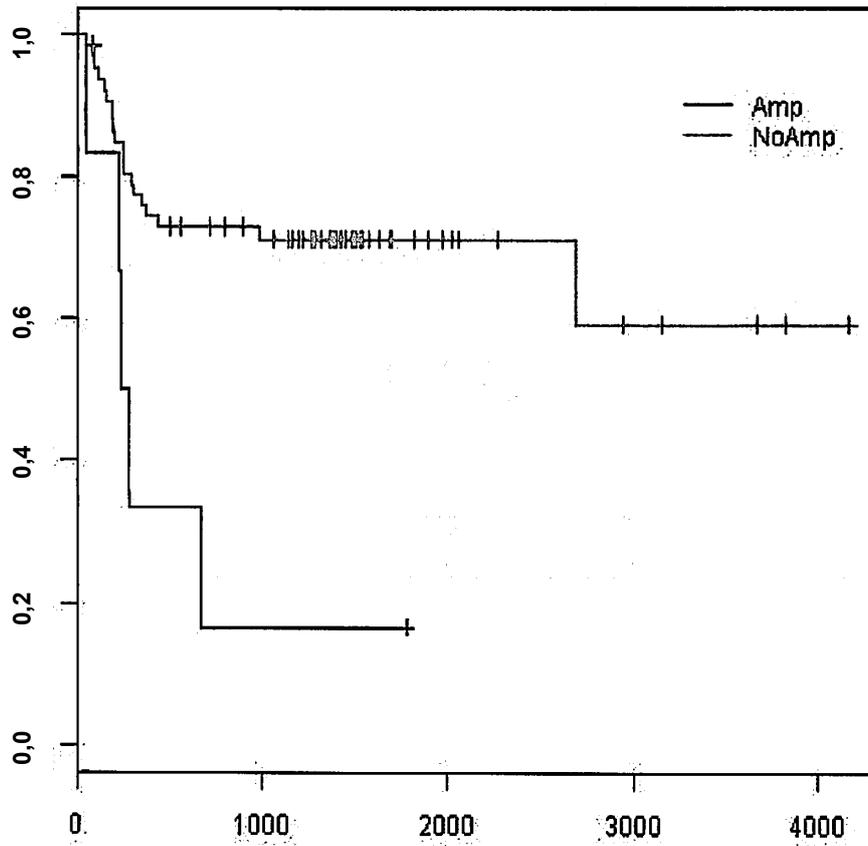


FIG. 136

KCNK4

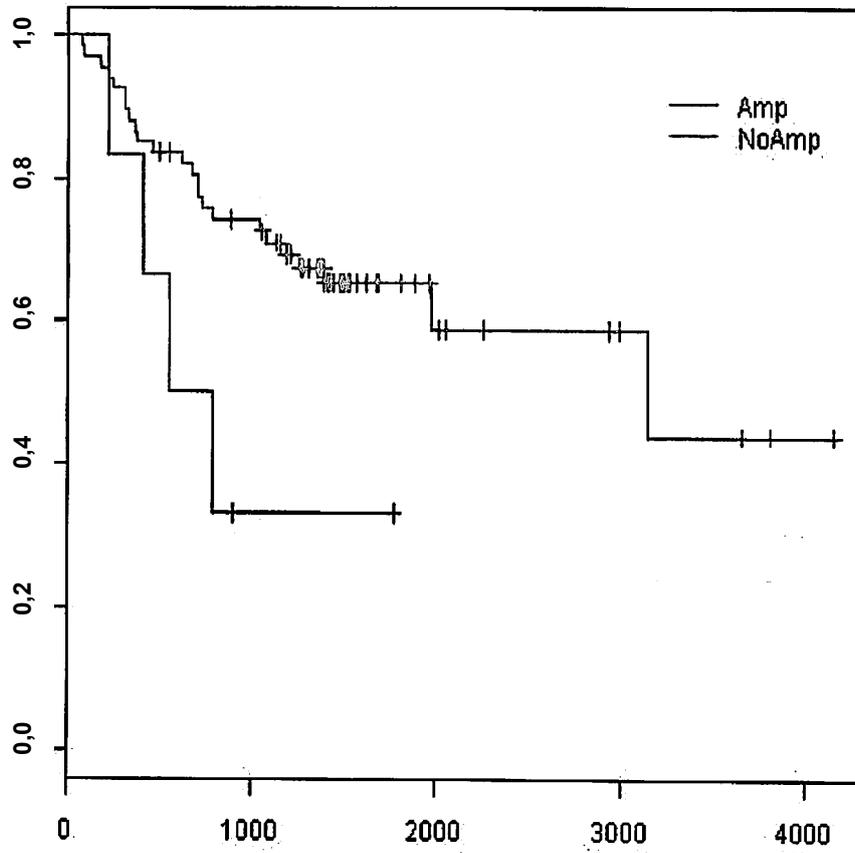


FIG. 137

KCNK4

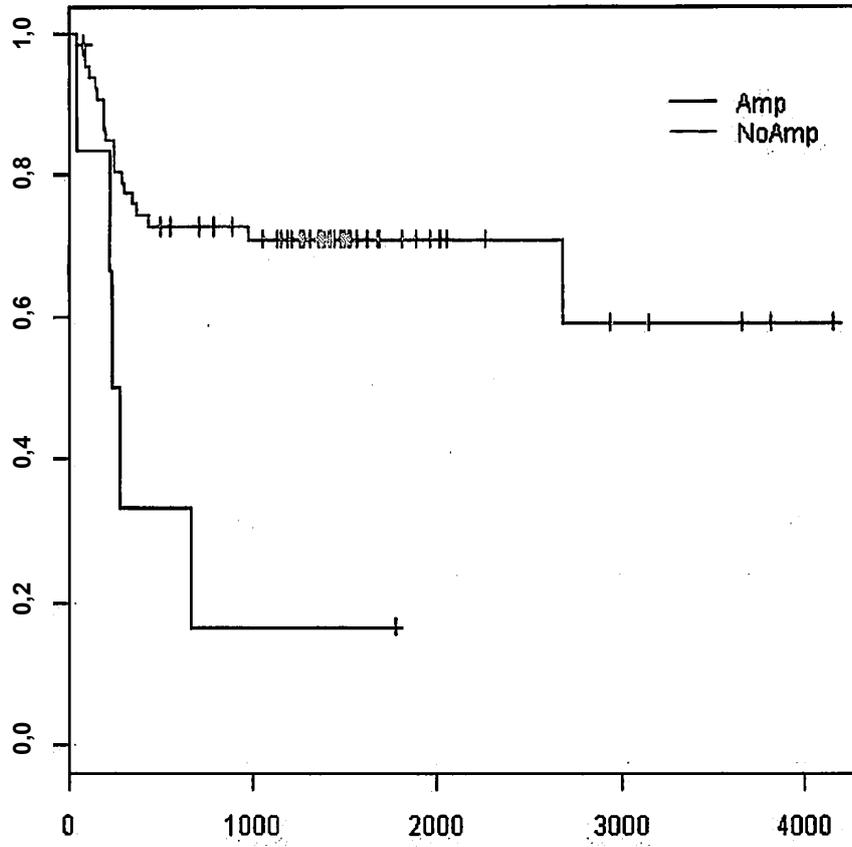


FIG. 138

NUDT22

