

Modelo estadístico de predicción de pronóstico para pacientes afectados de neuroblastoma basado en el perfil de expresión génica de tres genes.

Idoia Garcia*, Gemma Mayol*, José Ríos*, Gema Domenech, Nai-Kong V. Cheung, André Oberthuer, Matthias Fischer, John M. Maris, Garrett M. Brodeur, Barbara Hero, Eva Rodríguez, Mariona Suñol, Patricia Galvan, Carmen de Torres, Jaume Mora and Cinzia Lavarino.

Publicado en la revista *Clinical Cancer Research* 2012; 18:2012-2023.

FI: 7.338, Q1.

[Resumen](#)

El neuroblastoma (NB) agrupa un espectro muy heterogéneo de tumores que evolucionan de forma radicalmente distinta. La variedad de comportamiento clínico del NB determina un enfoque terapéutico que puede variar entre un abordaje terapéutico intensivo multimodal o una actitud expectante. Por lo tanto, la clasificación precisa de los diferentes subtipos de NB es importante para determinar el tratamiento más apropiado. Actualmente los sistemas de clasificación de riesgo clínico en NB se basan en distintos parámetros clínicos, biológicos y morfológicos. No obstante, todavía existen casos donde estos sistemas de clasificación han mostrado una utilidad clínica limitada. En NB, se han llevado a cabo varios estudios dirigidos al análisis de expresión mediante microarrays con el fin de identificar perfiles de expresión génica útiles para predecir el pronóstico de los pacientes. No obstante, las listas de genes descritas hasta la fecha son demasiado extensas para poder implementarlas en la práctica clínica de forma rutinaria. Para traducir estos perfiles en pruebas aplicables, es imprescindible reducir el número de genes y generar perfiles que puedan ser analizados mediante técnicas como la PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR).

Con este objetivo, hemos desarrollado un modelo estadístico de predicción de pronóstico para NB basado en el patrón de expresión de genes hallados previamente diferencialmente expresados. El modelo ha sido desarrollado utilizando datos de expresión génica obtenidos mediante qRT-PCR a partir de muestras de tejido tumoral de 96 NB primarios al diagnóstico. Mediante modelos de regresión de Cox y Análisis de Componentes Principales se identificaron tres genes, Chromodomain, helicase DNA-binding protein 5 (CHD5), Platelet-activating factor acetylhydrolase, isoforma 1B (PAFAH1B1) y Nonmetastatic cells 1, protein expressed in (NME1), asociados de forma estadísticamente significativa con las variables clínicas supervivencia global (OS) y supervivencia libre de evento (EFS). A partir de estos tres genes hemos desarrollado un modelo estadístico con el objetivo de obtener una única variable que permitiera una medición global del perfil de expresión en cada NB:

$$Y_{96} = (\alpha_1) \times (CHD5) + (\alpha_2) \times (PAFAH1B1) + (\alpha_3) \times (NME1)$$

Y_{96} : variable de medición del perfil de expresión del modelo de predicción

α_n : coeficiente de regresión de cada gen

(Gen): datos de expresión z-transformados del gen para cada muestra analizada

El modelo de predicción de pronóstico desarrollado ha sido validado mediante qRT-PCR, utilizando una cohorte independiente de 120 muestras (Set 1) de NB obtenidas del Departamento de Oncología del Hospital Pediátrico de Colonia (Alemania) y utilizando datos de expresión de dos bases de datos (Set 2 y Set 3) públicas de *microarrays* que comprenden un total de 352 pacientes. Los resultados obtenidos mostraron la capacidad del modelo estadístico propuesto para clasificar los pacientes en dos subgrupos con evolución clínica significativamente diferente (Set 1: 5 años de OS: 0.93 ± 0.03 vs 0.53 ± 0.06 , 5 años de EFS: 0.85 ± 0.04 vs 0.042 ± 0.06 , ambas $P < 0.001$; Set 2: OS: 0.97 ± 0.02 vs 0.61 ± 0.1 , $P = 0.005$, EFS: 0.91 ± 0.8 vs 0.56 ± 0.1 , ambas $P = 0.005$; Set 3: OS: 0.99 ± 0.01 vs 0.56 ± 0.06 , EFS: 0.96 ± 0.02 vs 0.43 ± 0.05 , ambas $P < 0.001$). Los análisis con modelos de regresión de Cox multivariados demostraron que el modelo de predicción de pronóstico era un marcador independiente para OS y EFS ($P < 0.001$, en ambos casos). Asimismo el modelo propuesto mostró una capacidad de predicción más precisa que los sistemas de clasificación utilizados actualmente en ensayos clínicos internacionales (*German Society for Pediatric Hematology/Oncology* [GPOH] NB2004; *Children's Oncology Group* [COG] USA; *Japanese Advanced Neuroblastoma Study Group* [JANB]).

El valor de este modelo viene dado por el número reducido de genes que lo componen, la viabilidad a nivel técnico (qRT-PCR), la aplicabilidad a biopsias de tejido tumoral pequeñas, la rapidez, fácil interpretación y reproducibilidad de los resultados, y el bajo coste económico.

Proponemos por primera vez en NB, un modelo estadístico de predicción de pronóstico técnicamente sencillo basado en la PCR que podría ayudar a refinar los actuales sistemas de clasificación de riesgo clínico.