

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina y Odontología

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES



Caracterización genética mediante MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) e inmunohistoquímica del carcinoma renal de células claras y su correlación pronóstica.

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D. Nelson Diez Calzadilla

Médico especialista en Urología

Directores:

Dr. José María Martínez Jabaloyas

Dra. Rosa Noguera Salvá

Dra. María Pilar Soriano Sarrió

Valencia, 2015

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA

Facultad de Medicina y Odontología

PROGRAMA DE DOCTORADO: CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES (040F)

Caracterización genética mediante MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) e inmunohistoquímica del carcinoma renal de células claras y su correlación pronóstica.

Presentada por:

D. Nelson Diez Calzadilla

Médico especialista en Urología

Directores:

Dr. José María Martínez Jabaloyas

Dra. Rosa Noguera Salvá

Dra. María Pilar Soriano Sarrió

Dr. José María Martínez Jabaloyas, Jefe de Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valencia y profesor Asociado de Urología de la Facultad de Medicina de Valencia.

Dra. Rosa Noguera Salvá, profesora del departamento de Patología de la Facultad de Medicina y Odontología de Valencia.

Dra. María Pilar Soriano Sarrió, médico adjunto del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario “Dr. Peset”.

Certifican que:

La presente tesis doctoral “Caracterización genética mediante MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) e inmunohistoquímica del carcinoma renal de células claras y su correlación pronóstica” ha sido realizada por D. Nelson Diez Calzadilla en el Servicio de Urología del Hospital Clínico de Valencia, en el Departamento de Biología Molecular de la Facultad de Medicina de Valencia y Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario de Valencia, bajo nuestra dirección, y reúne todos los requisitos para su depósito y lectura.

Y para que así conste, firman la presente en Valencia, 6 de Octubre de 2015.

Fdo: Dr. José M Martínez Jabaloyas

Fdo: Dra. Rosa Noguera Salvá

Fdo: Dra. María Pilar Soriano Sarrió

A mis padres

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Ha llegado el momento de culminar largos meses de trabajo y esfuerzo, afortunadamente el aprendizaje ha sido importante y la experiencia muy enriquecedora. Son muchas las personas que de una u otra manera han influenciado en la adecuada realización de esta obra. Primero quiero dar las gracias a mi madre Ingrid Calzadilla y a mi padre Nelson Diez que me han hecho el hombre que soy y que sin su esfuerzo y arduo trabajo no estaría donde estoy a día de hoy. Padre, pese a tu triste partida, siempre formarás parte de nosotros por todas tus enseñanzas y por todas las vivencias compartidas a lo largo de nuestra vida. Quiero agradecer a mi esposa Zurlay Lares, a mis hijos: Sabrina y Nelson, así como demás familiares en general por aguantarme y ayudarme en todos los momentos difíciles que he pasado a lo largo de esta increíble travesía. De todo corazón muchísimas gracias por hacerlo todo más llevadero.

Quiero agradecer sinceramente a mis tutores por toda la ayuda y colaboración prestada durante todo este tiempo. Gracias Dr. José María Martínez Jabaloyas por todo el esfuerzo, paciencia y dedicación durante estos largos meses. Sus conocimientos, sus orientaciones, su manera de trabajar, su persistencia y motivación han sido fundamentales para mi formación como investigador. Él ha inculcado en mí un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico sin los cuales no podría tener la formación lograda a día de hoy. A su manera, ha sido capaz de ganarse mi lealtad y admiración, así como sentirme en deuda con él por todo lo recibido durante el período de tiempo de mi formación como urólogo. Muchísimas gracias por todo maestro.

Gracias Dra. Rosa Noguera Salvá por toda la incalculable ayuda prestada, por su tiempo, por su dedicación, su increíble personalidad, sus conocimientos y sabios consejos para la correcta realización de esta tesis; hubiese sido imposible la ejecución y finalización de esta obra sin toda su valiosa colaboración. Quiero hacer mención aparte de la destacada labor llevada a cabo en el laboratorio de biología molecular por Eva Villamón, Ana P Berbegall y Susana Martín. Sin ellas realizar esta obra hubiese sido más que imposible. Mil gracias por todas sus horas de trabajo y por su increíble forma de trabajar.

Quiero dar las gracias a la Dra. Pilar Soriano Sarrió por toda la ayuda, paciencia y enorme colaboración prestada durante toda la ejecución de esta tesis. Gracias por todos sus increíbles consejos, por todo su tiempo y arduo trabajo que me ha facilitado la realización de la presente obra. Quiero destacar la importante labor llevada a cabo por María Ángeles Aucejo, su paciencia, destreza y calidad humana hizo posible llevar a feliz término todo el estudio inmunohistoquímico.

No quiero finalizar sin agradecer a todas aquellas personas que directa e indirectamente han permitido iniciar, desarrollar y finalizar este largo y arduo trabajo, a todas ellas mi más sincero agradecimiento.

“Las ciencias tienen las raíces amargas, pero muy dulces los frutos”

Aristóteles (384 AC-322 AC)

INDICE

Abreviaturas	15
Introducción	19
Epidemiología del cáncer renal.....	21
Clasificación biológica del cáncer renal.....	24
Predisposición genética y farmacogenómica del cáncer renal.....	27
Multivariantes clinicobiológicas pronósticas en ccCCR.....	29
Sistema inmune y el carcinoma de células renales.....	30
Biomarcadores en cáncer renal.....	34
Terapias dirigidas en el carcinoma de células renales.....	38
Marcadores tisulares en ccCCR.....	39
Caracterización inmunohistoquímica del ccCCR.....	46
Utilidad de la técnica de MLPA en ccCCR.....	50
<i>Hipótesis y objetivos</i>	57
Hipótesis.....	59
Objetivos generales.....	60

Objetivos específicos.....	60
Metodología.....	63
Recogida de los datos clinicobiológicos.....	65
Biobanco material tumoral congelado.....	66
Extracción del DNA.....	67
Técnica de MLPA.....	68
Técnica inmunohistoquímica.....	75
Análisis estadísticos.....	78
Análisis multivariante.....	79
Análisis de Regresión de Cox.....	82
Limitaciones de los estudios estadísticos.....	83
Resultados.....	87
Características clínico-biológicas de la población.....	89
<i>Tabla 1</i>	90
Análisis de la información genética.....	91
Mortalidad.....	91
Recidiva/progresión tumoral.....	93

Grado pT.....	94
Grado pN.....	96
Grado pM.....	98
Grado Fuhrman.....	100
Análisis de la información inmunohistoquímica.....	102
Análisis de Supervivencia (Regresión de Cox).....	105
Discusión.....	111
Conclusiones.....	135
Bibliografía.....	139
Anexos.....	169
<i>Tabla 2.....</i>	<i>171</i>
<i>Diagramas de barra de los resultados (tabla 2).....</i>	<i>172</i>
<i>Tabla 3.....</i>	<i>175</i>
<i>Tabla 4.....</i>	<i>176</i>
<i>Tabla 5.....</i>	<i>185</i>
<i>Tabla 6.....</i>	<i>194</i>
<i>Tabla 7.....</i>	<i>203</i>

<i>Tabla 8</i>	212
<i>Tabla 9</i>	221
<i>Tabla 10</i>	230
<i>Tabla 11</i>	231
<i>Tabla 12</i>	232
<i>Tabla 13</i>	233
<i>Tabla 14</i>	234
<i>Tabla 15</i>	235

ABREVIATURAS

BHD	Síndrome Birt – Hogg – Dubé
B7-H1	Cluster de diferenciación 274 (CD274) o B7 homolog 1
CAIX	Anhidrasa carbónica 9
ccCCR	Carcinoma renal de células claras
CCR	Carcinoma células renales
CD10	CALLA: Common acute Lymphoblastic Leukemia antigen
CD117	Receptor de proteína tirosina quinasa
CEA	Antígeno carcinoembrionario
C-erbB-2	receptor de tirosina kinasa HER2/neu o receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
CGH array	Hibridación genómica comparada
CK18	Citoqueratina 18
CK7	Citoqueratina 7
CK8	Citoqueratina 8
DCC	Deleted in colorectal carcinoma
DHPLC	Cromatografía líquida desnaturizante de alto rendimiento
EBF1	Early B - cell factor 1
ECOG-PS	Performance status
EDTA	Ácido etildiaminotetraacético
EpCam	Epithelial celular adhesión molecule o CD326
ERQA	Enfermedad renal quística adquirida
EMA	Antígeno de membrana epitelial
EMHT	Transición epitelio – mesenquimal híbrida
FHIT	Fragile histidine triad protein

GMCSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
HCl	Ácido clorhídrico
HE	Hematoxilina-eosina
HiF	Factor inducible por hipoxia
HTA	Hipertensión Arterial
IHQ	Inmunohistoquímica
IL-2	Interleuquina 2
IMC	Índice masa corporal
IMP3	Factor II de crecimiento similar a la insulina unido a proteína 3
ITK	Inhibidores de la tirosin – kinasa
KDa	Kilo dalton
MCR	Marcador de carcinoma renal
MLPA	Multiplex ligation dependent probe amplification
mM	Milimolar
MMP	Matrix metaloproteasa
MMP-9	Matrix metaloproteasa 9
MPPH	Megalencefalia –polimicrogria – polidactilia – hidrocefalia
mTOR	mammalian target of rapamycin
NK	Natural killer
pAkt	Proteína kinasa B
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PI3K	Fosfoinositol 3 kinasas
PTEN	Gen supresor tumoral fosfatidilinositol – 3, 4, 5 – trifosfato 3-fosfatasa

pVHL	Proteína Von Hippel Lindau
p56	Proteína ribosomal 56
SAA1	Serum amyloid A
SDS	Dodecilsulfato sódico
SLP	Supervivencia libre de progresión
TCE	Tricloroetileno
TGF- α	Factor decrecimiento transformante α
TGF- β	Factor decrecimiento transformante β
TiL	Linfocitos tumorales
TNF- α	Factor de necrosis tumoral α
TNM	Tumor, nódulo, metástasis
VCAM-1	Vascular cell adhesión molecule
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VHL	Von Hippel Lindau
μ l	Microlitro

INTRODUCCIÓN

Epidemiología del cáncer renal

El cáncer de riñón está dentro de los diez cánceres más frecuentes en la sociedad occidental. A nivel mundial cerca de 270 000 casos son diagnosticados anualmente y aproximadamente 116 000 personas mueren de la enfermedad (1). El carcinoma de células renales (CCR) representa el 90% de todas las neoplasias renales. Pese a la mejoría y al incremento de las técnicas de imagen de diagnóstico inicial, un 20-30% de todos los pacientes son diagnosticados con enfermedad metastásica (2) así como un 20% de pacientes sometidos a nefrectomía durante el seguimiento tendrán recaída de su enfermedad a distancia (3). Para los pacientes con enfermedad metastásica el pronóstico empeora drásticamente incrementando las dificultades y los costos de los cuidados oncológicos de estos pacientes (2).

En la comunidad europea la incidencia de cáncer renal es de 15,8 hombres en 100.000 y de 7,1 mujeres en 100.000 con un claro predominio en el sexo masculino (4). En 2008 el número de muertes estimadas relacionadas con el cáncer de riñón en la unión europea fue de 39.300 (5). Existen diferentes patrones de incidencia de esta entidad a lo largo del mundo. Así vemos que las incidencias más altas se ven en Estados Unidos, Europa y Australia en contraposición a la baja incidencia encontrada en

Suramérica, Asia y África. Esto pudiera explicar que la diversidad encontrada estaría en relación a las diferencias de los sistemas sanitarios, métodos de imagen, distintos estilos de vida y exposición a factores de riesgo medio-ambientales así como los antecedentes genéticos propios de cada área. La edad es una condición asociada al cáncer renal, a mayor edad mayor probabilidad de diagnóstico de la misma, alcanzando una meseta a los 70-75 años y un posterior descenso relacionado con el menor número de pruebas realizadas en este subgrupo etario (6).

Con respecto al estilo de vida el tabaco es el principal factor de riesgo demostrado, aunque su asociación es relativamente débil, existe un claro comportamiento dosis-respuesta con las más altas asociaciones de riesgo entre grandes fumadores (7). El exceso de peso y la obesidad han sido establecidos como factor de riesgo de cáncer renal. Un meta-análisis de estudios prospectivos proporciona evidencia para la asociación entre índice de masa corporal (IMC) y carcinoma de células renales, observándose un riesgo estimado de 1,24 en hombres y 1,34 en mujeres por cada 5 Kg/m² de incremento de índice de masa corporal (8). La razón por la que la obesidad se asocia es todavía desconocida pero se cree puede ser debido a la sobre exposición a estrógenos esteroideos y andrógenos. La Hipertensión arterial (HTA) también ha sido asociada como factor de riesgo en largas

cohortes prospectivas. Weikert S y colaboradores midieron las cifras de presión arterial y observaron un incremento del riesgo de carcinoma de células renales con cifras elevadas de presión con una evidente correlación dosis-respuesta (9). De la misma manera algunos medicamentos antihipertensivos se han visto relacionados a la patogenia de esta enfermedad. Pese a algunas controversias con muchos de ellos (posible factor de confusión con la propia HTA), los diuréticos se han asociado en un incremento del riesgo de CCR. En tal sentido, Schouten LJ, et al, en un estudio de cohorte holandés con 120.852 hombres y mujeres, determinaron que el uso de diuréticos duplicaba la probabilidad de desarrollar carcinoma renal de células claras (RR = 2.11 (95% CI, 1.16-3.83)) en pacientes sin la mutación de von Hippel-Lindau (10). La enfermedad renal quística adquirida (ERQA) desarrollada en pacientes con insuficiencia renal terminal es otro factor de riesgo establecido y mayor aún en aquellos pacientes sometidos a hemodiálisis durante largo tiempo. La ERQA incrementa el riesgo de CCR entre 3 y 6 veces con respecto a la población general (11). La Diabetes mellitus y las infecciones de tracto urinario no condicionan un riesgo incrementado de CCR. Con respecto a los factores nutricionales y la dieta existen muchos estudios disponibles pero con resultados contradictorios. Un análisis combinado de 13 estudios de

cohortes encontró que el consumo de verduras y fruta se asoció con un menor riesgo de CCR (12). Recientes estudios de cohortes (13) mostraron que el consumo moderado de alcohol se asoció significativamente a una reducción del riesgo de CCR.

Los estudios epidemiológicos sobre la exposición al tricloroetileno (TCE) como factor de riesgo para el CCR han sido contradictorios, pero en general sugieren una débil asociación. Un estudio reciente de casos y controles realizado en Europa del Este, la zona con las tasas más altas de cáncer de riñón en todo el mundo, encontraron un aumento del riesgo en 1,6 veces para los trabajadores expuestos al TCE. El riesgo fue aún mayor (2,3 veces) para los que tenían una exposición mayor al nivel medio de todos los que fueron expuestos (14). Otros estudios de exposición ocupacional (casos y controles) hablan del incremento del riesgo de CCR para la exposición al plomo (OR: 1.6), pero hay que tener presente la calidad de la evidencia antes de sacar conclusiones (15).

Clasificación biológica del cáncer renal

Hay cuatro subtipos distintos de CCR con diferencias genéticas e histológicas: el CCR de células claras (80-90%), papilar (10-15%), cromóforo (4-5%) y el carcinoma de túbulos colectores (1%). Los diferentes tipos de

CCR tienen generalmente una evolución clínica y una respuesta al tratamiento diferentes. (16).

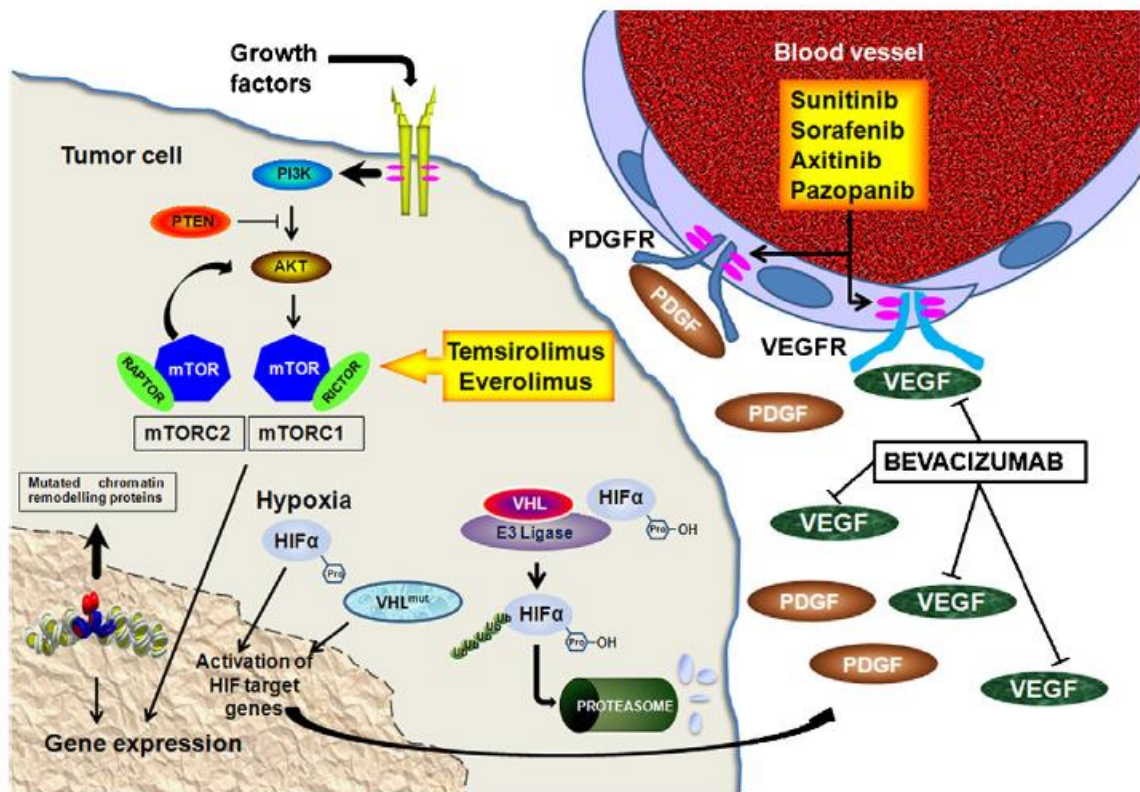
La biología del gen productor del von Hippel-Lindau (VHL) y su regulación del factor inducible por hipoxia (HIF) están estrechamente ligados a la etiología del carcinoma renal de células claras (ccCCR) (17). En lo que respecta a los otros grupos histológicos de CCR están menos relacionados con mutaciones de un solo gen. Mutaciones en c-met han sido asociadas a CCR papilar familiar tipo 1, pero solo en un subgrupo de CCR papilar esporádico (18). Una variante del CCR tipo 2 papilar más rara pero también altamente agresivo se ha asociado con mutaciones en el gen fumarato hidratasa (19), aunque la relevancia de esta mutación en la enfermedad esporádica es desconocida. En lo que respecta al CCR cromóforo familiar se sabe que está estrechamente relacionado con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD).

La pérdida de VHL en ccCCR conduce a la falta de regulación de las familias de HIF (HIF1 α , HIF2 α) (20,21). El efecto sobre la desregulación de HIF no es uniforme. Diversas mutaciones sobre VHL pueden contribuir a desequilibrios entre HIF1 α y HIF2 α desregulado conduciendo a distintos efectos sobre el crecimiento celular. La expresión de perfiles con la mutación de VHL y la consecuente expresión de las características de los

diferentes HIF, demostró que la líneas celulares con mutación VHL H1H2 (mutación HIF1 y HIF2) sobreexpresó la vía de Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR), mientras que la que presentaba mutación H2 solamente sobreexpresó HIF2, se replicaba más rápidamente marcando a su vez una sobreexpresión de Ki67, el cual ha sido identificado como un marcador de peor pronóstico (22) (Figura 1). Por lo tanto ccCCR puede ser caracterizado como H1H2 o H2, con diferentes efectos sobre la proliferación de células tumorales y regulación C-myc (23). Los datos recientes sugieren que los tumores H2 se pueden derivar de los tumores H1H2, haciendo referencia a una presión selectiva al perder el gen HIF1 α durante la progresión tumoral (24). Existe una considerable heterogeneidad genética en los ccCCR y a pesar de que la gran mayoría de ellos contiene mutado el gen VHL, lo más probable es que cada tumor tenga una firma genética propia (24). La remodelación de la cromatina aberrante juega un papel importante en ccCCR. Curiosamente, todos estos genes se encuentran en el cromosoma 3p, en términos relativos, muy cerca del gen VHL, por tal razón se cree que las mutaciones del VHL por sí solo son insuficientes para producir ccCCR y se requieren de otros eventos genéticos adicionales (25). Un análisis individual de polimorfismo de nucleótidos y el análisis de la expresión génica en ccCCR y tumores esporádicos de pacientes

con la enfermedad de VHL han demostrado que los tumores ccCCR (esporádica y la enfermedad de VHL) tienen perfiles en general similares, pero los tumores esporádicos son más heterogéneos y contienen un número más alto de eventos genéticos por tumor (26).

Figura 1



AKT: proteína quinasa B; HIF: Factor inducible por hipoxia; mTOR: mammalian target of rapamycin; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa; PTEN: fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3 fosfatasa; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; VEGFR: receptor del factor de crecimiento vascular endotelial; VHL: Von Hippel-Lindau.

Predisposición genética, farmacogenómica y CCR

Estudios epidemiológicos han determinado tres factores de riesgo para el desarrollo de CCR: hipertensión, obesidad y el consumo de tabaco

(27, 28). Hay evidencia sólida de que los factores genéticos influyen en la aparición del CCR, tan es así que el riesgo se incrementa en aproximadamente el doble cuando se tiene un familiar de primer grado afecto de CCR (29). Hasta los momentos estudios genéticos han determinado pocos genes claramente afectados en esta entidad. En un estudio reciente sobre genoma y CCR, tres loci han sido identificados: 2p21 (EPAS1), 11q13.3, and 12q24.31 (SCARB1) (30), siendo EPAS1 (HIF2a) un gen clave en el desarrollo de CCR, no obstante se necesitan estudios adicionales para identificar las variantes comunes funcionalmente relevantes asociados con un mayor riesgo.

Hasta ahora, se ha prestado poca atención a la variabilidad interétnica y a las diferencias individuales entre pacientes. Los individuos de descendencia afro-americana tienen mayores tasas de incidencia de CCR y menores tasas de supervivencia en comparación con todas las demás razas, inclusive cuando son diagnosticados en fases más tempranas de la enfermedad. Por el contrario, los pacientes asiáticos y del pacífico tienen tasas de incidencia más bajas y mayores tasas de supervivencia (31). Con respecto a la respuesta al tratamiento y a la frecuencia y severidad de los efectos adversos al mismo, se conoce que están relacionados al origen étnico del paciente y a sus antecedentes genéticos. A tal efecto, un estudio

en fase 2 que valoraba la eficacia y seguridad del sunitinib en pacientes japoneses, evidenció mayor incidencia de efectos adversos hematológicos que los descritos previamente en otros estudios occidentales, siendo la eficacia del fármaco en ambos grupos similar (32). Tales diferencias interétnicas podrían estar relacionadas a la distribución de cuatro polimorfismos genéticos en la enzima CYP1A1 P450 (33). Otros estudios farmacogenéticos, por su parte, han demostrado que algunos haplotipos particulares están correlacionados con la toxicidad relacionada con sunitinib y con la supervivencia general y libre de progresión en estos pacientes (34).

Multivariables clinicobiológicas pronósticas en ccCCR

Diferentes variables han sido implicadas a la hora de determinar que pacientes pueden tener mejor o peor evolución en ccCCR. En 1988 Elson et al., describió un modelo multivariable donde se reunían diversas variables asociadas a la predicción de mortalidad cáncer específica en el CCR (35). Leibovich en 2005 en 727 pacientes con CCR de células claras metastásicos tratados con nefrectomía asoció múltiples variables (edad, género, síntomas, tiempo desde la nefrectomía hasta la aparición de las metástasis, localización y tratamiento quirúrgico de las metástasis, presencia y nivel de trombo tumoral, TNM, tamaño tumoral, invasión de grasa perirrenal,

invasión linfática, grado nuclear, necrosis tumoral y diferenciación sarcomatoide) al pronóstico de este tipo de pacientes con un índice de concordancia del 67% (36). Otros modelos en cuestión, que tenían en cuenta variables post-operatorias como el estadio tumoral (T), ECOG-PS (performance status), CAIX, vimentin, p53 y PTEN (gen supresor tumoral fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa) tuvieron un índice de correlación del 68% para predecir la mortalidad cáncer específica en pacientes con ccCCR metastásicos (37). De la misma manera, Parker et al., lograron índices de correlación más altos en torno al 73 % con modelos que incluyeron muchas menos variables (B7-H1, survivina, Ki-67) en pacientes con ccCCR (38). Otros modelos por su parte, incluyendo una población de 1864 pacientes con ccCCR localizado y utilizando variables como: edad, género, síntomas, TNM, grado nuclear, necrosis tumoral, diferenciación sarcomatoide, arquitectura quística del tumor, multifocalidad, presencia de márgenes afectos y tipo de nefrectomía lograron predecir la probabilidad de recurrencia abdominal en un 80.5%, torácica en un 82.6% y ósea en un 80% (39).

Sistema inmune y el carcinoma de células renales

En la actualidad se sabe que el sistema inmune juega un papel importante en el CCR. La migración de linfocitos tumorales (TIL) y de IL-2

puede inducir respuesta tumoral en el CCR metastásico (40). El tratamiento con una combinación de TIL / CD8 + e IL-2 resultó en 9,1% de pacientes que lograron una respuesta clínica, mientras que el 25,5% tuvieron una respuesta parcial (41), lo que demuestra de alguna manera la relación existente. Hay evidencia de que diversos factores dificultan una respuesta antitumoral: señalización defectuosa CD8, un sesgo de tipo Th2 y los niveles elevados de gangliósidos de células T están asociados con disfunción de las células T (42). La investigación básica destinada a comprender la relación entre CCR y las células inmunes ha revelado una imagen cada vez más compleja con múltiples participantes: relación entre CCR y células dendríticas, CD4⁺, CD8⁺, células NK, células GDT (gamma/delta T), NK-como células T y las células supresoras de origen mieloide (43).

En estudios recientes, los esfuerzos se han dirigido hacia el control de las células T modificadas genéticamente y estrategias multimodales basadas en el sistema inmune (44). Para el CCR, la infusión de células T modificadas genéticamente con especificidad CAIX, provocó toxicidad hepática debido a la destrucción de células epiteliales biliares que también expresaban CAIX. Aunque esto demostró que las células T modificadas genéticamente ejercieron la deseada especificidad, la toxicidad observada también evidencia los problemas potenciales de este enfoque (44). En una

estrategia multimodal inmunológica, la proteína de fusión GMCSF/CAIX ha sido estudiada. A través de la sobreexpresión de GMCSF / CAIX, las células T CAIX específicas podrían ser generadas con la toxicidad contra CCR. Adenovirus recombinante GMCSF / CAIX para la vacunación se han preparado para evaluar su seguridad y eficacia en pacientes con CCR avanzado (45).

Es importante darse cuenta que los tumores del CCR se desarrollan habitualmente en pacientes inmuno-competentes y que esos tumores han escapado de la vigilancia inmunológica, con lo cual han dado lugar a células tumorales que son resistentes a la destrucción mediada por el sistema inmunológico (46). Aunque los enfoques de vacunas se muestran prometedores en la prevención de la recurrencia tumoral en modelos animales, los subgrupos de pacientes que se beneficiarían de tales terapias todavía deben de ser determinados. Jocham y colaboradores (47) en un ensayo clínico fase 3, usando lisado celular autólogo o péptidos, determinaron un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años para el grupo de vacuna en pacientes con CCR no metastásicos de alto riesgo. En un estudio similar en pacientes con CCR no metastásicos de alto riesgo, no se evidenció diferencias en SLP en los grupos con y sin vacuna, salvo en un análisis

secundario de los datos donde se incluyeron únicamente pacientes en estadio I y II de la enfermedad (48).

Existe una creciente evidencia que los tratamientos con inhibidores de la tirosin-kinasa conducen a alteraciones del sistema inmunológico en pacientes con CCR. Sunitinib puede revertir la supresión celular mieloide inducida así como también puede inhibir la proliferación primaria de células T humanas de voluntarios sanos y de pacientes con CCR (49). El tratamiento con sunitinib parece revertir la supresión Th1 y perjudica la función de los natural killers (NK), situación que parece repetirse con el sorafenib. El tratamiento con sorafenib condujo a una disminución de las células T supresoras en lesiones primarias, llegando hasta valores normales después de finalizado el tratamiento (50).

Parece ser, según estudios animales, que las estrategias de vacunación y la inmunoterapia pasiva podrían ser más beneficiosa en pacientes de con CCR de alto riesgo. Los pacientes con alta carga tumoral son generalmente más inmunodeprimidos, lo que podría explicar el efecto limitado de las estrategias de vacunación en estos pacientes. El concepto de inmunoterapia pasiva para prevenir la recurrencia de enfermedad en pacientes con CCR de alto riesgo está siendo estudiado mediante el ensayo clínico controlado y aleatorizado ARISER pendiente de resultados (51).

Biomarcadores en cáncer renal

Vascular cell adhesion molecule (VCAM-1) es una proteína de adhesión molecular de células como linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos al endotelio vascular. Ha sido identificado como un biomarcador pronóstico (52). Es importante destacar que la alta expresión de esta molécula predice mejor supervivencia global (OS), tanto en tumores de células claras como en papilares, lo que sugiere que la expresión de VCAM-1 puede identificar a las células tumorales con menor potencial metastásico (53).

Varias firmas de genes (caveolin 1, lysyl oxidasa y anexina A4) han sido asociados con agresividad y supervivencia en pacientes con CCR (54,55). Además, se ha implicado a la survivina, que es una proteína codificada por el gen BIRC5 miembro de la familia inhibidora de apoptosis celular y cuya función es la de inhibir la activación de la caspasa regulando negativamente la apoptosis celular. Esta proteína ha demostrado ser factor de riesgo independiente de progresión y muerte para ccCCR (56). Muchos genes y firmas genéticas han intentado correlacionarse de forma conjunta en la oncogénesis del subtipo histológico más frecuente de CCR. En un gran estudio, la firma genética de 340 transcripciones (incluyendo VCAM-1) se

ha correlacionado significativamente con el estadio, grado y estado funcional en pacientes con ccCCR (57).

Existen dos diferentes subtipos de ccCCR: ccA y ccB con marcadas diferencias en supervivencia, siendo superior el subtipo ccA, pese a tener un perfil de metabolismo alterado, a diferencia de ccB en donde se aprecian características histológicas similares al de la curación de heridas así como células epiteliales y mesenquimales de transición (58).

Un estudio centrado fundamentalmente en metástasis de ccCCR, evidenció mayor probabilidad de las mismas en células con mayor expresión genética asociada a angiogénesis, migración celular y adhesión. Por esta razón algunos proponen que el ccCCR podría ser subdividido en tumores con firma hipóxica y tumores con firma no hipóxica (59).

Todos los biomarcadores emergentes estudiados en la actualidad sobre estudios de expresión genética requieren extirpar y estudiar al menos una parte del tumor. Actualmente, no hay disponibles marcadores tumorales circulantes para uso clínico en el tratamiento del ccCCR. La presencia y tipo de mutación de VHL en tumores ha sido consistentemente considerado como posibles biomarcadores (60). Cuando VHL es inactivado y la expresión de HIF es estabilizada, algunos genes son transcripcionalmente sobre regulados; así es el caso de VEGF (Factor de

crecimiento endotelial vascular), el cual ha sido encontrado significativamente sobrerregulado en tumores renales comparado con su elevada expresión en muchos otros tumores (61). VEGF en la actualidad no parece tener mayor relevancia como marcador pronóstico, sin embargo tiene mayor utilidad en el tratamiento (VEGF-target therapy). La anhidrasa carbónica IX (CAIX) es una proteína transmembrana (HIF1 α regulada) asociada con crecimiento neoplásico, fenotipo tumoral agresivo y peor pronóstico. Los niveles séricos de CAIX están elevados en los pacientes con ccCCR, demostrándose una significativa asociación entre los niveles séricos de CAIX y la aparición de metástasis (62,63). En pacientes con enfermedad localizada un elevado nivel de CAIX predice la probabilidad de recurrencia y está asociado a una supervivencia libre de progresión más corta.

En estudios de pacientes con ccCCR tratados con inhibidores de la tirosin-kinasa (ITK) se ha determinado que los niveles séricos de TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) y de matrix metaloproteasa 9 (MMP-9) permanecen relativamente bajos en respondedores al tratamiento, sin embargo altos niveles séricos de estos marcadores se asociaron a disminución de la supervivencia general (64). En otro estudio se pudo observar que niveles séricos bajos de VEGFR-3 and VEGF-C se correspondieron con supervivencia libre de progresión mayores así como

mejor tasa de respuesta al tratamiento en pacientes con CCR metastásicos refractarios a bevacizumab (65). Otros autores han podido determinar cómo los cambios en los niveles séricos de VEGF, VEGFR-2 y VEGFR-3 se corresponden con la respuesta del tumor a la terapia (66) y el incremento de los niveles séricos de VEGF se correlaciona con un importante beneficio clínico (67). Estos resultados no han sido consistentes en otras publicaciones, lo que sugiere que VEGF y VEGFR parecieran tener un mayor valor predictivo de respuesta clínica que como marcadores diagnósticos. Por otra parte, la hipertensión asociada a sunitinib, efecto adverso frecuente presente en cerca del 28% de los pacientes tratados con este fármaco, curiosamente parece estar asociada a mejores resultados clínicos (68).

Debido a la complejidad del desarrollo del tumor y progresión, la identificación de firmas proteicas complejas puede ser prometedora. Una de las proteínas candidatas, SAA1 (Serum amyloid A), fue identificada por varios grupos, evidenciándose que elevadas concentraciones de dicha proteína se asociaban a metástasis, mal pronóstico y peor supervivencia (69,70). Un análisis de 15 proteínas asociadas con la pVHL demostró una correlación inversa entre pVHL y mTOR fosforilada con respecto al estadio tumoral y grado, no siendo demostrada ninguna relación con la

supervivencia de los pacientes (71). Dentro de los tumores de estadio intermedio (pT2-pT3), aquellos que sobre-expresan p27 y CAIX fueron asociados con mejores resultados (72).

Diferentes Micro RNA, 21-23 segmentos de nucleótidos de una sola cadena- no codificantes de RNA, han sido implicados en el génesis del CCR al igual que en la de muchos tipos de cáncer. La expresión aberrante de estos RNAs no codificantes puede proporcionar un poderoso método de regulación epigenética tumoral debido a que un micro RNA puede alterar la expresión de muchos genes diana. Estudios en CCR han identificado paneles individuales de micro RNAs que se expresan diferentemente entre tejido renal normal y tumoral o entre los diferentes subtipos histológicos de cáncer renal (73).

Terapias dirigidas en el carcinoma de células renales

Para el CCR el conocimiento de la biología de su patogenia ha permitido el desarrollo de terapias con actividad inhibitoria contra las vías implicadas, particularmente las vías de VEGF y mTOR. El estudio racional de esta nueva categoría de drogas en pacientes con CCR fue basado en consideraciones teóricas, en las que estos inhibidores de la tirosin-kinasa, bloqueaban vías esenciales en la biología del CCR. Aunque los efectos de los ITK en pacientes con CCR son impresionantes, con una tasa de respuesta

objetiva tan alta como del 45% (74), permanece incierto si las células de CCR por si mismas son el objetivo del tratamiento (75). A dosis farmacológicamente relevantes, no se observó efecto sobre las células tumorales, existiendo evidencia de que el crecimiento tumoral a lo largo de los vasos maduros más grandes, permite a las células tumorales escapar al tratamiento de los ITK (75). Por lo tanto, aunque parece que el tratamiento con ITK permite un aumento de la supervivencia general, el desarrollo de terapias no antiangiogénicas dirigidas a las células tumorales sigue siendo necesario. Los esfuerzos en ese sentido, utilizando CAIX como destino antigénico, han tenido éxito en modelos animales (76), sugiriendo que el tratamiento con anticuerpo anti-CAIX de alta dosis radiomarcada cG250 podría dar lugar a beneficios para pacientes con CCR (77).