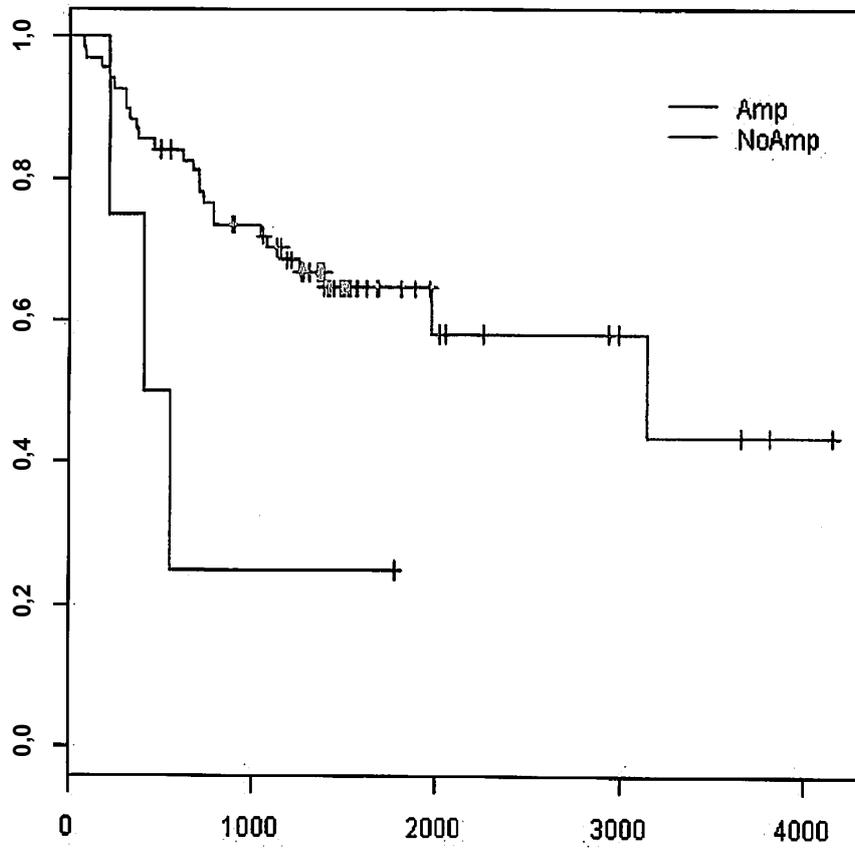


FIG. 139

NUDT22

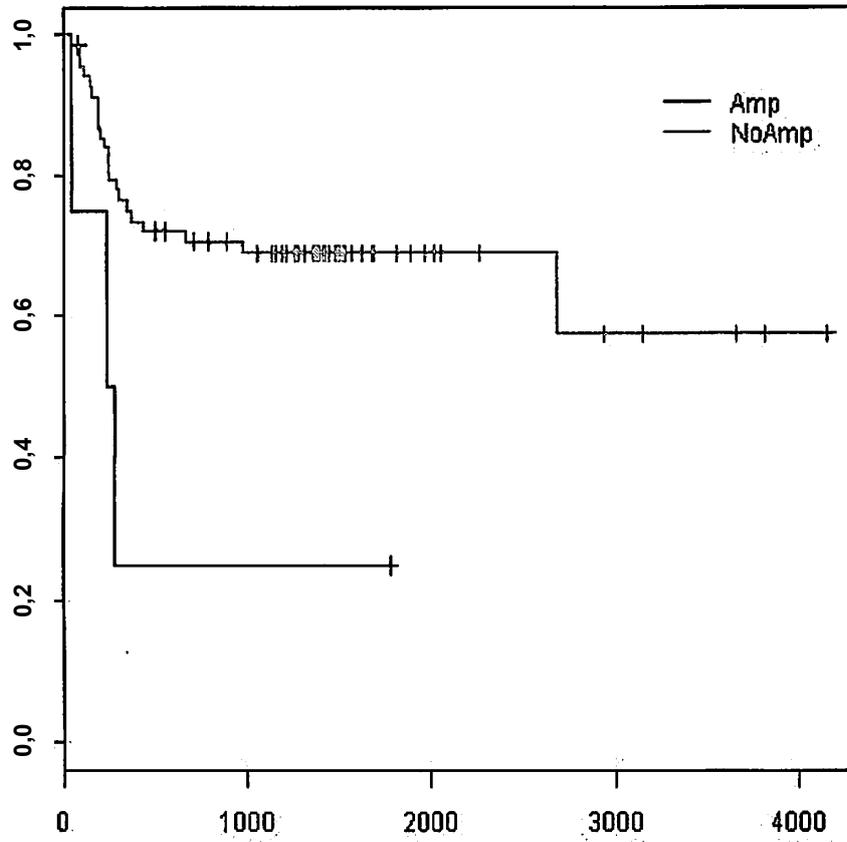


FIG. 140

PLCB3

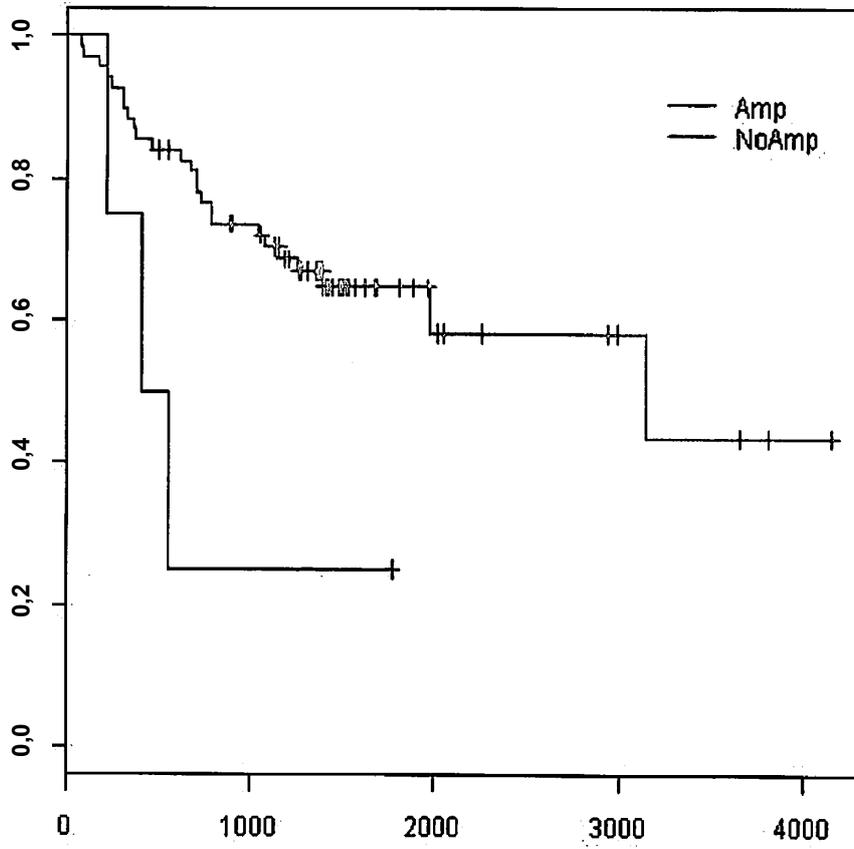


FIG. 141

PLCB3

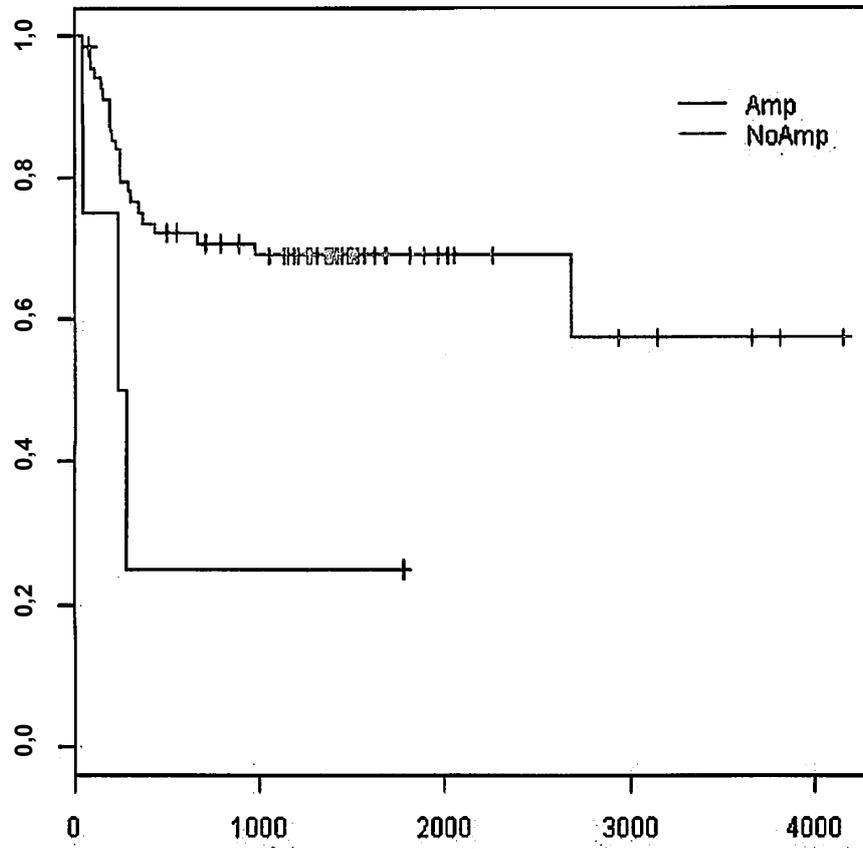


FIG. 142

PPP1R14B

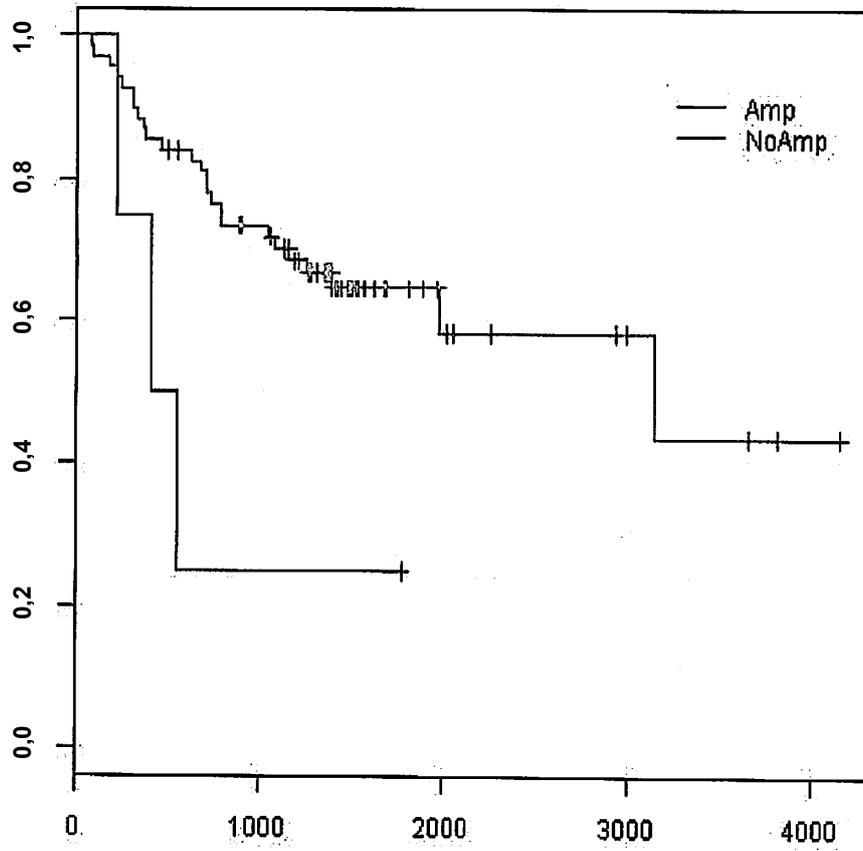


FIG. 143

PPP1R14B

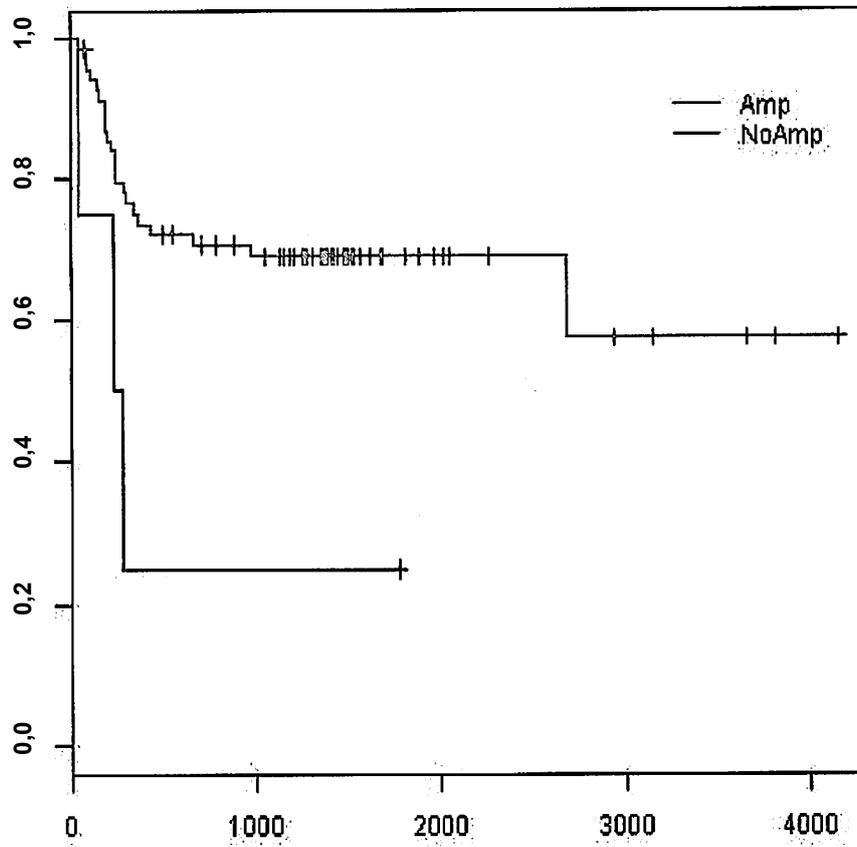


FIG. 144

PRDX5

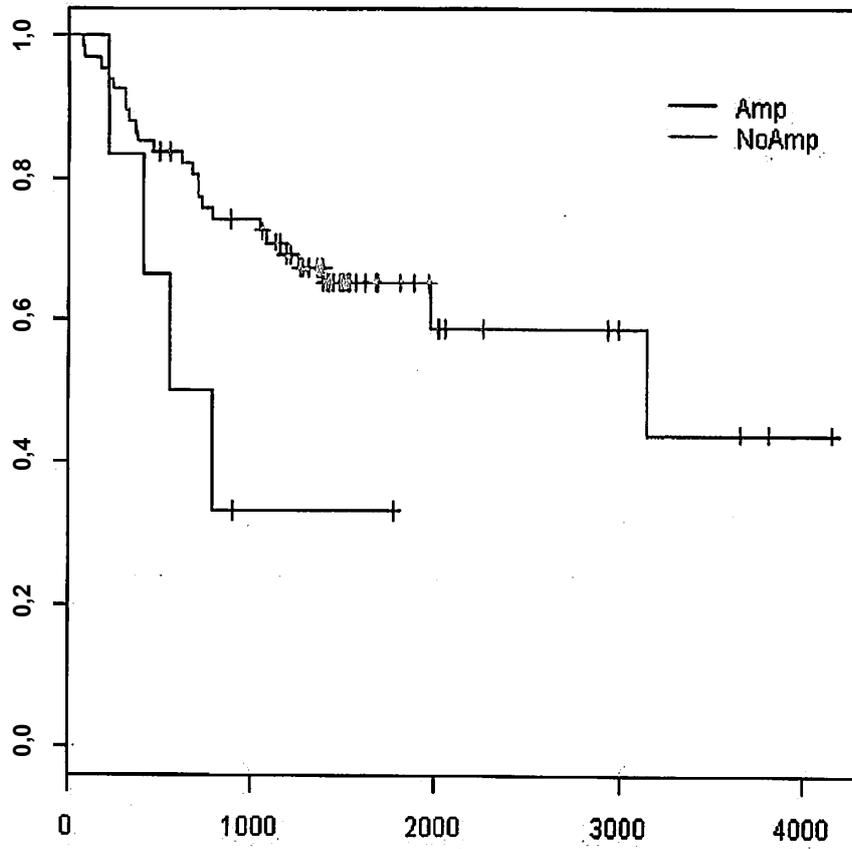