Marcadores tisulares en ccCCR

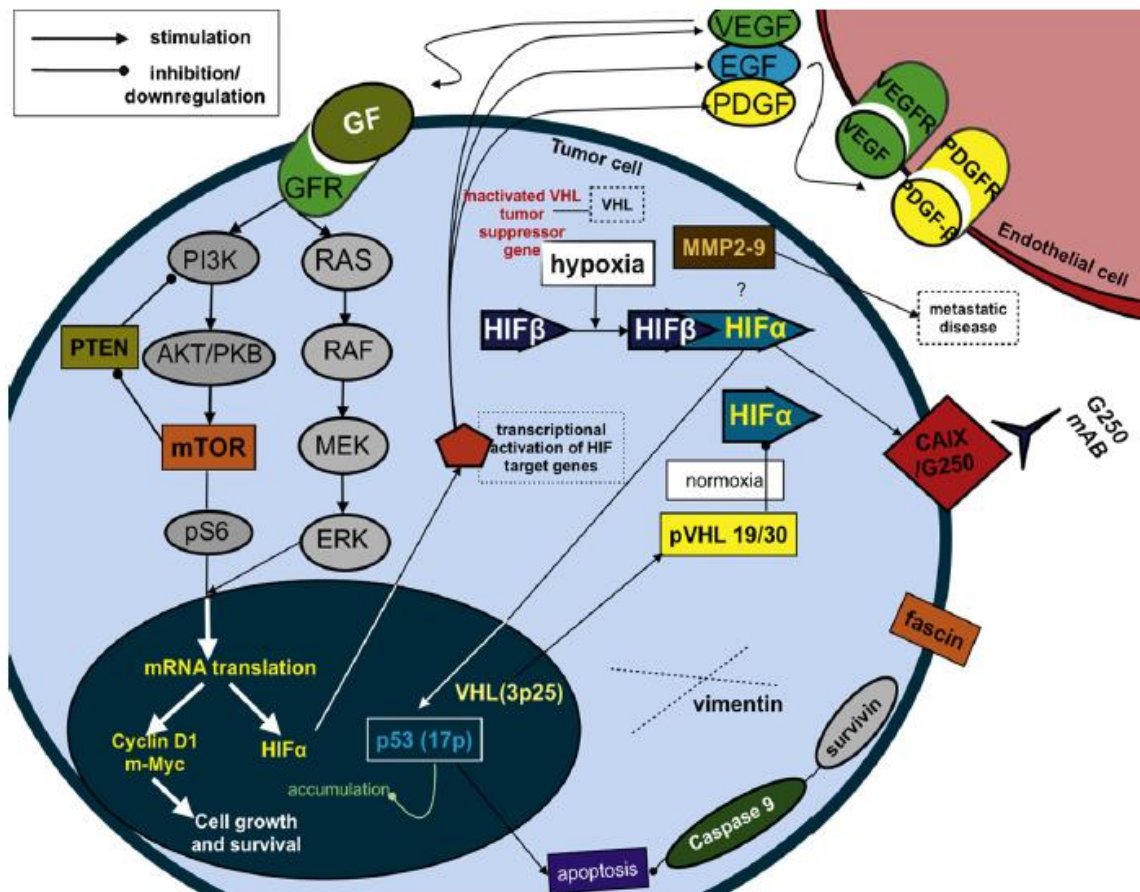
Además de lo descrito para el gen de VHL, HIF- α y VEGF otros biomarcadores a nivel tisular pueden tener utilidad en el diagnóstico y pronóstico de pacientes con ccCCR. CAIX es una proteína transmembrana con regulación intra y extracelular en función de los niveles de pH, en respuesta a la hipoxia tumoral subsecuente del metabolismo anaeróbico. Se expresa en el 80-90% de los especímenes de ccCCR. Curiosamente su alta expresión tisular está asociada con un mejor pronóstico en pacientes con

CCR localizado y metastásico (78,79), siendo a su vez, una baja tinción CAIX < 85%, una variable independiente de peor pronóstico en estos pacientes.

La vía de mTOR regula el crecimiento celular y su sobreexpresión tumoral contribuye a muchas funciones celulares importantes tales como la degradación proteica y la angiogénesis (figura 2). El pronóstico y relevancia predictiva de mTOR es escasa y poco concluyente. Su regulación al alza está relacionada con una proteína de supresión tumoral (phosphatase and tensin homolog [PTEN]) codificada por el gen PTEN que actúa inhibiendo la fosforilación de Akt a través de PI3K. Aunque la mutación de PTEN es un evento raro, cuando ocurre suele estar asociado a mal pronóstico. La expresión de PTEN es más alta en tumores de más bajo estadio, localizados y de estirpe no ccCCR siendo su alta expresión asociada a mejor supervivencia (80). *La proteína ribosomal S6 (pS6)*, producto de la regulación a la baja de mTOR, es una proteína cuya fosforilación está directamente relacionada con la alteración de la translación mRNA. pS6 está diferencialmente sobreexpresada en ccCCR metastásico y parece estar asociada con la activación de la vía de mTOR (80). *La proteína kinasa B (pAkt)* regula tanto el crecimiento como diversos mecanismos de supervivencia celular mediante fosforilación tanto en el citoplasma como en el núcleo celular (figura 2). Un análisis univariante evidenció que una

elevada tinción inmunohistoquímica de pAkt fue asociada a mayor grado de indiferenciación histológica, tasa más alta de enfermedad metastásica y peor supervivencia en pacientes con CCR (81); sin embargo, pese a que otros reportan un pronóstico favorable en pacientes con CCR localizado, continúa siendo de mal pronóstico su sobreexpresión a nivel citoplasmático en pacientes con CCR metastásico (80).

Figura 2



AKT: proteína quinasa B; CAIX: anhidrasa carbónica 9; EGF: factor de crecimiento endotelial; HIF: Factor inducible por hipoxia; MMP: matrix metaloproteinasas; mTOR: mammalian target of rapamycin; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; PI3K: fosfatidilinositol 3-kinasa; pS6: proteína ribosomal 6; PTEN: fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3 fosfatasa; pVHL: proteína Von Hippel-Lindau; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; VEGFR: receptor del factor de crecimiento vascular endotelial; VHL: Von Hippel-Lindau.

Survivina (inhibidor de la apoptosis de baculovirus 5 o BIRC5) es una proteína que regula negativamente la apoptosis celular y controla la progresión mitótica celular, induciendo cambios en la expresión de genes que son asociados a la invasión celular tumoral. *Survivina* es expresada en todas las variantes de CCR, aunque su alta expresión está asociada con pobre diferenciación, mayor agresividad tumoral y más baja supervivencia en ccCCR (56).

La proteína *p53* es una molécula unida al DNA involucrada en la regulación de la transcripción. *p53* tiene un importante rol en la regulación del crecimiento celular, deteniendo el ciclo celular e induciendo apoptosis cuando ocurre algún daño del DNA (82). La sobreexpresión de *p53* ha sido reportada en un 12% de los tumores ccCCR, siendo ésta un predictor independiente en la supervivencia libre de metástasis de pacientes con ccCCR localizado (83). En la actualidad siguen siendo controvertidos los resultados de *p53* en el pronóstico de pacientes con CCR.

La familia de enzimas de la *matrix metaloproteinasa* (MMP) está compuesta por un grupo importante de proteasas que remodelan la matrix extracelular, cuya actividad ha sido implicada en diferentes procesos normales y patológicos de la célula; estos últimos incluyen el crecimiento tumoral, progresión y metástasis, así como la angiogénesis desregulada

asociada con estos eventos oncogénicos. En CCR, MMP-2 y MMP-9 han sido encontradas sobreexpresadas en 70 y 43 % de los tumores respectivamente siendo mucho más frecuentes en las estirpes de no ccCCR, asociándose dicha expresión a agresividad tumoral, grado y supervivencia (84,85).

Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 o factor II de crecimiento similar a la insulina unido a proteína 3 mRNA (IMP3), es una proteína oncofetal que regula la transcripción del factor II de crecimiento similar a la insulina unido a mRNA. IMP3 es expresada en el epitelio en desarrollo, músculo y placenta durante las fases temprana de la embriogénesis de ratones y humanos, pero es pobremente expresada o indetectable en tejidos adultos. La expresión de IMP3 ha sido asociada con proliferación e invasión celular en varios tipos de cáncer. En el CCR la expresión de IMP3 está asociada con estadios avanzados, diferenciación sarcomatoide y mortalidad cáncer específica. El valor pronóstico de IMP3 fue validado en 716 tumores ccCCR, evidenciándose que su expresión fue asociada significativamente con estadios y grados avanzados, mayor extensión linfática regional y metástasis a distancia, así como mayor probabilidad de necrosis tumoral y diferenciación sarcomatoide (86). La expresión de IMP3 es un predictor de progresión metastásica y muerte por

CCR lo que puede ayudar a predecir que pacientes se podrían beneficiar de terapias adyuvantes agresivas tras la resección tumoral.

Ki-67 es un marcador de proliferación celular asociado con fenotipo agresivo en ccCCR (87). La sobre expresión de *Ki-67* predice altas tasas de recurrencia tumoral y peor supervivencia (88). *Caveolin-1* es un componente estructural de las caveolas. Las caveolas son pequeñas (50-100 nanómetros) invaginaciones de la membrana plasmática en muchos tipos de células de vertebrados, especialmente en células endoteliales y adipocitos, las cuales desempeñan un papel en la endocitosis, oncogénesis y la captura de determinadas bacterias patógenas y virus. *Caveolin-1* son micro dominios de membrana plasmática involucrados en las vías de señalización intracelular que regulan la adhesión y crecimiento celular. El incremento en la expresión de *caveolin-1* ha sido asociado con pobres resultados clínicos en varios tipos de cáncer como el de próstata y vejiga (89,90). *Caveolin-1* es expresado en un 86 % de tumores ccCCR y en menos de un 5% de tumores papilares o cromófobos. La co-expresión de *caveolin-1* y Akt/mTOR se ha asociado a peor supervivencia en pacientes con CCR clínicamente localizados (91).

Con respecto a la *necrosis tumoral* existe controversia en lo referente a su importancia en el pronóstico de CCR. La necrosis tumoral mejora la

predicción de supervivencia en pacientes con CCR localizado pero no en pacientes metastásicos (92). Para mejorar su habilidad pronóstica, Klatte et al., sugiere cuantificar la necrosis tumoral en vez de dicotomizar entre presencia o ausencia de necrosis (93). Más y mejor información son necesarios para poder concluir con respecto a este tema.

La *proteína C reactiva* por su parte ha sido descrita como marcador pronóstico en CCR. Un estudio reciente evidenció que la proteína C reactiva era un fuerte predictor de metástasis y mortalidad general en pacientes con CCR localizado después del primer año tras nefrectomía (94). De la misma manera se ha determinado que la proteína C reactiva aumenta la precisión de varios predictores clínicos y patológicos establecidos en un 3,7% (95). Este barato y ampliamente disponible biomarcador parece ser muy prometedor, sin embargo, su capacidad para determinar la respuesta a los tratamientos actuales como marcador predictivo queda aún por demostrar.

Vimentina A, un filamento citoplasmático intermediario, no es usualmente expresado en células epiteliales. La expresión de vimentina es frecuente en ccCCR (26–51%) y en CCR papilar en 61% (96). La sobre expresión de este marcador se ha asociado, en algunos estudios, a peor pronóstico independientemente del estadio y grado tumoral (97). Otro biomarcador asociado a CCR ha sido fascin. Fascin es una proteína globular

de entrecruzamiento actínico implicada en la motilidad y adhesión celular. Su alta expresión se ha correlacionado con transformación sarcomatoide, alto estadio y grado tumoral así como a tumores de gran tamaño y mayor probabilidad de progresión metastásica (98).

Caracterización inmunohistoquímica del ccCCR

El carcinoma renal se caracteriza por la capacidad para producir metástasis en localizaciones muy variadas, que pueden constituir, incluso, su forma de presentación. Aunque este tumor presenta habitualmente una morfología típica de células claras, esta apariencia no es exclusiva de los carcinomas renales. Por ello, en ocasiones es necesario un estudio de inmunohistoquímica (IHQ) para confirmar el origen renal de tumores compuestos por células claras, especialmente en biopsias de metástasis cuyo primario es desconocido o dudoso (99).

La IHQ para el anatómo-patólogo es una herramienta de gran utilidad a la hora de poder diferenciar los distintos tipos de neoplasia renal que en ocasiones prestan ciertas dificultades en el diagnóstico. De esta manera, diversos marcadores son utilizados en la práctica clínica para mejorar la calidad y precisión diagnóstica. CD10 (CALLA: common acute lymphoblastic leukemia antigen) presenta una alta expresión en la mayoría de los ccCCR, cercana al 85%. Dichas cifras decrecen enormemente cuando se habla del

CCR cromóforo (4%) y el oncocitoma (3%). Citoqueratina 7 (CK7), por su parte, presenta una baja expresión (7%) en el ccCCR, siendo éstos porcentajes diametralmente opuestos en el caso del CCR cromóforo (88%) y papilar (77%). CAM 5.2 tiene una muy adecuada expresión en el ccCCR, situación que también parece corresponderse con el oncocitoma renal. Los otros subtipos no parecen expresar este marcador. Aquaporina-1 se ha visto expresado en el ccCCR y en el CCR papilar en un 78%, no evidenciándose expresión ni en la variedad cromófora ni en oncocitoma. PAX 2, otra proteína utilizada, tiene una altísima expresión para ccCCR (cerca al 90%) y para CCR papilar (83%), siendo ésta a su vez, prácticamente nula en el CCR cromóforo y en el oncocitoma (100).

Vimentina, otro marcador utilizado en los análisis inmunohistoquímicos, es comúnmente expresada en el ccCCR (87%) y en el 100% de los CCR papilares. Esta proteína tiene baja expresión en los subtipos cromóforo (7%) y oncocitoma (10%). Las cadherinas son células calcio dependientes de adhesión molecular. En los CCR, E-cadherina solo es positivo en las variedades cromóforo y oncocitoma; mientras que N-cadherina se expresa en más de la mitad de los casos en la variedad de células claras. El marcador de carcinoma renal (MCR), otra proteína utilizada, tiene nula expresión en la variedad oncocitoma, siendo expresado

en el 86% de los ccCCR, 97 % de los CCR papilares y 15 % en los CCR cromófobos. CD15 y CD117 también han sido utilizados para diferenciar los CCR. CD15 es principalmente positivo en ccCCR, CCR papilar y oncocitoma, a diferencia de CD117 que no se expresa en los subtipos ccCCR y papilar; siendo su expresión tan alta como del 83% en el CCR cromóforo y 71% para el oncocitoma. Otros marcadores menos utilizados parvalbumin y EpCam tienen escasa expresión en los subtipos de ccCCR y papilar, estando éstos altamente expresados sobre todo en la variedad cromófora (100).

El ccCCR posee un perfil IHQ característico que consiste en la positividad para citoqueratinas de bajo peso molecular, entre ellas CAM 5.2, que es un anticuerpo contra la citoqueratina 8 (CK8) y 18 (CK18). También es característica la positividad para el antígeno de membrana epitelial (EMA), vimentina, aquaporin-1, PAX-2, CD10 y MCR; siendo habitualmente negativos el antígeno carcinoembrionario (CEA), las citoqueratinas 7 y 20, E-cadherin, CD117 (receptor de proteína tirosina quinasa), parvalbumin y EpCam (epithelial cellular adhesion molecule o CD326) (100).

CD10 es una peptidasa de superficie celular descrita inicialmente en determinadas células linfoides y mieloides; el análisis de su expresión es de utilidad para el diagnóstico de ciertos tipos de linfomas y leucemias (101).

En la actualidad CD10 se utiliza para el diagnóstico anatomopatológico de diversos tipos de tumores entre ellos el CCR (102).

Además de su uso en el diagnóstico clínico, algunos de estos marcadores han demostrado cierta utilidad en cuanto a pronóstico se refiere. Tal es el caso de PAX-2, PAX-8, CD10 y CAIX, cuya expresión ha sido asociada al diagnóstico de ccCCR metastásico (103). En el ccCCR metastásico, la alta expresión de CAIX por IHQ, fue reportado como un importante marcador pronóstico asociado a mejor supervivencia y sensibilidad al tratamiento con IL-2 (104). Otros por su parte, han determinado que la alta expresión de survivina, en pacientes con CCR, está correlacionada con estadios clínico-patológicos más avanzados, relacionándola de esta manera con mayor agresividad tumoral (105). En tal sentido, Lei y colaboradores destacan que la expresión de survivina podría ser un factor independiente predictivo de pronóstico en pacientes con CCR asociado a radio resistencia (106).

El uso de matrices tisulares (“tissue arrays”) permite investigar diferentes marcadores en series amplias de casos de forma homogénea, con bajo consumo de reactivos y, por tanto, menor coste. Esta técnica consiste en la elaboración de bloques de parafina a partir de cilindros de muy pequeño calibre (0,6-2 mm) que se extraen, mediante un dispositivo

especial o de forma manual de bloques convencionales, con lo que se reúnen en un solo bloque receptor docenas o cientos de casos (107).

La IHQ en la actualidad, es una herramienta diagnóstica y pronóstica para el estudio de los pacientes con CCR.

Utilidad de la técnica de MLPA en ccCCR

La técnica de la MLPA (multiplex ligation-dependiente probe Amplification) es un método de PCR múltiple que mediante un único par de cebadores, permite llevar a cabo la amplificación de múltiples secuencias diana de DNA. Se trata de un método rápido, fiable, efectivo y de bajo coste, con aplicaciones en diferentes ámbitos, como la medicina. La baja cantidad de DNA necesario para llevar a cabo el procedimiento (20ng aproximadamente) hace que se pueda realizar en un considerable número de ocasiones (108). La técnica de la MLPA fue desarrollada por MRC-Holland (Microbiology Research Center Holland), una empresa holandesa fundada en 1985 por el Dr. Jan Schouten y la que tiene la patente. En la actualidad, la empresa está totalmente centrada en actividades relacionadas con la MLPA, lo que le ha permitido ofrecer una serie de variantes de la técnica en función del objetivo para el que se usa.

Esta técnica fue introducida por primera vez en enero de 2002 por Shouten JP et al en la revista Nucleic Acid Research (108). Desde entonces, se ha extendido con rapidez y ha ido ganando aceptación e importancia dentro del ámbito de la investigación. En los últimos años MLPA ha sido utilizado de forma exitosa, no solo para el diagnóstico de diversos tipos de tumores y desórdenes genéticos pre y post-natales, sino para el estudio e investigación sobre el cáncer (109) (110). Se suele utilizar con frecuencia en más de 800 laboratorios de 80 países y cada año se llevan a cabo, aproximadamente, más de un millón de reacciones de MLPA. Pese a que la mayoría de laboratorios obtienen las sondas para llevar a cabo la reacción de la MLPA de la empresa donde tiene origen (MRC-Holland) también hay otros que diseñan sus propias sondas a partir del protocolo proporcionado por MCR-Holland de tal modo que, partiendo del original, introducen pequeñas variaciones que permitan hacerla más específica para el objetivo buscado (111).

El uso de la MLPA para la detección del número de copias ofrece muchas ventajas sobre otras técnicas. En primer lugar los métodos que fueron desarrollados principalmente para la detección de mutaciones puntuales, como la secuenciación y DHPLC (Cromatografía Líquida Desnaturalizante de Alto Rendimiento), por lo general no detectan el

número de copias de los cambios. En el análisis Southern blot, en cambio, se revelan muchas aberraciones, pero no siempre detectan pequeñas delecciones y no es ideal como técnica de rutina. Aunque las supresiones bien caracterizadas y ampliaciones pueden ser detectados por PCR, el sitio exacto del punto de interrupción de la mayoría de las supresiones se desconoce. Por otra parte, al comparar MLPA para pescar, MLPA no solo tiene la ventaja de ser una técnica múltiple, sino también muy pequeña con secuencias concretas, a fin de que MLPA pueda identificar las aberraciones frecuentes, teniendo la posibilidad además, de poderse utilizar en el DNA purificado. Por último, en comparación con el CGH array (hibridación genómica comparada), MLPA tiene un bajo coste y técnicamente es de metodología sencilla. Aunque MLPA no es adecuado para el cribado de investigación de todo el genoma, es una buena alternativa a las técnicas basadas en arreglos para muchas aplicaciones de rutina. Las sondas de más de 300 juegos disponibles en el mercado ahora se dedican a aplicaciones que van desde las relativamente frecuentes (Duchenne, síndrome de Di George, atrofia muscular espinal) hasta el estudio de las pancreatitis muy raras (hereditarias, deficiencias de antitrombina, el síndrome de Birt-Hogg-Dubé) (108) (111).

La técnica de la MLPA es una técnica con unas bases muy similares a las de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ya que de cierta manera, podría considerarse una variación de la PCR múltiple. La MLPA permite cuantificar, simultáneamente y de manera relativa, el número de copias de hasta 45-50 loci del DNA, lo que facilita la detección de un número anómalo de copias en el genoma. Gracias a sus cualidades esta técnica se puede utilizar para analizar DNA muy fragmentado y, además, permite encontrar cambios pequeños en el número de copias de las regiones cromosómicas.

Para llevar a cabo esta amplificación utilizamos una sonda (probe) formada por dos cebadores o primers, constituidos por oligonucleótidos, que se unen a sitios específicos (secuencias diana o targets) y adyacentes a la muestra de DNA en estudio. Estos primers son específicos y la hibridación tendrá lugar en los nucleótidos tisulares indicando los cambios en su número de copias (108). Por lo tanto, al diseñar la sonda que se utilizará en la MLPA, se puede alcanzar una alta precisión, creando sondas de gran utilidad en el diagnóstico clínico (109).

Una vez los cebadores estén unidos en la muestra de DNA, interviene una ligasa (en particular, la ligasa-65) que crea una unión entre ellos, formando un solo fragmento de una longitud determinada. Estos son los

nucleótidos que serán amplificados, y los cuales, después de llevar a cabo una electroforesis capilar con los productos de la amplificación, se verán reflejados en los resultados. Este es un rasgo muy característico de la MLPA, que también se podría considerar la principal diferencia con la PCR múltiple, ya que en la primera no se amplifica el DNA en sí, sino sólo la sonda que se ha diseñado y que nos permite llevar a cabo la técnica. Hay que tener en cuenta que se trata de una prueba relativa, ya que lo que nos muestra los resultados es el contraste entre la presencia de unos particulares exones en la muestra a analizar y en la de control; de esta manera, la ausencia o diferente altura y amplitud de picos (que reflejan los fragmentos en los que la ligasa ha podido intervenir y, por tanto, los que se han amplificado) indicaría los cambios numéricos en los genes en cuestión, en vista de que anomalías en sus nucleótidos habrían impedido la hibridación y, en consecuencia, la actuación de la ligasa (110) (112).

La elección de los kits a utilizar con la técnica de MLPA está en relación con los cambios genéticos descritos en ccCCR. En un análisis prospectivo utilizando técnicas tradicionales citogenéticas, la pérdida cromosómica en 3p (el hogar genómico del gen VHL) se asoció significativamente con una mejor supervivencia específica de la enfermedad, mientras que las pérdidas de 4p, 9p y 14q se asociaron

significativamente con una menor supervivencia. Los genes específicos de estas regiones implicadas como causa de peor pronóstico aún no se han caracterizado (27). Pese a ser las alteraciones estructurales del cromosoma 3 los cambios más frecuentemente descritos en el ccCCR (3p25-26; 3p14.2; 3p21.3; 3p22; 3p12-14), otras alteraciones cromosómicas también se han visto asociadas, como la trisomía de los cromosomas 5 (5q22), 12 y 20, la pérdida de los cromosomas 8, 9, 13q y 14q, la pérdida de heterocigocidad de 8p, 9p, 17p y 10q y la anomalía estructural en el brazo largo de los cromosomas 6 y 10. En la actualidad, conocer la presencia de la inestabilidad cromosómica en cualquiera de las regiones o brazos cromosómicos y su implicación pronóstica es un verdadero reto y la técnica de MLPA es una de las herramientas apropiadas para aproximarse a conseguirlo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Visto lo anteriormente expuesto, es evidente que cada vez más se intentan determinar factores genéticos y biomarcadores inmunohistoquímicos celulares y moleculares que nos permitan conocer qué pacientes van a evolucionar peor y cuáles tendrán mala respuesta terapéutica y en base a ello modificar e individualizar los esquemas de tratamiento utilizados en la actualidad. A tal efecto durante la presente investigación se ha planteado la siguiente hipótesis:

HIPÓTESIS:

“Determinadas alteraciones genómicas y proteicas de las células tumorales del carcinoma renal de células claras tienen relación directa con el pronóstico y supervivencia de los pacientes”.

OBJETIVOS GENERALES:

- Conocer las características clinicopatológicas de 57 pacientes afectados de carcinoma renal de células claras, con un seguimiento post-operatorio mínimo de 36 meses.
- Determinar las variaciones en el número de copias de un grupo de genes descritos como alterados en el carcinoma renal de células claras, así como de otros genes no relacionados previamente con estos tumores, mediante la técnica de MLPA.
- Analizar la expresión de biomarcadores relacionados con el carcinoma renal de células claras mediante inmunohistoquímica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar cuáles de alteraciones genéticas presentes en nuestra cohorte tumoral están relacionadas con el pronóstico de los pacientes.
- Conocer cuáles de los biomarcadores proteicos caracterizan con más detalle el comportamiento del carcinoma renal de células claras en relación a recurrencia, metástasis y supervivencia.

- Obtener modelos de uso clínico en los pacientes con carcinoma renal de células claras útiles para predecir el comportamiento de estos y mejorar los esquemas de tratamientos actuales.

METODOLOGÍA

Recojida de los datos clinicobiológicos

Hemos llevado a cabo el estudio analítico experimental de 57 pacientes intervenidos de nefrectomía radical y parcial en el Servicio de Urología del Hospital Clínico Universitario de Valencia entre 2005 y 2011, todos ellos con el diagnóstico anatómo-patológico de carcinoma renal de células claras (ccCCR) y con un seguimiento post-operatorio mínimo de 36 meses.

Con respecto a las variables clínicas de los 57 pacientes incluidos en el estudio, se recogieron los datos referentes a: edad, sexo, presencia o no de hipertensión, IMC (índice de masa corporal), tabaquismo, alcohol, diabetes, estadio de la enfermedad, clasificación tumoral TNM, grado de *Fuhrman* (grado exclusivamente nuclear [de 1 hasta 4] que ha demostrado buena correlación con el pronóstico siendo, en la actualidad, *el mejor indicador del grado histológico en todos los carcinomas renales*), tamaño tumoral, presencia o no de recidiva tumoral, tipo de recidiva, exitus y causa del mismo; en cada una de las historias clínicas de los mismos y resumidas mediante el uso de una base de datos tipo Access, donde posteriormente se incluyeron los datos del análisis inmunohistoquímico y genético de la muestra tumoral perteneciente a cada paciente.

Biobanco material tumoral congelado

Tras la nefrectomía, las piezas quirúrgicas fueron llevadas a temperatura ambiente al servicio de *anatomía patológica* dentro de la primera media hora post-extracción. Para el correcto análisis del DNA desde la extracción quirúrgica hasta la congelación de la muestra no han de pasar más de una hora. Las piezas que tarden más de ese tiempo no pueden ser almacenadas en el Biobanco ni ser utilizadas para la investigación. La mayor parte del material de un banco de tumores está congelado para su preservación, ya que la fijación química (formol, alcohol, etc.) hace que pierda importantes cualidades estructurales. Por ello, resulta de capital importancia la pronta llegada de los especímenes a los servicios de anatomía patológica, donde el patólogo hará una selección inmediata de la muestras a congelar y se comenzará su procesamiento. Las muestras obtenidas, previamente identificadas, fueron colocadas en criotubos y se congelaron en isopentano frío a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 minutos y posteriormente fueron sumergidas en nitrógeno líquido ($196\text{ }^{\circ}\text{C}$) por un período de 2 semanas, en pequeños baños o contenedores por inmersión directa o incluidos en un medio criosolidificable (OCT-Compound, Tissue-Tek 4583, Bayer SA). Esto último permite la confección de bloques susceptibles de ser cortados de forma inmediata en criostatos para controlar la naturaleza y

calidad de cada muestra. Los criotubos fueron traspasados a cajas de congelación identificadas individualmente con un sistema de coordenadas y almacenadas hasta su utilización en congeladores de -80°C (freezer de baja temperatura). Dentro de los arcones o congeladores, las muestras se organizaron en cajas, a su vez distribuidas en estanterías verticales u horizontales (racks).

Extracción del DNA

Tras nuestra solicitud y una vez autorizado su envío por el correspondiente comité de ética de la institución, las muestras se remitieron al Laboratorio de Patología Molecular del Dpto. de Patología de la Universidad de Valencia (DP-UV), evitando romper la cadena del frío, habitualmente en cajas aislantes con hielo seco o en contenedores de nitrógeno líquido. Para la extracción del DNA, primero se realizó la lisis celular utilizando sales caotrópicas que ayudan a romper la estructura tridimensional de las proteínas o los ácidos nucleicos consiguiendo su desnaturalización. La adición de un detergente como el SDS es necesaria a menudo para eliminar las membranas. Segundo se procedió a la degradación de la fracción proteica asociada al DNA, mediante la adición de una proteasa. La fracción proteica puede precipitarse mejor con la ayuda de sales como el acetato de amonio o el acetato sódico. Para finalizar la

extracción se realizó la purificación del DNA mediante la precipitación del mismo en alcohol, centrifugándolo posteriormente. Para la recuperación del DNA el sedimento se resuspendió en agua o tampón Tris tras ser secado completamente. La confirmación de la presencia de DNA se llevó a cabo mediante electroforesis en un gel de agarosa y posterior tinción con bromuro de etidio y observación con luz ultravioleta o directamente al espectrofotómetro mediante espectro de absorción de 200 a 350 nm.

Técnica de MLPA

Todos los pacientes pertenecientes al estudio habían firmado previamente el consentimiento informado para su inclusión en el banco de tumores. Se tomaron muestras representativas de cada tumor (Biobanco-INCLIVA) y se realizó posteriormente el análisis de la información genética mediante la técnica multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). La técnica de MLPA es relativamente accesible y se puede utilizar en muchos laboratorios ya que solo requiere un termociclador y un equipo de electroforesis capilar. Hasta 96 muestras se pueden manejar de forma simultánea, con resultados disponibles en 24 horas. La MLPA utiliza el método de reacción múltiple en cadena de la polimerasa para detectar el número de copias de secuencias genómicas de DNA de un solo nucleótido, siendo utilizadas hasta 50 sondas diferentes en cada hibridación. Cada

sonda consta de dos oligonucleótidos que reconocen sitios diana adyacentes en el DNA. Una sonda de oligonucleótido contiene la secuencia reconocida por el cebador directo y el otro la secuencia reconocida por el cebador inverso. Sólo cuando ambos oligonucleótidos de sonda se hibridan a sus respectivos objetivos, pueden ser ligados en una sonda completa. La ventaja de la división de la sonda en dos partes es que sólo los oligonucleótidos ligados, pero no la sonda de oligonucleótidos no unidos, se amplifican. Si las sondas no se dividen de esta manera, las secuencias de cebadores en cada extremo harían que las sondas se amplificaran independientemente de su hibridación con el DNA molde, y el producto de amplificación no dependería del número de sitios diana presente en la muestra de DNA. Cada sonda completa tiene una longitud única, de modo que sus resultantes amplicones se pueden separar y se identifican por electroforesis evitando de esta manera las limitaciones de resolución de la PCR múltiple. Debido a que el cebador directo usado para la amplificación de la sonda es fluorescentemente etiquetado, cada uno de las amplificaciones genera un pico fluorescente que puede ser detectado por un secuenciador capilar. Comparando el patrón de pico obtenido en una muestra dada con el obtenido en varias muestras de referencia, se puede determinar la cantidad relativa de cada amplicón. Esta relación es una

medida de la relación en la que la secuencia diana está presente en la muestra de DNA.

Previa búsqueda bibliográfica de las alteraciones genéticas más frecuentes del ccCCR, por cada paciente se incluyeron 97 genes en tres kits (Salsa MLPA: P377-A1; P294-A1 y P172-B1), los cuales incluían la mayoría de las mutaciones descritas en la literatura. El primero de ellos **Salsa MLPA P377-A1** incluía los siguientes genes en el Kit: MYCN (2p24.3); ALK (2p23.2); MIR145 (5q33.1); EBF1 (5q33.3); MIR146A (5q33.3); FYN (6q21); MYB (6q23.3); ESR1 (6q25.1); SMOC2 (6q27); IKZF1 (7p12.2); CDK6 (7q21.2); RELN (7q22.1); MET (7q31.2); DPP6 (7q36.2); MYC (8q24.13); MTAP (9p21.3); CDKN2A (9p21.3); CDKN2B (9p21.3); PAX5 (9p13.2); PTEN (10q23.31); ATM (11q22.3); CCND2 (12p13.32); ETV6 (12p13.2); MDM2 (12q15); RB1 (13q14.2); MIR15A (13q14.3); DLEU2 (13q14.3); DLEU1 (13q14.3); TP53 (17p13.1); IKZF3 (17q12); UNC13D (17q25.1); DCC (18q21.2); RNMT (18p11.21); CACNA1A (19p13.13); CHMP2A (19q13.43) y RUNX1 (21q22.12). Por su parte el segundo kit **Salsa MLPA P294-A1** constaba de los siguientes: DVL1 (1p36.33); PRDM16 (1p36.32); CHD5 (1p36.31); CAMTA1 (1p36.31); KIF1B (1p36.22); VHL (3p25.3); FHIT (3p14.2); APC (5q22.2); CDKN2A (9p21.3); CDKN2B (9p21.3); PTCH1 (9q22.32); TSC1 (9q34.2); PTEN (10q23.31); WT1 (11p13); BRCA2 (13q13.1);

RB1(13q14.2); MIRN15A (13q14.3); DLEU1 (13q14.3); TSC2 (16p13.3); TP53 (17p13.1); NF1 (17q11.2); BRCA1 (17q21.31); SMAD4 (18q21.2); STK11 (19p13.3); FKBP8 (19p13.1); SMARCB1 (22q11.23) y FAM123B (Xq11.1). El último de ellos **Salsa MLPA P172-B1** estaba conformado por los siguientes genes: BCAR3 (1p22.1); BCAS2 (1p13.3); NRAS (1p13.2); PSMB4 (1q21.3); MDM4 (1q32); EVI1 (3q26); BCL6 (3q27); TERT (5p25); BIRC1 (5q13); CCND3 (6p21); CDK6 (7q21.3); MOS (8q11); RNF139 (8q24.13); RELA (11q13); BRMS1 (11q13.2); CCND1 (11q13); FGF3 (11q13); CTTN (11q13); BIRC3 (11q22); MMP7 (11q22.3); CCND2 (12p13); BCL2L14 (12p13.2); CDK4 (12q14); MDM2 (12q14.3); CCNA1 (13q12.3); AKT1 (14q32.33); BIRC5 (17q25); BCL2 (18q21.2); BCL2 (18q21.3); CCNE1 (19q12); PTPN1 (20q13.1); STK6 (20q13.3); UCKL1 (20q13.33) y BIRC4 (Xq25).

La técnica del MLPA requiere, aparte del análisis de la muestra de DNA tumoral, el análisis de la muestra de referencia (grupo de control), obtenida de un individuo sano (sangre). En cada hibridación utilizábamos 9-10 DNA tumorales y 2-3 controles con cada uno de los kits. Esto se debe al carácter relativo de los resultados que se obtienen, los cuales por sí solos no nos proporcionan ninguna información útil y sólo los podemos interpretar por comparación. Ambas muestras se extrajeron y purificaron

mediante el mismo método, teniendo además una concentración similar, reduciendo así las diferencias no biológicas y las variaciones estructurales.

En la gran mayoría de los casos se contaba con DNA tumoral de calidad, utilizando así entre 50ng y 100ng aproximado por cada muestra de cada paciente. En caso de no obtener esta cantidad, para obtener resultados fiables, se utilizaron únicamente cantidades entre 20ng y 50ng. Las muestras se diluyeron en TE0.1 (preparación compuesta por 10 mM de Tris-HCl pH 8.2 y 0.1 mM de EDTA) hasta un volumen de 5 μ l. Esta solución protege el DNA de la despurinización (roturas de los enlaces glicosídicos entre las desoxirribosa y las bases nucleicas púricas, guaninas y adeninas, con la consiguiente pérdida de las mismas) que sucedería en el caso de haber diluido en agua, durante la posterior desnaturalización.

La primera fase de la técnica es la desnaturalización o separación de la doble hélice del DNA. Para realizarla, se sometieron las muestras a una temperatura de 98 °C durante 5 min con la ayuda de un termociclador. Después se redujo la temperatura a 25 ° C. A continuación se añadieron, en cada muestra, 3 μ l de disolución que contiene las sondas específicas para cada secuencia de nucleótidos a estudiar. Cada sonda está formada por dos oligonucleótidos separados, los cuales contienen los cebadores universales para la posterior amplificación por PCR, la secuencia de nucleótidos

complementaria a la del gen diana y una tercera sección donde el tamaño es diferente para cada sonda, lo que permitirá identificarlas, una vez estén separadas por electroforesis. Aplicando primero una temperatura de 95 °C durante 1 min y luego dejándolas reposar a 60°C durante 16-20h, los dos oligonucleótidos de cada sonda hibridan a secuencias adyacentes de los genes a analizar. Seguidamente tuvo lugar la unión de los pares de oligonucleótidos de cada sonda por la acción de enzimas ligasa-65. A cada muestra se añadieron los compuestos que proporcionan, aparte de las enzimas necesarias, un medio favorable para la reacción (25µl de H₂O, 3µl de Ligase Buffer A, 3µl de Ligase Buffer B y 1µl de Ligase-65 enzyme). A continuación se incubaron las muestras a 54 °C durante al menos 15 min, momento en que las enzimas se encuentran a una temperatura óptima para trabajar y se produce la ligación. Después se aumentó la temperatura hasta 98 °C durante 5min, inactivando las ligasas-65 y posteriormente se enfrió hasta los 20 °C para retirar las muestras del termociclador. Esta unión sólo es posible si los dos fragmentos de la sonda se han hibridado correctamente a las secuencias diana, es decir, si la secuencia del DNA a estudiar se corresponde con la complementaria de los fragmentos de la sonda y, por tanto, si no hay mutaciones en estos fragmentos del genoma.

En la siguiente fase se procedió a la amplificación por PCR de los pares de oligonucleótidos correctamente unidos. Estos son los únicos que contienen los dos cebadores necesarios para la reacción y, por tanto, son los únicos que se replican, por lo que no es necesario eliminar los pares no unidos. En cada muestra se añadió un preparado con los sustratos necesarios para la reacción (compuesto por 7.5µl de H₂O, 2µl de SALSA PCR primer mix, 0.5µl de SALSA Polymerase y 10µl de Polymerase mix) a temperatura ambiente. A continuación se inició un programa de termociclado compuesto por 35 ciclos de 30 segundos a 95 °C (desnaturalización), 30 segundos a 60 °C (apareamiento) y 60 segundos a 72 °C (extensión), manteniendo al final del último ciclo la temperatura de 72 °C durante 20 min.

Por último, se realizó una electroforesis capilar de las muestras. Mediante esta se separaron los diferentes productos de la amplificación, correspondientes a cada una de las secuencias a estudiar, y se analizó la cantidad relativa de cada uno comparándola con la obtenida en la muestra de referencia. Como cada sonda tiene un tamaño específico (y por tanto un peso molecular concreto), resulta sencillo identificar a qué secuencia de DNA corresponde cada medida. Diferencias significativas en la intensidad de la señal entre la muestra a estudiar y la de referencia indicarán

deleciones o multiplicaciones de genes, que podrán estar relacionadas con la presencia de patologías.

Del total de pacientes (57), en diez (10) de ellos hubo de repetirse el proceso de MLPA por baja calidad del DNA tumoral. Pese a ello, en cinco (5) de ellos fue imposible conseguir una lectura clara de la información genética, con lo cual se procedió al análisis solo con 52 muestras tumorales pertenecientes a 52 pacientes. Todos los datos del análisis genético fueron agrupados en una hoja Excel por paciente con 147 lecturas de 97 genes expresados en ratio (Tabla 2) y posteriormente fusionados en una base de datos de Access con 7540 variables genéticas. El ratio es el resultado de la lectura final de ligación del DNA tumoral a cada gen del kit, siendo considerado como sin variación del número de copias (“normal”) si el valor estaba entre 0,75 y 1,25; ganancia si era mayor de 1,25 y deleción si era inferior a 0,75.

Técnica inmunohistoquímica

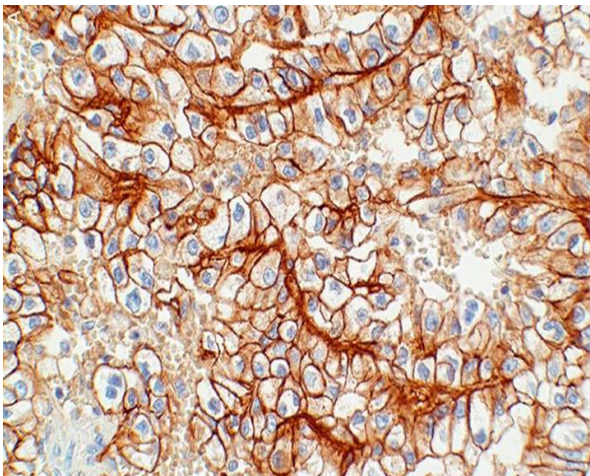
Las piezas quirúrgicas para el análisis anatomopatológico e inmunohistoquímico, se fijaron con solución de formaldehído al 10% y se incluyeron en parafina obteniéndose cortes de 4 mm que se tiñeron con HE (hematoxilina-eosina) y reticulina de Gomori.

El estudio IHQ se realizó por método avidina-biotina-peroxidasa (ABC) mediante el uso de matrices tisulares (microarray tisular), empleando anticuerpos monoclonales o policlonales contra **CAIX**, anti-citoqueratina **CAM 5.2**, **CD10**, **c-erbB-2**, **EGFR** (receptor del factor de crecimiento epidérmico), **HIF 1a**, antígeno **Ki67**, **MDM2** (murine double minute 2), **PAX-2** y **PAX-8** (proteína “paired box”), **p53** (gen supresor tumoral), survivina y **VEGFR 1 y 2**. Los anticuerpos utilizados y sus respectivas diluciones son resumidos en la siguiente tabla.

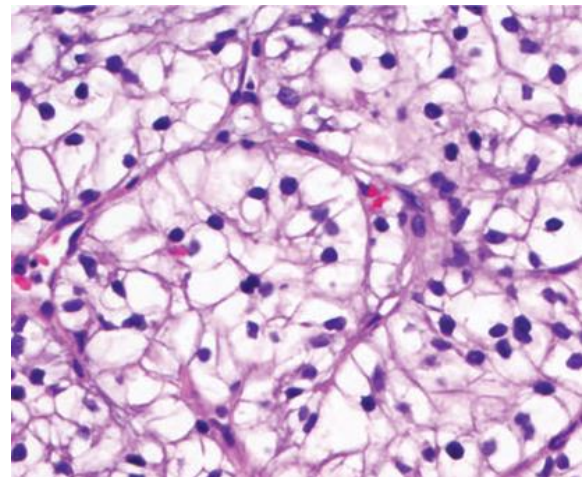
Anticuerpos y diluciones utilizadas durante inmunohistoquímica

ANTICUERPO	DILUCIÓN	ESPECIE	COMERCIAL
CAIX	1/1000	RABBIT	ABECAM
CAM 5.2	1/100	MOUSSE	NOVOCASTRA
CD10	1/50	MOUSSE	NOVOCASTRA
CERB-2	1/100	MOUSSE	NOVOCASTRA
EGFR	1/100	MOUSSE	NOVOCASTRA
HIF 1A	1/500	RABBIT	CHEMICON
Ki67	1/200	MOUSSE	DAKO
MDM2	1/100	MOUSSE	NOVOCASTRA
PAX-2	1/1000	RABBIT	ABECAM
PAX-8	1/1000	RABBIT	ABECAM
P53	1/200	MOUSSE	NOVOCASTRA
SURVIVINA	1/50	RABBIT	STA.CRUIZ
VEGFR1	1/200	RABBIT	STA.CRUIZ
VEGFR2	1/200	RABBIT	STA.CRUIZ

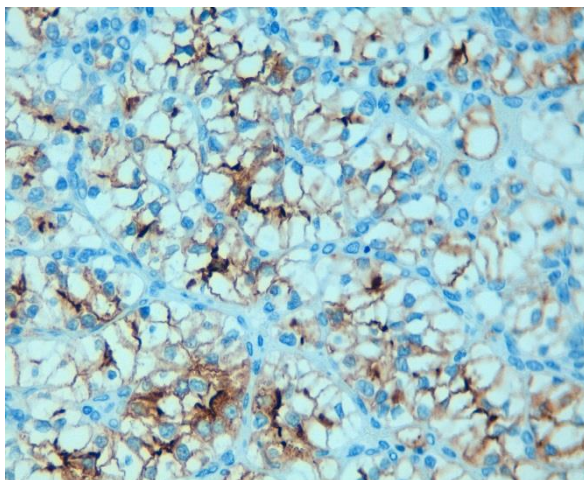
El cromógeno utilizado fue diaminobencidina. Se incluyeron en los matrices tisulares controles positivos y negativos de la técnica. La recuperación de antígenos a base de calor se realizó para todas las reacciones de inmunohistoquímica en 10 mM de tampón citrato de pH 6, usando autoclave a 1,5 atmósferas (Atm) durante 5 minutos. La inmunohistoquímica de los microarrays se llevó a cabo mediante el uso de la máquina AUTOSTAINER LINK 48 de Dako.



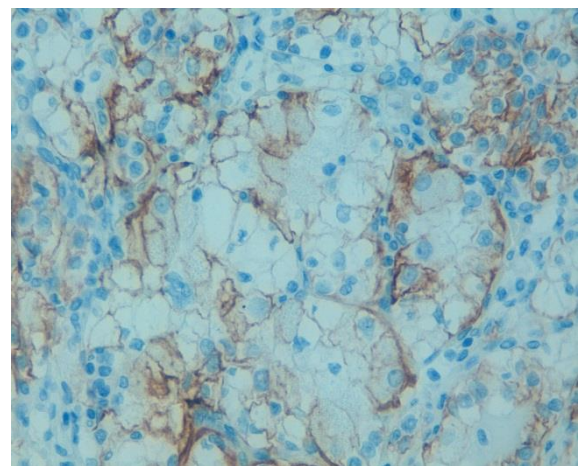
CAIX (40x)



HE (40x)



CD10 (40x)



CAM 5.2 (40x)

Los datos recogidos tras la lectura de la inmunohistoquímica fueron reportados de la siguiente manera: **p53**: porcentaje (variable cuantitativa continua), **Ki67**: porcentaje, **C-erb2**: 0= negativo; 1= 1+; 2= 2+ (cualitativa ordinal), **CD10**: 0= negativo; 1= 1+; 2= 1+ focal, **CAM 5.2**: 0= negativo; 1= 1+ apical; 2= 3+ citoplasmático, **MDM2**: porcentaje, **CAIX**: 0= negativo; 1= 1+; 2= 3+, **EGFR**: positivo/negativo (variable cualitativa dicotómica), **VEGFR1**: 0= negativo; 1= 1+ citoplasmático; 2= 1+ membranoso; 3= 3+ membranoso; 4= 3+ citoplasmático, **PAX8%**: porcentaje, **PAX8+**: 0= negativo; 1= 1+; 2= 2+; 3=3+, **Survivina**: 0= negativo; 1= 1+; 2= 2+; 3=3+, **VEGFR2**: 0= negativo; 1= 1+, **HIF1A**: porcentaje.

Análisis estadísticos

Tras la total recopilación de los datos clínicos, inmunohistoquímicos y genéticos en bases de datos (Access y Excel) se procedió a fusionarlas mediante la variable común historia clínica y número de biopsia. El análisis estadístico para los datos inmunohistoquímicos fue llevado a cabo mediante Chi-cuadrado, T de Student, U de Mann-Whitney, ANOVA y Kruskal Wallis según el tipo de variable. Para el manejo de la información genética del total de la muestra, se llevó a cabo el análisis estadístico mediante modelo multivariante tipo regresión logística (normal/delección-ganancia) con un nivel de significación de $p < 0.05$.

a) Análisis multivariante:

Se ha estimado un **modelo multivariante** - que estima la relación o asociación entre dos variables teniendo en cuenta que puede haber otros factores que modifiquen esa relación, en concreto, un modelo de regresión logística binaria:

- **Regresión logística:** El modelo multivariante logístico o logit expresa la probabilidad de muerte o empeoramiento de la enfermedad en función de una serie de variables independientes.

El modelo logístico expresa el odds¹ como función exponencial de las variables independientes:

$$\frac{P}{1-P} = e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n}$$

Donde p es la probabilidad de muerte o empeoramiento y X_i ($i=1,2,\dots, n$) son las variables independientes (genes, variables inmunohistoquímicas). Los β_i son los coeficientes de regresión a estimar en el análisis. Notar que una manera equivalente de escribir la ecuación es:

$$\frac{P}{1-P} = e^{\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_n X_n}$$

1 El odds es la razón entre la probabilidad de morir y la probabilidad de no morir o bien entre la probabilidad de empeorar o no empeorar.

Es fácil ver que el aumento unitario de un determinado factor X_i , multiplica el odds por el valor e^{β_i} . Por tanto, la influencia significativa de un factor se va a medir en términos de variación producida en el odds de la mortalidad.

Los **contrastos** para las variables categóricas toman como referencia una de las categorías de cada variable con la que se compara la presencia o ausencia del resto.

El *nivel de significatividad* empleado en todos los análisis ha sido el 5% ($\alpha=0.05$)². Con el método logit obtenemos un **modelo probabilístico** que analiza qué factores son los más influyentes. Parámetro para valorar la calidad del modelo: AUC (Área Bajo la Curva ROC- Receiver Operating Characteristic).

En esta investigación se plantean varios modelos probabilísticos en función de las variables dependientes e independientes. Para analizar **los factores de riesgo de muerte** se realizarán 2 logits:

- Un modelo con las variables genéticas
- Un modelo con las variables inmunohistoquímicas

Para analizar **los factores de riesgo de metástasis** se realizarán 2 logits:

- Un modelo con las variables genéticas

2 Cualquier p-valor menor a 0.05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0.05 indica ausencia de relación.

- Un modelo con las variables inmunohistoquímicas

Para analizar **los factores de riesgo de empeoramiento de pT**

(estadio tumoral) se realizarán 2 logits:

- Un modelo con las variables genéticas
- Un modelo con las variables inmunohistoquímicas

Para analizar **los factores de riesgo de empeoramiento de pN**

(estadio ganglionar) se realizarán 2 logits:

- Un modelo con las variables genéticas
- Un modelo con las variables inmunohistoquímicas

Para analizar **los factores de riesgo de empeoramiento de pM**

(presencia o no de metástasis) se realizarán 2 logits:

- Un modelo con las variables genéticas
- Un modelo con las variables inmunohistoquímicas

Para analizar **los factores de riesgo de empeoramiento de Fuhrman**

se realizarán 2 logits:

- Un modelo con las variables genéticas
- Un modelo con las variables inmunohistoquímicas

En total se plantean 12 modelos probabilísticos. En los anexos se describen todas las variables utilizadas.

b) Análisis de Regresión de Cox

Permite modelizar la Supervivencia³ en función de un factor o conjunto de factores independientes. Permite la estimación de parámetros (riesgos relativos) relacionados con el riesgo de muerte de un paciente (variable dependiente) por tener delección o ganancia en algunos de sus genes o regiones génicas (variable independiente).

El método empleado para la incorporación de las variables al modelo es de “selección paso a paso hacia delante con criterio condicional”, esto es, inicialmente todas las variables están fuera del modelo y en cada iteración se incorpora una variable al mismo. El proceso se detiene cuando ya no hay variables significativas que incorporar. El p-valor del estadístico de Wald de entrada al modelo es de 0,05 y el de salida del mismo 0,1.

El Análisis de Cox exige establecer, para cada factor independiente, una categoría de referencia; ya que se va a comparar por cuánto se multiplica el impacto o tasa de riesgo si el paciente pertenece a una determinada categoría respecto a la de referencia. En el estudio, se ha considerado la 1ª categoría de cada factor como la de referencia, es decir, la de menor gravedad (por ejemplo, se estimará por cuánto se multiplica la tasa de mortalidad en un paciente con un gen determinado con delección o

³ En realidad lo que se modeliza es una transformada (inversa) llamada función de Impacto, de Riesgo o Tasa instantánea de Muerte.

ganancia frente a pacientes de referencia con el gen normal).

Los modelos de Cox nos permiten, de modo similar a la regresión convencional:

- Identificar los factores que influyen en el tiempo de supervivencia desde un punto de vista multivariante: Todas las variables se ponen en relación a la variable dependiente (el tiempo de supervivencia); pero en un contexto de interacción mutua con el resto de factores. Se trata de una representación más fiable de lo que pasa en la realidad.
- Expresar las relaciones detectadas en forma de ecuación, para así cuantificar con exactitud cómo afecta el factor sobre la supervivencia.

c) Limitaciones de los estudios estadísticos

Los análisis estadísticos de detección de las variaciones en el número de copias de los genes que influyen en el pronóstico de la enfermedad requieren tener en consideración varias limitantes.

En primer lugar son muchas las variables analizadas (n=147) lo que originan problemas de multicolinealidad. Esto quiere decir que si las variables independientes están correlacionadas, el análisis se distorsiona y

no converge. El problema de la multicolinealidad en este caso viene derivado, fundamentalmente, del tipo de variable: el gen dicotomizado en Normal/ Delección o Ganancia (la categorización en 3 categorías –normal, delección, ganancia- no es viable pues no hay suficiente muestra ya que muchos de los genes coinciden en la distribución de estas 2 categorías). Por este motivo consideramos como variación o cambio en el número de copias de un gen cuando se haya detectado delección o ganancia.

La segunda cuestión a tener en cuenta es el escaso tamaño muestral: 52 casos es una muestra pequeña para un análisis multivariante con tantas variables independientes. Esta escasez de muestra origina categorías con poco casos que en el análisis se transforman en perturbaciones estadísticas. Por tal motivo la solución tomada para minimizar el impacto de estas incidencias lo fue:

- Introducir sólo aquellos genes con más de 10 casos en cada una de las categorías (Normal/ delección o ganancia) para favorecer la convergencia.
- Hacer un análisis multivariante (logit) con un método de entrada de variables. Esto quiere decir, que el modelo va introduciendo variables que van mejorando la calidad del mismo hasta que ya no se puede mejorar más. Lo que ocurre es que este procedimiento no asegura que la introducción de

las variables que mejoran la calidad del modelo sean estadísticamente válidas. Por eso, de todos los modelos que ofrece este procedimiento, hay que seleccionar aquel que incluya variables sensatas y estadísticamente interpretables.

RESULTADOS

Características clínico-biológicas de la población

La población estudiada era predominantemente masculina 68,5% con una media de edad de: 61,4 ±13,8 años. Del total de pacientes el 54,5 % era hipertenso y solo el 18,2% de ellos era diabético. El antecedente de tabaquismo estuvo presente en un 61,1 % (fumadores: 31,5% y exfumadores 29,6%) siendo la media de su IMC de 29,75 Kg/m². Al momento del diagnóstico la distribución TNM de los pacientes fue la siguiente: pT1 (61,8%), pT2 (32,7%); pT3-4 (5,4%); pN+ (16,3%) y M1 (19,3%). Durante el seguimiento de los pacientes, el 23,6% tuvo recidiva de la enfermedad, siendo a distancia en 83,3% y local en un 16,7%. Del total de los enfermos, el 27,3% ha fallecido (73,3% debido al ccCCR).

Con respecto a las variables generales, se observó una mayor probabilidad de morir siendo hombre ($p=0,04$) y mayor recidiva de la enfermedad en el grupo de fumadores ($p=0,04$).

Los datos de las características clínico-biológicas de la población estudiada se resumen en la Tabla 1

Tabla 1. Características clínico-biológicas de la población estudiada

TABLA 1	
SEXO % (H/M)	68,5/31,5
EDAD (AÑOS)	61,4 ± 13,8
HTA (% HIPERTENSOS)	54,5
TABAQUISMO (%)	61,1
DIABETES MELLITUS (%)	18,2
IMC (Kg/m ²)	29,75 ± 5,2
ESTADIO (%)	
pT1	61,8
pT1a	21,8
pT1b	40
pT2	32,7
pT2a	21,8
pT2b	10,9
pT3-T4	5,4
pN1	14,5
pN2	1,8
M1	19,3
RECIDIVA (%) (23,6)	LOCAL: 16,7
	DISTANCIA: 83,3
EXITUS (%) (27,3)	ccCCR: 73,3
	OTRAS: 26,7

H: hombres; M: mujeres; IMC: Índice de masa corporal; pT: estadio tumoral; pN: estadio ganglionar; pM: metástasis

Análisis de la información genética:

En este apartado se procede a la descripción de los genes cuyos resultados se relacionaron de manera relevante y determinante al riesgo de muerte o empeoramiento de la enfermedad. Las 147 detecciones de genes las clasificamos en Delección o Ganancia vs. Normalidad. En la tabla 3 se describen los genes con más de 10 casos tanto en delección/ ganancia como sin variación en el número de copias (normalidad).

Los modelos óptimos de detección de genes que influyen en la mortalidad y agresividad tumoral fueron:

Mortalidad

Las variables utilizadas para el cálculo están descritas en la tabla 4.

VARIABLES EN LA ECUACIÓN

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
APCprobe01550L00993: delección/ ganancia	2,415	,886	7,436	1	,006	11,195	1,973	63,536
BCL2probe3895L1219: delección/ ganancia	1,930	,857	5,070	1	,024	6,893	1,284	36,996
CDKN2Aprobe01528L06031: delección/ ganancia	1,454	,754	3,718	1	,054	4,279	,976	18,750
SMAD4probe05143L04533: delección/ ganancia	-2,140	,852	6,300	1	,012	,118	,022	,626
Constante	-2,060	,749	7,567	1	,006	,127		

Este modelo tiene una capacidad explicativa (R²) del 44%, es decir, con las variables que han entrado en el modelo se explica un 44% de la realidad que está midiendo (la mortalidad).

El modelo incluye los genes APC (probe01550L00993), BCL2 (probe3895L1219), CDKN2A (probe01528L06031) y SMAD4

(probe05143L04533) ya que sus p-valores asociados son menores de 0.05.

El p-valor asociado al gen CDKN2A es 0.054 pero por su proximidad al umbral de aceptación se consideró significativo.

La ecuación logística puede escribirse como:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} =$$

$0.127 * 11.195^{\text{APCprobe0550L00993:ganancia/delección}} * 6.893^{\text{BCL2probe395L1219:ganancia/delección}}$ $* 4.279^{\text{CDKN2Aprobe01528L0601:ganancia/delección}} * 0.118^{\text{SMAD4probe05143L04533:ganancia/delección}}$
--

Exp (Beta) es el cambio predicho en el Odds cuando el factor predictor aumenta 1 unidad, es decir, cuánto aumenta o disminuye el riesgo de muerte por cada unidad que aumenta el factor predictor. En este caso, como las variables son dicotómicas, la interpretación es por cuánto aumenta o disminuye el riesgo de muerte en presencia de delección o ganancia frente a la normalidad del factor predictor. La interpretación del modelo es:

- Exp(Beta) para **APC** es 11.195: La delección o ganancia del gen **APC** multiplica por 11 la probabilidad de muerte frente a la normalidad de dicho gen.
- Exp(Beta) para **BCL2** es 6.893: La delección o ganancia del gen **BCL2** multiplica por 7 la probabilidad de muerte frente a la normalidad de dicho gen.

- Exp(Beta) para **CDKN2A** es 4.279: La delección o ganancia del gen **CDKN2A** multiplica por 4 la probabilidad de muerte frente a la normalidad de dicho gen.
- Exp(Beta) para **SMAD4** es 0.118: La delección o ganancia del gen **SMAD4** reduce la probabilidad de muerte un 88% frente a la normalidad de dicho gen.

El modelo tiene un valor óptimo de AUC (área bajo la curva) de 0.957.

Valores de AUC cercanos a 1 ó 0 indican que el test es casi siempre adecuado o inadecuado, respectivamente, mientras que valores cercanos a 0.5 indican que usar el test no es mejor que el azar.

Recidiva/progresión tumoral

Las variables utilizadas para el cálculo están descritas en la tabla 5.

Variabes en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
CDKN2Aprobe01524L18126 :delección/ ganancia	2,706	,873	9,604	1	,002	14,971	2,704	82,900
VHLprobe01161L00717 : delección/ ganancia	-2,024	,866	5,457	1	,019	,132	,024	,722
Constante	-,956	,561	2,902	1	,088	,384		

Este modelo tiene una capacidad explicativa (R2) del 42%, es decir, con las variables que han entrado en el modelo se explica un 42% de la realidad que está midiendo (recidiva/ progresión tumoral).

El modelo incluye los genes CDKN2A (probe01524L18126) y VHL (probe01161L00717). La constante tiene un p-valor asociado mayor que 0.05.

La ecuación logística puede escribirse como:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} =$$

$$14.971^{\text{CDKN2A probe01524L18126 ganancia/delección}} * 0.132^{\text{VHL probe01161L00717 ganancia/delección}}$$

La interpretación del modelo es:

- Exp(Beta) para **CDKN2A** es 14.971: La delección o ganancia del gen **CDKN2A** multiplica por 15 la probabilidad de recidiva/progresión tumoral frente a la normalidad de dicho gen.
- Exp(Beta) para **VHL** es 0.132: La delección o ganancia del gen **VHL** reduce la probabilidad de recidiva/progresión tumoral en un 87% frente a la normalidad de dicho gen.

El modelo tiene un valor bueno de AUC (área bajo la curva) de 0.815.

Grado pT

Las variables utilizadas para el cálculo están descritas en la tabla 6.

El grado de pT se recodificó en 2 grupos para disponer de un evento dicotómico:

pT

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
T1, T2	35	67,3	67,3	67,3
>T2	17	32,7	32,7	100,0
Total	52	100,0	100,0	

Estas son las variables que entran en el modelo:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
CCND2probe0640L3595: delección/ ganancia	1,861	,850	4,797	1	,029	6,433	1,216	34,028
MDM2probe07179L17544 :delección/ ganancia	1,970	,818	5,805	1	,016	7,174	1,444	35,637
WT1probe02755L13851: delección/ ganancia	2,224	,858	6,718	1	,010	9,240	1,720	49,650
Constante	-3,038	,843	12,987	1	,000	,048		

Este modelo tiene una capacidad explicativa del 39%, es decir, con las variables que han entrado en el modelo se explica un 39% de la realidad que está midiendo (grado de pT mayor de 2).

El modelo incluye los genes CCND2 (probe0640L3595), MDM2 (probe07179L17544) y WT1 (probe02755L13851) ya que sus p-valores asociados son menores de 0.05.

La ecuación logística puede escribirse como:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} =$$

$$0.048 * 6.433^{CCND2probe0640L3595:ganancia/delección} * 7.174^{MDM2probe07179L1754:ganancia/delección} * 9.240^{WT1probe0755L1385:ganancia/delección}$$

La interpretación del modelo es:

- Exp(Beta) para **CCND2** es 6.433: La delección o ganancia del gen **CCND2** multiplica por 6 la probabilidad de un grado de pT mayor de 2 frente a la normalidad de dicho gen.
- Exp(Beta) para **MDM2** es 7.174: La delección o ganancia del gen **MDM2** multiplica por 7 la probabilidad de un grado de pT mayor de 2 frente a la normalidad de dicho gen.
- Exp(Beta) para **WT1** es 9.240: La delección o ganancia del gen **WT1** multiplica por 9 la probabilidad de un grado de pT mayor de 2 frente a la normalidad de dicho gen.

El modelo tiene un valor bueno de AUC (área bajo la curva) de 0.788.

Grado pN

Las variables utilizadas para el cálculo están descritas en la tabla 7.

El grado de pN se recodificó en 2 grupos para disponer de un evento dicotómico:

pN

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	N0	46	88,5	88,5	88,5
	N1, N2	6	11,5	11,5	100,0
	Total	52	100,0	100,0	

Estas son las variables que entran en el modelo:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
CDK4probe3173L2512: delección/ ganancia	2,556	1,225	4,358	1	,037	12,889	1,169	142,087
EBF1probe12509L13559: delección/ ganancia	2,590	1,209	4,588	1	,032	13,329	1,246	142,595
Constante	-4,029	1,157	12,132	1	,000	,018		

Este modelo tiene una capacidad explicativa del 33%, es decir, con las variables que han entrado en el modelo se explica un 33% de la realidad que está midiendo (grado de pN mayor que 0).

El modelo incluye los genes CDK4 (probe3173L2512) y EBF1 (probe12509L13559) en vista de que sus p-valores son menores de 0.05.

La ecuación logística puede escribirse como:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} =$$

$$0.018 * 12.889^{\text{CDK4probe3173L2512ganancia/delección}} * 13.329^{\text{EBF1probe12509L13559ganancia/delección}}$$

La interpretación del modelo es:

- Exp(Beta) para **CDK4** es 12.889: La delección o ganancia del gen **CDK4** multiplica por casi 13 la probabilidad de un grado de pN mayor de 0 frente a la normalidad de dicho gen.
- Exp(Beta) para **EBF1** es 13.329: La delección o ganancia del gen **EBF1** multiplica por 13 la probabilidad de un grado de pN mayor de 0 frente a la normalidad de dicho gen.

El modelo tiene un valor bueno de AUC (área bajo la curva) de 0.792.

Grado pM

Las variables utilizadas para el cálculo están descritas en la tabla 8.

El grado de PM se recodificó en 2 grupos para disponer de un evento dicotómico:

pM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	43	82,7	82,7	82,7
	1	9	17,3	17,3	100,0
	Total	52	100,0	100,0	

Estas son las variables que entran en el modelo:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
BRCA2probe01603L13850: delección/ ganancia	1,750	,868	4,064	1	,044	5,753	1,050	31,521
DLEU1probe01062L00639: delección/ ganancia	1,562	,823	3,599	1	,058	4,767	,950	23,934
Constante	-2,651	,670	15,664	1	,000	,071		

Este modelo tiene una capacidad explicativa del 22%, es decir, con las variables que han entrado en el modelo se explica un 22% de la realidad que está midiendo (grado de pM 1).

El modelo incluye los genes BRCA2 (probe01603L13850) y DLEU1 (probe01062L00639). Sin embargo, éste último tiene un p-valor superior a 0.05 que es el umbral de aceptación; pero por su proximidad a dicho umbral, se puede considerar un factor de riesgo.

La ecuación logística puede escribirse como:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} =$$

$0.071 * 5.753^{\text{BRCA2 probe01603L13850: ganancia/delección}} * 4.767^{\text{DLEU1 probe01062L00639: ganancia/delección}}$

La interpretación del modelo es:

- Exp(Beta) para **BRCA2** es 5.753: La delección o ganancia del gen BRCA2 multiplica por casi 6 la probabilidad de un grado de pM 1 frente a la normalidad de dicho gen.
- Exp(Beta) para **DLEU1** es 4.767: La delección o ganancia del gen DLEU1 multiplica por casi 5 la probabilidad de un grado de pM 1 frente a la normalidad de dicho gen.

El modelo tiene un valor bueno de AUC (área bajo la curva) de 0.789.

Grado Fuhrman

Las variables utilizadas para el cálculo están descritas en la tabla 9.

El grado Fuhrman se recodificó en 2 grupos para disponer de un evento dicotómico:

GradoFuhrman

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
1,2	39	75,0	75,0	75,0
3,4	13	25,0	25,0	100,0
Total	52	100,0	100,0	

Estas son las variables que entran en el modelo:

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
BRCA1probe00827L00342: delección/ ganancia	3,705	1,549	5,718	1	,017	40,650	1,951	847,061
BRCA2probe01603L13850: delección/ ganancia	4,320	1,431	9,108	1	,003	75,152	4,546	1242,351
FHITprobe02293L13849: delección/ ganancia	-3,313	1,612	4,223	1	,040	,036	,002	,858
TP53probe02262L01496: delección/ ganancia	2,600	1,323	3,861	1	,049	13,457	1,007	179,882
TP53probe08785L01159: delección/ ganancia	3,533	1,418	6,203	1	,013	34,224	2,123	551,732
Constante	-4,755	1,448	10,788	1	,001	,009		

Este modelo tiene una capacidad explicativa del 63%, es decir, con las variables que han entrado en el modelo se explica un 63% de la realidad que está midiendo (grado de Fuhrman).

El modelo incluye los genes BRCA1 (probe00827L00342), BRCA2 (probe01603L13850), FHIT (probe02293L13849), TP53 (probe02262L01496) y TP53 (probe08785L01159).

La ecuación logística puede escribirse como:

$$\text{Odds} = \frac{p}{1-p} =$$

$0.009 * 40.650^{\text{BRCA1prob00827L0032: ganancia/delección}} * 75.152^{\text{BRCA2prob01603L1386: ganancia/delección}}$ $* 13.457^{\text{TP53probe02262L01496: ganancia/delección}} * 34.224^{\text{TP53probe08785L01159: ganancia/delección}}$ $* 0.036^{\text{FHITprobe02293L13849: ganancia/delección}}$

La interpretación del modelo es:

- Exp(Beta) para **BRCA1** es 40.650: La delección o ganancia del gen **BRCA1** multiplica por 40 la probabilidad de un grado 3, 4 de Fuhrman frente a la normalidad de dicho gen.
- Exp(Beta) para **BRCA2** es 75.152: La delección o ganancia del gen **BRCA2** multiplica por 75 la probabilidad de un grado 3, 4 de Fuhrman frente a la normalidad de dicho gen.
- Exp(Beta) para **TP53 (probe02262L01496)** es 13.457: La delección o ganancia del gen **TP53 (probe02262L01496)** multiplica por 13 la probabilidad de un grado 3, 4 de Fuhrman frente a la normalidad de dicho gen.
- Exp(Beta) para **TP53 (probe08785L01159)** es 34.224: La delección o ganancia del gen **TP53 (probe08785L01159)** multiplica por 34 la probabilidad de un grado 3, 4 de Fuhrman frente a la normalidad de dicho gen.

- Exp(Beta) para **FHIT** es 0.036: La delección o ganancia del gen **FHIT** reduce la probabilidad de grado 3, 4 de Fuhrman un 96% frente a la normalidad de dicho gen.

El modelo tiene un óptimo valor de AUC (área bajo la curva) de 0.920.

Análisis de la información inmunohistoquímica

En este apartado se procedió a la detección de las variables inmunohistoquímicas que afectaban de manera relevante y determinante al riesgo de muerte o empeoramiento de la enfermedad. Las variables utilizadas para el cálculo están descritas en la tabla 10, 11, 12, 13, 14 y 15. Algunas de las variables tenían pocos datos para incluirlos en el análisis, por ello las variables inmunohistoquímicas a considerar son:

- C-erb2: 0= negativo; 1= 1+; 2= 2+
- CD10: 0= negativo; 1= 1+; 2= 1+ focal
- CAM 5.2: 0= negativo; 1= 1+ apical; 2= 3+ citoplasmático
- CAIX: 0= negativo; 1= 1+; 2= 3+
- EGFR: positivo/negativo
- VEGFR1: 0= negativo; 1= 1+ citoplasmático; 2= 1+ membranoso; 3= 3+ membranoso; 4= 3+ citoplasmático
- PAX8+: 0= negativo; 1= 1+; 2= 2+; 3=3+

- Survivina: 0= negativo; 1= 1+; 2= 2+; 3=3+
- VEGFR2: 0= negativo; 1= 1+

En el análisis univariante CAIX y el tamaño tumoral se asociaron a peor grado de Fuhrman ($p=0,03$; $p=0,001$ respectivamente). El CD10 se relacionó a una mayor probabilidad de progresión de enfermedad ($p<0,05$).

Dada la escasez de muestra, algunas de las variables IHQ se reagruparon en 2. La variable VEGFR2 no se consideró pues sólo tenía 2 casos en una de las categorías.

Cerb2

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	52	91,2	91,2	91,2
	Positivo	5	8,8	8,8	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

CD10

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	8	14,0	14,0	14,0
	Positivo	49	86,0	86,0	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

CAM5.2

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	8	14,0	14,0	14,0
	1+ apical	32	56,1	56,1	70,2
	3+ citoplasmático	17	29,8	29,8	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

CAIX

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	7	12,3	12,3	12,3
	1+	20	35,1	35,1	47,4
	3+ y 3	30	52,6	52,6	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

EGFR

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	46	80,7	80,7	80,7
	Positivo	11	19,3	19,3	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

VEGFR1

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	16	28,1	28,1	28,1
	1+ citoplasmático	14	24,6	24,6	52,6
	1+ membranoso	14	24,6	24,6	77,2
	3+	13	22,8	22,8	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

PAX-8

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	5	8,8	8,8	8,8
	Positivo	52	91,2	91,2	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

SURVIVINA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Negativo	3	5,3	5,3	5,3
	Positivo	54	94,7	94,7	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

HIF1A

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	48	84,2	84,2	84,2
	>0	9	15,8	15,8	100,0
	Total	57	100,0	100,0	

Ninguno de los modelos probabilísticos analizados ha detectado factor alguno de riesgo entre las variables inmunohistoquímicas, ni para la mortalidad ni para el empeoramiento de la enfermedad en ninguna de sus variantes.

Análisis de Supervivencia (Regresión de Cox)

Las variables introducidas inicialmente en el modelo fueron los genes que tienen más de 10 casos en cada categoría.

Se muestran las tablas explicitando coeficientes estimados (los exp(b) se denominan riesgos relativos) y significatividad del contraste de diferencias de Wald respecto a la categoría de referencia y la ecuación de regresión de Cox.

Variables en la ecuación

	B	ET	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
							Inferior	Superior
CDK4probe3174L2513: delección/ ganancia	-2,589	1,075	5,800	1	,016	,075	,009	,618
DCCprobe02855L02285: delección/ ganancia	-2,770	,709	15,266	1	,000	,063	,016	,252
DLEU1probe01062L00639: delección/ ganancia	1,417	,565	6,298	1	,012	4,124	1,364	12,473
RUNX1probe02840L17535: delección/ ganancia	1,707	,587	8,463	1	,004	5,514	1,745	17,419

La ecuación de regresión de Cox para el modelo es:

H(t) =

$$H_0(t) * 0.075^{CDK4probe3174L2513} * 0.063^{DCCprobe02855L02285} * 4.124^{DLEU1probe01062L00639} * 5.514^{RUNX1probe02840L17535}$$

La interpretación de las ecuaciones es: H(t) se denomina función de riesgo o impacto y representa la tasa de mortalidad en un momento dado (equivalente a la Supervivencia; pero en sentido inverso. A más supervivencia, menor impacto y viceversa). Esta función depende del tiempo (H0(t) representa la función de riesgo cuando todas los covariantes

valen 0, o el riesgo basal cuando no tiene sentido físico que alguna de las variables valga 0) y de los factores pronóstico que no dependen del tiempo. Sin embargo la regresión de Cox no tiene en cuenta el instante y supone que los riesgos relativos son constantes a lo largo del tiempo, es decir, si el riesgo relativo de los pacientes con el gen con delección es 2 y el de los pacientes con el gen normal es de 1, la interpretación es que a lo largo del tiempo la tasa de mortalidad con el gen en delección es siempre el doble que para el gen normal.

Un riesgo relativo ($EXP(b)$) para un factor no es más que la proporción entre la función de impacto en presencia del factor y la función de impacto en ausencia del factor, es decir, cuántas veces es mayor o menor la tasa de mortalidad en presencia del factor respecto a la ausencia del factor:

$$\frac{H(t)_{x=1}}{H(t)_{x=0}} = Exp(b)$$

- Un riesgo relativo $EXP(b) > 1$, aumenta el riesgo de mortalidad teniendo ese factor respecto a no tenerlo (lo multiplica por $EXP(b)$).
- Un riesgo relativo $EXP(b) < 1$, disminuye el riesgo de mortalidad teniendo ese factor respecto a no tenerlo (lo multiplica por $EXP(b)$).