FIG. 145

PRDX5

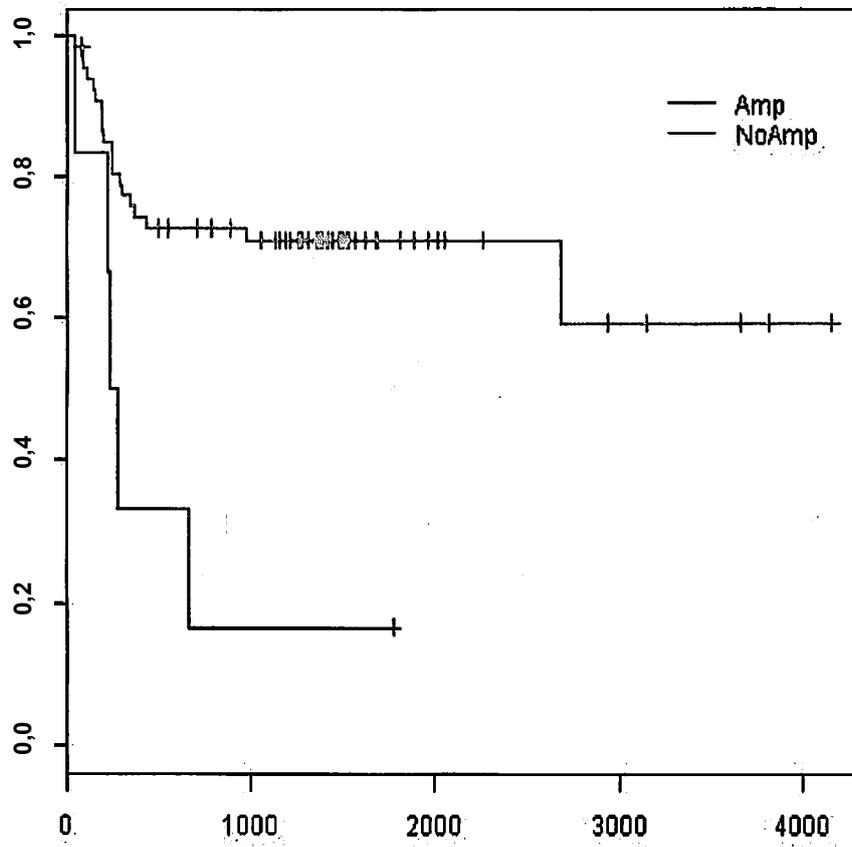


FIG. 146

RAB31L1

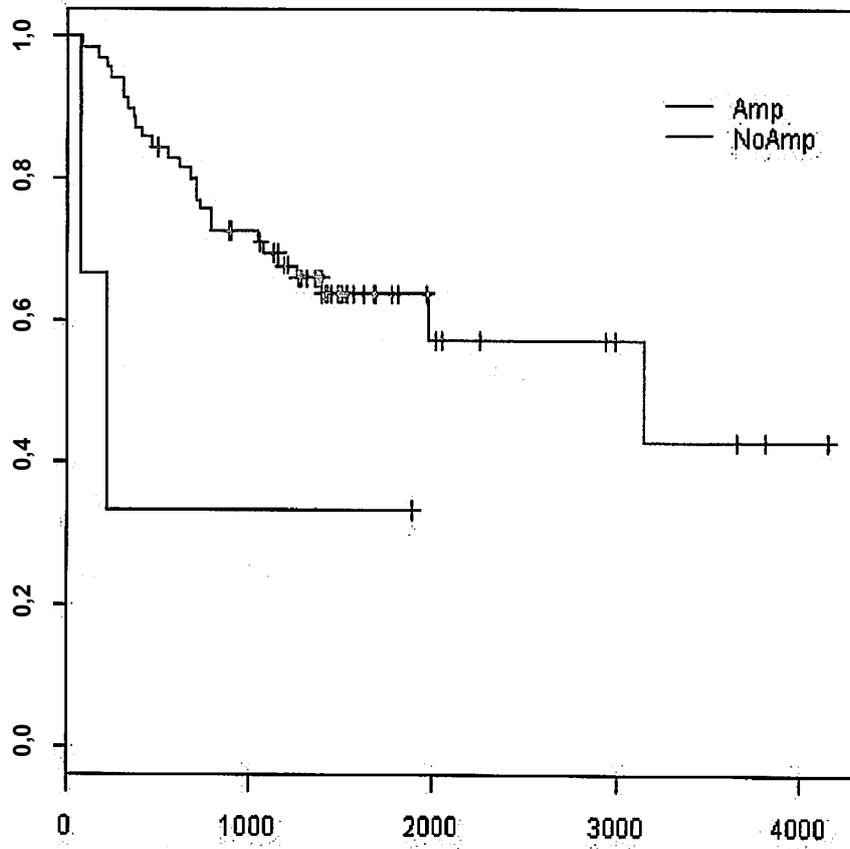


FIG. 147

TRPT1

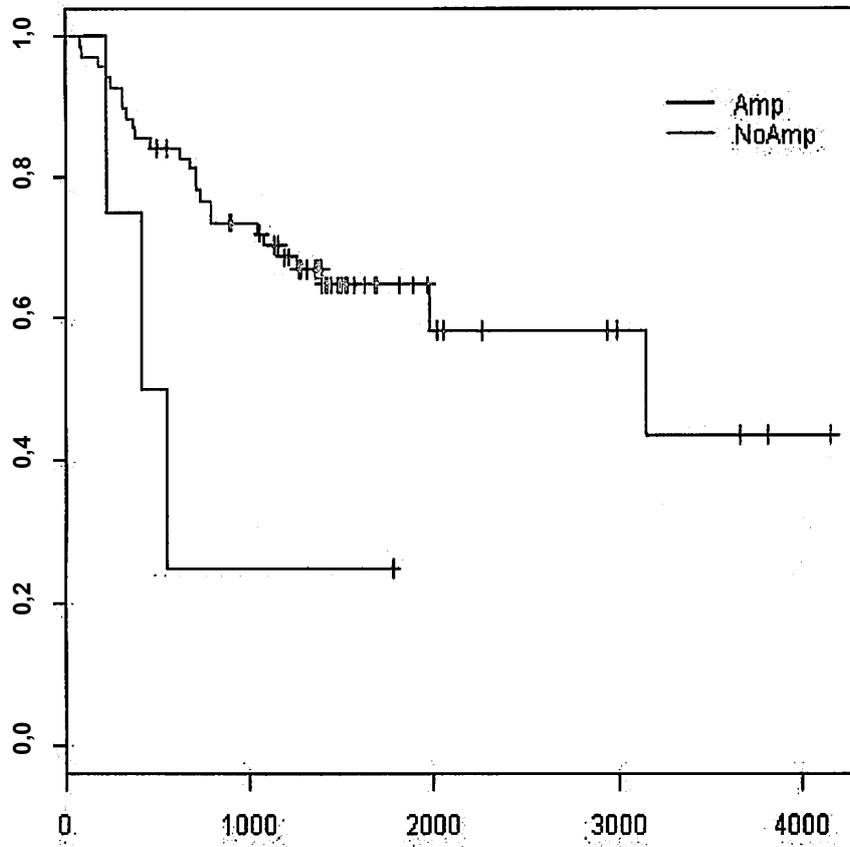


FIG. 148

TRPT1