Si se quiere interpretar en términos de Supervivencia:

- Un riesgo relativo $EXP(b) > 1$, disminuye el tiempo de supervivencia teniendo ese factor respecto a no tenerlo (lo multiplica por $1/EXP(b)$).
- Un riesgo relativo $EXP(b) < 1$, aumenta el tiempo de supervivencia teniendo ese factor respecto a no tenerlo (lo multiplica por $1/EXP(b)$).

Es un modelo que evalúa la relación con los factores pero no facilita la predicción

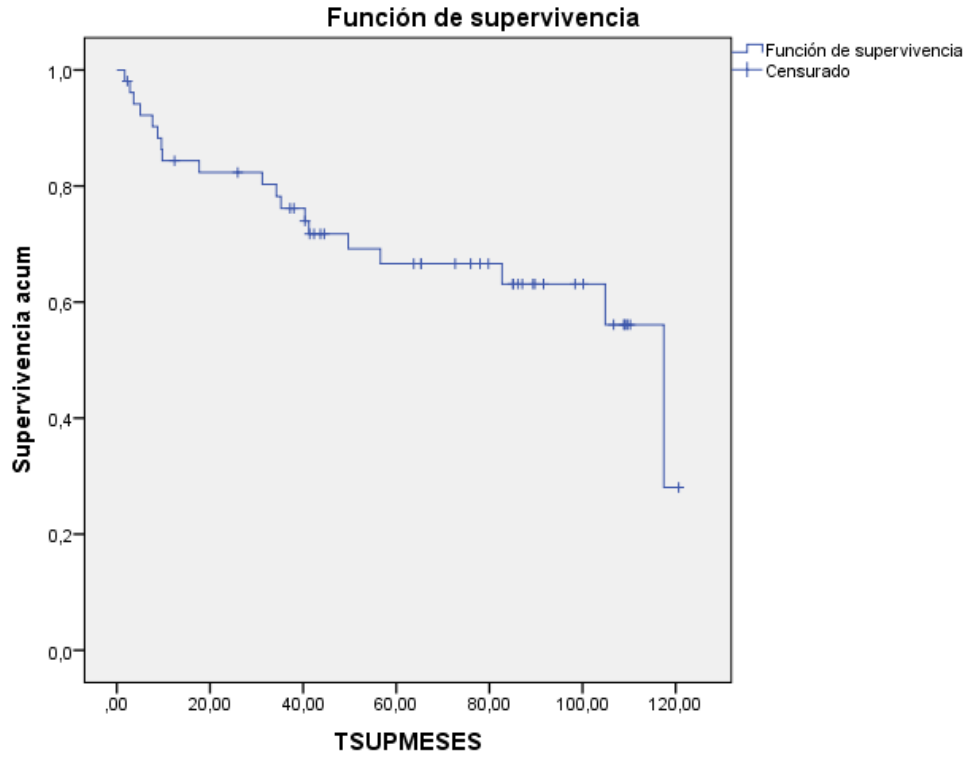
En este caso:

- El gen **CDK4** produce diferencias significativas en la función de Impacto o tasa de mortalidad. Concretamente: cuando un paciente con este gen en delección o ganancia se compara a uno con el gen normal, su tasa de mortalidad se multiplica por 0.075, es decir, se multiplica el tiempo de supervivencia por 13 (se multiplica por $1/0.075=13.3$).
- El gen **DCC** produce diferencias significativas en la función de Impacto o tasa de mortalidad. Concretamente: cuando un paciente con este gen en delección o ganancia se compara a uno con el gen

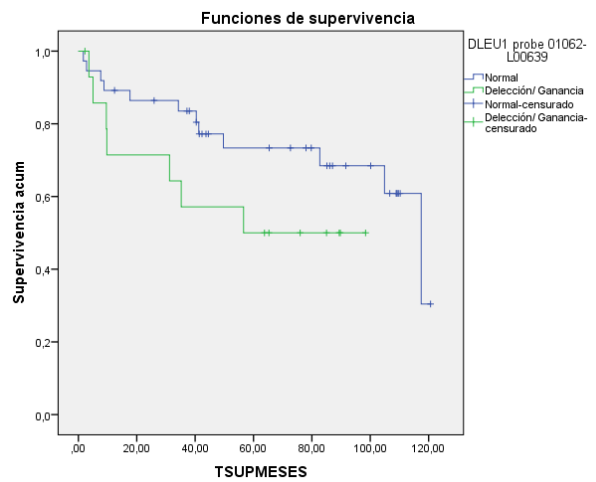
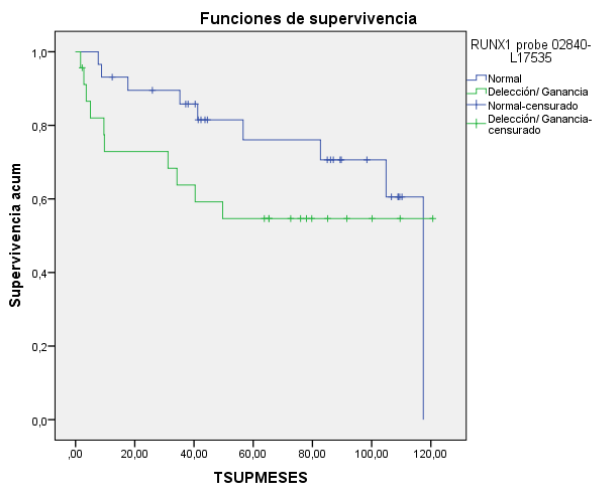
normal, su tasa de mortalidad se multiplica por 0.063, es decir, se multiplica el tiempo de supervivencia por 16 (se multiplica por $1/0.063=15.9$).

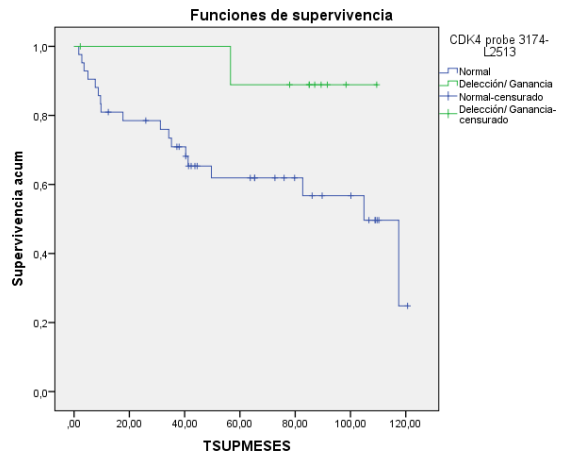
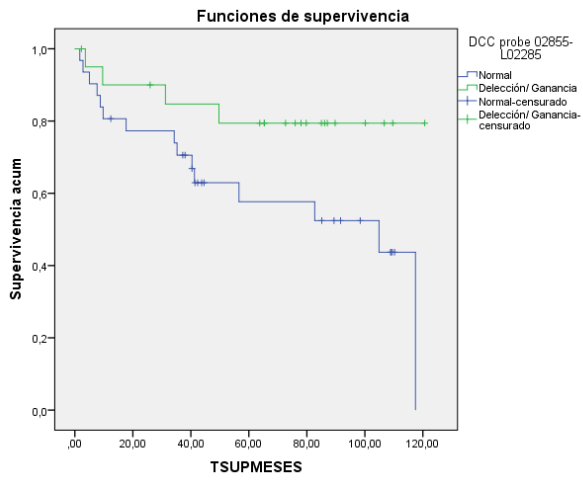
- El gen **DLEU1** produce diferencias significativas en la función de Impacto o tasa de mortalidad. Concretamente: cuando un paciente con este gen en delección o ganancia se compara a uno con el gen normal, su tasa de mortalidad se multiplica por 4.124, es decir, disminuye el tiempo de supervivencia un 76% (se multiplica por $1/4.124=0.24$).
- El gen **RUNX1** produce diferencias significativas en la función de Impacto o tasa de mortalidad. Concretamente: cuando un paciente con este gen en delección o ganancia se compara a uno con el gen normal, su tasa de mortalidad se multiplica por 5.514, es decir, disminuye el tiempo de supervivencia un 82% (se multiplica por $1/5.514=0.18$).

La función de supervivencia global es la siguiente: tras los primeros 20 meses desde la operación, la tasa de supervivencia desciende al 80%; a continuación, sufre un constante y ligero descenso en el tiempo hasta situarse en torno al 55% a los 110 meses (9 años tras la operación).



Las curvas de Kaplan-Meier de supervivencia cáncér específica para cada uno de los genes influyentes son:





DISCUSIÓN

El CCR se produce a consecuencia de la adquisición de distintas propiedades por el tumor siguiendo el modelo de carcinogénesis con sucesivos pasos. A lo largo de estas sucesivas etapas, el CCR adquiere progresivamente atributos que le permiten resistir a señales inhibitorias de crecimiento exógenas: como el de evadir la apoptosis, perder la capacidad del control del ciclo celular (con lo que la célula prolifera sin límites), desarrollarse a pesar de un microambiente pobre en oxígeno, crear inmunotolerancia en el huésped en el que asientan, generar factores angiogénicos, invadir la membrana basal y por último, metastatizar a distancia (113).

El gen del von Hippel Lindau (VHL) presenta cambios del número de copias. Incompleta su relación con recidiva/progresión tumoral.

Tanto las formas esporádicas como las hereditarias de carcinoma renal de células claras se asocian a mutaciones en el gen del von Hippel Lindau (VHL). En concreto, prácticamente la totalidad de los ccCCR que asientan en el seno de un síndrome de VHL y el 60-80% de los CCR esporádicos se asocian a mutaciones del gen de VHL (114). Este tipo de tumores se caracterizan por presentar una profusa vascularización y derivar de las células epiteliales renales originadas en los túbulos contorneados proximales de las nefronas (115). Uno de los eventos más precoces que

ocurren en la carcinogénesis de los ccCCR es una mutación que ocasiona pérdida de función en el gen del VHL (114). En nuestro estudio, la delección o ganancia del gen VHL en el tumor está asociado a una reducción de la probabilidad de recidiva/progresión tumoral en un 87% frente a la normalidad del número de copias de dicho gen. Estos hallazgos han de ser considerados en relación a la no detección de mutaciones génicas de la técnica de MLPA utilizada en este estudio. Aunque la alteración numérica del gen VHL detectada en nuestros casos permita sospechar su mutación, no se puede descartar que exista una mutación del gen sin cambio en el número de copias génicas. Por tanto, su relación con la recaída/progresión de la enfermedad tendría que ser validada por técnicas de secuenciación. El funcionamiento aberrante del gen del VHL se traduce en la liberación de una serie de factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), entre otros, implicados en el crecimiento y proliferación de la propia célula tumoral así como en el proceso de angiogénesis necesario para mantener el aporte de oxígeno y nutrientes que asegure la viabilidad y desarrollo tumoral (116). La expresión de HIF1A y VEGFR-2 en nuestra cohorte fue relativamente pobre, esto evidentemente explicaría la poca implicación pronóstica de estos

marcadores en nuestros resultados. VEGFR1, por su parte, pese a una adecuada expresión en las muestras estudiadas, fue bastante heterogénea, con lo cual, dicha expresión no pudo asociarse a ninguna variable clínica de interés.

CAIX ha sido correlacionada como un marcador pronóstico, que además predice la probabilidad de respuesta al tratamiento (105). Bui M, et al, en 2003 determinaron que niveles bajos de CAIX están asociados de forma independiente con peor supervivencia en CCR avanzado (HR: 3,10; $p < 0,001$) (117). Otros por su parte, no han evidenciado tal aseveración, debido a que la expresión de esta proteína es evidente en órganos extrarrenales (118). En nuestros resultados, solo se pudo evidenciar correlación de esta proteína con tumores más agresivos en el análisis univariante. Tal situación no se pudo confirmar en el análisis multivariante.

Además de la clara asociación existente entre el ccCCR y la mutación del gen de VHL, existen otras alteraciones genéticas menos consistentes pero implicadas en este modelo de carcinogénesis.

El cambio del número de copias del gen CDKN2A (9p21.3) se relaciona con el pronóstico tumoral.

La mutación génica de CDKN2A ha sido descrita en diversas publicaciones científicas; a tal efecto Feng C., et al, este mismo año hace

referencia a que las mutaciones en este gen, observadas en un 8-10%, incluyendo a PTEN, se asocian a peor supervivencia en pacientes con ccCCR (119). Otras publicaciones como la de El-Mokadem., et al, en el British Journal of Cancer en 2014, evidenciaron que la delección de 9p fue correlacionada con estadios más avanzados, tumores más grandes, necrosis microvascular e invasión de la vena renal siendo ésta un potente predictor independiente de recurrencia (HR: 4,32; p=0,021) y mortalidad cáncer específica (HR: 4,6; p=0,007), destacando así la importancia de esta delección, asociándola a mayor agresividad y peor pronóstico en pacientes con ccCCR después de la cirugía (120). En nuestra cohorte, el cambio de número de copias del gen CDKN2A tiene las mismas implicaciones pronósticas que las descritas en relación con su mutación o delección. El cambio de número de copias (delección o ganancia) del gen CDKN2A (9p21.3) tiene implicaciones relevantes en lo que a mortalidad y recidiva tumoral se refiere, tan es así que incrementa la probabilidad de recidiva tumoral en 15 veces y el riesgo de morir en 4.

El estado del gen APC (5q22.2) se relaciona con el riesgo de muerte.

El gen APC (Adenomatous polyposis coli) es un gen supresor tumoral que codifica una proteína que juega un importante papel en la supresión de

tumores. La pérdida de su función que puede estar ocasionada por diferentes mutaciones, facilita la aparición de cáncer colorrectal y provoca la enfermedad denominada poliposis adenomatosa familiar. Pećina-Slaus N y colaboradores evidenciaron en 2004 que la pérdida de heterocigocidad del gen APC estuvo presente en su estudio en un 37,5% y que dicha alteración se correlacionaba con edades de presentación del ccCCR más avanzadas y con estadios TNM mayores (121). Conclusiones similares habían sido reportadas por el mismo autor en 1999 donde menciona que la alteración de este gen era responsable de la evolución y progresión tumoral, pero no podía ser considerado como un evento inicial en la carcinogénesis renal (122). Resultados contradictorios fueron publicados dos años antes por Suzuki donde asevera que la mutación de este gen no está involucrado en la patogenia del ccCCR (123). Otros por su parte, han destacado la importancia clínica de la pérdida alélica de la región cromosómica 5q22.3 (aproximadamente hasta el q23.2) en el pronóstico de pacientes con CCR, asociándolos con tumores mayores de 7 cm (124). Estos resultados fueron confirmados 3 años después cuando Korenaga y colaboradores sugieren que el desequilibrio alélico en 5q juega un importante papel en la génesis de ccCCR (125). Nuestros resultados corroboran la implicación del gen APC con un peor pronóstico. El cambio de

número de copias del gen APC (5q22.2) en nuestro análisis incrementó 11 veces el riesgo de muerte de los pacientes.

Relación del estado del gen y la proteína Bcl-2 en ccCCR.

El protooncogén Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), segundo miembro de un grupo de proteínas, inicialmente descrito en estudios de la translocación recíproca entre los cromosomas 14 y 18 observada en linfomas foliculares, tiene injerencia directa en el bloqueo de la muerte celular, más específicamente de los procesos de contracción citoplasmática, condensación nuclear, desorganización de la membrana plasmática y ruptura endonucleolítica del DNA (126). El papel de bcl-2 no está bien definido en CCR, aunque su expresión parece ser baja en tumores primarios, Lee et al., determinó que la expresión de bcl-2 ocurre con alta frecuencia en CCR metastásicos (127). Pese a que nuestra población de estudio eran cerca de 20% metastásicos, el cambio de número de copias de Bcl-2 (18q21.3) incrementó la probabilidad de muerte 7 veces, con lo cual pareciera ser un factor a tener en cuenta en el pronóstico de los pacientes afectados de ccCCR. Un estudio publicado en Urology en 2007 destaca que la sobre expresión de la proteína bcl-2 ($p < 0.0001$) y de cyclin-D1 ($p = 0.0002$) por IHQ, está asociado con incremento de la supervivencia, siendo un fuerte

factor pronóstico en pacientes con ccCCR (128). Los datos disponibles en la actualidad siguen siendo escasos y contradictorios.

La expresión de PAX-8 en nuestra serie fue altamente positiva en prácticamente la mayoría de las muestras estudiadas. Aunque la positividad de este marcador suele ser característica en los ccCCR (100) y pese a que algunos han demostrado la utilidad del mismo en el diagnóstico de ccCCR agresivos (103), en nuestra cohorte la homogeneidad de su expresión no se asoció a ninguna variable clínica estudiada.

Importancia antitumoral del estatus del gen SMAD4 o DPC4.

Smad2, Smad3 y Smad4 son componentes del factor de crecimiento transformante β , vía de señalización asociada con la génesis tumoral. La expresión de estas proteínas se asocia con la progresión tumoral y el pronóstico de muchos tipos de cáncer. El gen SMAD4, también llamado DPC4, es un gen supresor de tumores que codifica una proteína de 522 aminoácidos implicada en la regulación de la señal de transducción TGF- β . El TGF- β o factor de crecimiento transformante beta, tiene muchos efectos diferentes en función del tipo de tejido, en la mayoría de las células epiteliales actúa como inhibidor del crecimiento (129). La delección/ganancia o cambios en el número de copias del gen SMAD4

(18q21.2) en nuestra cohorte se asoció a una disminución en la probabilidad de muerte en un 88%. Park JH y colaboradores hace 2 años evidenciaron en un estudio con 637 casos de ccCCR que la baja expresión de SMAD3 y SMAD4, determinada mediante IHQ, estuvo significativamente asociada con supervivencia cáncer específica y libre de progresión más corta (130). Los resultados del cambio del número génico parecen ser prometedores pero hacen falta estudios de expresión para poder concluir al respecto, así como confirmar los resultados en una cohorte más amplia.

La sobre expresión de Ki-67 predice altas tasas de recurrencia tumoral y peor supervivencia en pacientes con ccCCR (88). Ki-67 en nuestra serie, tuvo una relativamente baja pero homogénea distribución en todas las muestras estudiadas, no superando en ningún caso el 25% de expresión tisular. Este biomarcador no fue asociado a pronóstico en nuestros resultados.

Posible implicación del gen CCND2 (12p13.32) en la agresividad tumoral.

La ciclina D2 específica de G1/S (CCND2) es una proteína que es codificada en humanos por el gen CCND2. Esta proteína pertenece a una familia de ciclinas muy conservadas, cuyos miembros se caracterizan por aparecer de forma muy abundante a lo largo del ciclo celular (131). Estudios

llevados a cabo en ratones knockout para el gen homólogo de la ciclina D2 sugieren un papel esencial de esta ciclina en la proliferación granulosa del ovario y de las células germinales. También se han observado elevados niveles de expresión de este gen en tumores de ovario y de testículo (132). En la actualidad la alteración de CCND2 (12p13.32) está asociado al síndrome megalencefalia-polimicrogiria-polidactilia-hidrocefalia (MPPH) (133). Pese a que en nuestros resultados esta alteración incrementa 6 veces la probabilidad de tumores >pT2, no existen prácticamente publicaciones al respecto que lo correlacionen con el ccCCR. Estos podrían ser los primeros resultados que asocian cambios del estado de este gen con ccCCR más agresivos.

El gen MDM2. Su relación con la agresividad tumoral y la proteína p53.

El gen MDM2 es un oncogén que codifica la proteína Mdm2. La proteína Mdm2 (de sus siglas en inglés "murine doble minute 2") es un importante regulador negativo del supresor tumoral p53 y actúa como una ubiquitina ligasa E3 que reconoce el dominio de trans-activación N-terminal (TAD) de la proteína p53, y también como un inhibidor de la activación transcripcional de p53. Este oncogen se ha visto asociado a la génesis de algunos tipos de sarcoma, osteosarcomas y cáncer de mama (134). El

cambio del número de copias de MDM2 (12q15), en nuestro análisis, parece estar asociado a tumores ccCCR más agresivos (>pT2), datos similares a los publicados por otros autores, donde señalan que la sobrerregulación del gen MDM2 está asociada con una disminución de la supervivencia cáncer específica (135). Dada su condición de regulador negativo de p53 podría tener sentido la asociación encontrada en nuestros resultados, aunque, un estudio reciente iraní no fue capaz de encontrar relación entre la sobreexpresión de MDM2, evidenciada en un 20,8% de las muestras mediante IHQ y supervivencia a 5 años en pacientes con CCR tras nefrectomía radical (136). La expresión IHQ de la proteína MDM2 fue bastante alta (>50-60%) y homogénea en todas las muestras tumorales de nuestra cohorte. Impresiona ser una proteína frecuentemente expresada en ccCCR pero, en vista de lo publicado y dados nuestros resultados, con poca implicación pronóstica.

Variación del número de copias de gen WT1 y agresividad tumoral.

El gen WT1 (11p13) codifica la proteína del tumor de Wilms. Este gen tiene un papel esencial en el desarrollo normal del sistema urogenital, y está mutado en un subgrupo de pacientes con tumor de Wilms. WT1 no suele estar expresado en riñones adultos, pero se sabe que muestra

elevada expresión en ccCCR. La expresión aberrante de WT1 en CCR puede representar una reversión a fenotipos más diferenciados y puede contribuir al fenotipo tumorigénico, activando inapropiadamente genes involucrados en la regulación del crecimiento (137). En nuestra investigación, el cambio del número de copias de este gen parece incrementar x 9 la probabilidad de tumores más invasivos (>pT2). WT1 parece inducir una transición epitelio-mesenquimal híbrida (EMHT) caracterizada por la regulación con el mantenimiento de la E-cadherina, que le permite promover la plasticidad de las células tumorales y con ello favorecer la progresión tumoral (138). Pese a ello, Li X y colaboradores en un estudio reciente con 182 pacientes diagnosticados de ccCCR, no encontraron relación entre la mutación del gen WT1 y ccCCR (139). Aunque la asociación del cambio de copias de este gen es clara faltan datos de secuenciación para relacionar la posible mutación subyacente con la agresividad y el pronóstico de pacientes con ccCCR.

CAM 5.2, es un anticuerpo que reacciona con un epítipo localizado en CK8 y se utiliza en IHQ para demostrar ciertas formas de cáncer (100). CAM 5.2 tiene una muy adecuada expresión en el ccCCR. En nuestra serie este marcador tuvo una positividad del 86% y no demostró asociación con ninguna de las variables clínicas estudiadas.

Presencia de metástasis ganglionares y cambio de número de copias de los genes CDK4 y EBF1.

La quinasa dependiente de ciclina 4 también conocida como la división celular de la proteína quinasa 4 es una enzima que en los humanos está codificada por el gen CDK4. Las mutaciones en este gen, así como en sus proteínas relacionadas que incluyen las ciclinas de tipo D, p16 y Rb (producto del gen de retinoblastoma) han sido encontrados asociados con la tumorigénesis de una variedad de cánceres. En nuestra investigación la variación del número de copias del gen CDK4 (12q14) se asoció a un incremento considerable en la probabilidad de metástasis ganglionares. Pocas publicaciones existen al respecto y esta asociación en concreto no parece descrita. Xiao H y colaboradores, este año establecieron un rol supresivo tumoral para miR-1 (precursor micro RNA que regula su expresión proteica en la célula) en la progresión de ccCCR a través de las vías de CDK4, CDK6, Caprin1 y Slug (140). Otra variación del número de copias génicas también relacionada con la probabilidad de metástasis ganglionares en nuestro estudio fue la de EBF1 (5q33.3), la cual incrementó por 13 dicha probabilidad. El factor de transcripción COE1 es una proteína que en los humanos está codificada por el EBF1 (Early B-Cell Factor 1) gen. Por los momentos no existen datos publicados entre ambas asociaciones,

con lo que *bona fide*, esta podría ser la primera información descrita al respecto.

La alta expresión de survivina está asociada con pobre diferenciación, mayor agresividad tumoral y baja supervivencia en ccCCR (56). Aunque en nuestra serie survivina fue negativa solo en un 5% de los casos, su alta expresión (vista en el 31% de las muestras) no se asoció a mayor agresividad tumoral ni a baja supervivencia en nuestra cohorte.

Las ganancias y pérdidas de los genes BRCA1 (17q21.31) y BRCA2 (13q13.1) presentaron una fuerte asociación a un mal pronóstico.

La mutación de BRCA1 asociada con la proteína 1 (BAP 1) ocurre en el 5-15% de los casos de ccCCR y está asociada con peores resultados clínicos (141). Joseph RW, et al, logró demostrar que la expresión de BAP 1 es un marcador independiente de pronóstico en pacientes con ccCCR de bajo riesgo (141). Las mutaciones en el gen polibromo-1 (PBRM1) frecuentes en un 40 % aproximado así como las del gen BRCA1 asociada a proteína 1 (BAP1) vistas en cerca del 10 % de los pacientes con ccCCR son eventos claves en la génesis de este tumor (142). Los cambios en el número de copias del gen BRCA1 (17q21.31) mostró una gran fuerza de asociación, multiplicando nada menos que por 40 la probabilidad de tener un Fuhrman

≥ 3 en nuestra serie tumoral. Las publicaciones respecto a los cambios del gen y/o proteína codificada por BRCA2 no parecen mostrar una relación directa con ccCCR. Liu, et al, en 2013, menciona que la expresión genética de BCCIP, una proteína que interacciona con BRCA2 y CDKN1A, puede ser un importante cofactor para BRCA2 como supresor tumoral, de hecho, su regulación a la baja parece estar asociada con el cáncer de ovario, cáncer colorrectal y CCR (143). Las variaciones en el número de copias de BRCA2 (13q13.1) en nuestras muestras incrementó por 75 la probabilidad de tener un Fuhrman ≥ 3 así como por 6 la probabilidad de metástasis. Los cambios de número de los genes BRCA1 y 2, implicados en la génesis de diversos tumores, en nuestra cohorte, mostraron una importante correlación con la agresividad tumoral de los pacientes con ccCCR. Pese a los pocos datos, la fuerza de la asociación de estas variables, pueden abrir una brecha de investigación en este sentido.

Menor supervivencia de los pacientes con variaciones del número de copias del gen DLEU1 en sus tumores.

DLEU1 (13q14.3) “deleted in lymphocytic leukemia 1” es un RNA largo no codificante que fue identificado originalmente como un potencial gen supresor de tumores y con frecuencia se deletiona en pacientes con

Leucemia Linfática Crónica (144). Pese a no existir datos al respecto, nuestra investigación, asocia los cambios de número de copias de este gen con un incremento en la probabilidad de metástasis y disminuye el tiempo de supervivencia un 76%. En vista de la marcada correlación de las variables son datos a tener en cuenta en futuras investigaciones.

Implicación del gen y de la proteína p53.

p53 es una proteína supresora de tumores. En la especie humana, el gen p53 o TP53, también llamado el "guardián del genoma", se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) y codifica un factor de transcripción nuclear de 43.7 KDa (145). p53 resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del DNA, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. El gen p53 es un gen supresor tumoral que desempeña un papel importante en apoptosis y control del ciclo celular (145). Un p53 defectuoso podría permitir que las células anormales se multipliquen dando por resultado la proliferación de células cancerígenas (alrededor de un 50 % de todos los tumores humanos contienen mutaciones en p53) (146). Varias publicaciones al respecto, como se expone a continuación, explican cómo de forma directa o indirecta la mutación del gen p53 se asocia a la oncogénesis del ccCCR. En la actualidad se conoce su implicación

fisiopatológica, además de asociar su presencia con peor pronóstico en los pacientes afectos de ccCCR (147). Por otra parte, se ha descrito que la proteína PBRM1 (BAF 180) está funcionalmente regulada por la degradación de una proteína inducida por p53 en CCR (148). Sin embargo, otros autores, no han encontrado relación entre la mutación del gen p53 y los diferentes estadios de ccCCR (no incluyendo pacientes metastásicos) (149); siendo los resultados de Noon AP, et al, similares al respecto, por lo que señalan que debido a que no pareciera haber pruebas para apoyar la conclusión de que la mutación de p53 se asocia con una peor supervivencia, parece claro que el aumento de la expresión de p53 en el CCR se produce independientemente de la mutación (135). La variación en el número de copias del gen p53, en nuestra casuística, incrementó 34 veces la probabilidad de tener un Fuhrman ≥ 3 , apoyando estos resultados la importante implicación de este gen en ccCCR. La expresión de la proteína p53 en las muestras estudiadas fue bastante baja, siendo negativa en un 60% de los casos y cuando se expresó, no alcanzaba el 25% en la mayoría de ellos. Por tal motivo el análisis de la misma fue poco concluyente en lo que a pronóstico se refiere.

Asociación de progresión tumoral y cambios en el número de copias del gen FHIT.

Bis (5'-adenosyl)-triphosphatase también conocida como fragile histidine triad protein (FHIT), es una enzima que en los humanos está codificada por el gen FHIT. Aunque la función molecular exacta de FHIT es todavía parcialmente incierta, el gen funciona como un supresor de tumores. FHIT se ha demostrado en sinergia con VHL, otro supresor tumoral, en la protección contra otros tumores (150). El gen FHIT ha mostrado deleciones en el CCR en un 88% (151). En nuestros análisis, la deleción/ganancia de FHIT (3p14.2) parece disminuir en un 96% la probabilidad de tener un Fuhrman ≥ 3 . Gayrard N y colaboradores señalan que FHIT y la pérdida de expresión de la proteína pVHL parecen ser independientes, ya que se pueden disociar, apoyando, de alguna manera, un papel para FHIT en la tumorigénesis renal (152). Estos datos se muestran concordantes con otros publicados donde se destaca que la pérdida de heterocigocidad en 3p14.2 en ccCCR es un evento temprano y muy localizado en el locus del gen FHIT (153). Otros, por su parte, más en la línea de nuestros resultados, han demostrado una significativa correlación inversa entre la expresión de FHIT y la agresividad tumoral, destacando la versatilidad de la expresión de FHIT durante la progresión tumoral,

sugiriendo un papel de mecanismos reversibles en la inactivación de FHIT durante el inicio y progresión de ccCCR (154).

El CD10 se relacionó, en el análisis univariante, a una mayor probabilidad de progresión de enfermedad. Este marcador es utilizado habitualmente para el diagnóstico y diferenciación entre los subtipos de CCR, sin embargo su expresión ha sido asociada al diagnóstico de ccCCR metastásico en algunas series (103). En el análisis multivariante estos resultados no pudieron corroborarse.

Mejor supervivencia de los pacientes con variaciones del número de copias del gen DCC en sus tumores.

DCC (Deleted in colorectal carcinoma) es una proteína que en los seres humanos está codificada por el gen DCC. Fue descrito por primera vez en 1990 asociado a carcinoma colorrectal (155). Una de las anomalías genéticas más frecuentes que se producen en el cáncer colorrectal avanzado es la pérdida de heterocigosidad (LOH) de DCC en la región 18q21. (155). DCC es un receptor para netrina-1 y este gen se considera como un supresor tumoral condicional de genes, lo que significa que normalmente impide el crecimiento celular cuando está en ausencia de netrina-1. Brooks JD y colaboradores en 1993 determinaron que la inactivación del gen DCC

por la pérdida de heterocigosidad era un evento poco frecuente en estadios tempranos de la carcinogénesis renal (156). Otros por su parte, señalaron que la baja expresión de la proteína DCC, determinada mediante IHQ, estaba correlacionada con ccCCR más agresivos y con un mayor riesgo de muerte por cáncer (157). Las variaciones del número de copias del gen DCC encontradas en nuestra cohorte, se asociaron a mejor pronóstico, multiplicando el tiempo de supervivencia por 16. Estos resultados tienen su explicación en que DCC se puede considerar un gen supresor de tumores condicional, así como un oncogén condicional. Cuando DCC está presente y no activado por netrina es proapoptótico, y reprime la formación de tumores. En cambio, cuando DCC está presente y activado por netrina, promueve la supervivencia celular, actuando como una oncoproteína. Se sabe además, que el complejo netrina-DCC es necesario para activar a CDC42 - RAC1 y MAPK1 / 3, todas ellas vías importantes en el desarrollo de diversos tumores (158).

Cambios del estado del gen RUNX1 asociados a menor supervivencia.

La proteína RUNX1 es un factor de transcripción codificado en humanos por el gen RUNX1 (21q22.12), implicado en el desarrollo de la hematopoyesis. La alteración de este gen se ha asociado a varios tipos de

leucemia (159). La regulación al alza de RUNX1, determinada a través de un conjunto de genes de enriquecimiento de análisis (GSEA), ha sido descrita recientemente como un importante factor a tener en cuenta en la etiología del ccCCR (160). En nuestros resultados, la mutación de este gen, disminuye el tiempo de supervivencia un 82%. Pese a ser una alteración recientemente descrita, la concordancia con nuestros resultados, hacen pensar de la posible importancia de la mutación de este gen en la génesis de ccCCR.

En nuestra cohorte la expresión de las proteínas C-erb2 y EGFR fue bastante baja (9 y 19% respectivamente) por lo que prácticamente no se pudo correlacionar con ninguna variable clínica. Nos llamó la atención las diferencias encontradas en la expresión de EGFR en ccCCR, con respecto a las mencionadas en otras publicaciones, donde señalan una sobreexpresión IHQ de hasta un 80% (161). Ambas moléculas, en la actualidad, son dianas de tratamiento quimioterápicos utilizados.

La IHQ hoy por hoy, es un método que nos permite, no solo precisar el diagnóstico de CCR, sino ayudarnos de alguna manera a predecir el comportamiento de determinados pacientes con la ayuda de la detección de la expresión de ciertos marcadores. La limitante de estas técnicas lo sigue siendo la dificultad en la reproducibilidad de los resultados y el coste que añade su uso en la práctica diaria.

El análisis genético para el estudio del ccCCR en la actualidad nos permite obtener mayor información de las características del tumor de cada paciente y conocer cuales tendrán un peor comportamiento, sin embargo por los momentos, no nos permite el cálculo de modelos de probabilidad para su uso en la práctica clínica diaria. Serán necesarias más investigaciones al respecto para poder precisar con más detalle si las mutaciones encontradas pueden ser aplicables en la toma de decisiones clínicas.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo:

- Confirmamos que los datos clínico-patológicos de edad, sexo, hipertensión, índice de masa corporal, tabaquismo, alcohol, diabetes, estadio de la enfermedad, clasificación tumoral TNM, grado de Fuhrman, tamaño tumoral así como del porcentaje y causas de recidiva y exitus descritas previamente son factores característicos de los pacientes con ccCCR.
- Empleando la técnica de MLPA con una mezcla de genes agrupados en tres kits previamente diseñados y comercializados, es posible conocer la influencia pronóstica de las variaciones en el número de copias tanto de genes previamente descritos como alterados en el ccCCR (mutados, delecionados y/o ganados), como de otros genes con desconocida relación con estos tumores.
- Utilizando los modelos probabilísticos, para detallar las variaciones en el número de copias génicas (deleciones y/o ganancias) con una calidad definida por el AUC o Área Bajo la Curva ROC, destacamos la influencia de los genes APC, BCL2, CDKN2A y SMAD4 en relación a la mortalidad con un AUC del 0,95% y la relación de los genes BRCA1 y 2, FHIT y TP53 con el grado de Fuhrman con un AUC del 0,92%.

- El análisis multivariante de Cox en relación con la supervivencia global ha mostrado que los genes CDK4 y DCC están relacionados con un aumento del tiempo de supervivencia, mientras que dos genes lo disminuyen: DLEU1 y RUNX1.
- El análisis de la expresión de biomarcadores relacionados con el ccCCR mediante inmunohistoquímica necesita de una cohorte tumoral más amplia para conocer su implicación respecto a la mortalidad y/o a la agresividad de la enfermedad neoplásica.
- Son necesarios análisis con un tamaño muestral mayor para confirmar los resultados obtenidos en el presente estudio y obtener modelos útiles de uso clínico en los pacientes con ccCCR para predecir el comportamiento tumoral y mejorar los esquemas de tratamientos actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. - Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011 Oct; 60 (4):615-21.
2. - Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34:193–205.
3. - Athar U, Gentile TC. Treatment options for metastatic renal cell carcinoma: a review. *Can J Urol* 2008; 15:3954–66.
4. - Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008; 101: 949–58.
5. - Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46: 765–81.
6. - Chow WH, Devesa SS. Contemporary epidemiology of renal cell cancer. *Cancer J* 2008; 14:288–301.
7. - Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114: 101–8.
8. - Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–78.

9. - Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008; 167:438– 46.
10. - Schouten LJ, van Dijk BA, Oosterwijk E, et al. Hypertension, antihypertensives and mutations in the Von Hippel-Lindau gene in renal cell carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study. *J Hypertens*. 2005 Nov; 23(11):1997-2004.
11. - Port FK, Ragheb NE, Schwartz SH, Hawthorne VM. Neoplasms in dialysis patients: a population-based study. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 119-23
12. - Lee JE, Mannisto S, Spiegelman D, et al. Intakes of fruit, vegetables, and carotenoids and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1730–9.
13. - Lew JQ, Chow WH, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Park Y. Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer* 2011; 104:537–41.
14. - Moore LE, Boffetta P, Karami S, et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res* 2010; 70: 6527–36.