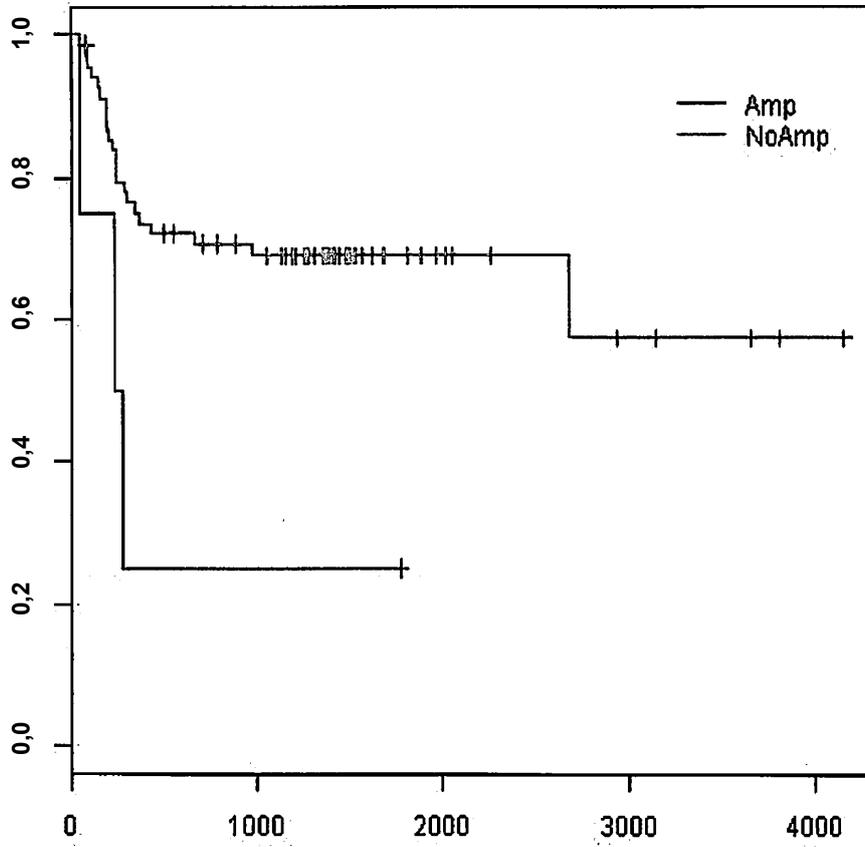


FIG. 149

VEGFB

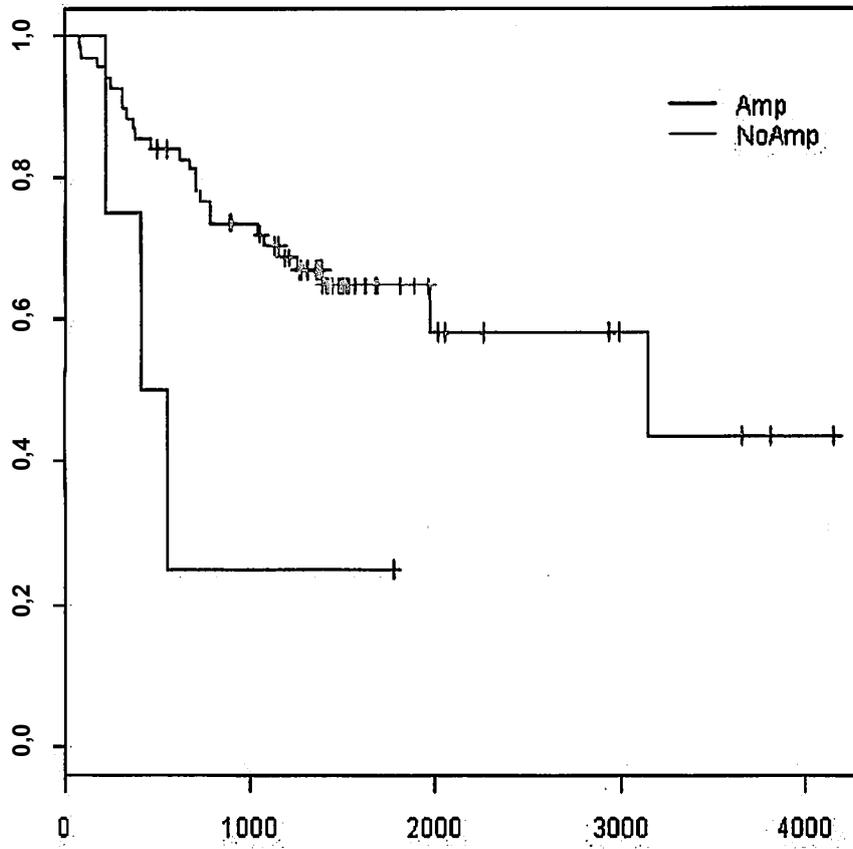


FIG. 150

VEGFB

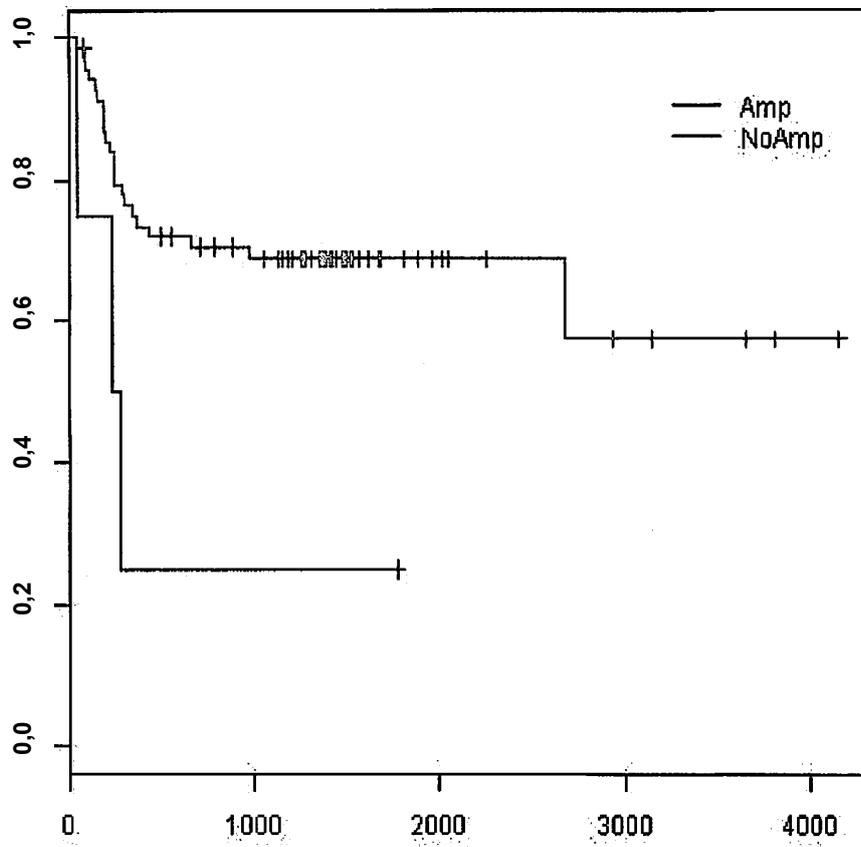


FIG. 151

AKAP1

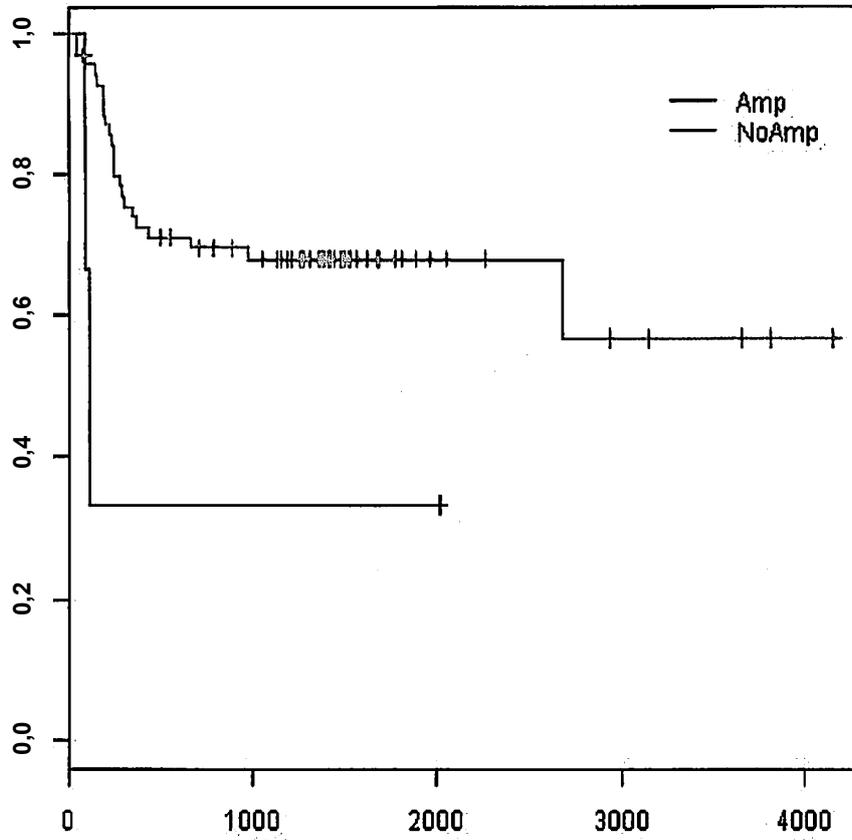


FIG. 152

ANKFN1

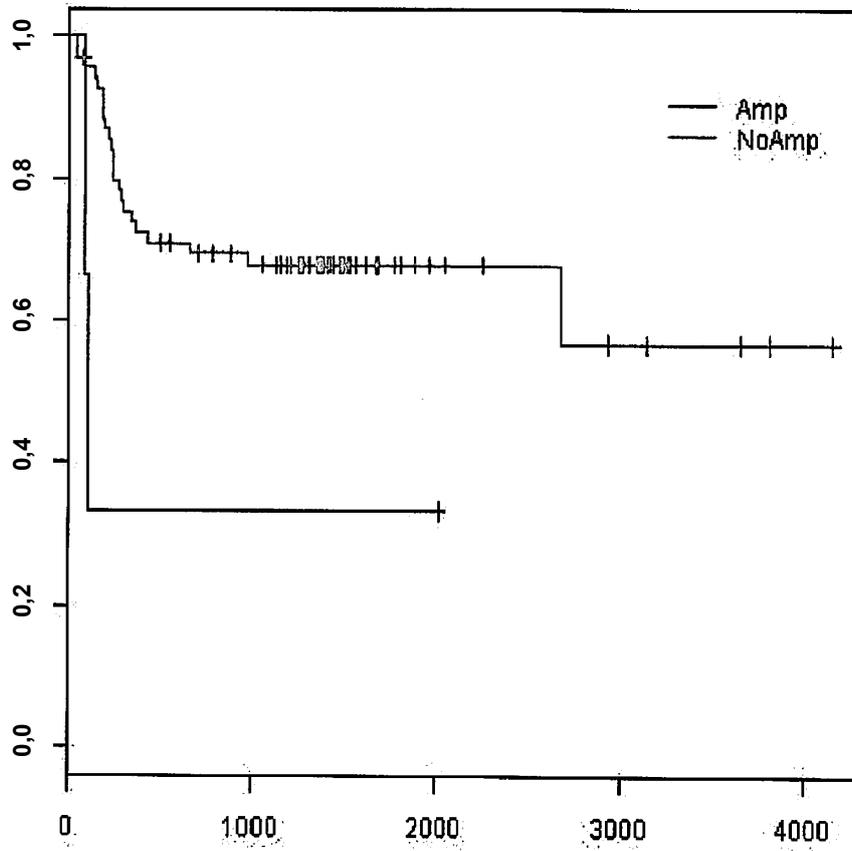


FIG. 153

C17orf67

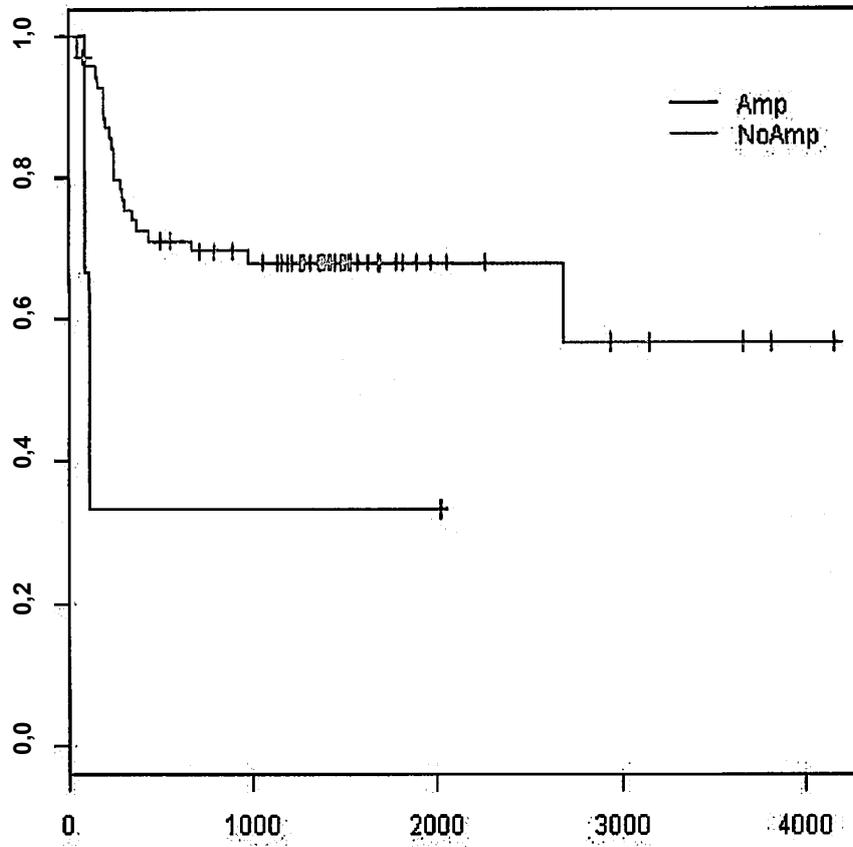


FIG. 154

COIL

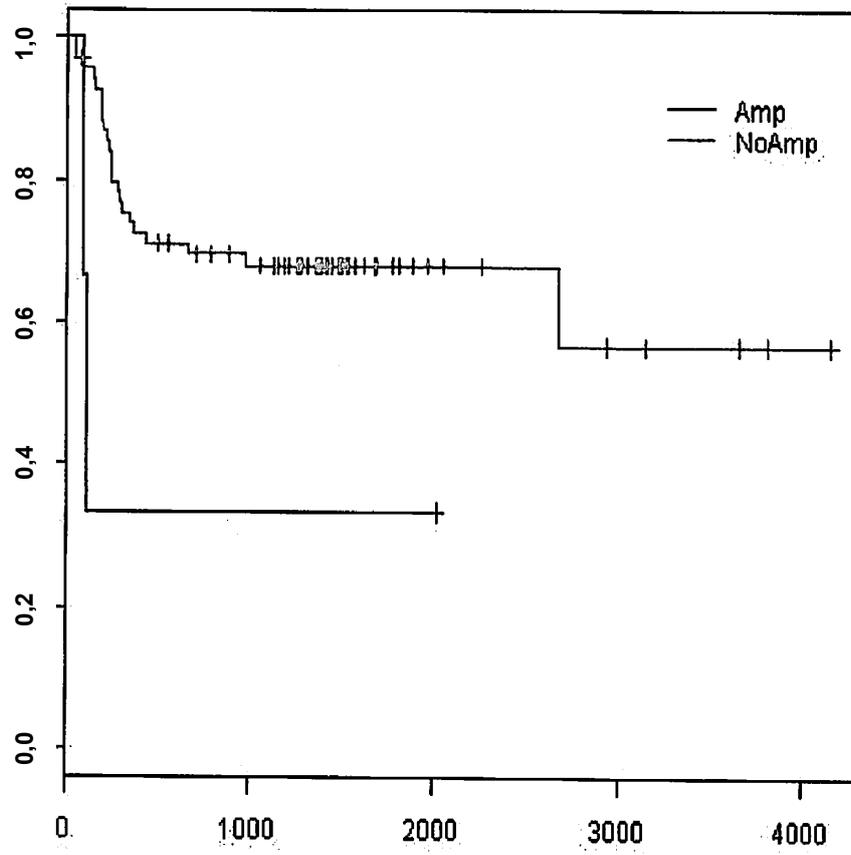