15. - Boffetta P, Fontana L, Stewart P, et al. Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med.* 2011 Oct.
16. - Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004: p. 7.
17. - Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel- Lindau disease tumor suppressor gene. *Science.* 1993; 260:1317-1320.
18. - Linehan WM, Bratslavsky G, Pinto PA, et al. Molecular diagnosis and therapy of kidney cancer. *Annu Rev Med.* 2010; 61:329-343.
19. - Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, et al. Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet.* 2002; 30:406-410.
20. - Cockman ME, Masson N, Mole DR, et al. Hypoxia inducible factor- α binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *J Biol Chem.* 2000; 275:25733-25741.
21. - Kamura T, Sato S, Iwai K, Czyzyk-Krzeska M, Conaway RC, Conaway JW. Activation of HIF1 α ubiquitination by a reconstituted von Hippel-

Lindau (VHL) tumor suppressor complex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000; 97:10430-10435.

22. - Nogueira M, Kim HL. Molecular markers for predicting prognosis of renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2008; 26:113-124.

23. - Gordan JD, Lal P, Dondeti VR, et al. HIF-alpha effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma. Cancer Cell. 2008; 14:435-446.

24. - Dalglish GL, Furge K, Greenman C, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. Nature. 2010; 463:360-363.

25. - Kapitsinou PP, Haase VH. The VHL tumor suppressor and HIF: insights from genetic studies in mice. Cell Death Differ. 2008; 15:650-659.

26. - Beroukhi R, Brunet JP, Di Napoli A, et al. Patterns of gene expression and copy-number alterations in von-Hippel Lindau disease-associated and sporadic clear cell carcinoma of the kidney. Cancer Res. 2009; 69:4674-4681.

27. - Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol 2006; 176:2353-8.

28. - Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol 2010; 7:245-57.

29. - Hung RJ, Moore L, Boffetta P, et al. Family history and the risk of kidney cancer: a multicenter case-control study in Central Europe. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1287–90.
30. - Purdue MP, Johansson M, Zelenika D, et al. Genome-wide association study of renal cell carcinoma identifies two susceptibility loci on 2p21 and 11q13.3. *Nat Genet* 2011; 43:60–5.
31. - Stafford HS, Saltzstein SL, Shimasaki S, Sanders C, Downs TM, Sadler GR. Racial/ethnic and gender disparities in renal cell carcinoma incidence and survival. *J Urol* 2008; 179:1704–8.
32. - Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, et al. A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma: insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 194–202.
33. - Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270:414–23.
34. - Van der Veldt AA, Eechoute K, Gelderblom H, et al. Genetic polymorphisms associated with a prolonged progression-free survival in

- patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. Clin Cancer Res 2011; 17:620–9.
35. - Elson P, Witte R, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. Cancer Res 1988; 48: 7310–3.
36. - Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, et al. A scoring algorithm to predict survival for patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. J Urol 2005; 174:1759-63, discussion 1763.
37. - Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol 2005; 173: 1496–501.
38. - Parker AS, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Development and evaluation of Bio Score: a biomarker panel to enhance prognostic algorithms for clear cell renal cell carcinoma. Cancer 2009; 115: 2092–103.
39. - Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2003; 170: 2225–32.

40. - Dillman R, Schiltz P, DePriest C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2: dose and schedules of administration in the treatment of metastatic cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19:730–7.
41. - Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2521–9.
42. - Ng CS, Novick AC, Tannenbaum CS, Bukowski RM, Finke JH. Mechanisms of immune evasion by renal cell carcinoma: tumor- induced T-lymphocyte apoptosis and NFkappaB suppression. *Urology* 2002; 59:9–14.
43. - Geiger C, Nossner E, Frankenberger B, Falk CS, Pohla H, Schendel DJ. Harnessing innate and adaptive immunity for adoptive cell therapy of renal cell carcinoma. *J Mol Med* 2009; 87:595–612.
44. - Lamers CH, Sleijfer S, Vulto AG, et al. Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous T-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX: first clinical experience. *J Clin Oncol* 2006; 24: e20–2.

45. - Shuch B, Li Z, Belldegrun AS. Carbonic anhydrase IX and renal cell carcinoma: prognosis, response to systemic therapy, and future vaccine strategies. *BJU Int* 2008; 101(Suppl 4):25–30.
46. - Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest* 2007; 117: 1137–46.
47. - Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363:594–9.
48. - Wood C, Srivastava P, Bukowski R, et al. An adjuvant autologous therapeutic vaccine (HSPPC-96; vitespen) versus observation alone for patients at high risk of recurrence after nephrectomy for renal cell carcinoma: a multicentre, open-label, randomized phase III trial. *Lancet* 2008; 372:145–54.
49. - Gu Y, Zhao W, Meng F, et al. Sunitinib impairs the proliferation and function of human peripheral T cell and prevents T-cell-mediated immune response in mice. *Clin Immunol* 2010; 135:55–62.
50. - Desar IM, Jacobs JH, Hulsbergen-Vandekaa CA, et al. Sorafenib reduces the percentage of tumour infiltrating regulatory T cells in renal cell carcinoma patients. *Int J Cancer* 2011; 129:507–12.

51. - ClinicalTrials.gov [Internet]. Monoclonal antibody therapy (Rencarex[®]) in treating patients who have undergone surgery for non-metastatic kidney cancer. ClinicalTrials.gov registration number: NCT00087022. <http://www.clinicaltrials.gov> Accessed: March 20, 2012.
52. - Vasselli JR, Shih JH, Iyengar SR, et al. Predicting survival in patients with metastatic kidney cancer by gene-expression profiling in the primary tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:6958–63.
53. - Shioi K, Komiya A, Hattori K, et al. Vascular cell adhesion molecule 1 predicts cancer-free survival in clear cell renal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12:7339–46.
54. - Jones J, Otu H, Spentzos D, et al. Gene signatures of progression and metastasis in renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5730–9.
55. - Kosari F, Parker AS, Kube DM, et al. Clear cell renal cell carcinoma: gene expression analyses identify a potential signature for tumor aggressiveness. *Clin Cancer Res* 2005; 11:5128–39.
56. - Parker AS, Kosari F, Lohse CM, et al. High expression levels of survivin protein independently predict a poor outcome for patients who undergo surgery for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 37–45.

57. - Zhao H, Zongming M, Tibshirani R, Higgins JP, Ljungberg B, Brooks JD.

Alteration of gene expression signatures of cortical differentiation and wound response in lethal clear cell renal cell carcinomas. *PLoS One* 2009;4

58. - Brannon AR, Reddy AK, Seiler MW, Rathmell WK. Molecular

stratification of clear cell renal cell carcinoma by consensus clustering reveals distinct subtypes and survival patterns. *Genes Cancer* 2010; 1:152–63.

59. - Wuttig D, Baier B, Fuessel S, et al. Gene signatures of pulmonary metastases of renal cell carcinoma reflect the disease-free interval and the number of metastases per patient. *Int J Cancer* 2009; 125: 474–82.

60. - Cowey CL, Rathmell WK. VHL gene mutations in renal cell carcinoma: role as a biomarker of disease outcome and drug efficacy. *Curr Oncol Rep* 2009; 11:94–101.

61. - Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17:71–7.

62. - Zhou GX, Ireland J, Rayman P, Finke J, Zhou M. Quantification of carbonic anhydrase IX expression in serum and tissue of renal cell carcinoma patients using enzyme-linked immunosorbent assay: prognostic and diagnostic potentials. *Urology* 2010; 75: 257–61.

63. - Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C, Tostain J. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol*. 2008 Aug; 180(2):510-3.
64. - Pérez-Gracia JL, Prior C, Guillen-Grima F, et al. Identification of TNF-alpha and MMP-9 as potential baseline predictive serum markers of sunitinib activity in patients with renal cell carcinoma using a human cytokine array. *Br J Cancer* 2009; 101:1876–83.
65. - Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3743–8.
66. - DePrimo SE, Bello C. Surrogate biomarkers in evaluating response to anti-angiogenic agents: focus on sunitinib. *Ann Oncol* 2007; 18(Suppl 10): x11–9.
67. - Kontovinis LF, Papazisis KT, Touplikioti P, Andreadis C, Mouratidou D, Kortsaris AH. Sunitinib treatment for patients with clear-cell metastatic renal cell carcinoma: clinical outcomes and plasma angiogenesis markers. *BMC Cancer* 2009; 9:82.

68. - Rini BI, Cohen DP, Lu DR, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:763–73.
69. - Kimura M, Tomita Y, Imai T, et al. Significance of serum amyloid A on the prognosis in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2072–5.
70. - Vermaat JS, van der Tweel I, Mehra N, et al. Two-protein signature of novel serological markers apolipoprotein-A2 and serum amyloid alpha predicts prognosis in patients with metastatic renal cell cancer and improves the currently used prognostic survival models. *Ann Oncol*. 2010 Jul; 21(7):1472-81.
71. - Dahinden C, Ingold B, Wild P, et al. Mining tissue microarray data to uncover combinations of biomarker expression patterns that improve intermediate staging and grading of clear cell renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:88–98.
72. - Valera VA, Li-Ning-T E, Walter BA, Roberts DD, Linehan WM, Merino MJ. Protein expression profiling in the spectrum of renal cell carcinomas. *J Cancer* 2010; 1:184–96.

73. - Juan D, Alexe G, Antes T, et al. Identification of a microRNA panel for clear-cell kidney cancer. *Urology* 2010; 75:835–41.
74. - Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009; 373:1119–32.
75. - Huang D, Ding Y, Li Y, et al. Sunitinib acts primarily on tumor endothelium rather than tumor cells to inhibit the growth of renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2010; 70:1053–62.
76. - Stillebroer AB, Mulders PF, Boerman OC, Oyen WJG, Oosterwijk E. Carbonic anhydrase IX in renal cell carcinoma: implications for prognosis, diagnosis, and therapy. *Eur Urol* 2010; 58:75–83.
77. - Brouwers AH, van Eerd JE, Frielink C, et al. Optimization of radio immunotherapy of renal cell carcinoma: labeling of monoclonal antibody cG250 with ¹³¹I, ⁹⁰Y, ¹⁷⁷Lu, or ¹⁸⁶Re. *J Nucl Med* 2004; 45:327–37.
78. - Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, et al. Prognostic value of the co-expression of carbonic anhydrase IX and vascular endothelial growth factor in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Rep* 2008; 20:525–30.
79. - Patard J-J, Fergelot P, Karakiewicz PI, et al. Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness

and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2008; 123:395–400.

80. - Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer* 2007; 109:2257–67.

81. - Horiguchi A, OyaM, Uchida A, et al. Elevated Akt activation and its impact on clinicopathological features of renal cell carcinoma. *J Urol* 2003; 169:710–3.

82. - Lane DP, Benchimol S. p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev* 1990; 4:1–8.

83. - Zigeuner R, Ratschek M, Rehak P, et al. Value of p53 as a prognostic marker in histologic subtypes of renal cell carcinoma: a systematic analysis of primary and metastatic tumor tissue. *Urology* 2004; 63:651–5.

84. - Kallakury B, Karikehalli S, Haholu A, et al. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001; 7:3113–9.

85. - Kawata N, Nagane Y, Igarashi T, et al. Strong significant correlation between MMP-9 and systemic symptoms in patients with localized renal cell carcinoma. *Urology* 2006; 68:523–7.

86. - Hoffman N, Sheinin Y, Lohse C, et al. External validation of IMP3 expression as an independent prognostic marker for metastatic progression and death for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2008; 112:1471–9.
87. - Bui MHT, Visapaa H, Seligson D, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171:2461–6.
88. - Klatte T, Seligson DB, Larochelle J, et al. Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:894–900.
89. - Rajjayabun PH, Garg S, Durkan GC, et al. Caveolin-1 expression is associated with high-grade bladder cancer. *Urology* 2001; 58: 811–4.
90. - Karam J, Lotan Y, Roehrborn C, et al. Caveolin-1 overexpression is associated with aggressive prostate cancer recurrence. *Prostate* 2007; 67:614–22.
91. - Campbell L, Jasani B, Edwards K, et al. Combined expression of caveolin-1 and an activated AKT/mTOR pathway predicts reduced disease-free survival in clinically confined renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2008; 98:931–40.

92. - Lam JS, Shvarts O, Said JW, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2517–25.
93. - Klatte T, Said JW, de Martino M, et al. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. *J Urol* 2009; 181:1558–64, discussion 1563-4.
94. - Johnson TV, Abbasi A, Owen-Smith A, et al. Absolute preoperative C-Reactive protein predicts metastasis and mortality in the first year following potentially curative nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2010; 183:480–5.
95. - Karakiewicz PI, Hutterer GC, TrinhQ-D, et al. C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer* 2007; 110:1241–7.
96. - Liu L, Qian J, Singh H, et al. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: an optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:1290–7.

97. - Moch H, Schraml P, Bubendorf L, et al. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1999; 154: 981-986.
98. - Zigeuner R, Droschl N, Tauber V, et al. Biologic significance of fascin expression in clear cell renal cell carcinoma: systematic analysis of primary and metastatic tumor tissues using a tissue microarray technique. *Urology* 2006; 68:518–22.
99. - Ortiz-Rey J, Gómez C, Peláez E, et al. Expresión de CD10 y del marcador de carcinoma renal en el carcinoma renal de células claras: Análisis en matrices tisulares. *Actas Urol Esp* 2006; 30 (3): 281-286.
100. - Hammerich KH, Ayala GE, Wheeler TM. Application of immunohistochemistry to the genitourinary system (prostate, urinary bladder, testis, and kidney). *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Mar; 132(3):432-40.
101. - Arber DA, Weiss LM: CD10. A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 1997; 5:125-140.
102. - Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL. Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(2): 203-210.

103. - Sangoi AR, Karamchandani J, Kim J, et al. The use of immunohistochemistry in the diagnosis of metastatic clear cell renal cell carcinoma: a review of PAX-8, PAX-2, hKIM-1, RCCma, and CD10. *Adv Anat Pathol.* 2010 Nov; 17(6):377-93.
104. - Tostain J, Li G, Gentil-Perret A, Gigante M. Carbonic anhydrase 9 in clear cell renal cell carcinoma: a marker for diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer.* 2010 Dec; 46(18):3141-8.
105. - Wang GC, Hsieh PS, Hsu HH, et al. Expression of cortactin and survivin in renal cell carcinoma associated with tumor aggressiveness. *World J Urol.* 2009 Aug; 27(4):557-63.
106. - Lei Y, Geng Z, Guo-Jun W, et al. Prognostic significance of survivin expression in renal cell cancer and its correlation with radioresistance. *Mol Cell Biochem.* 2010 Nov; 344(1-2):23-31.
107. - Nocito A, Kononen J, Kallioniemi OP, Sauter G. Tissue microarrays (TMAs) for high-throughput molecular pathology research. *Int J Cancer* 2001; 94(1):1-5.
108. - Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Research.* 2002; 30(12):e57.

109. - Hömig-Hözel C, Savola S. Multiplex Ligation-Dependiente Probe Amplification (MLPA) in Tumor Diagnostics and prognostic. *Diag Mol Pathol*, 21, 4, 2012, p. 189-206.
110. - Willis A, Van den Veyver Y, Ing C. Multiplex ligation-Dependiente probe Amplification (MLPA) and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 2012 Apr; 32(4):315-20.
111. - Zhi J. MAPD: a probe design suite for multiplex ligation-dependent probe amplification assays. *BMC Res Notes*. 2010 May 21; 3:137.
112. - Massalska D, Bijok J, Zimowski JG, Józwiak A, Jakiel G, Roszkowski T. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)--new possibilities of prenatal diagnosis. *Ginekol Pol*. 2013 Jun; 84(6):461-4.
113. - Patel PH, Chaganti RSK, Motzer RJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Brit J Cancer*. 2006; 94(5):614-619.
114. - Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993; 260(5112):1317-1320.
115. - Grande E, Martín A, Maroto P, Solsona E. Biología molecular del carcinoma de células claras renales: principios para un tratamiento selectivo. *Actas Urol Esp*. 2007 Mar; 31(3): 233-243.
116. - Haase VH. The VHL/HIF oxygen-sensing pathway and its relevance to kidney disease. *Kidney Int*. 2006; 69(8):1302-1307.

117. - Bui MH, Seligson D, Han KR, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res.* 2003 Feb; 9(2):802-11.
118. - Leibovich BC, Sheinin Y, Lohse CM, et al. Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20; 25(30):4757-64.
119. - Feng C, Sun Y, Ding G, Wu Z, Jiang H, Wang L, et al. PI3K β inhibitor TGX221 selectively inhibits renal cell carcinoma cells with both VHL and SETD2 mutations and links multiple pathways. *Sci Rep.* 2015 Apr 8; 5:9465.
120. - El-Mokadem I, Fitzpatrick J, Bondad J, Rauchhaus P, Cunningham J, Pratt N, et al. Chromosome 9p deletion in clear cell renal cell carcinoma predicts recurrence and survival following surgery. *Br J Cancer.* 2014 Sep 23; 111(7):1381-90.
121. - Pećina-Slaus N, Gall-TroSelj K, Slaus M, et al. Genetic changes of the E-cadherin and APC tumour suppressor genes in clear cell renal cell carcinoma. *Pathology.* 2004 Apr; 36(2):145-51.
122. - Pećina-Slaus N, Pavelić K, Pavelić J. Loss of heterozygosity and protein expression of APC gene in renal cell carcinomas. *J Mol Med (Berl).* 1999 May; 77(5):446-53.

123. - Suzuki H, Ueda T, Komiya A, Okano T, Isaka S, Shimazaki J, et al. Mutational state of von Hippel-Lindau and adenomatous polyposis coli genes in renal tumors. *Oncology*. 1997 May-Jun; 54(3):252-7.
124. - Nagao K, Yoshihiro S, Matsuyama H, et al. Clinical significance of allelic loss of chromosome region 5q22.3 approximately q23.2 in nonpapillary renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002 Jul 1; 136(1):23-30.
125. - Korenaga Y, Matsuyama H, Hirata H, et al. Smoking may cause genetic alterations at 5q22.2 approximately q23.1 in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005 Nov; 163(1):7-11.
126. - Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell* 2004 Jan 23; 116 (2):205-19.
127. - Lee CT, Genega EM, Hutchinson B, Fearn PA, Kattan MW, Russo P, et al. Conventional (clear cell) renal carcinoma metastases have greater bcl-2 expression than high-risk primary tumors. *Urol Oncol*. 2003 May-Jun; 21(3):179-84.
128. - Phuoc NB, Ehara H, Gotoh T, Nakano M, Yokoi S, Deguchi T, et al. Immunohistochemical analysis with multiple antibodies in search of prognostic markers for clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2007 May; 69(5):843-8.

129. - Fang Liu. SMAD4/DPC4 and Pancreatic Cancer Survival. *Clin. Cancer Res.*, 7: 4115–4121, 2001.
130. - Park JH, Lee C, Suh JH, Chae JY, Moon KC. Nuclear expression of Smad proteins and its prognostic significance in clear cell renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2013 Oct; 44(10):2047-54.
131. - Inaba T, Matsushime H, Valentine M, Roussel MF, Sherr CJ, Look AT. Genomic organization, chromosomal localization, and independent expression of human cyclin D genes. *Genomics.* 1992 Aug; 13 (3): 565–74.
132. - Tanaka K, Okamoto S, Ishikawa Y, et al. DDX1 is required for testicular tumorigenesis, partially through the transcriptional activation of 12p stem cell genes. *Oncogene.* 2009 May 28; 28(21):2142-51.
133. - Mirzaa GM, Parry DA, Fry AE, Giamanco KA, et al. De novo CCND2 mutations leading to stabilization of cyclin D2 cause megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome. *Nature Genet.* 46: 510-515, 2014.
134. – - McCann AH, Kirley A, Carney DN, Corbally N, Magee HM, Keating G, et al. Amplification of the MDM2 gene in human breast cancer and its association with MDM2 and p53 protein status. *Br J Cancer.* 1995 May; 71(5):981-5.

135. - Noon AP, Vlatković N, Polański R, Maguire M, Shawki H, Parsons K, et al. p53 and MDM2 in renal cell carcinoma: biomarkers for disease progression and future therapeutic targets?. *Cancer*. 2010 Feb 15; 116(4):780-90.
136. - Abolhasani M, Salarinejad S, Asgari M. P53 and MDM2 Over-expression and Five-year Survival of Kidney Cancer Patients Undergoing Radical Nephrectomy - Iranian Experience. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(12):5043-7.
137. - Campbell CE, Kuriyan NP, Rackley RR, Caulfield MJ, Tubbs R, Finke J, et al. Constitutive expression of the Wilms tumor suppressor gene (WT1) in renal cell carcinoma. *Int J Cancer*. 1998 Oct 5; 78(2):182-8.
138. - Sampson VB, David JM, Puig I, Patil PU, De Herreros AG, Thomas GV, et al. Wilms' tumor protein induces an epithelial-mesenchymal hybrid differentiation state in clear cell renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2014 Jul 15; 9(7):e102041.
139. - Li X, Wang S, Sitaram RT, Andersson C, Ljungberg B, Li A. Single nucleotide polymorphisms in the Wilms' tumour gene 1 in clear cell renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2013; 8(3):e58396.

140. - Xiao H, Zeng J, Li H, et al. MiR-1 downregulation correlates with poor survival in clear cell renal cell carcinoma where it interferes with cell cycle regulation and metastasis. *Oncotarget*. 2015 May 30;6(15):13201-15.
141. - Joseph RW, Kapur P, Serie DJ, et al. Loss of BAP1 protein expression is an independent marker of poor prognosis in patients with low-risk clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014 Apr 1; 120(7):1059-67.
142. - Ho TH, Kapur P, Joseph RW, Serie DJ, Eckel-Passow JE, Brugarolas J, et al. Loss of PBRM1 and BAP1 expression is less common in non-clear cell renal cell carcinoma than in clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2015 Jan; 33(1):23.e9-14.
143. - Liu X, Cao L, Ni J, Liu N, et al. Differential BCCIP gene expression in primary human ovarian cancer, renal cell carcinoma and colorectal cancer tissues. *Int J Oncol*. 2013 Dec; 43(6):1925-34.
144. - Liu Y, Corcoran M, Rasool O, Ivanova G, Ibbotson R, Grander D, et al. Cloning of two candidate tumor suppressor genes within a 10 kb region on chromosome 13q14, frequently deleted in chronic lymphocytic leukemia. *Oncogene*. 1997. 15 (20): 2463–73.
145. - Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer*. 2009 Oct; 9(10):749-58.

146. – Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Molecular basis of cancer. Saunders (Elsevier). Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 2009.
147. - Wu XR, Sha J, Liu D, Chen Y, Yang G, Zhang J, et al. High expression of P53-induced Ring-h2 protein is associated with poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2013 Jan; 39(1):100-6.
148. - Macher-Goeppinger S, Keith M, Tagscherer KE, et al. PBRM1 (BAF180) protein is functionally regulated by p53-induced protein degradation in renal cell carcinomas. J Pathol. 2015 Jul 16.
149. - Lurin AG. Non-metastatic clear cell renal cancer: dependence of the tumour stage on clinico-anatomic and morphologic factors; prognostic value of macro- and karyometric characteristics. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2010; (4):34-7.
150. - Zanesi N, Mancini R, Sevignani C, et al. Lung cancer susceptibility in Fhit-deficient mice is increased by Vhl haploinsufficiency. Cancer Res. 2005 Aug. 65 (15): 6576–82.
151. - Singh RB, Amare Kadam PS. Investigation of tumor suppressor genes apart from VHL on 3p by deletion mapping in sporadic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). Urol Oncol. 2013 Oct; 31(7):1333-42.
152. - Gayrard N, Cacheux V, Iborra F, Mourad G, Argilés A. Cytogenetic studies of 24 renal epithelial tumors with von Hippel-Lindau and fragile

histidine triad protein expression correlation. Arch Pathol Lab Med. 2008 Jun; 132(6):965-73.

153. - Velickovic M, Delahunt B, Grebe SK. Loss of heterozygosity at 3p14.2 in clear cell renal cell carcinoma is an early event and is highly localized to the FHIT gene locus. Cancer Res. 1999 Mar 15; 59(6):1323-6.

154. - Ramp U, Caliskan E, Ebert T, et al. FHIT expression in clear cell renal carcinomas: versatility of protein levels and correlation with survival. J Pathol. 2002 Apr; 196(4):430-6.

155. - Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, Kern SE, Simons JW, Ruppert JM, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. Science. 1990 Jan; 247(4938): 49–56.

156. - Brooks JD, Bova GS, Marshall FF, Isaacs WB. Tumor suppressor gene allelic loss in human renal cancers. J Urol. 1993 Oct; 150(4):1278-83.

157. - Dekel Y, Kugel V, Livne PM, Gal R, Koren R. DCC protein expression in clear cell renal cell carcinoma. BJU Int. 2004 Apr; 93(6):867-9.

158. - Arakawa H. Netrina-1 y sus receptores en la tumorigénesis. Nat Rev Cáncer. 2004 Dic; 4 (12): 978-87.

159. - Okuda T, Van Deursen J, Hiebert SW, et al. AML1, the target of multiple chromosomal translocations in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. Cell. 1996 Jan; 84 (2): 321–30.

160. - Xiong Z, Yu H, Ding Y, et al. RNA sequencing reveals upregulation of RUNX1-RUNX1T1 gene signatures in clear cell renal cell carcinoma.

Biomed Res Int. 2014; 2014:450621.

161. - Schiefer AI, Mesteri I, Berghoff AS, Haitel A, Schmidinger M,

Preusser M, et al. Evaluation of tyrosine kinase receptors in brain

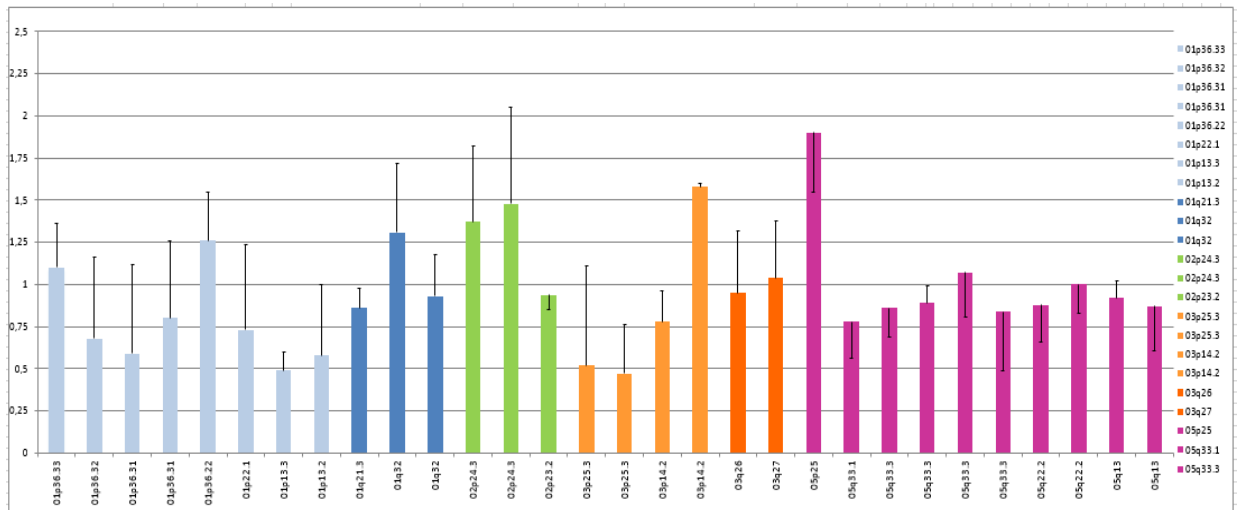
metastases of clear cell renal cell carcinoma reveals cMet as a negative

prognostic factor. Histopathology. 2015 Apr 2.

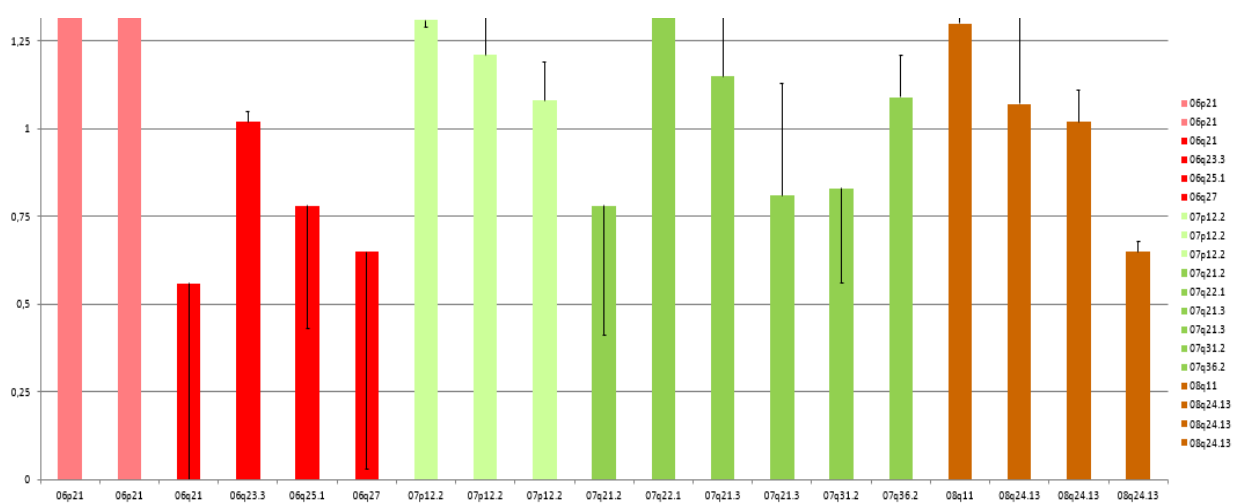
ANEXOS

DIAGRAMA DE BARRAS DE LOS RESULTADOS DESCRITOS EN TABLA 2.

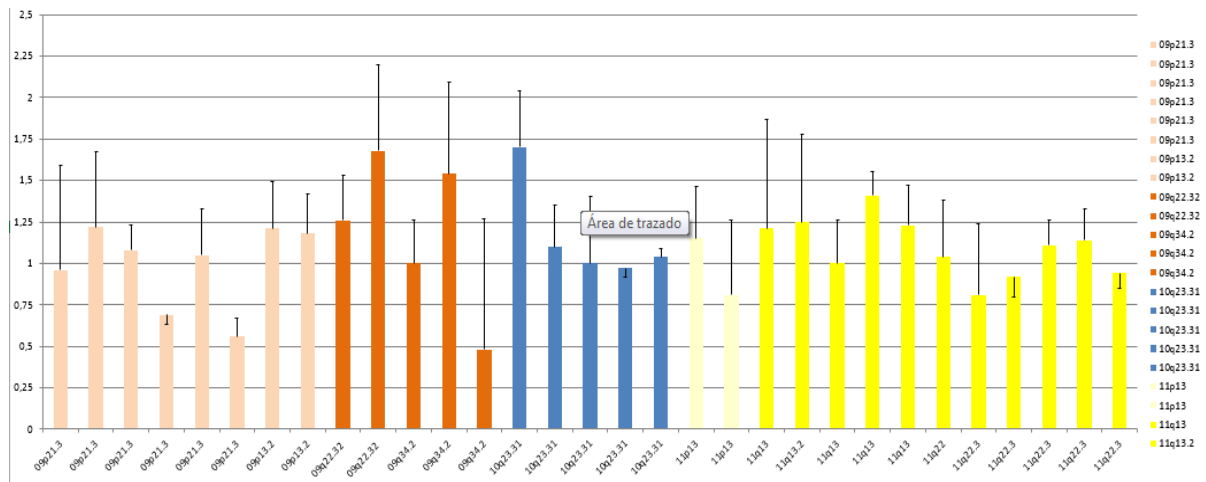
A) GENES LOCALIZADOS EN CROMOSOMAS 1, 2, 3 Y 5.



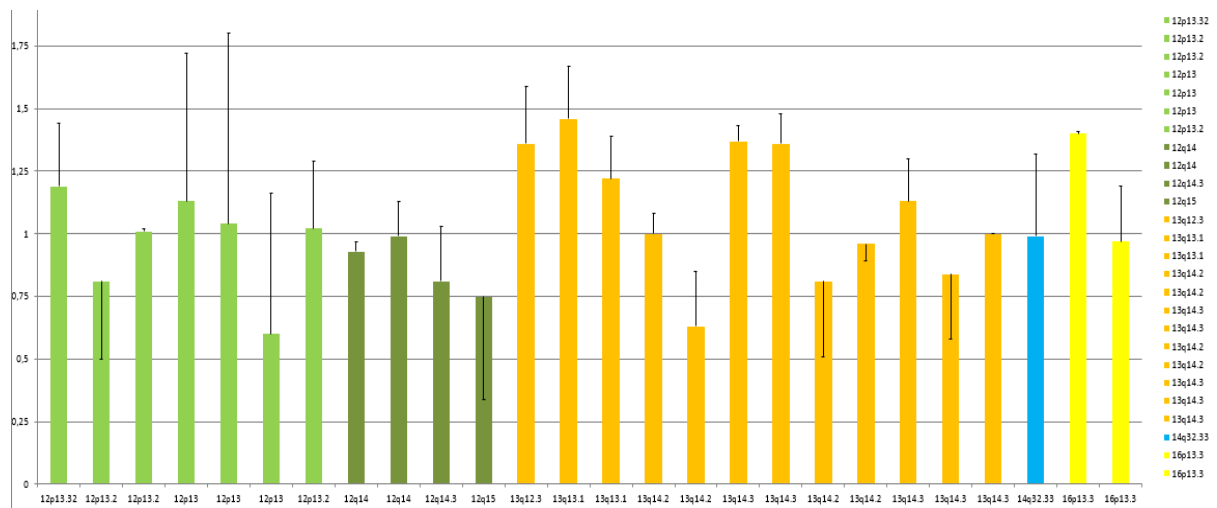
B) GENES LOCALIZADOS EN CROMOSOMAS 6, 7 y 8.



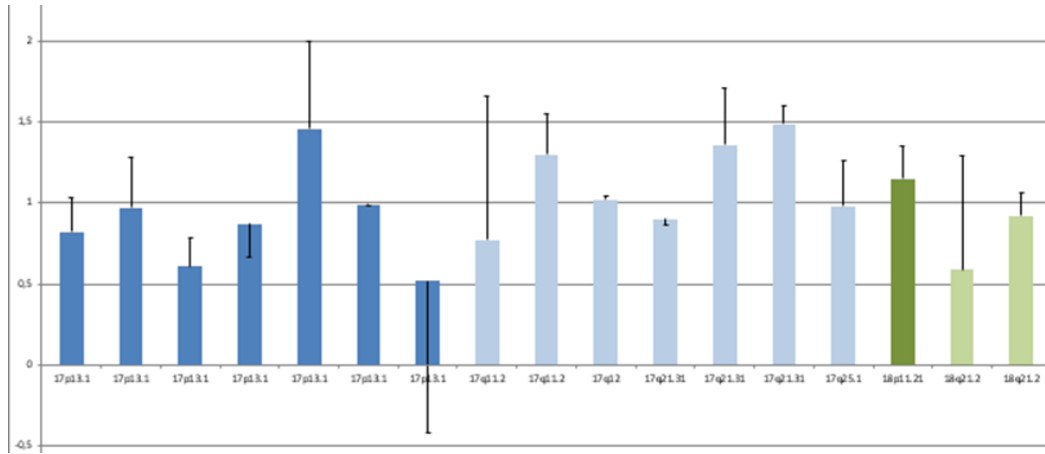
C) GENES LOCALIZADOS EN CROMOSOMAS 9, 10 y 11.



D) GENES LOCALIZADOS EN CROMOSOMAS 12, 13, 14 y 16.



E) GENES LOCALIZADOS EN CROMOSOMAS 17 y 18.



F) GENES LOCALIZADOS EN CROMOSOMAS 19, 20, 21, 22 y X.