FIG. 155

DGKE

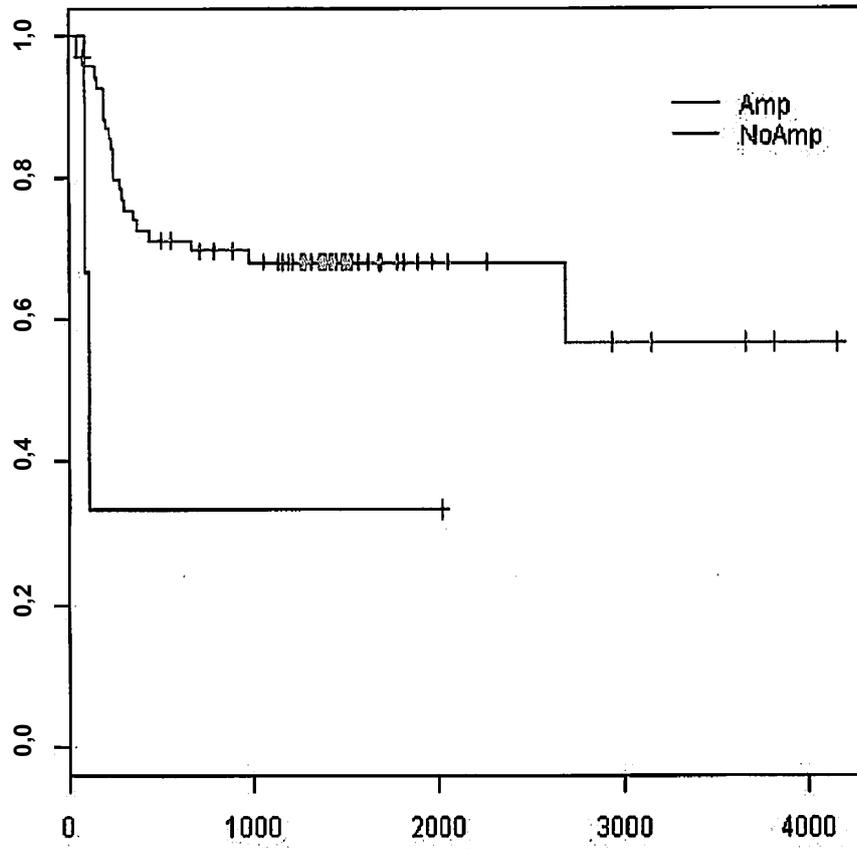


FIG. 156

MSI2

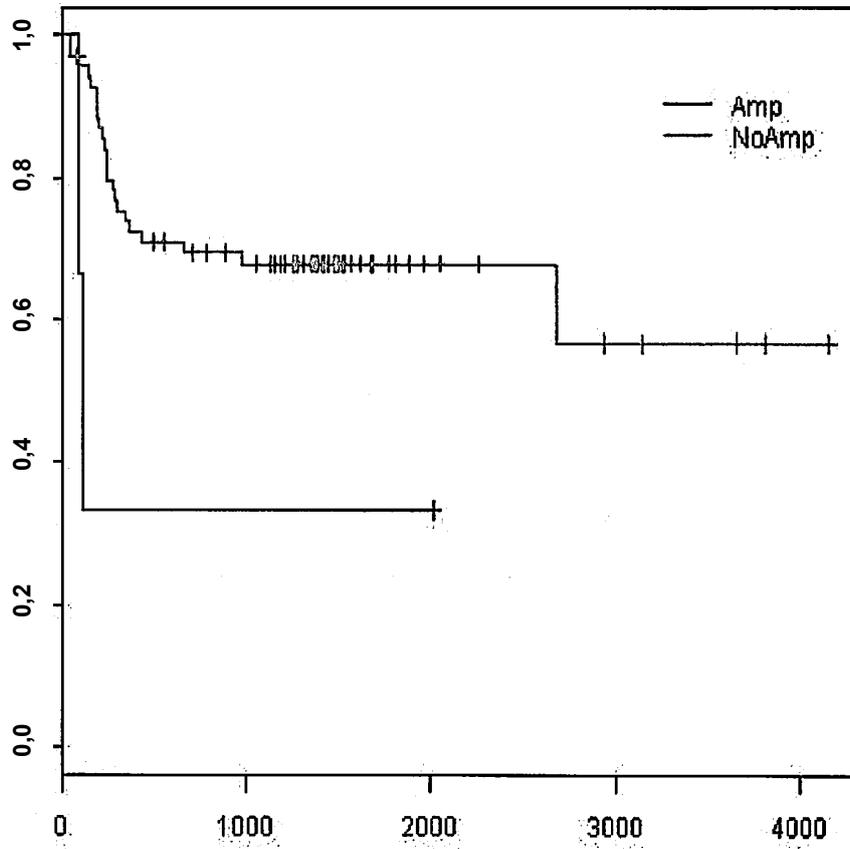


FIG. 157

MTVR2

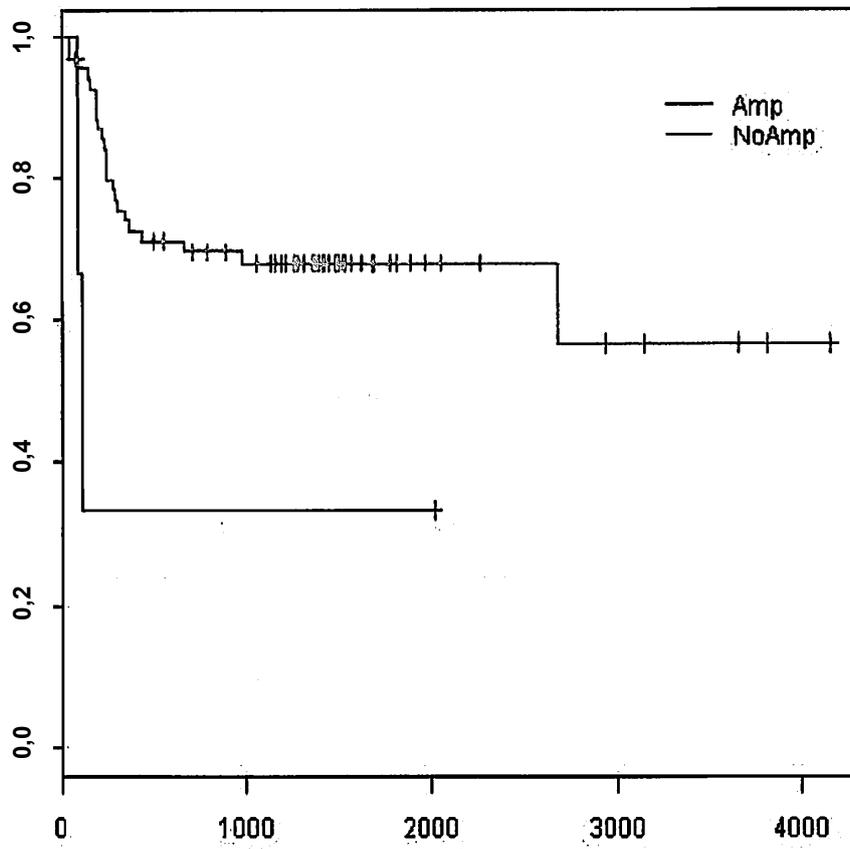