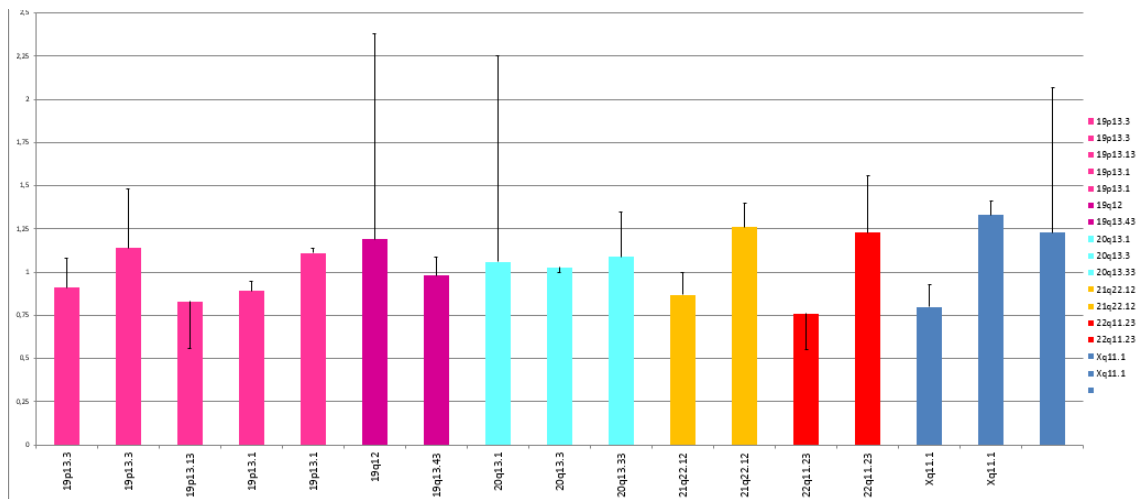


Tabla 3. GENES CON MÁS DE 10 CASOS TANTO EN DELECCIÓN/ GANANCIA COMO SIN VARIACIÓN EN EL NÚMERO DE COPIAS (NORMALIDAD)

AKT1probe3175L2514	DCCprobe02855L02285	PTCH1probe09616L13843
ALKprobe08325L08194	DLEU1probe01062L00639	PTENprobe03638L02945
APCprobe01550L00993	DLEU2probe04020L17532	PTENprobe03640L02947
APCprobe11990L12817	DVL1probe12057L04066	PTENprobe13684L18623
ATMprobe02675L01168	EBF1probe12509L13559	PTENprobe13696L17520
BCAR3probe0714L0140	ESR1probe11996L12824	PTPN1probe0499L0006
BCAS2probe0619L00180	EVI1probe3328L02715	RB1probe01798L01361
BCL2probe3895L1219	FAM123Bprobe12752L13868	RB1probe01800L01364
BCL2L14probe3194L2547	FAM123Bprobe12760L13876	RB1probe02583L13845
BCL6probe0494L0072	FGF3probe0594L0011	RB1probe12565L13615
BIRC1probe1259L0811	FHITprobe02290L01781	RELAprobe1120L0060
BIRC1probe2090L1600	FHITprobe02293L13849	RELNprobe10218L18622
BIRC4probe3190L2541	FKBP8probe12751L13867	RNF139probe4222L03558
BIRC5probe3189L2540	IKZF1probe13869L15387	RUNX1probe02840L17535
BRCA1probe00827L00342	KIF1Bprobe04681L04462	SMAD4probe05143L04533
BRCA1probe02821L02250	MDM2probe07179L17544	SMARCB1probe08280L08094
BRCA2probe01603L13850	MDM2probe2894L2360	STK11probe03124L13848
CCNA1probe0799L0317	MDM4probe3185L3594	STK11probe03126L03339
CCND2probe00498L00084	METprobe10329L10843	STK6probe3867L1529
CCND2probe0640L3595	MIR145probe14248L15086	TERTprobe3760L2477
CCND2probe3178L2517	MIR146Aprobe15652L17541	TP53probe02262L01496
CCND3probe3897L2635	MIR15Aprobe04019L17530	TP53probe02263L01749
CCND3probe4192L2636	MMP7probe1674L01254	TP53probe02376L17746
CCNE1probe2881L2348	MOSprobe1037L0621	TP53probe02378L13853
CDK4probe3173L2512	MTAPprobe01294L00837	TP53probe08785L01159
CDK4probe3174L2513	MYBprobe12500L18025	TSC1probe02351L04302
CDK6probe03184L02523	MYCprobe14869L16611	TSC1probe04108L13904
CDK6probe3183L2522	MYCNprobe03028L17950	TSC1probe04324L03897
CDK6probe3184L2523	MYCNprobe03327L17744	TSC2probe01819L13844
CDKN2Aprobe01524L13846	NF1probe04074L03710	TSC2probe03168L02571
CDKN2Aprobe01524L18126	NRASprobe1032L0604	UCKL1probe1091L0642
CDKN2Aprobe01528L06031	PAX5probe12521L13571	VHLprobe01160L00716
CDKN2Bprobe01531L00954	PAX5probe13870L17534	VHLprobe01161L00717
CDKN2Bprobe03814L03851	PRDM16probe04703L04081	WT1probe02755L13851
CHD5probe09114L09174	PSMB4probe4219L03555	WT1probe02757L14090
CHMP2Aprobe01195L00752	PTCH1probe03709L03163	

Tabla 4. Proporción de Normalidad y Delección/ Ganancia para cada gen, en general y para cada estado de la variable Exitus

		Exitus					
		Total		Vivo		Muerto	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
AKT1 probe 3175-L2514	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	40	76,9%	24	72,7%	16	84,2%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	9	27,3%	3	15,8%
ALK probe 08325-L08194	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	35	67,3%	22	66,7%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	11	33,3%	6	31,6%
APC probe 01550-L00993	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	33	63,5%	24	72,7%	9	47,4%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	9	27,3%	10	52,6%
APC probe 11990-L12817	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	26	78,8%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	7	21,2%	8	42,1%
ATM probe 02675-L01168	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	39	75,0%	27	81,8%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	6	18,2%	7	36,8%
ATM probe 08419-L08329	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	47	90,4%	30	90,9%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	9,1%	2	10,5%
ATM probe 08426-L08309	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	49	94,2%	30	90,9%	19	100,0%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	3	9,1%	0	0,0%
ATM probe 08443-L08330	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	45	86,5%	28	84,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	15,2%	2	10,5%
BCAR3 probe 0714-L0140	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	36	69,2%	22	66,7%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	11	33,3%	5	26,3%
BCAS2 probe 0619-L00180	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	12	23,1%	8	24,2%	4	21,1%
	Delección/ Ganancia	40	76,9%	25	75,8%	15	78,9%
BCL2 probe 0604-L0168	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	46	88,5%	28	84,8%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	5	15,2%	1	5,3%
BCL2 probe 0870-L0382	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	48	92,3%	30	90,9%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	3	9,1%	1	5,3%
BCL2 probe 3895-L1219	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	36	69,2%	25	75,8%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	8	24,2%	8	42,1%
BCL2L14 probe 3194-L2547	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	41	78,8%	26	78,8%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	7	21,2%	4	21,1%
BCL6 probe 0494-L0072	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	23	69,7%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	30,3%	5	26,3%
BIRC1 probe 1259-L0811	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%

	Normal	27	51,9%	18	54,5%	9	47,4%
	Delección/ Ganancia	25	48,1%	15	45,5%	10	52,6%
BIRC1 probe 2090-L1600	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	25	48,1%	16	48,5%	9	47,4%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	17	51,5%	10	52,6%
BIRC3 probe 0546-L1247	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	47	90,4%	30	90,9%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	9,1%	2	10,5%
BIRC4 probe 3190-L2541	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	20	38,5%	16	48,5%	4	21,1%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	17	51,5%	15	78,9%
BIRC5 probe 3189-L2540	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	38	73,1%	25	75,8%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	8	24,2%	6	31,6%
BRCA1 probe 00827- L00342	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	25	75,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	24,2%	2	10,5%
BRCA1 probe 00830- L14092	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	47	90,4%	29	87,9%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	12,1%	1	5,3%
BRCA1 probe 02821- L02250	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	32	61,5%	20	60,6%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	13	39,4%	7	36,8%
BRCA2 probe 01599- L13847	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	45	86,5%	28	84,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	15,2%	2	10,5%
BRCA2 probe 01603- L13850	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	27	81,8%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	18,2%	4	21,1%
BRMS1 probe 4155- L03510	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	46	88,5%	28	84,8%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	5	15,2%	1	5,3%
CACNA1A probe 09065- L17747	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	49	94,2%	31	93,9%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	2	6,1%	1	5,3%
CAMTA1 probe 04695- L13854	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	45	86,5%	27	81,8%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	18,2%	1	5,3%
CCNA1 probe 0799-L0317	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	34	65,4%	19	57,6%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	14	42,4%	4	21,1%
CCND1 probe 0583-L0148	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	47	90,4%	30	90,9%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	9,1%	2	10,5%
CCND2 probe 00498- L00084	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	35	67,3%	20	60,6%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	13	39,4%	4	21,1%
CCND2 probe 0640-L3595	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	33	63,5%	23	69,7%	10	52,6%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	10	30,3%	9	47,4%
CCND2 probe 3177-L2516	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	44	84,6%	28	84,8%	16	84,2%

	Delección/ Ganancia	8	15,4%	5	15,2%	3	15,8%
CCND2 probe 3178-L2517	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	17	32,7%	11	33,3%	6	31,6%
	Delección/ Ganancia	35	67,3%	22	66,7%	13	68,4%
CCND3 probe 3897-L2635	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	33	63,5%	23	69,7%	10	52,6%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	10	30,3%	9	47,4%
CCND3 probe 4192-L2636	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	31	59,6%	18	54,5%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	15	45,5%	6	31,6%
CCNE1 probe 2881-L2348	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	32	61,5%	20	60,6%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	13	39,4%	7	36,8%
CDK4 probe 3173-L2512	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	29	87,9%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	4	12,1%	6	31,6%
CDK4 probe 3174-L2513	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	24	72,7%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	27,3%	1	5,3%
CDK6 probe 03184- L02523	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	39	75,0%	26	78,8%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	7	21,2%	6	31,6%
CDK6 probe 3183-L2522	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	40	76,9%	25	75,8%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	8	24,2%	4	21,1%
CDK6 probe 3184-L2523	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	38	73,1%	24	72,7%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	9	27,3%	5	26,3%
CDKN2A probe 01524- L13846	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	41	78,8%	26	78,8%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	7	21,2%	4	21,1%
CDKN2A probe 01524- L18126	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	26	78,8%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	7	21,2%	8	42,1%
CDKN2A probe 01528- L06031	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	29	55,8%	22	66,7%	7	36,8%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	11	33,3%	12	63,2%
CDKN2B probe 01531- L00954	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	25	75,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	24,2%	2	10,5%
CDKN2B probe 03814- L03851	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	35	67,3%	23	69,7%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	10	30,3%	7	36,8%
CHD5 probe 09114- L09174	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	35	67,3%	24	72,7%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	9	27,3%	8	42,1%
CHMP2A probe 01195- L00752	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	36	69,2%	22	66,7%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	11	33,3%	5	26,3%
CTTN probe 3896-L0020	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	43	82,7%	27	81,8%	16	84,2%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	18,2%	3	15,8%

DCC probe 02855-L02285	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	31	59,6%	16	48,5%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	17	51,5%	4	21,1%
DLEU1 probe 01062-L00639	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	25	75,8%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	8	24,2%	7	36,8%
DLEU1 probe 01589-L17521	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	47	90,4%	30	90,9%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	9,1%	2	10,5%
DLEU2 probe 04020-L17532	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	24	72,7%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	27,3%	6	31,6%
DPP6 probe 14027-L15625	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	45	86,5%	29	87,9%	16	84,2%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	12,1%	3	15,8%
DVL1 probe 12057-L04066	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	36	69,2%	22	66,7%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	11	33,3%	5	26,3%
EBF1 probe 12509-L13559	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	23	69,7%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	30,3%	5	26,3%
EBF1 probe 14059-L15657	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	44	84,6%	26	78,8%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	7	21,2%	1	5,3%
ESR1 probe 11996-L12824	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	27	81,8%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	18,2%	4	21,1%
ETV6 probe 13874-L17160	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	43	82,7%	25	75,8%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	24,2%	1	5,3%
ETV6 probe 14054-L15652	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	45	86,5%	27	81,8%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	18,2%	1	5,3%
EVI1 probe 3328-L02715	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	24	72,7%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	27,3%	6	31,6%
FAM123B probe 12752-L13868	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	22	42,3%	13	39,4%	9	47,4%
	Delección/ Ganancia	30	57,7%	20	60,6%	10	52,6%
FAM123B probe 12760-L13876	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	19	36,5%	9	27,3%	10	52,6%
	Delección/ Ganancia	33	63,5%	24	72,7%	9	47,4%
FGF3 probe 0594-L0011	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	39	75,0%	22	66,7%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	11	33,3%	2	10,5%
FHIT probe 02290-L01781	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	20	38,5%	14	42,4%	6	31,6%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	19	57,6%	13	68,4%
FHIT probe 02293-L13849	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	36	69,2%	21	63,6%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	12	36,4%	4	21,1%
FKBP8 probe 12751-L13867	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	33	63,5%	20	60,6%	13	68,4%

	Delección/ Ganancia	19	36,5%	13	39,4%	6	31,6%
FKBP8 probe 12754- L14091	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	48	92,3%	29	87,9%	19	100,0%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	4	12,1%	0	0,0%
FYN probe 12546-L17538	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	43	82,7%	26	78,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	21,2%	2	10,5%
IKZF1 probe 03340- L02727	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	45	86,5%	28	84,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	15,2%	2	10,5%
IKZF1 probe 13869- L15387	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	27	81,8%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	18,2%	4	21,1%
IKZF1 probe 13872- L15390	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	48	92,3%	31	93,9%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	2	6,1%	2	10,5%
IKZF3 probe 15461- L17667	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	44	84,6%	28	84,8%	16	84,2%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	5	15,2%	3	15,8%
KIF1B probe 04681- L04462	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	36	69,2%	21	63,6%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	12	36,4%	4	21,1%
MDM2 probe 07179- L17544	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	36	69,2%	24	72,7%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	9	27,3%	7	36,8%
MDM2 probe 2894-L2360	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	39	75,0%	27	81,8%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	6	18,2%	7	36,8%
MDM4 probe 3185-L3594	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	30	57,7%	18	54,5%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	15	45,5%	7	36,8%
MDM4 probe 3186-L2525	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	44	84,6%	27	81,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	6	18,2%	2	10,5%
MET probe 10329-L10843	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	32	61,5%	19	57,6%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	14	42,4%	6	31,6%
MIR145 probe 14248- L15086	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	26	78,8%	16	84,2%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	21,2%	3	15,8%
MIR146A probe 15652- L17541	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	30	57,7%	19	57,6%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	14	42,4%	8	42,1%
MIR146A probe 15653- L18125	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	46	88,5%	29	87,9%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	12,1%	2	10,5%
MIR15A probe 04019- L17530	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	33	63,5%	23	69,7%	10	52,6%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	10	30,3%	9	47,4%
MIRN15A probe 04019- L03416	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	43	82,7%	26	78,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	21,2%	2	10,5%

MMP7 probe 1674-L01254	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	34	65,4%	21	63,6%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	12	36,4%	6	31,6%
MOS probe 1037-L0621	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	23	69,7%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	30,3%	5	26,3%
MTAP probe 01294-L00837	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	38	73,1%	26	78,8%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	7	21,2%	7	36,8%
MYB probe 12500-L18025	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	41	78,8%	24	72,7%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	9	27,3%	2	10,5%
MYC probe 00580-L00145	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	43	82,7%	30	90,9%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	3	9,1%	6	31,6%
MYC probe 14869-L16611	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	40	76,9%	26	78,8%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	7	21,2%	5	26,3%
MYCN probe 03028-L17950	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	38	73,1%	23	69,7%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	10	30,3%	4	21,1%
MYCN probe 03327-L17744	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	40	76,9%	23	69,7%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	10	30,3%	2	10,5%
NF1 probe 02519-L01950	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	43	82,7%	27	81,8%	16	84,2%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	18,2%	3	15,8%
NF1 probe 04074-L03710	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	31	59,6%	20	60,6%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	13	39,4%	8	42,1%
NRAS probe 1032-L0604	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	24	46,2%	13	39,4%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	28	53,8%	20	60,6%	8	42,1%
PAX5 probe 12521-L13571	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	30	57,7%	20	60,6%	10	52,6%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	13	39,4%	9	47,4%
PAX5 probe 13870-L17534	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	39	75,0%	24	72,7%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	9	27,3%	4	21,1%
PRDM16 probe 04703-L04081	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	23	69,7%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	30,3%	5	26,3%
PSMB4 probe 4219-L03555	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	25	75,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	24,2%	2	10,5%
PTCH1 probe 03709-L03163	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	28	53,8%	20	60,6%	8	42,1%
	Delección/ Ganancia	24	46,2%	13	39,4%	11	57,9%
PTCH1 probe 09616-L13843	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	25	48,1%	13	39,4%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	20	60,6%	7	36,8%
PTEN probe 03638-L02945	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	25	75,8%	17	89,5%

	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	24,2%	2	10,5%
PTEN probe 03640- L02947	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	39	75,0%	26	78,8%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	7	21,2%	6	31,6%
PTEN probe 06729- L06339	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	43	82,7%	26	78,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	21,2%	2	10,5%
PTEN probe 13684- L18623	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	32	61,5%	19	57,6%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	14	42,4%	6	31,6%
PTEN probe 13696- L17520	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	32	61,5%	22	66,7%	10	52,6%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	11	33,3%	9	47,4%
PTPN1 probe 0499-L0006	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	36	69,2%	22	66,7%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	11	33,3%	5	26,3%
RB1 probe 01798-L01361	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	31	59,6%	18	54,5%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	15	45,5%	6	31,6%
RB1 probe 01800-L01364	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	32	61,5%	20	60,6%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	13	39,4%	7	36,8%
RB1 probe 02583-L13845	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	24	72,7%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	27,3%	6	31,6%
RB1 probe 12565-L13615	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	37	71,2%	24	72,7%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	27,3%	6	31,6%
RELA probe 1120-L0060	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	40	76,9%	26	78,8%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	7	21,2%	5	26,3%
RELN probe 10218- L18622	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	27	51,9%	14	42,4%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	25	48,1%	19	57,6%	6	31,6%
RNF139 probe 4222- L03558	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	33	63,5%	23	69,7%	10	52,6%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	10	30,3%	9	47,4%
RNMT probe 14909- L17745	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	47	90,4%	29	87,9%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	12,1%	1	5,3%
RUNX1 probe 02835- L17531	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	43	82,7%	28	84,8%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	5	15,2%	4	21,1%
RUNX1 probe 02840- L17535	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	29	55,8%	20	60,6%	9	47,4%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	13	39,4%	10	52,6%
SMAD4 probe 05143- L04533	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	32	61,5%	17	51,5%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	16	48,5%	4	21,1%
SMAD4 probe 07800- L07555	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	46	88,5%	29	87,9%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	12,1%	2	10,5%

SMARCB1 probe 08280-L08094	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	36	69,2%	23	69,7%	13	68,4%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	10	30,3%	6	31,6%
SMARCB1 probe 08295-L08109	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	45	86,5%	28	84,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	15,2%	2	10,5%
SMOC2 probe 09380-L17664	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	44	84,6%	26	78,8%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	7	21,2%	1	5,3%
STK11 probe 03124-L13848	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	29	55,8%	18	54,5%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	15	45,5%	8	42,1%
STK11 probe 03126-L03339	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	31	59,6%	20	60,6%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	13	39,4%	8	42,1%
STK6 probe 3867-L1529	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	34	65,4%	23	69,7%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	10	30,3%	8	42,1%
TERT probe 3760-L2477	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	20	38,5%	15	45,5%	5	26,3%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	18	54,5%	14	73,7%
TP53 probe 00345-L00171	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	47	90,4%	29	87,9%	18	94,7%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	12,1%	1	5,3%
TP53 probe 01587-L17743	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	43	82,7%	27	81,8%	16	84,2%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	18,2%	3	15,8%
TP53 probe 02262-L01496	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	34	65,4%	24	72,7%	10	52,6%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	9	27,3%	9	47,4%
TP53 probe 02263-L01749	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	29	55,8%	18	54,5%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	15	45,5%	8	42,1%
TP53 probe 02376-L17746	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	33	63,5%	21	63,6%	12	63,2%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	12	36,4%	7	36,8%
TP53 probe 02378-L13853	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	38	73,1%	24	72,7%	14	73,7%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	9	27,3%	5	26,3%
TP53 probe 08785-L01159	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	39	75,0%	23	69,7%	16	84,2%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	10	30,3%	3	15,8%
TSC1 probe 02351-L04302	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	32	61,5%	21	63,6%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	12	36,4%	8	42,1%
TSC1 probe 04108-L13904	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	14	26,9%	11	33,3%	3	15,8%
	Delección/ Ganancia	38	73,1%	22	66,7%	16	84,2%
TSC1 probe 04324-L03897	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	27	81,8%	15	78,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	18,2%	4	21,1%
TSC2 probe 01819-L13844	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	25	75,8%	17	89,5%

	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	24,2%	2	10,5%
TSC2 probe 03168-L02571	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	25	75,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	24,2%	2	10,5%
UCKL1 probe 1091-L0642	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	25	48,1%	17	51,5%	8	42,1%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	16	48,5%	11	57,9%
UNC13D probe 11696- L17540	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	45	86,5%	28	84,8%	17	89,5%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	15,2%	2	10,5%
VHL probe 01160-L00716	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	26	50,0%	17	51,5%	9	47,4%
	Delección/ Ganancia	26	50,0%	16	48,5%	10	52,6%
VHL probe 01161-L00717	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	20	38,5%	13	39,4%	7	36,8%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	20	60,6%	12	63,2%
WT1 probe 02755-L13851	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	33	63,5%	22	66,7%	11	57,9%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	11	33,3%	8	42,1%
WT1 probe 02757-L14090	Total	52	100,0%	33	100,0%	19	100,0%
	Normal	42	80,8%	26	78,8%	16	84,2%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	21,2%	3	15,8%

Tabla 5. Proporción de Normalidad y Delección/ Ganancia para cada gen, en general y para cada estado de la variable Recidiva/ progresión tumoral

		Recidiva/progresion tumoral					
		Total		Falso		Verdadero	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
AKT1 probe 3175-L2514	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	40	76,9%	30	78,9%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	8	21,1%	4	28,6%
ALK probe 08325-L08194	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	35	67,3%	25	65,8%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	13	34,2%	4	28,6%
APC probe 01550-L00993	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	33	63,5%	25	65,8%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	13	34,2%	6	42,9%
APC probe 11990-L12817	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	28	73,7%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	26,3%	5	35,7%
ATM probe 02675-L01168	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	39	75,0%	31	81,6%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	7	18,4%	6	42,9%
ATM probe 08419-L08329	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	47	90,4%	35	92,1%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	7,9%	2	14,3%
ATM probe 08426-L08309	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	49	94,2%	37	97,4%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	1	2,6%	2	14,3%
ATM probe 08443-L08330	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	45	86,5%	34	89,5%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	10,5%	3	21,4%
BCAR3 probe 0714-L0140	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	36	69,2%	26	68,4%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	12	31,6%	4	28,6%
BCAS2 probe 0619-L00180	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	12	23,1%	10	26,3%	2	14,3%
	Delección/ Ganancia	40	76,9%	28	73,7%	12	85,7%
BCL2 probe 0604-L0168	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	46	88,5%	33	86,8%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	5	13,2%	1	7,1%
BCL2 probe 0870-L0382	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	48	92,3%	35	92,1%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	3	7,9%	1	7,1%
BCL2 probe 3895-L1219	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	36	69,2%	29	76,3%	7	50,0%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	9	23,7%	7	50,0%
BCL2L14 probe 3194-L2547	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	41	78,8%	29	76,3%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	9	23,7%	2	14,3%
BCL6 probe 0494-L0072	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	28	73,7%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	26,3%	5	35,7%
BIRC1 probe 1259-L0811	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%

	Normal	27	51,9%	19	50,0%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	25	48,1%	19	50,0%	6	42,9%
BIRC1 probe 2090-L1600	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	25	48,1%	20	52,6%	5	35,7%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	18	47,4%	9	64,3%
BIRC3 probe 0546-L1247	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	47	90,4%	37	97,4%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	1	2,6%	4	28,6%
BIRC4 probe 3190-L2541	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	20	38,5%	16	42,1%	4	28,6%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	22	57,9%	10	71,4%
BIRC5 probe 3189-L2540	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	38	73,1%	30	78,9%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	8	21,1%	6	42,9%
BRCA1 probe 00827-L00342	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	29	76,3%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	23,7%	1	7,1%
BRCA1 probe 00830-L14092	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	47	90,4%	33	86,8%	14	100,0%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	5	13,2%	0	0,0%
BRCA1 probe 02821-L02250	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	32	61,5%	22	57,9%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	16	42,1%	4	28,6%
BRCA2 probe 01599-L13847	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	45	86,5%	31	81,6%	14	100,0%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	7	18,4%	0	0,0%
BRCA2 probe 01603-L13850	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	33	86,8%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	5	13,2%	5	35,7%
BRMS1 probe 4155-L03510	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	46	88,5%	34	89,5%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	10,5%	2	14,3%
CACNA1A probe 09065-L17747	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	49	94,2%	36	94,7%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	2	5,3%	1	7,1%
CAMTA1 probe 04695-L13854	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	45	86,5%	32	84,2%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	15,8%	1	7,1%
CCNA1 probe 0799-L0317	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	34	65,4%	26	68,4%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	12	31,6%	6	42,9%
CCND1 probe 0583-L0148	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	47	90,4%	34	89,5%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	10,5%	1	7,1%
CCND2 probe 00498-L00084	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	35	67,3%	25	65,8%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	13	34,2%	4	28,6%
CCND2 probe 0640-L3595	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	33	63,5%	25	65,8%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	13	34,2%	6	42,9%
CCND2 probe 3177-L2516	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	44	84,6%	33	86,8%	11	78,6%

	Delección/ Ganancia	8	15,4%	5	13,2%	3	21,4%
CCND2 probe 3178-L2517	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	17	32,7%	14	36,8%	3	21,4%
	Delección/ Ganancia	35	67,3%	24	63,2%	11	78,6%
CCND3 probe 3897-L2635	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	33	63,5%	23	60,5%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	15	39,5%	4	28,6%
CCND3 probe 4192-L2636	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	31	59,6%	22	57,9%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	16	42,1%	5	35,7%
CCNE1 probe 2881-L2348	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	32	61,5%	24	63,2%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	14	36,8%	6	42,9%
CDK4 probe 3173-L2512	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	32	84,2%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	15,8%	4	28,6%
CDK4 probe 3174-L2513	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	29	76,3%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	23,7%	1	7,1%
CDK6 probe 03184- L02523	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	39	75,0%	29	76,3%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	9	23,7%	4	28,6%
CDK6 probe 3183-L2522	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	40	76,9%	30	78,9%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	8	21,1%	4	28,6%
CDK6 probe 3184-L2523	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	38	73,1%	27	71,1%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	11	28,9%	3	21,4%
CDKN2A probe 01524- L13846	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	41	78,8%	31	81,6%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	7	18,4%	4	28,6%
CDKN2A probe 01524- L18126	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	32	84,2%	5	35,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	6	15,8%	9	64,3%
CDKN2A probe 01528- L06031	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	29	55,8%	25	65,8%	4	28,6%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	13	34,2%	10	71,4%
CDKN2B probe 01531- L00954	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	30	78,9%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	21,1%	2	14,3%
CDKN2B probe 03814- L03851	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	35	67,3%	26	68,4%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	12	31,6%	5	35,7%
CHD5 probe 09114- L09174	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	35	67,3%	28	73,7%	7	50,0%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	10	26,3%	7	50,0%
CHMP2A probe 01195- L00752	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	36	69,2%	28	73,7%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	10	26,3%	6	42,9%
CTTN probe 3896-L0020	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	43	82,7%	31	81,6%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	18,4%	2	14,3%

DCC probe 02855-L02285	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	31	59,6%	23	60,5%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	15	39,5%	6	42,9%
DLEU1 probe 01062-L00639	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	29	76,3%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	23,7%	6	42,9%
DLEU1 probe 01589-L17521	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	47	90,4%	35	92,1%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	7,9%	2	14,3%
DLEU2 probe 04020-L17532	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	29	76,3%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	23,7%	6	42,9%
DPP6 probe 14027-L15625	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	45	86,5%	34	89,5%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	10,5%	3	21,4%
DVL1 probe 12057-L04066	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	36	69,2%	29	76,3%	7	50,0%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	9	23,7%	7	50,0%
EBF1 probe 12509-L13559	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	25	65,8%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	13	34,2%	2	14,3%
EBF1 probe 14059-L15657	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	44	84,6%	33	86,8%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	5	13,2%	3	21,4%
ESR1 probe 11996-L12824	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	33	86,8%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	5	13,2%	5	35,7%
ETV6 probe 13874-L17160	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	43	82,7%	33	86,8%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	5	13,2%	4	28,6%
ETV6 probe 14054-L15652	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	45	86,5%	33	86,8%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	13,2%	2	14,3%
EVI1 probe 3328-L02715	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	29	76,3%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	23,7%	6	42,9%
FAM123B probe 12752-L13868	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	22	42,3%	14	36,8%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	30	57,7%	24	63,2%	6	42,9%
FAM123B probe 12760-L13876	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	19	36,5%	11	28,9%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	33	63,5%	27	71,1%	6	42,9%
FGF3 probe 0594-L0011	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	39	75,0%	29	76,3%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	9	23,7%	4	28,6%
FHIT probe 02290-L01781	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	20	38,5%	16	42,1%	4	28,6%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	22	57,9%	10	71,4%
FHIT probe 02293-L13849	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	36	69,2%	24	63,2%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	14	36,8%	2	14,3%
FKBP8 probe 12751-L13867	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	33	63,5%	24	63,2%	9	64,3%

	Delección/ Ganancia	19	36,5%	14	36,8%	5	35,7%
FKBP8 probe 12754- L14091	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	48	92,3%	34	89,5%	14	100,0%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	4	10,5%	0	0,0%
FYN probe 12546-L17538	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	43	82,7%	32	84,2%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	15,8%	3	21,4%
IKZF1 probe 03340- L02727	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	45	86,5%	32	84,2%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	15,8%	1	7,1%
IKZF1 probe 13869- L15387	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	32	84,2%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	15,8%	4	28,6%
IKZF1 probe 13872- L15390	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	48	92,3%	35	92,1%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	3	7,9%	1	7,1%
IKZF3 probe 15461- L17667	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	44	84,6%	32	84,2%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	6	15,8%	2	14,3%
KIF1B probe 04681- L04462	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	36	69,2%	25	65,8%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	13	34,2%	3	21,4%
MDM2 probe 07179- L17544	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	36	69,2%	29	76,3%	7	50,0%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	9	23,7%	7	50,0%
MDM2 probe 2894-L2360	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	39	75,0%	31	81,6%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	7	18,4%	6	42,9%
MDM4 probe 3185-L3594	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	30	57,7%	21	55,3%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	17	44,7%	5	35,7%
MDM4 probe 3186-L2525	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	44	84,6%	33	86,8%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	5	13,2%	3	21,4%
MET probe 10329-L10843	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	32	61,5%	23	60,5%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	15	39,5%	5	35,7%
MIR145 probe 14248- L15086	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	31	81,6%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	18,4%	3	21,4%
MIR146A probe 15652- L17541	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	30	57,7%	23	60,5%	7	50,0%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	15	39,5%	7	50,0%
MIR146A probe 15653- L18125	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	46	88,5%	34	89,5%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	10,5%	2	14,3%
MIR15A probe 04019- L17530	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	33	63,5%	27	71,1%	6	42,9%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	11	28,9%	8	57,1%
MIRN15A probe 04019- L03416	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	43	82,7%	31	81,6%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	18,4%	2	14,3%

MMP7 probe 1674-L01254	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	34	65,4%	24	63,2%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	14	36,8%	4	28,6%
MOS probe 1037-L0621	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	31	81,6%	6	42,9%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	7	18,4%	8	57,1%
MTAP probe 01294-L00837	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	38	73,1%	27	71,1%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	11	28,9%	3	21,4%
MYB probe 12500-L18025	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	41	78,8%	30	78,9%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	8	21,1%	3	21,4%
MYC probe 00580-L00145	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	43	82,7%	35	92,1%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	3	7,9%	6	42,9%
MYC probe 14869-L16611	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	40	76,9%	30	78,9%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	8	21,1%	4	28,6%
MYCN probe 03028-L17950	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	38	73,1%	29	76,3%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	9	23,7%	5	35,7%
MYCN probe 03327-L17744	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	40	76,9%	28	73,7%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	10	26,3%	2	14,3%
NF1 probe 02519-L01950	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	43	82,7%	31	81,6%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	18,4%	2	14,3%
NF1 probe 04074-L03710	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	31	59,6%	20	52,6%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	18	47,4%	3	21,4%
NRAS probe 1032-L0604	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	24	46,2%	18	47,4%	6	42,9%
	Delección/ Ganancia	28	53,8%	20	52,6%	8	57,1%
PAX5 probe 12521-L13571	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	30	57,7%	26	68,4%	4	28,6%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	12	31,6%	10	71,4%
PAX5 probe 13870-L17534	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	39	75,0%	30	78,9%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	8	21,1%	5	35,7%
PRDM16 probe 04703-L04081	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	27	71,1%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	11	28,9%	4	28,6%
PSMB4 probe 4219-L03555	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	31	81,6%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	18,4%	3	21,4%
PTCH1 probe 03709-L03163	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	28	53,8%	23	60,5%	5	35,7%
	Delección/ Ganancia	24	46,2%	15	39,5%	9	64,3%
PTCH1 probe 09616-L13843	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	25	48,1%	18	47,4%	7	50,0%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	20	52,6%	7	50,0%
PTEN probe 03638-L02945	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	32	84,2%	10	71,4%

	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	15,8%	4	28,6%
PTEN probe 03640- L02947	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	39	75,0%	32	84,2%	7	50,0%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	6	15,8%	7	50,0%
PTEN probe 06729- L06339	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	43	82,7%	30	78,9%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	21,1%	1	7,1%
PTEN probe 13684- L18623	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	32	61,5%	25	65,8%	7	50,0%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	13	34,2%	7	50,0%
PTEN probe 13696- L17520	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	32	61,5%	24	63,2%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	14	36,8%	6	42,9%
PTPN1 probe 0499-L0006	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	36	69,2%	27	71,1%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	11	28,9%	5	35,7%
RB1 probe 01798-L01361	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	31	59,6%	23	60,5%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	15	39,5%	6	42,9%
RB1 probe 01800-L01364	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	32	61,5%	27	71,1%	5	35,7%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	11	28,9%	9	64,3%
RB1 probe 02583-L13845	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	29	76,3%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	23,7%	6	42,9%
RB1 probe 12565-L13615	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	37	71,2%	28	73,7%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	26,3%	5	35,7%
RELA probe 1120-L0060	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	40	76,9%	29	76,3%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	9	23,7%	3	21,4%
RELN probe 10218- L18622	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	27	51,9%	20	52,6%	7	50,0%
	Delección/ Ganancia	25	48,1%	18	47,4%	7	50,0%
RNF139 probe 4222- L03558	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	33	63,5%	23	60,5%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	15	39,5%	4	28,6%
RNMT probe 14909- L17745	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	47	90,4%	34	89,5%	13	92,9%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	10,5%	1	7,1%
RUNX1 probe 02835- L17531	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	43	82,7%	32	84,2%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	15,8%	3	21,4%
RUNX1 probe 02840- L17535	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	29	55,8%	23	60,5%	6	42,9%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	15	39,5%	8	57,1%
SMAD4 probe 05143- L04533	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	32	61,5%	24	63,2%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	14	36,8%	6	42,9%
SMAD4 probe 07800- L07555	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	46	88,5%	35	92,1%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	3	7,9%	3	21,4%

SMARCB1 probe 08280-L08094	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	36	69,2%	28	73,7%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	10	26,3%	6	42,9%
SMARCB1 probe 08295-L08109	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	45	86,5%	33	86,8%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	13,2%	2	14,3%
SMOC2 probe 09380-L17664	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	44	84,6%	32	84,2%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	6	15,8%	2	14,3%
STK11 probe 03124-L13848	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	29	55,8%	23	60,5%	6	42,9%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	15	39,5%	8	57,1%
STK11 probe 03126-L03339	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	31	59,6%	25	65,8%	6	42,9%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	13	34,2%	8	57,1%
STK6 probe 3867-L1529	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	34	65,4%	24	63,2%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	14	36,8%	4	28,6%
TERT probe 3760-L2477	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	20	38,5%	17	44,7%	3	21,4%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	21	55,3%	11	78,6%
TP53 probe 00345-L00171	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	47	90,4%	35	92,1%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	7,9%	2	14,3%
TP53 probe 01587-L17743	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	43	82,7%	33	86,8%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	5	13,2%	4	28,6%
TP53 probe 02262-L01496	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	34	65,4%	26	68,4%	8	57,1%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	12	31,6%	6	42,9%
TP53 probe 02263-L01749	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	29	55,8%	23	60,5%	6	42,9%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	15	39,5%	8	57,1%
TP53 probe 02376-L17746	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	33	63,5%	24	63,2%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	14	36,8%	5	35,7%
TP53 probe 02378-L13853	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	38	73,1%	28	73,7%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	10	26,3%	4	28,6%
TP53 probe 08785-L01159	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	39	75,0%	28	73,7%	11	78,6%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	10	26,3%	3	21,4%
TSC1 probe 02351-L04302	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	32	61,5%	23	60,5%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	15	39,5%	5	35,7%
TSC1 probe 04108-L13904	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	14	26,9%	12	31,6%	2	14,3%
	Delección/ Ganancia	38	73,1%	26	68,4%	12	85,7%
TSC1 probe 04324-L03897	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	32	84,2%	10	71,4%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	15,8%	4	28,6%
TSC2 probe 01819-L13844	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	31	81,6%	11	78,6%

	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	18,4%	3	21,4%
TSC2 probe 03168-L02571	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	30	78,9%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	21,1%	2	14,3%
UCKL1 probe 1091-L0642	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	25	48,1%	20	52,6%	5	35,7%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	18	47,4%	9	64,3%
UNC13D probe 11696- L17540	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	45	86,5%	33	86,8%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	13,2%	2	14,3%
VHL probe 01160-L00716	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	26	50,0%	19	50,0%	7	50,0%
	Delección/ Ganancia	26	50,0%	19	50,0%	7	50,0%
VHL probe 01161-L00717	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	20	38,5%	11	28,9%	9	64,3%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	27	71,1%	5	35,7%
WT1 probe 02755-L13851	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	33	63,5%	27	71,1%	6	42,9%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	11	28,9%	8	57,1%
WT1 probe 02757-L14090	Total	52	100,0%	38	100,0%	14	100,0%
	Normal	42	80,8%	30	78,9%	12	85,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	21,1%	2	14,3%

Tabla 6. Proporción de Normalidad y Delección/ Ganancia para cada gen, en general y para cada estado de la variable pT

		pT					
		Total		T1, T2		>T2	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
AKT1 probe 3175-L2514	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	40	76,9%	27	77,1%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	8	22,9%	4	23,5%
ALK probe 08325-L08194	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	35	67,3%	23	65,7%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	12	34,3%	5	29,4%
APC probe 01550-L00993	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	33	63,5%	22	62,9%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	13	37,1%	6	35,3%
APC probe 11990-L12817	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	26	74,3%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	25,7%	6	35,3%
ATM probe 02675-L01168	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	39	75,0%	29	82,9%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	6	17,1%	7	41,2%
ATM probe 08419-L08329	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	47	90,4%	33	94,3%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	2	5,7%	3	17,6%
ATM probe 08426-L08309	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	49	94,2%	34	97,1%	15	88,2%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	1	2,9%	2	11,8%
ATM probe 08443-L08330	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	45	86,5%	32	91,4%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	3	8,6%	4	23,5%
BCAR3 probe 0714-L0140	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	36	69,2%	26	74,3%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	9	25,7%	7	41,2%
BCAS2 probe 0619-L00180	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	12	23,1%	8	22,9%	4	23,5%
	Delección/ Ganancia	40	76,9%	27	77,1%	13	76,5%
BCL2 probe 0604-L0168	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	46	88,5%	31	88,6%	15	88,2%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	11,4%	2	11,8%
BCL2 probe 0870-L0382	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	48	92,3%	33	94,3%	15	88,2%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	2	5,7%	2	11,8%
BCL2 probe 3895-L1219	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	36	69,2%	27	77,1%	9	52,9%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	8	22,9%	8	47,1%
BCL2L14 probe 3194-L2547	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	41	78,8%	27	77,1%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	8	22,9%	3	17,6%
BCL6 probe 0494-L0072	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	26	74,3%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	25,7%	6	35,3%
BIRC1 probe 1259-L0811	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%

	Normal	27	51,9%	15	42,9%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	25	48,1%	20	57,1%	5	29,4%
BIRC1 probe 2090-L1600	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	25	48,1%	16	45,7%	9	52,9%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	19	54,3%	8	47,1%
BIRC3 probe 0546-L1247	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	47	90,4%	32	91,4%	15	88,2%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	8,6%	2	11,8%
BIRC4 probe 3190-L2541	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	20	38,5%	15	42,9%	5	29,4%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	20	57,1%	12	70,6%
BIRC5 probe 3189-L2540	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	38	73,1%	28	80,0%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	7	20,0%	7	41,2%
BRCA1 probe 00827-L00342	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	26	74,3%	16	94,1%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	25,7%	1	5,9%
BRCA1 probe 00830-L14092	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	47	90,4%	30	85,7%	17	100,0%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	5	14,3%	0	0,0%
BRCA1 probe 02821-L02250	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	32	61,5%	19	54,3%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	16	45,7%	4	23,5%
BRCA2 probe 01599-L13847	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	45	86,5%	30	85,7%	15	88,2%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	14,3%	2	11,8%
BRCA2 probe 01603-L13850	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	29	82,9%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	17,1%	4	23,5%
BRMS1 probe 4155-L03510	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	46	88,5%	31	88,6%	15	88,2%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	11,4%	2	11,8%
CACNA1A probe 09065-L17747	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	49	94,2%	35	100,0%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	0	0,0%	3	17,6%
CAMTA1 probe 04695-L13854	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	45	86,5%	31	88,6%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	11,4%	3	17,6%
CCNA1 probe 0799-L0317	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	34	65,4%	22	62,9%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	13	37,1%	5	29,4%
CCND1 probe 0583-L0148	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	47	90,4%	31	88,6%	16	94,1%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	11,4%	1	5,9%
CCND2 probe 00498-L00084	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	35	67,3%	23	65,7%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	12	34,3%	5	29,4%
CCND2 probe 0640-L3595	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	33	63,5%	25	71,4%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	10	28,6%	9	52,9%
CCND2 probe 3177-L2516	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	44	84,6%	28	80,0%	16	94,1%

	Delección/ Ganancia	8	15,4%	7	20,0%	1	5,9%
CCND2 probe 3178-L2517	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	17	32,7%	14	40,0%	3	17,6%
	Delección/ Ganancia	35	67,3%	21	60,0%	14	82,4%
CCND3 probe 3897-L2635	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	33	63,5%	21	60,0%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	14	40,0%	5	29,4%
CCND3 probe 4192-L2636	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	31	59,6%	22	62,9%	9	52,9%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	13	37,1%	8	47,1%
CCNE1 probe 2881-L2348	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	32	61,5%	24	68,6%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	11	31,4%	9	52,9%
CDK4 probe 3173-L2512	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	31	88,6%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	4	11,4%	6	35,3%
CDK4 probe 3174-L2513	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	28	80,0%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	20,0%	3	17,6%
CDK6 probe 03184- L02523	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	39	75,0%	27	77,1%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	8	22,9%	5	29,4%
CDK6 probe 3183-L2522	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	40	76,9%	28	80,0%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	7	20,0%	5	29,4%
CDK6 probe 3184-L2523	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	38	73,1%	25	71,4%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	10	28,6%	4	23,5%
CDKN2A probe 01524- L13846	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	41	78,8%	27	77,1%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	8	22,9%	3	17,6%
CDKN2A probe 01524- L18126	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	27	77,1%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	8	22,9%	7	41,2%
CDKN2A probe 01528- L06031	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	29	55,8%	21	60,0%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	14	40,0%	9	52,9%
CDKN2B probe 01531- L00954	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	30	85,7%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	5	14,3%	5	29,4%
CDKN2B probe 03814- L03851	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	35	67,3%	21	60,0%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	14	40,0%	3	17,6%
CHD5 probe 09114- L09174	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	35	67,3%	23	65,7%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	12	34,3%	5	29,4%
CHMP2A probe 01195- L00752	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	36	69,2%	25	71,4%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	10	28,6%	6	35,3%
CTTN probe 3896-L0020	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	43	82,7%	29	82,9%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	17,1%	3	17,6%

DCC probe 02855-L02285	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	31	59,6%	21	60,0%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	14	40,0%	7	41,2%
DLEU1 probe 01062-L00639	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	29	82,9%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	6	17,1%	9	52,9%
DLEU1 probe 01589-L17521	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	47	90,4%	33	94,3%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	2	5,7%	3	17,6%
DLEU2 probe 04020-L17532	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	26	74,3%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	25,7%	6	35,3%
DPP6 probe 14027-L15625	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	45	86,5%	31	88,6%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	11,4%	3	17,6%
DVL1 probe 12057-L04066	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	36	69,2%	25	71,4%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	10	28,6%	6	35,3%
EBF1 probe 12509-L13559	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	26	74,3%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	25,7%	6	35,3%
EBF1 probe 14059-L15657	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	44	84,6%	30	85,7%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	5	14,3%	3	17,6%
ESR1 probe 11996-L12824	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	32	91,4%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	3	8,6%	7	41,2%
ETV6 probe 13874-L17160	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	43	82,7%	31	88,6%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	4	11,4%	5	29,4%
ETV6 probe 14054-L15652	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	45	86,5%	30	85,7%	15	88,2%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	14,3%	2	11,8%
EVI1 probe 3328-L02715	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	24	68,6%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	11	31,4%	4	23,5%
FAM123B probe 12752-L13868	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	22	42,3%	11	31,4%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	30	57,7%	24	68,6%	6	35,3%
FAM123B probe 12760-L13876	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	19	36,5%	13	37,1%	6	35,3%
	Delección/ Ganancia	33	63,5%	22	62,9%	11	64,7%
FGF3 probe 0594-L0011	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	39	75,0%	25	71,4%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	10	28,6%	3	17,6%
FHIT probe 02290-L01781	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	20	38,5%	15	42,9%	5	29,4%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	20	57,1%	12	70,6%
FHIT probe 02293-L13849	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	36	69,2%	21	60,0%	15	88,2%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	14	40,0%	2	11,8%
FKBP8 probe 12751-L13867	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	33	63,5%	26	74,3%	7	41,2%

	Delección/ Ganancia	19	36,5%	9	25,7%	10	58,8%
FKBP8 probe 12754- L14091	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	48	92,3%	32	91,4%	16	94,1%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	3	8,6%	1	5,9%
FYN probe 12546-L17538	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	43	82,7%	31	88,6%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	4	11,4%	5	29,4%
IKZF1 probe 03340- L02727	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	45	86,5%	31	88,6%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	11,4%	3	17,6%
IKZF1 probe 13869- L15387	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	30	85,7%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	5	14,3%	5	29,4%
IKZF1 probe 13872- L15390	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	48	92,3%	34	97,1%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	1	2,9%	3	17,6%
IKZF3 probe 15461- L17667	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	44	84,6%	31	88,6%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	4	11,4%	4	23,5%
KIF1B probe 04681- L04462	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	36	69,2%	24	68,6%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	11	31,4%	5	29,4%
MDM2 probe 07179- L17544	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	36	69,2%	28	80,0%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	7	20,0%	9	52,9%
MDM2 probe 2894-L2360	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	39	75,0%	28	80,0%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	7	20,0%	6	35,3%
MDM4 probe 3185-L3594	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	30	57,7%	18	51,4%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	17	48,6%	5	29,4%
MDM4 probe 3186-L2525	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	44	84,6%	31	88,6%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	4	11,4%	4	23,5%
MET probe 10329-L10843	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	32	61,5%	22	62,9%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	13	37,1%	7	41,2%
MIR145 probe 14248- L15086	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	28	80,0%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	20,0%	3	17,6%
MIR146A probe 15652- L17541	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	30	57,7%	23	65,7%	7	41,2%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	12	34,3%	10	58,8%
MIR146A probe 15653- L18125	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	46	88,5%	32	91,4%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	3	8,6%	3	17,6%
MIR15A probe 04019- L17530	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	33	63,5%	23	65,7%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	12	34,3%	7	41,2%
MIRN15A probe 04019- L03416	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	43	82,7%	30	85,7%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	5	14,3%	4	23,5%

MMP7 probe 1674-L01254	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	34	65,4%	22	62,9%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	13	37,1%	5	29,4%
MOS probe 1037-L0621	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	27	77,1%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	8	22,9%	7	41,2%
MTAP probe 01294-L00837	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	38	73,1%	26	74,3%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	9	25,7%	5	29,4%
MYB probe 12500-L18025	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	41	78,8%	29	82,9%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	6	17,1%	5	29,4%
MYC probe 00580-L00145	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	43	82,7%	31	88,6%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	4	11,4%	5	29,4%
MYC probe 14869-L16611	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	40	76,9%	29	82,9%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	6	17,1%	6	35,3%
MYCN probe 03028-L17950	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	38	73,1%	26	74,3%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	9	25,7%	5	29,4%
MYCN probe 03327-L17744	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	40	76,9%	28	80,0%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	7	20,0%	5	29,4%
NF1 probe 02519-L01950	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	43	82,7%	29	82,9%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	17,1%	3	17,6%
NF1 probe 04074-L03710	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	31	59,6%	20	57,1%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	15	42,9%	6	35,3%
NRAS probe 1032-L0604	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	24	46,2%	17	48,6%	7	41,2%
	Delección/ Ganancia	28	53,8%	18	51,4%	10	58,8%
PAX5 probe 12521-L13571	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	30	57,7%	22	62,9%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	13	37,1%	9	52,9%
PAX5 probe 13870-L17534	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	39	75,0%	26	74,3%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	9	25,7%	4	23,5%
PRDM16 probe 04703-L04081	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	24	68,6%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	11	31,4%	4	23,5%
PSMB4 probe 4219-L03555	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	29	82,9%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	17,1%	4	23,5%
PTCH1 probe 03709-L03163	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	28	53,8%	20	57,1%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	24	46,2%	15	42,9%	9	52,9%
PTCH1 probe 09616-L13843	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	25	48,1%	18	51,4%	7	41,2%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	17	48,6%	10	58,8%
PTEN probe 03638-L02945	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	28	80,0%	14	82,4%

	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	20,0%	3	17,6%
PTEN probe 03640- L02947	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	39	75,0%	26	74,3%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	9	25,7%	4	23,5%
PTEN probe 06729- L06339	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	43	82,7%	28	80,0%	15	88,2%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	20,0%	2	11,8%
PTEN probe 13684- L18623	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	32	61,5%	22	62,9%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	13	37,1%	7	41,2%
PTEN probe 13696- L17520	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	32	61,5%	19	54,3%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	16	45,7%	4	23,5%
PTPN1 probe 0499-L0006	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	36	69,2%	24	68,6%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	11	31,4%	5	29,4%
RB1 probe 01798-L01361	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	31	59,6%	22	62,9%	9	52,9%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	13	37,1%	8	47,1%
RB1 probe 01800-L01364	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	32	61,5%	24	68,6%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	11	31,4%	9	52,9%
RB1 probe 02583-L13845	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	27	77,1%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	8	22,9%	7	41,2%
RB1 probe 12565-L13615	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	37	71,2%	24	68,6%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	11	31,4%	4	23,5%
RELA probe 1120-L0060	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	40	76,9%	28	80,0%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	7	20,0%	5	29,4%
RELN probe 10218- L18622	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	27	51,9%	22	62,9%	5	29,4%
	Delección/ Ganancia	25	48,1%	13	37,1%	12	70,6%
RNF139 probe 4222- L03558	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	33	63,5%	25	71,4%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	10	28,6%	9	52,9%
RNMT probe 14909- L17745	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	47	90,4%	34	97,1%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	1	2,9%	4	23,5%
RUNX1 probe 02835- L17531	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	43	82,7%	31	88,6%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	4	11,4%	5	29,4%
RUNX1 probe 02840- L17535	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	29	55,8%	23	65,7%	6	35,3%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	12	34,3%	11	64,7%
SMAD4 probe 05143- L04533	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	32	61,5%	23	65,7%	9	52,9%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	12	34,3%	8	47,1%
SMAD4 probe 07800- L07555	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	46	88,5%	33	94,3%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	2	5,7%	4	23,5%

SMARCB1 probe 08280-L08094	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	36	69,2%	26	74,3%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	9	25,7%	7	41,2%
SMARCB1 probe 08295-L08109	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	45	86,5%	31	88,6%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	11,4%	3	17,6%
SMOC2 probe 09380-L17664	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	44	84,6%	30	85,7%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	5	14,3%	3	17,6%
STK11 probe 03124-L13848	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	29	55,8%	21	60,0%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	14	40,0%	9	52,9%
STK11 probe 03126-L03339	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	31	59,6%	24	68,6%	7	41,2%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	11	31,4%	10	58,8%
STK6 probe 3867-L1529	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	34	65,4%	24	68,6%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	11	31,4%	7	41,2%
TERT probe 3760-L2477	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	20	38,5%	13	37,1%	7	41,2%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	22	62,9%	10	58,8%
TP53 probe 00345-L00171	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	47	90,4%	32	91,4%	15	88,2%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	8,6%	2	11,8%
TP53 probe 01587-L17743	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	43	82,7%	30	85,7%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	5	14,3%	4	23,5%
TP53 probe 02262-L01496	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	34	65,4%	24	68,6%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	11	31,4%	7	41,2%
TP53 probe 02263-L01749	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	29	55,8%	23	65,7%	6	35,3%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	12	34,3%	11	64,7%
TP53 probe 02376-L17746	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	33	63,5%	22	62,9%	11	64,7%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	13	37,1%	6	35,3%
TP53 probe 02378-L13853	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	38	73,1%	26	74,3%	12	70,6%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	9	25,7%	5	29,4%
TP53 probe 08785-L01159	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	39	75,0%	25	71,4%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	10	28,6%	3	17,6%
TSC1 probe 02351-L04302	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	32	61,5%	23	65,7%	9	52,9%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	12	34,3%	8	47,1%
TSC1 probe 04108-L13904	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	14	26,9%	10	28,6%	4	23,5%
	Delección/ Ganancia	38	73,1%	25	71,4%	13	76,5%
TSC1 probe 04324-L03897	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	29	82,9%	13	76,5%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	17,1%	4	23,5%
TSC2 probe 01819-L13844	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	27	77,1%	15	88,2%

	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	22,9%	2	11,8%
TSC2 probe 03168-L02571	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	32	91,4%	10	58,8%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	3	8,6%	7	41,2%
UCKL1 probe 1091-L0642	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	25	48,1%	20	57,1%	5	29,4%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	15	42,9%	12	70,6%
UNC13D probe 11696- L17540	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	45	86,5%	31	88,6%	14	82,4%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	11,4%	3	17,6%
VHL probe 01160-L00716	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	26	50,0%	18	51,4%	8	47,1%
	Delección/ Ganancia	26	50,0%	17	48,6%	9	52,9%
VHL probe 01161-L00717	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	20	38,5%	14	40,0%	6	35,3%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	21	60,0%	11	64,7%
WT1 probe 02755-L13851	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	33	63,5%	26	74,3%	7	41,2%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	9	25,7%	10	58,8%
WT1 probe 02757-L14090	Total	52	100,0%	35	100,0%	17	100,0%
	Normal	42	80,8%	26	74,3%	16	94,1%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	25,7%	1	5,9%

Tabla 7. Proporción de Normalidad y Delección/ Ganancia para cada gen, en general y para cada estado de la variable pN

		pN					
		Total		N0		N1, N2	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
AKT1 probe 3175-L2514	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	40	76,9%	36	78,3%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	10	21,7%	2	33,3%
ALK probe 08325-L08194	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	35	67,3%	32	69,6%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	14	30,4%	3	50,0%
APC probe 01550-L00993	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	33	63,5%	28	60,9%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	18	39,1%	1	16,7%
APC probe 11990-L12817	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	34	73,9%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	12	26,1%	3	50,0%
ATM probe 02675-L01168	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	39	75,0%	36	78,3%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	10	21,7%	3	50,0%
ATM probe 08419-L08329	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	47	90,4%	43	93,5%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	6,5%	2	33,3%
ATM probe 08426-L08309	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	49	94,2%	43	93,5%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	3	6,5%	0	0,0%
ATM probe 08443-L08330	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	45	86,5%	40	87,0%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	13,0%	1	16,7%
BCAR3 probe 0714-L0140	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	36	69,2%	33	71,7%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	13	28,3%	3	50,0%
BCAS2 probe 0619-L00180	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	12	23,1%	11	23,9%	1	16,7%
	Delección/ Ganancia	40	76,9%	35	76,1%	5	83,3%
BCL2 probe 0604-L0168	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	46	88,5%	41	89,1%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	5	10,9%	1	16,7%
BCL2 probe 0870-L0382	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	48	92,3%	42	91,3%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	4	8,7%	0	0,0%
BCL2 probe 3895-L1219	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	36	69,2%	33	71,7%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	13	28,3%	3	50,0%
BCL2L14 probe 3194-L2547	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	41	78,8%	35	76,1%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	11	23,9%	0	0,0%
BCL6 probe 0494-L0072	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	35	76,1%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	11	23,9%	4	66,7%
BIRC1 probe 1259-L0811	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	27	51,9%	23	50,0%	4	66,7%

	Delección/ Ganancia	25	48,1%	23	50,0%	2	33,3%
BIRC1 probe 2090-L1600	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	25	48,1%	22	47,8%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	24	52,2%	3	50,0%
BIRC3 probe 0546-L1247	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	47	90,4%	42	91,3%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	8,7%	1	16,7%
BIRC4 probe 3190-L2541	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	20	38,5%	20	43,5%	0	0,0%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	26	56,5%	6	100,0%
BIRC5 probe 3189-L2540	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	38	73,1%	34	73,9%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	12	26,1%	2	33,3%
BRCA1 probe 00827- L00342	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	37	80,4%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	19,6%	1	16,7%
BRCA1 probe 00830- L14092	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	47	90,4%	41	89,1%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	5	10,9%	0	0,0%
BRCA1 probe 02821- L02250	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	32	61,5%	28	60,9%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	18	39,1%	2	33,3%
BRCA2 probe 01599- L13847	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	45	86,5%	40	87,0%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	13,0%	1	16,7%
BRCA2 probe 01603- L13850	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	39	84,8%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	15,2%	3	50,0%
BRMS1 probe 4155- L03510	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	46	88,5%	40	87,0%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	6	13,0%	0	0,0%
CACNA1A probe 09065- L17747	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	49	94,2%	44	95,7%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	2	4,3%	1	16,7%
CAMTA1 probe 04695- L13854	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	45	86,5%	40	87,0%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	13,0%	1	16,7%
CCNA1 probe 0799-L0317	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	34	65,4%	29	63,0%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	17	37,0%	1	16,7%
CCND1 probe 0583-L0148	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	47	90,4%	41	89,1%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	5	10,9%	0	0,0%
CCND2 probe 00498- L00084	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	35	67,3%	32	69,6%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	14	30,4%	3	50,0%
CCND2 probe 0640-L3595	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	33	63,5%	30	65,2%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	16	34,8%	3	50,0%
CCND2 probe 3177-L2516	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	44	84,6%	40	87,0%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	6	13,0%	2	33,3%

CCND2 probe 3178-L2517	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	17	32,7%	17	37,0%	0	0,0%
	Delección/ Ganancia	35	67,3%	29	63,0%	6	100,0%
CCND3 probe 3897-L2635	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	33	63,5%	31	67,4%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	15	32,6%	4	66,7%
CCND3 probe 4192-L2636	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	31	59,6%	27	58,7%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	19	41,3%	2	33,3%
CCNE1 probe 2881-L2348	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	32	61,5%	29	63,0%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	17	37,0%	3	50,0%
CDK4 probe 3173-L2512	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	39	84,8%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	15,2%	3	50,0%
CDK4 probe 3174-L2513	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	36	78,3%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	10	21,7%	0	0,0%
CDK6 probe 03184-L02523	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	39	75,0%	36	78,3%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	10	21,7%	3	50,0%
CDK6 probe 3183-L2522	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	40	76,9%	36	78,3%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	10	21,7%	2	33,3%
CDK6 probe 3184-L2523	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	38	73,1%	35	76,1%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	11	23,9%	3	50,0%
CDKN2A probe 01524-L13846	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	41	78,8%	36	78,3%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	10	21,7%	1	16,7%
CDKN2A probe 01524-L18126	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	33	71,7%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	13	28,3%	2	33,3%
CDKN2A probe 01528-L06031	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	29	55,8%	27	58,7%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	19	41,3%	4	66,7%
CDKN2B probe 01531-L00954	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	37	80,4%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	19,6%	1	16,7%
CDKN2B probe 03814-L03851	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	35	67,3%	31	67,4%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	15	32,6%	2	33,3%
CHD5 probe 09114-L09174	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	35	67,3%	30	65,2%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	16	34,8%	1	16,7%
CHMP2A probe 01195-L00752	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	36	69,2%	32	69,6%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	14	30,4%	2	33,3%
CTTN probe 3896-L0020	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	43	82,7%	38	82,6%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	17,4%	1	16,7%
DCC probe 02855-L02285	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	31	59,6%	27	58,7%	4	66,7%

	Delección/ Ganancia	21	40,4%	19	41,3%	2	33,3%
DLEU1 probe 01062- L00639	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	33	71,7%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	13	28,3%	2	33,3%
DLEU1 probe 01589- L17521	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	47	90,4%	42	91,3%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	8,7%	1	16,7%
DLEU2 probe 04020- L17532	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	35	76,1%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	11	23,9%	4	66,7%
DPP6 probe 14027-L15625	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	45	86,5%	40	87,0%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	13,0%	1	16,7%
DVL1 probe 12057-L04066	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	36	69,2%	32	69,6%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	14	30,4%	2	33,3%
EBF1 probe 12509-L13559	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	35	76,1%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	11	23,9%	4	66,7%
EBF1 probe 14059-L15657	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	44	84,6%	38	82,6%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	8	17,4%	0	0,0%
ESR1 probe 11996-L12824	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	39	84,8%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	15,2%	3	50,0%
ETV6 probe 13874-L17160	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	43	82,7%	37	80,4%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	9	19,6%	0	0,0%
ETV6 probe 14054-L15652	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	45	86,5%	40	87,0%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	13,0%	1	16,7%
EVI1 probe 3328-L02715	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	33	71,7%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	13	28,3%	2	33,3%
FAM123B probe 12752- L13868	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	22	42,3%	20	43,5%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	30	57,7%	26	56,5%	4	66,7%
FAM123B probe 12760- L13876	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	19	36,5%	17	37,0%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	33	63,5%	29	63,0%	4	66,7%
FGF3 probe 0594-L0011	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	39	75,0%	35	76,1%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	11	23,9%	2	33,3%
FHIT probe 02290-L01781	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	20	38,5%	19	41,3%	1	16,7%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	27	58,7%	5	83,3%
FHIT probe 02293-L13849	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	36	69,2%	30	65,2%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	16	34,8%	0	0,0%
FKBP8 probe 12751- L13867	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	33	63,5%	29	63,0%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	17	37,0%	2	33,3%

FKBP8 probe 12754-L14091	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	48	92,3%	42	91,3%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	4	8,7%	0	0,0%
FYN probe 12546-L17538	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	43	82,7%	39	84,8%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	15,2%	2	33,3%
IKZF1 probe 03340-L02727	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	45	86,5%	40	87,0%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	13,0%	1	16,7%
IKZF1 probe 13869-L15387	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	38	82,6%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	17,4%	2	33,3%
IKZF1 probe 13872-L15390	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	48	92,3%	43	93,5%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	3	6,5%	1	16,7%
IKZF3 probe 15461-L17667	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	44	84,6%	40	87,0%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	6	13,0%	2	33,3%
KIF1B probe 04681-L04462	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	36	69,2%	32	69,6%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	14	30,4%	2	33,3%
MDM2 probe 07179-L17544	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	36	69,2%	34	73,9%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	12	26,1%	4	66,7%
MDM2 probe 2894-L2360	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	39	75,0%	35	76,1%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	11	23,9%	2	33,3%
MDM4 probe 3185-L3594	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	30	57,7%	28	60,9%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	18	39,1%	4	66,7%
MDM4 probe 3186-L2525	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	44	84,6%	39	84,8%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	7	15,2%	1	16,7%
MET probe 10329-L10843	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	32	61,5%	29	63,0%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	17	37,0%	3	50,0%
MIR145 probe 14248-L15086	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	37	80,4%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	19,6%	1	16,7%
MIR146A probe 15652-L17541	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	30	57,7%	27	58,7%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	19	41,3%	3	50,0%
MIR146A probe 15653-L18125	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	46	88,5%	41	89,1%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	5	10,9%	1	16,7%
MIR15A probe 04019-L17530	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	33	63,5%	30	65,2%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	16	34,8%	3	50,0%
MIRN15A probe 04019-L03416	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	43	82,7%	38	82,6%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	17,4%	1	16,7%
MMP7 probe 1674-L01254	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	34	65,4%	30	65,2%	4	66,7%

	Delección/ Ganancia	18	34,6%	16	34,8%	2	33,3%
MOS probe 1037-L0621	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	33	71,7%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	13	28,3%	2	33,3%
MTAP probe 01294- L00837	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	38	73,1%	35	76,1%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	11	23,9%	3	50,0%
MYB probe 12500-L18025	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	41	78,8%	37	80,4%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	9	19,6%	2	33,3%
MYC probe 00580-L00145	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	43	82,7%	38	82,6%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	17,4%	1	16,7%
MYC probe 14869-L16611	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	40	76,9%	35	76,1%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	11	23,9%	1	16,7%
MYCN probe 03028- L17950	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	38	73,1%	34	73,9%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	12	26,1%	2	33,3%
MYCN probe 03327- L17744	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	40	76,9%	35	76,1%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	11	23,9%	1	16,7%
NF1 probe 02519-L01950	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	43	82,7%	39	84,8%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	15,2%	2	33,3%
NF1 probe 04074-L03710	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	31	59,6%	28	60,9%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	18	39,1%	3	50,0%
NRAS probe 1032-L0604	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	24	46,2%	22	47,8%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	28	53,8%	24	52,2%	4	66,7%
PAX5 probe 12521-L13571	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	30	57,7%	28	60,9%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	18	39,1%	4	66,7%
PAX5 probe 13870-L17534	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	39	75,0%	35	76,1%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	11	23,9%	2	33,3%
PRDM16 probe 04703- L04081	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	33	71,7%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	13	28,3%	2	33,3%
PSMB4 probe 4219- L03555	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	36	78,3%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	10	21,7%	0	0,0%
PTCH1 probe 03709- L03163	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	28	53,8%	26	56,5%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	24	46,2%	20	43,5%	4	66,7%
PTCH1 probe 09616- L13843	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	25	48,1%	22	47,8%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	24	52,2%	3	50,0%
PTEN probe 03638- L02945	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	37	80,4%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	19,6%	1	16,7%

PTEN probe 03640-L02947	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	39	75,0%	34	73,9%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	12	26,1%	1	16,7%
PTEN probe 06729-L06339	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	43	82,7%	38	82,6%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	17,4%	1	16,7%
PTEN probe 13684-L18623	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	32	61,5%	29	63,0%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	17	37,0%	3	50,0%
PTEN probe 13696-L17520	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	32	61,5%	27	58,7%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	19	41,3%	1	16,7%
PTPN1 probe 0499-L0006	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	36	69,2%	31	67,4%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	15	32,6%	1	16,7%
RB1 probe 01798-L01361	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	31	59,6%	28	60,9%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	18	39,1%	3	50,0%
RB1 probe 01800-L01364	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	32	61,5%	30	65,2%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	16	34,8%	4	66,7%
RB1 probe 02583-L13845	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	34	73,9%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	12	26,1%	3	50,0%
RB1 probe 12565-L13615	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	37	71,2%	33	71,7%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	13	28,3%	2	33,3%
RELA probe 1120-L0060	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	40	76,9%	36	78,3%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	10	21,7%	2	33,3%
RELN probe 10218-L18622	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	27	51,9%	24	52,2%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	25	48,1%	22	47,8%	3	50,0%
RNF139 probe 4222-L03558	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	33	63,5%	31	67,4%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	15	32,6%	4	66,7%
RNMT probe 14909-L17745	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	47	90,4%	42	91,3%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	8,7%	1	16,7%
RUNX1 probe 02835-L17531	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	43	82,7%	38	82,6%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	17,4%	1	16,7%
RUNX1 probe 02840-L17535	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	29	55,8%	29	63,0%	0	0,0%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	17	37,0%	6	100,0%
SMAD4 probe 05143-L04533	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	32	61,5%	28	60,9%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	18	39,1%	2	33,3%
SMAD4 probe 07800-L07555	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	46	88,5%	42	91,3%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	8,7%	2	33,3%
SMARCB1 probe 08280-L08094	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	36	69,2%	33	71,7%	3	50,0%

	Delección/ Ganancia	16	30,8%	13	28,3%	3	50,0%
SMARCB1 probe 08295- L08109	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	45	86,5%	41	89,1%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	10,9%	2	33,3%
SMOC2 probe 09380- L17664	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	44	84,6%	38	82,6%	6	100,0%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	8	17,4%	0	0,0%
STK11 probe 03124- L13848	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	29	55,8%	27	58,7%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	19	41,3%	4	66,7%
STK11 probe 03126- L03339	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	31	59,6%	29	63,0%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	17	37,0%	4	66,7%
STK6 probe 3867-L1529	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	34	65,4%	32	69,6%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	14	30,4%	4	66,7%
TERT probe 3760-L2477	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	20	38,5%	19	41,3%	1	16,7%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	27	58,7%	5	83,3%
TP53 probe 00345-L00171	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	47	90,4%	42	91,3%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	8,7%	1	16,7%
TP53 probe 01587-L17743	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	43	82,7%	39	84,8%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	15,2%	2	33,3%
TP53 probe 02262-L01496	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	34	65,4%	31	67,4%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	15	32,6%	3	50,0%
TP53 probe 02263-L01749	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	29	55,8%	25	54,3%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	21	45,7%	2	33,3%
TP53 probe 02376-L17746	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	33	63,5%	29	63,0%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	17	37,0%	2	33,3%
TP53 probe 02378-L13853	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	38	73,1%	34	73,9%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	12	26,1%	2	33,3%
TP53 probe 08785-L01159	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	39	75,0%	34	73,9%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	12	26,1%	1	16,7%
TSC1 probe 02351-L04302	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	32	61,5%	28	60,9%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	18	39,1%	2	33,3%
TSC1 probe 04108-L13904	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	14	26,9%	12	26,1%	2	33,3%
	Delección/ Ganancia	38	73,1%	34	73,9%	4	66,7%
TSC1 probe 04324-L03897	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	38	82,6%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	17,4%	2	33,3%
TSC2 probe 01819-L13844	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	38	82,6%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	17,4%	2	33,3%

TSC2 probe 03168-L02571	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	38	82,6%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	17,4%	2	33,3%
UCKL1 probe 1091-L0642	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	25	48,1%	24	52,2%	1	16,7%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	22	47,8%	5	83,3%
UNC13D probe 11696- L17540	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	45	86,5%	40	87,0%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	13,0%	1	16,7%
VHL probe 01160-L00716	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	26	50,0%	23	50,0%	3	50,0%
	Delección/ Ganancia	26	50,0%	23	50,0%	3	50,0%
VHL probe 01161-L00717	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	20	38,5%	19	41,3%	1	16,7%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	27	58,7%	5	83,3%
WT1 probe 02755-L13851	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	33	63,5%	29	63,0%	4	66,7%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	17	37,0%	2	33,3%
WT1 probe 02757-L14090	Total	52	100,0%	46	100,0%	6	100,0%
	Normal	42	80,8%	37	80,4%	5	83,3%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	19,6%	1	16,7%

Tabla 8. Proporción de Normalidad y Delección/ Ganancia para cada gen, en general y para cada estado de la variable pM

		pM					
		Total		M0		M1	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
AKT1 probe 3175-L2514	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	40	76,9%	34	79,1%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	9	20,9%	3	33,3%
ALK probe 08325-L08194	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	35	67,3%	29	67,4%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	14	32,6%	3	33,3%
APC probe 01550-L00993	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	33	63,5%	27	62,8%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	16	37,2%	3	33,3%
APC probe 11990-L12817	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	32	74,4%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	11	25,6%	4	44,4%
ATM probe 02675-L01168	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	39	75,0%	36	83,7%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	7	16,3%	6	66,7%
ATM probe 08419-L08329	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	47	90,4%	40	93,0%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	7,0%	2	22,2%
ATM probe 08426-L08309	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	49	94,2%	41	95,3%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	2	4,7%	1	11,1%
ATM probe 08443-L08330	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	45	86,5%	38	88,4%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	11,6%	2	22,2%
BCAR3 probe 0714-L0140	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	36	69,2%	31	72,1%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	12	27,9%	4	44,4%
BCAS2 probe 0619-L00180	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	12	23,1%	9	20,9%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	40	76,9%	34	79,1%	6	66,7%
BCL2 probe 0604-L0168	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	46	88,5%	39	90,7%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	9,3%	2	22,2%
BCL2 probe 0870-L0382	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	48	92,3%	41	95,3%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	2	4,7%	2	22,2%
BCL2 probe 3895-L1219	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	36	69,2%	32	74,4%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	11	25,6%	5	55,6%
BCL2L14 probe 3194-L2547	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	41	78,8%	34	79,1%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	9	20,9%	2	22,2%
BCL6 probe 0494-L0072	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	32	74,4%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	11	25,6%	4	44,4%
BIRC1 probe 1259-L0811	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	27	51,9%	24	55,8%	3	33,3%

	Delección/ Ganancia	25	48,1%	19	44,2%	6	66,7%
BIRC1 probe 2090-L1600	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	25	48,1%	22	51,2%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	21	48,8%	6	66,7%
BIRC3 probe 0546-L1247	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	47	90,4%	41	95,3%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	2	4,7%	3	33,3%
BIRC4 probe 3190-L2541	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	20	38,5%	19	44,2%	1	11,1%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	24	55,8%	8	88,9%
BIRC5 probe 3189-L2540	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	38	73,1%	33	76,7%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	10	23,3%	4	44,4%
BRCA1 probe 00827- L00342	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	33	76,7%	9	100,0%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	10	23,3%	0	0,0%
BRCA1 probe 00830- L14092	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	47	90,4%	38	88,4%	9	100,0%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	5	11,6%	0	0,0%
BRCA1 probe 02821- L02250	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	32	61,5%	26	60,5%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	17	39,5%	3	33,3%
BRCA2 probe 01599- L13847	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	45	86,5%	37	86,0%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	14,0%	1	11,1%
BRCA2 probe 01603- L13850	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	37	86,0%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	14,0%	4	44,4%
BRMS1 probe 4155- L03510	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	46	88,5%	39	90,7%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	9,3%	2	22,2%
CACNA1A probe 09065- L17747	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	49	94,2%	41	95,3%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	2	4,7%	1	11,1%
CAMTA1 probe 04695- L13854	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	45	86,5%	37	86,0%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	14,0%	1	11,1%
CCNA1 probe 0799-L0317	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	34	65,4%	28	65,1%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	15	34,9%	3	33,3%
CCND1 probe 0583-L0148	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	47	90,4%	39	90,7%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	9,3%	1	11,1%
CCND2 probe 00498- L00084	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	35	67,3%	30	69,8%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	13	30,2%	4	44,4%
CCND2 probe 0640-L3595	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	33	63,5%	30	69,8%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	13	30,2%	6	66,7%
CCND2 probe 3177-L2516	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	44	84,6%	36	83,7%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	7	16,3%	1	11,1%