FIG. 158

NOG

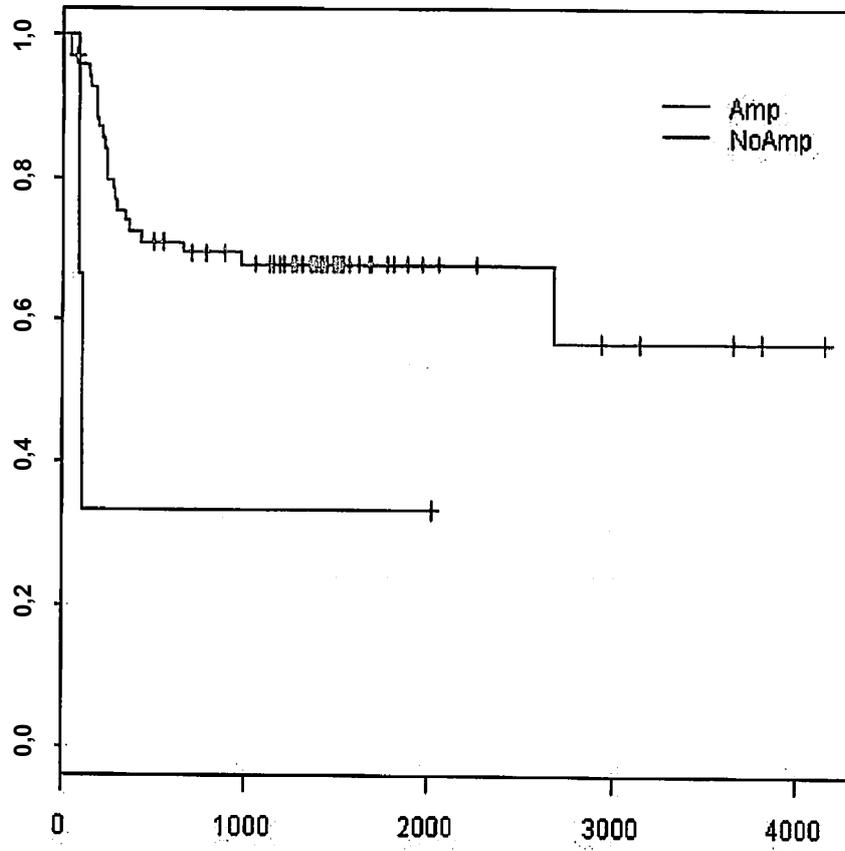


FIG. 159

RNF126P1

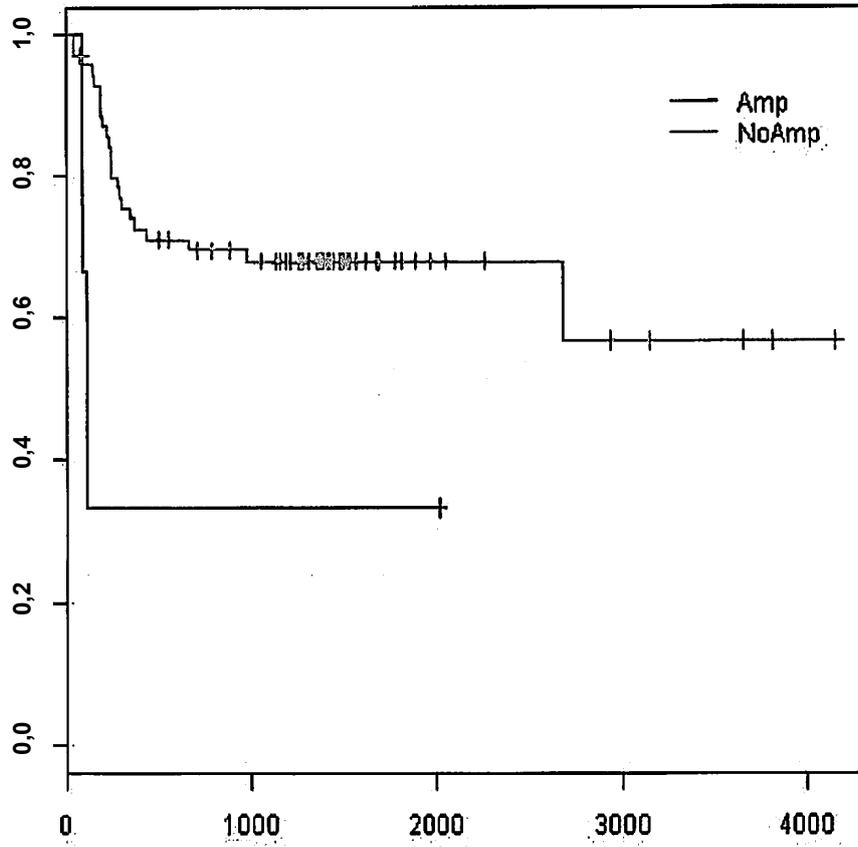


FIG. 160

SCPEP1

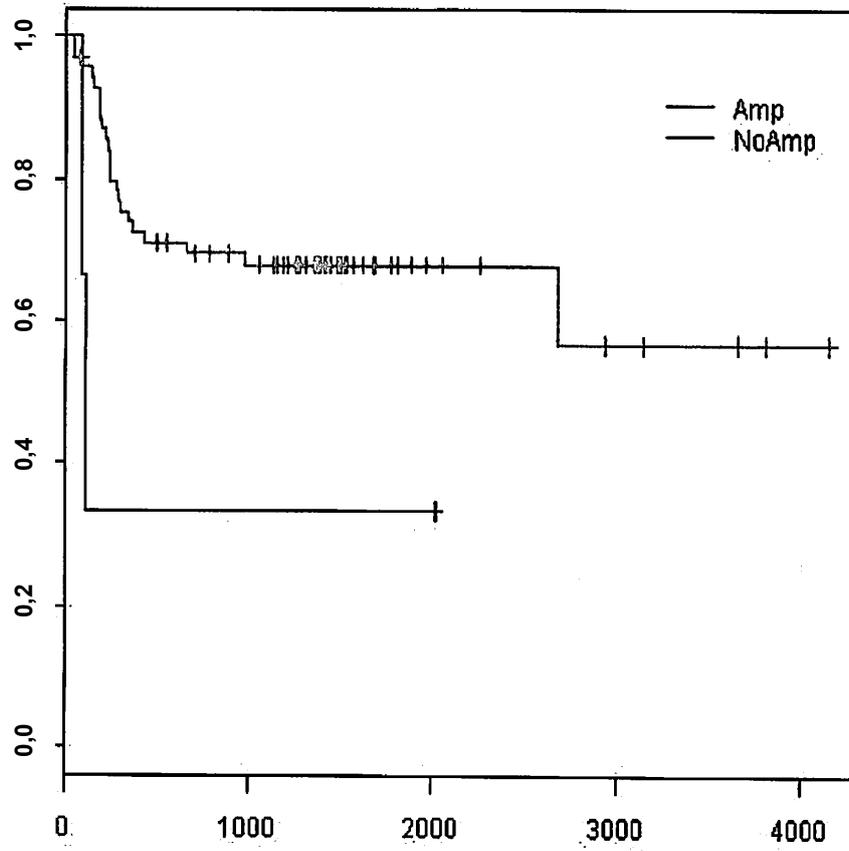


FIG. 161

TRIM25