CCND2 probe 3178-L2517	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	17	32,7%	15	34,9%	2	22,2%
	Delección/ Ganancia	35	67,3%	28	65,1%	7	77,8%
CCND3 probe 3897-L2635	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	33	63,5%	27	62,8%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	16	37,2%	3	33,3%
CCND3 probe 4192-L2636	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	31	59,6%	27	62,8%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	16	37,2%	5	55,6%
CCNE1 probe 2881-L2348	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	32	61,5%	28	65,1%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	15	34,9%	5	55,6%
CDK4 probe 3173-L2512	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	37	86,0%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	14,0%	4	44,4%
CDK4 probe 3174-L2513	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	33	76,7%	9	100,0%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	10	23,3%	0	0,0%
CDK6 probe 03184-L02523	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	39	75,0%	33	76,7%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	10	23,3%	3	33,3%
CDK6 probe 3183-L2522	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	40	76,9%	33	76,7%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	10	23,3%	2	22,2%
CDK6 probe 3184-L2523	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	38	73,1%	31	72,1%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	12	27,9%	2	22,2%
CDKN2A probe 01524-L13846	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	41	78,8%	34	79,1%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	9	20,9%	2	22,2%
CDKN2A probe 01524-L18126	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	34	79,1%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	20,9%	6	66,7%
CDKN2A probe 01528-L06031	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	29	55,8%	25	58,1%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	18	41,9%	5	55,6%
CDKN2B probe 01531-L00954	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	34	79,1%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	20,9%	1	11,1%
CDKN2B probe 03814-L03851	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	35	67,3%	28	65,1%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	15	34,9%	2	22,2%
CHD5 probe 09114-L09174	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	35	67,3%	29	67,4%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	14	32,6%	3	33,3%
CHMP2A probe 01195-L00752	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	36	69,2%	31	72,1%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	12	27,9%	4	44,4%
CTTN probe 3896-L0020	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	43	82,7%	36	83,7%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	16,3%	2	22,2%
DCC probe 02855-L02285	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	31	59,6%	25	58,1%	6	66,7%

	Delección/ Ganancia	21	40,4%	18	41,9%	3	33,3%
DLEU1 probe 01062- L00639	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	33	76,7%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	23,3%	5	55,6%
DLEU1 probe 01589- L17521	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	47	90,4%	40	93,0%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	7,0%	2	22,2%
DLEU2 probe 04020- L17532	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	33	76,7%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	23,3%	5	55,6%
DPP6 probe 14027-L15625	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	45	86,5%	38	88,4%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	11,6%	2	22,2%
DVL1 probe 12057-L04066	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	36	69,2%	30	69,8%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	13	30,2%	3	33,3%
EBF1 probe 12509-L13559	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	31	72,1%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	12	27,9%	3	33,3%
EBF1 probe 14059-L15657	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	44	84,6%	37	86,0%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	6	14,0%	2	22,2%
ESR1 probe 11996-L12824	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	38	88,4%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	5	11,6%	5	55,6%
ETV6 probe 13874-L17160	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	43	82,7%	36	83,7%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	16,3%	2	22,2%
ETV6 probe 14054-L15652	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	45	86,5%	38	88,4%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	11,6%	2	22,2%
EVI1 probe 3328-L02715	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	29	67,4%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	14	32,6%	1	11,1%
FAM123B probe 12752- L13868	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	22	42,3%	17	39,5%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	30	57,7%	26	60,5%	4	44,4%
FAM123B probe 12760- L13876	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	19	36,5%	16	37,2%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	33	63,5%	27	62,8%	6	66,7%
FGF3 probe 0594-L0011	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	39	75,0%	32	74,4%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	11	25,6%	2	22,2%
FHIT probe 02290-L01781	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	20	38,5%	18	41,9%	2	22,2%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	25	58,1%	7	77,8%
FHIT probe 02293-L13849	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	36	69,2%	28	65,1%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	15	34,9%	1	11,1%
FKBP8 probe 12751- L13867	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	33	63,5%	29	67,4%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	14	32,6%	5	55,6%

FKBP8 probe 12754-L14091	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	48	92,3%	39	90,7%	9	100,0%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	4	9,3%	0	0,0%
FYN probe 12546-L17538	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	43	82,7%	37	86,0%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	14,0%	3	33,3%
IKZF1 probe 03340-L02727	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	45	86,5%	37	86,0%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	14,0%	1	11,1%
IKZF1 probe 13869-L15387	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	37	86,0%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	14,0%	4	44,4%
IKZF1 probe 13872-L15390	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	48	92,3%	40	93,0%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	3	7,0%	1	11,1%
IKZF3 probe 15461-L17667	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	44	84,6%	38	88,4%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	5	11,6%	3	33,3%
KIF1B probe 04681-L04462	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	36	69,2%	30	69,8%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	13	30,2%	3	33,3%
MDM2 probe 07179-L17544	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	36	69,2%	33	76,7%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	10	23,3%	6	66,7%
MDM2 probe 2894-L2360	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	39	75,0%	36	83,7%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	7	16,3%	6	66,7%
MDM4 probe 3185-L3594	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	30	57,7%	24	55,8%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	19	44,2%	3	33,3%
MDM4 probe 3186-L2525	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	44	84,6%	36	83,7%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	7	16,3%	1	11,1%
MET probe 10329-L10843	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	32	61,5%	26	60,5%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	17	39,5%	3	33,3%
MIR145 probe 14248-L15086	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	34	79,1%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	20,9%	1	11,1%
MIR146A probe 15652-L17541	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	30	57,7%	25	58,1%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	18	41,9%	4	44,4%
MIR146A probe 15653-L18125	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	46	88,5%	39	90,7%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	9,3%	2	22,2%
MIR15A probe 04019-L17530	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	33	63,5%	29	67,4%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	14	32,6%	5	55,6%
MIRN15A probe 04019-L03416	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	43	82,7%	35	81,4%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	18,6%	1	11,1%
MMP7 probe 1674-L01254	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	34	65,4%	29	67,4%	5	55,6%

	Delección/ Ganancia	18	34,6%	14	32,6%	4	44,4%
MOS probe 1037-L0621	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	31	72,1%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	12	27,9%	3	33,3%
MTAP probe 01294- L00837	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	38	73,1%	32	74,4%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	11	25,6%	3	33,3%
MYB probe 12500-L18025	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	41	78,8%	35	81,4%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	8	18,6%	3	33,3%
MYC probe 00580-L00145	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	43	82,7%	37	86,0%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	14,0%	3	33,3%
MYC probe 14869-L16611	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	40	76,9%	33	76,7%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	10	23,3%	2	22,2%
MYCN probe 03028- L17950	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	38	73,1%	32	74,4%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	11	25,6%	3	33,3%
MYCN probe 03327- L17744	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	40	76,9%	32	74,4%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	11	25,6%	1	11,1%
NF1 probe 02519-L01950	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	43	82,7%	36	83,7%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	16,3%	2	22,2%
NF1 probe 04074-L03710	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	31	59,6%	27	62,8%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	16	37,2%	5	55,6%
NRAS probe 1032-L0604	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	24	46,2%	20	46,5%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	28	53,8%	23	53,5%	5	55,6%
PAX5 probe 12521-L13571	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	30	57,7%	25	58,1%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	18	41,9%	4	44,4%
PAX5 probe 13870-L17534	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	39	75,0%	32	74,4%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	11	25,6%	2	22,2%
PRDM16 probe 04703- L04081	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	30	69,8%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	13	30,2%	2	22,2%
PSMB4 probe 4219- L03555	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	35	81,4%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	18,6%	2	22,2%
PTCH1 probe 03709- L03163	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	28	53,8%	25	58,1%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	24	46,2%	18	41,9%	6	66,7%
PTCH1 probe 09616- L13843	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	25	48,1%	20	46,5%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	23	53,5%	4	44,4%
PTEN probe 03638- L02945	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	35	81,4%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	18,6%	2	22,2%

PTEN probe 03640-L02947	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	39	75,0%	32	74,4%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	11	25,6%	2	22,2%
PTEN probe 06729-L06339	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	43	82,7%	35	81,4%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	18,6%	1	11,1%
PTEN probe 13684-L18623	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	32	61,5%	27	62,8%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	16	37,2%	4	44,4%
PTEN probe 13696-L17520	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	32	61,5%	25	58,1%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	18	41,9%	2	22,2%
PTPN1 probe 0499-L0006	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	36	69,2%	29	67,4%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	14	32,6%	2	22,2%
RB1 probe 01798-L01361	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	31	59,6%	28	65,1%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	15	34,9%	6	66,7%
RB1 probe 01800-L01364	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	32	61,5%	29	67,4%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	14	32,6%	6	66,7%
RB1 probe 02583-L13845	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	31	72,1%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	12	27,9%	3	33,3%
RB1 probe 12565-L13615	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	37	71,2%	32	74,4%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	11	25,6%	4	44,4%
RELA probe 1120-L0060	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	40	76,9%	33	76,7%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	10	23,3%	2	22,2%
RELN probe 10218-L18622	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	27	51,9%	23	53,5%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	25	48,1%	20	46,5%	5	55,6%
RNF139 probe 4222-L03558	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	33	63,5%	30	69,8%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	13	30,2%	6	66,7%
RNMT probe 14909-L17745	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	47	90,4%	39	90,7%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	9,3%	1	11,1%
RUNX1 probe 02835-L17531	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	43	82,7%	36	83,7%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	16,3%	2	22,2%
RUNX1 probe 02840-L17535	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	29	55,8%	28	65,1%	1	11,1%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	15	34,9%	8	88,9%
SMAD4 probe 05143-L04533	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	32	61,5%	26	60,5%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	17	39,5%	3	33,3%
SMAD4 probe 07800-L07555	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	46	88,5%	40	93,0%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	3	7,0%	3	33,3%
SMARCB1 probe 08280-L08094	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	36	69,2%	31	72,1%	5	55,6%

	Delección/ Ganancia	16	30,8%	12	27,9%	4	44,4%
SMARCB1 probe 08295- L08109	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	45	86,5%	39	90,7%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	9,3%	3	33,3%
SMOC2 probe 09380- L17664	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	44	84,6%	36	83,7%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	7	16,3%	1	11,1%
STK11 probe 03124- L13848	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	29	55,8%	26	60,5%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	17	39,5%	6	66,7%
STK11 probe 03126- L03339	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	31	59,6%	28	65,1%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	15	34,9%	6	66,7%
STK6 probe 3867-L1529	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	34	65,4%	28	65,1%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	15	34,9%	3	33,3%
TERT probe 3760-L2477	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	20	38,5%	18	41,9%	2	22,2%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	25	58,1%	7	77,8%
TP53 probe 00345-L00171	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	47	90,4%	39	90,7%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	9,3%	1	11,1%
TP53 probe 01587-L17743	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	43	82,7%	37	86,0%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	14,0%	3	33,3%
TP53 probe 02262-L01496	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	34	65,4%	29	67,4%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	14	32,6%	4	44,4%
TP53 probe 02263-L01749	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	29	55,8%	25	58,1%	4	44,4%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	18	41,9%	5	55,6%
TP53 probe 02376-L17746	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	33	63,5%	27	62,8%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	16	37,2%	3	33,3%
TP53 probe 02378-L13853	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	38	73,1%	32	74,4%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	11	25,6%	3	33,3%
TP53 probe 08785-L01159	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	39	75,0%	30	69,8%	9	100,0%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	13	30,2%	0	0,0%
TSC1 probe 02351-L04302	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	32	61,5%	26	60,5%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	17	39,5%	3	33,3%
TSC1 probe 04108-L13904	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	14	26,9%	11	25,6%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	38	73,1%	32	74,4%	6	66,7%
TSC1 probe 04324-L03897	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	35	81,4%	7	77,8%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	18,6%	2	22,2%
TSC2 probe 01819-L13844	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	36	83,7%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	16,3%	3	33,3%

TSC2 probe 03168-L02571	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	36	83,7%	6	66,7%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	16,3%	3	33,3%
UCKL1 probe 1091-L0642	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	25	48,1%	23	53,5%	2	22,2%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	20	46,5%	7	77,8%
UNC13D probe 11696-L17540	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	45	86,5%	37	86,0%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	14,0%	1	11,1%
VHL probe 01160-L00716	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	26	50,0%	21	48,8%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	26	50,0%	22	51,2%	4	44,4%
VHL probe 01161-L00717	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	20	38,5%	17	39,5%	3	33,3%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	26	60,5%	6	66,7%
WT1 probe 02755-L13851	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	33	63,5%	28	65,1%	5	55,6%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	15	34,9%	4	44,4%
WT1 probe 02757-L14090	Total	52	100,0%	43	100,0%	9	100,0%
	Normal	42	80,8%	34	79,1%	8	88,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	20,9%	1	11,1%

Tabla 9. Proporción de Normalidad y Delección/ Ganancia para cada gen, en general y para cada estado de la variable Grado Fuhrman

		GradoFuhrman					
		Total		1,2		3,4	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
AKT1 probe 3175-L2514	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	40	76,9%	31	79,5%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	8	20,5%	4	30,8%
ALK probe 08325-L08194	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	35	67,3%	27	69,2%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	12	30,8%	5	38,5%
APC probe 01550-L00993	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	33	63,5%	25	64,1%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	14	35,9%	5	38,5%
APC probe 11990-L12817	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	30	76,9%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	23,1%	6	46,2%
ATM probe 02675-L01168	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	39	75,0%	32	82,1%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	7	17,9%	6	46,2%
ATM probe 08419-L08329	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	47	90,4%	37	94,9%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	2	5,1%	3	23,1%
ATM probe 08426-L08309	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	49	94,2%	37	94,9%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	2	5,1%	1	7,7%
ATM probe 08443-L08330	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	45	86,5%	35	89,7%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	10,3%	3	23,1%
BCAR3 probe 0714-L0140	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	36	69,2%	25	64,1%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	14	35,9%	2	15,4%
BCAS2 probe 0619-L00180	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	12	23,1%	10	25,6%	2	15,4%
	Delección/ Ganancia	40	76,9%	29	74,4%	11	84,6%
BCL2 probe 0604-L0168	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	46	88,5%	33	84,6%	13	100,0%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	6	15,4%	0	0,0%
BCL2 probe 0870-L0382	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	48	92,3%	36	92,3%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	3	7,7%	1	7,7%
BCL2 probe 3895-L1219	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	36	69,2%	28	71,8%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	11	28,2%	5	38,5%
BCL2L14 probe 3194-L2547	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	41	78,8%	31	79,5%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	8	20,5%	3	23,1%
BCL6 probe 0494-L0072	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	29	74,4%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	25,6%	5	38,5%
BIRC1 probe 1259-L0811	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	27	51,9%	19	48,7%	8	61,5%

	Delección/ Ganancia	25	48,1%	20	51,3%	5	38,5%
BIRC1 probe 2090-L1600	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	25	48,1%	19	48,7%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	20	51,3%	7	53,8%
BIRC3 probe 0546-L1247	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	47	90,4%	38	97,4%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	1	2,6%	4	30,8%
BIRC4 probe 3190-L2541	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	20	38,5%	17	43,6%	3	23,1%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	22	56,4%	10	76,9%
BIRC5 probe 3189-L2540	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	38	73,1%	29	74,4%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	10	25,6%	4	30,8%
BRCA1 probe 00827- L00342	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	34	87,2%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	5	12,8%	5	38,5%
BRCA1 probe 00830- L14092	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	47	90,4%	35	89,7%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	10,3%	1	7,7%
BRCA1 probe 02821- L02250	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	32	61,5%	26	66,7%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	13	33,3%	7	53,8%
BRCA2 probe 01599- L13847	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	45	86,5%	35	89,7%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	10,3%	3	23,1%
BRCA2 probe 01603- L13850	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	35	89,7%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	4	10,3%	6	46,2%
BRMS1 probe 4155- L03510	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	46	88,5%	34	87,2%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	5	12,8%	1	7,7%
CACNA1A probe 09065- L17747	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	49	94,2%	38	97,4%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	3	5,8%	1	2,6%	2	15,4%
CAMTA1 probe 04695- L13854	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	45	86,5%	33	84,6%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	6	15,4%	1	7,7%
CCNA1 probe 0799-L0317	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	34	65,4%	25	64,1%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	14	35,9%	4	30,8%
CCND1 probe 0583-L0148	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	47	90,4%	35	89,7%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	4	10,3%	1	7,7%
CCND2 probe 00498- L00084	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	35	67,3%	29	74,4%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	10	25,6%	7	53,8%
CCND2 probe 0640-L3595	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	33	63,5%	24	61,5%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	15	38,5%	4	30,8%
CCND2 probe 3177-L2516	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	44	84,6%	36	92,3%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	3	7,7%	5	38,5%

CCND2 probe 3178-L2517	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	17	32,7%	14	35,9%	3	23,1%
	Delección/ Ganancia	35	67,3%	25	64,1%	10	76,9%
CCND3 probe 3897-L2635	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	33	63,5%	24	61,5%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	15	38,5%	4	30,8%
CCND3 probe 4192-L2636	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	31	59,6%	22	56,4%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	17	43,6%	4	30,8%
CCNE1 probe 2881-L2348	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	32	61,5%	24	61,5%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	15	38,5%	5	38,5%
CDK4 probe 3173-L2512	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	33	84,6%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	15,4%	4	30,8%
CDK4 probe 3174-L2513	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	29	74,4%	13	100,0%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	10	25,6%	0	0,0%
CDK6 probe 03184-L02523	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	39	75,0%	29	74,4%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	10	25,6%	3	23,1%
CDK6 probe 3183-L2522	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	40	76,9%	31	79,5%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	8	20,5%	4	30,8%
CDK6 probe 3184-L2523	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	38	73,1%	28	71,8%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	11	28,2%	3	23,1%
CDKN2A probe 01524-L13846	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	41	78,8%	31	79,5%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	8	20,5%	3	23,1%
CDKN2A probe 01524-L18126	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	31	79,5%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	8	20,5%	7	53,8%
CDKN2A probe 01528-L06031	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	29	55,8%	24	61,5%	5	38,5%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	15	38,5%	8	61,5%
CDKN2B probe 01531-L00954	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	30	76,9%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	23,1%	1	7,7%
CDKN2B probe 03814-L03851	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	35	67,3%	28	71,8%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	11	28,2%	6	46,2%
CHD5 probe 09114-L09174	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	35	67,3%	26	66,7%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	17	32,7%	13	33,3%	4	30,8%
CHMP2A probe 01195-L00752	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	36	69,2%	29	74,4%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	10	25,6%	6	46,2%
CTTN probe 3896-L0020	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	43	82,7%	31	79,5%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	20,5%	1	7,7%
DCC probe 02855-L02285	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	31	59,6%	22	56,4%	9	69,2%

	Delección/ Ganancia	21	40,4%	17	43,6%	4	30,8%
DLEU1 probe 01062- L00639	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	26	66,7%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	13	33,3%	2	15,4%
DLEU1 probe 01589- L17521	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	47	90,4%	36	92,3%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	7,7%	2	15,4%
DLEU2 probe 04020- L17532	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	31	79,5%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	8	20,5%	7	53,8%
DPP6 probe 14027-L15625	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	45	86,5%	36	92,3%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	3	7,7%	4	30,8%
DVL1 probe 12057-L04066	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	36	69,2%	29	74,4%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	10	25,6%	6	46,2%
EBF1 probe 12509-L13559	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	30	76,9%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	23,1%	6	46,2%
EBF1 probe 14059-L15657	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	44	84,6%	33	84,6%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	6	15,4%	2	15,4%
ESR1 probe 11996-L12824	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	34	87,2%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	5	12,8%	5	38,5%
ETV6 probe 13874-L17160	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	43	82,7%	33	84,6%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	15,4%	3	23,1%
ETV6 probe 14054-L15652	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	45	86,5%	34	87,2%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	12,8%	2	15,4%
EVI1 probe 3328-L02715	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	27	69,2%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	12	30,8%	3	23,1%
FAM123B probe 12752- L13868	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	22	42,3%	14	35,9%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	30	57,7%	25	64,1%	5	38,5%
FAM123B probe 12760- L13876	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	19	36,5%	13	33,3%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	33	63,5%	26	66,7%	7	53,8%
FGF3 probe 0594-L0011	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	39	75,0%	29	74,4%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	10	25,6%	3	23,1%
FHIT probe 02290-L01781	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	20	38,5%	15	38,5%	5	38,5%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	24	61,5%	8	61,5%
FHIT probe 02293-L13849	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	36	69,2%	25	64,1%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	14	35,9%	2	15,4%
FKBP8 probe 12751- L13867	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	33	63,5%	24	61,5%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	15	38,5%	4	30,8%

FKBP8 probe 12754-L14091	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	48	92,3%	35	89,7%	13	100,0%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	4	10,3%	0	0,0%
FYN probe 12546-L17538	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	43	82,7%	34	87,2%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	5	12,8%	4	30,8%
IKZF1 probe 03340-L02727	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	45	86,5%	35	89,7%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	4	10,3%	3	23,1%
IKZF1 probe 13869-L15387	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	34	87,2%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	5	12,8%	5	38,5%
IKZF1 probe 13872-L15390	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	48	92,3%	37	94,9%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	4	7,7%	2	5,1%	2	15,4%
IKZF3 probe 15461-L17667	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	44	84,6%	33	84,6%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	6	15,4%	2	15,4%
KIF1B probe 04681-L04462	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	36	69,2%	26	66,7%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	13	33,3%	3	23,1%
MDM2 probe 07179-L17544	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	36	69,2%	30	76,9%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	9	23,1%	7	53,8%
MDM2 probe 2894-L2360	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	39	75,0%	29	74,4%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	10	25,6%	3	23,1%
MDM4 probe 3185-L3594	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	30	57,7%	22	56,4%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	17	43,6%	5	38,5%
MDM4 probe 3186-L2525	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	44	84,6%	32	82,1%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	7	17,9%	1	7,7%
MET probe 10329-L10843	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	32	61,5%	24	61,5%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	15	38,5%	5	38,5%
MIR145 probe 14248-L15086	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	31	79,5%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	20,5%	2	15,4%
MIR146A probe 15652-L17541	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	30	57,7%	23	59,0%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	16	41,0%	6	46,2%
MIR146A probe 15653-L18125	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	46	88,5%	36	92,3%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	3	7,7%	3	23,1%
MIR15A probe 04019-L17530	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	33	63,5%	26	66,7%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	13	33,3%	6	46,2%
MIRN15A probe 04019-L03416	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	43	82,7%	31	79,5%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	8	20,5%	1	7,7%
MMP7 probe 1674-L01254	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	34	65,4%	26	66,7%	8	61,5%

	Delección/ Ganancia	18	34,6%	13	33,3%	5	38,5%
MOS probe 1037-L0621	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	30	76,9%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	23,1%	6	46,2%
MTAP probe 01294- L00837	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	38	73,1%	31	79,5%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	8	20,5%	6	46,2%
MYB probe 12500-L18025	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	41	78,8%	30	76,9%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	11	21,2%	9	23,1%	2	15,4%
MYC probe 00580-L00145	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	43	82,7%	33	84,6%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	15,4%	3	23,1%
MYC probe 14869-L16611	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	40	76,9%	31	79,5%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	8	20,5%	4	30,8%
MYCN probe 03028- L17950	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	38	73,1%	30	76,9%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	9	23,1%	5	38,5%
MYCN probe 03327- L17744	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	40	76,9%	31	79,5%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	8	20,5%	4	30,8%
NF1 probe 02519-L01950	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	43	82,7%	33	84,6%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	15,4%	3	23,1%
NF1 probe 04074-L03710	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	31	59,6%	23	59,0%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	16	41,0%	5	38,5%
NRAS probe 1032-L0604	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	24	46,2%	19	48,7%	5	38,5%
	Delección/ Ganancia	28	53,8%	20	51,3%	8	61,5%
PAX5 probe 12521-L13571	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	30	57,7%	26	66,7%	4	30,8%
	Delección/ Ganancia	22	42,3%	13	33,3%	9	69,2%
PAX5 probe 13870-L17534	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	39	75,0%	30	76,9%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	9	23,1%	4	30,8%
PRDM16 probe 04703- L04081	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	29	74,4%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	25,6%	5	38,5%
PSMB4 probe 4219- L03555	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	30	76,9%	12	92,3%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	9	23,1%	1	7,7%
PTCH1 probe 03709- L03163	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	28	53,8%	22	56,4%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	24	46,2%	17	43,6%	7	53,8%
PTCH1 probe 09616- L13843	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	25	48,1%	21	53,8%	4	30,8%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	18	46,2%	9	69,2%
PTEN probe 03638- L02945	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	32	82,1%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	17,9%	3	23,1%

PTEN probe 03640-L02947	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	39	75,0%	30	76,9%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	9	23,1%	4	30,8%
PTEN probe 06729-L06339	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	43	82,7%	32	82,1%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	7	17,9%	2	15,4%
PTEN probe 13684-L18623	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	32	61,5%	25	64,1%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	14	35,9%	6	46,2%
PTEN probe 13696-L17520	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	32	61,5%	25	64,1%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	14	35,9%	6	46,2%
PTPN1 probe 0499-L0006	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	36	69,2%	27	69,2%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	16	30,8%	12	30,8%	4	30,8%
RB1 probe 01798-L01361	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	31	59,6%	23	59,0%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	16	41,0%	5	38,5%
RB1 probe 01800-L01364	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	32	61,5%	25	64,1%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	14	35,9%	6	46,2%
RB1 probe 02583-L13845	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	29	74,4%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	10	25,6%	5	38,5%
RB1 probe 12565-L13615	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	37	71,2%	30	76,9%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	15	28,8%	9	23,1%	6	46,2%
RELA probe 1120-L0060	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	40	76,9%	30	76,9%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	12	23,1%	9	23,1%	3	23,1%
RELN probe 10218-L18622	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	27	51,9%	22	56,4%	5	38,5%
	Delección/ Ganancia	25	48,1%	17	43,6%	8	61,5%
RNF139 probe 4222-L03558	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	33	63,5%	23	59,0%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	16	41,0%	3	23,1%
RNMT probe 14909-L17745	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	47	90,4%	36	92,3%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	7,7%	2	15,4%
RUNX1 probe 02835-L17531	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	43	82,7%	33	84,6%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	6	15,4%	3	23,1%
RUNX1 probe 02840-L17535	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	29	55,8%	24	61,5%	5	38,5%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	15	38,5%	8	61,5%
SMAD4 probe 05143-L04533	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	32	61,5%	23	59,0%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	16	41,0%	4	30,8%
SMAD4 probe 07800-L07555	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	46	88,5%	35	89,7%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	6	11,5%	4	10,3%	2	15,4%
SMARCB1 probe 08280-L08094	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	36	69,2%	31	79,5%	5	38,5%

	Delección/ Ganancia	16	30,8%	8	20,5%	8	61,5%
SMARCB1 probe 08295- L08109	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	45	86,5%	34	87,2%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	5	12,8%	2	15,4%
SMOC2 probe 09380- L17664	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	44	84,6%	33	84,6%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	8	15,4%	6	15,4%	2	15,4%
STK11 probe 03124- L13848	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	29	55,8%	23	59,0%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	16	41,0%	7	53,8%
STK11 probe 03126- L03339	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	31	59,6%	24	61,5%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	21	40,4%	15	38,5%	6	46,2%
STK6 probe 3867-L1529	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	34	65,4%	27	69,2%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	12	30,8%	6	46,2%
TERT probe 3760-L2477	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	20	38,5%	16	41,0%	4	30,8%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	23	59,0%	9	69,2%
TP53 probe 00345-L00171	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	47	90,4%	36	92,3%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	5	9,6%	3	7,7%	2	15,4%
TP53 probe 01587-L17743	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	43	82,7%	36	92,3%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	9	17,3%	3	7,7%	6	46,2%
TP53 probe 02262-L01496	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	34	65,4%	27	69,2%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	18	34,6%	12	30,8%	6	46,2%
TP53 probe 02263-L01749	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	29	55,8%	22	56,4%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	23	44,2%	17	43,6%	6	46,2%
TP53 probe 02376-L17746	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	33	63,5%	25	64,1%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	14	35,9%	5	38,5%
TP53 probe 02378-L13853	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	38	73,1%	29	74,4%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	14	26,9%	10	25,6%	4	30,8%
TP53 probe 08785-L01159	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	39	75,0%	32	82,1%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	13	25,0%	7	17,9%	6	46,2%
TSC1 probe 02351-L04302	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	32	61,5%	26	66,7%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	20	38,5%	13	33,3%	7	53,8%
TSC1 probe 04108-L13904	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	14	26,9%	10	25,6%	4	30,8%
	Delección/ Ganancia	38	73,1%	29	74,4%	9	69,2%
TSC1 probe 04324-L03897	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	33	84,6%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	6	15,4%	4	30,8%
TSC2 probe 01819-L13844	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	32	82,1%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	17,9%	3	23,1%

TSC2 probe 03168-L02571	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	31	79,5%	11	84,6%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	8	20,5%	2	15,4%
UCKL1 probe 1091-L0642	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	25	48,1%	20	51,3%	5	38,5%
	Delección/ Ganancia	27	51,9%	19	48,7%	8	61,5%
UNC13D probe 11696- L17540	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	45	86,5%	36	92,3%	9	69,2%
	Delección/ Ganancia	7	13,5%	3	7,7%	4	30,8%
VHL probe 01160-L00716	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	26	50,0%	18	46,2%	8	61,5%
	Delección/ Ganancia	26	50,0%	21	53,8%	5	38,5%
VHL probe 01161-L00717	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	20	38,5%	13	33,3%	7	53,8%
	Delección/ Ganancia	32	61,5%	26	66,7%	6	46,2%
WT1 probe 02755-L13851	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	33	63,5%	27	69,2%	6	46,2%
	Delección/ Ganancia	19	36,5%	12	30,8%	7	53,8%
WT1 probe 02757-L14090	Total	52	100,0%	39	100,0%	13	100,0%
	Normal	42	80,8%	32	82,1%	10	76,9%
	Delección/ Ganancia	10	19,2%	7	17,9%	3	23,1%

Tabla 10. Variables inmunohistoquímicas, en general, y para cada estado de la variable Exitus

		Exitus					
		Total		Vivo		Muerto	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
C-erb2	Total	54	100,0%	34	100,0%	20	100,0%
	Negativo	50	92,6%	33	97,1%	17	85,0%
	1+	2	3,7%	1	2,9%	1	5,0%
	2+	2	3,7%	0	0,0%	2	10,0%
CD10	Total	54	100,0%	34	100,0%	20	100,0%
	Negativo	7	13,0%	5	14,7%	2	10,0%
	1+	42	77,8%	27	79,4%	15	75,0%
	1+ focal	5	9,3%	2	5,9%	3	15,0%
CAM5	Total	54	100,0%	34	100,0%	20	100,0%
	Negativo	8	14,8%	4	11,8%	4	20,0%
	1+ apical	32	59,3%	23	67,6%	9	45,0%
	3+ citoplasmático	14	25,9%	7	20,6%	7	35,0%
CAIX	Total	49	100,0%	30	100,0%	19	100,0%
	Negativo	5	10,2%	2	6,7%	3	15,8%
	1+	19	38,8%	12	40,0%	7	36,8%
	3+	25	51,0%	16	53,3%	9	47,4%
EGFR	Total	54	100,0%	34	100,0%	20	100,0%
	Negativo	44	81,5%	28	82,4%	16	80,0%
	Positivo	10	18,5%	6	17,6%	4	20,0%
VEGFR1	Total	54	100,0%	34	100,0%	20	100,0%
	Negativo	16	29,6%	10	29,4%	6	30,0%
	1+ citoplasmático	12	22,2%	6	17,6%	6	30,0%
	1 + membranoso	13	24,1%	9	26,5%	4	20,0%
	3+ membranoso	12	22,2%	8	23,5%	4	20,0%
	3+ citoplasmático	1	1,9%	1	2,9%	0	0,0%
PAX8+	Total	54	100,0%	34	100,0%	20	100,0%
	Negativo	5	9,3%	2	5,9%	3	15,0%
	1+	19	35,2%	14	41,2%	5	25,0%
	2+	3	5,6%	2	5,9%	1	5,0%
	3+	27	50,0%	16	47,1%	11	55,0%
Survivina	Total	54	100,0%	34	100,0%	20	100,0%
	Negativo	3	5,6%	2	5,9%	1	5,0%
	1+	25	46,3%	17	50,0%	8	40,0%
	2+	10	18,5%	5	14,7%	5	25,0%
	3+	16	29,6%	10	29,4%	6	30,0%
VEGFR-2	Total	54	100,0%	34	100,0%	20	100,0%
	Negativo	52	96,3%	32	94,1%	20	100,0%
	1+	2	3,7%	2	5,9%	0	0,0%

Tabla 11. Variables inmunohistoquímicas, en general, y para cada estado de la variable Recidiva/
Progresión tumoral

		Recidiva/progresion tumoral					
		Total		Falso		Verdadero	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
C-erb2	Total	54	100,0%	39	100,0%	15	100,0%
	Negativo	50	92,6%	38	97,4%	12	80,0%
	1+	2	3,7%	0	0,0%	2	13,3%
	2+	2	3,7%	1	2,6%	1	6,7%
CD10	Total	54	100,0%	39	100,0%	15	100,0%
	Negativo	7	13,0%	7	17,9%	0	0,0%
	1+	42	77,8%	30	76,9%	12	80,0%
	1+ focal	5	9,3%	2	5,1%	3	20,0%
CAM5	Total	54	100,0%	39	100,0%	15	100,0%
	Negativo	8	14,8%	5	12,8%	3	20,0%
	1+ apical	32	59,3%	27	69,2%	5	33,3%
	3+ citoplasmático	14	25,9%	7	17,9%	7	46,7%
CAIX	Total	49	100,0%	36	100,0%	13	100,0%
	Negativo	5	10,2%	3	8,3%	2	15,4%
	1+	19	38,8%	13	36,1%	6	46,2%
	3+	25	51,0%	20	55,6%	5	38,5%
EGFR	Total	54	100,0%	39	100,0%	15	100,0%
	Negativo	44	81,5%	32	82,1%	12	80,0%
	Positivo	10	18,5%	7	17,9%	3	20,0%
VEGFR1	Total	54	100,0%	39	100,0%	15	100,0%
	Negativo	16	29,6%	11	28,2%	5	33,3%
	1+ citoplasmático	12	22,2%	10	25,6%	2	13,3%
	1 + membranoso	13	24,1%	9	23,1%	4	26,7%
	3+ membranoso	12	22,2%	8	20,5%	4	26,7%
	3+ citoplasmático	1	1,9%	1	2,6%	0	0,0%
PAX8+	Total	54	100,0%	39	100,0%	15	100,0%
	Negativo	5	9,3%	3	7,7%	2	13,3%
	1+	19	35,2%	13	33,3%	6	40,0%
	2+	3	5,6%	1	2,6%	2	13,3%
	3+	27	50,0%	22	56,4%	5	33,3%
Survivina	Total	54	100,0%	39	100,0%	15	100,0%
	Negativo	3	5,6%	2	5,1%	1	6,7%
	1+	25	46,3%	17	43,6%	8	53,3%
	2+	10	18,5%	7	17,9%	3	20,0%
	3+	16	29,6%	13	33,3%	3	20,0%
VEGFR-2	Total	54	100,0%	39	100,0%	15	100,0%
	Negativo	52	96,3%	38	97,4%	14	93,3%
	1+	2	3,7%	1	2,6%	1	6,7%

Tabla 12. Variables inmunohistoquímicas, en general, y para cada estado de la variable pT

		pT					
		Total		T1, T2		>T2	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
C-erb2	Total	54	100,0%	37	100,0%	17	100,0%
	Negativo	50	92,6%	36	97,3%	14	82,4%
	1+	2	3,7%	0	0,0%	2	11,8%
	2+	2	3,7%	1	2,7%	1	5,9%
CD10	Total	54	100,0%	37	100,0%	17	100,0%
	Negativo	7	13,0%	7	18,9%	0	0,0%
	1+	42	77,8%	28	75,7%	14	82,4%
	1+ focal	5	9,3%	2	5,4%	3	17,6%
CAM5	Total	54	100,0%	37	100,0%	17	100,0%
	Negativo	8	14,8%	6	16,2%	2	11,8%
	1+ apical	32	59,3%	22	59,5%	10	58,8%
	3+ citoplasmático	14	25,9%	9	24,3%	5	29,4%
CAIX	Total	49	100,0%	33	100,0%	16	100,0%
	Negativo	5	10,2%	4	12,1%	1	6,2%
	1+	19	38,8%	13	39,4%	6	37,5%
	3+	25	51,0%	16	48,5%	9	56,2%
EGFR	Total	54	100,0%	37	100,0%	17	100,0%
	Negativo	44	81,5%	30	81,1%	14	82,4%
	Positivo	10	18,5%	7	18,9%	3	17,6%
VEGFR1	Total	54	100,0%	37	100,0%	17	100,0%
	Negativo	16	29,6%	11	29,7%	5	29,4%
	1+ citoplasmático	12	22,2%	10	27,0%	2	11,8%
	1 + membranoso	13	24,1%	8	21,6%	5	29,4%
	3+ membranoso	12	22,2%	7	18,9%	5	29,4%
	3+ citoplasmático	1	1,9%	1	2,7%	0	0,0%
PAX8+	Total	54	100,0%	37	100,0%	17	100,0%
	Negativo	5	9,3%	3	8,1%	2	11,8%
	1+	19	35,2%	15	40,5%	4	23,5%
	2+	3	5,6%	2	5,4%	1	5,9%
	3+	27	50,0%	17	45,9%	10	58,8%
Survivina	Total	54	100,0%	37	100,0%	17	100,0%
	Negativo	3	5,6%	2	5,4%	1	5,9%
	1+	25	46,3%	17	45,9%	8	47,1%
	2+	10	18,5%	6	16,2%	4	23,5%
	3+	16	29,6%	12	32,4%	4	23,5%
VEGFR-2	Total	54	100,0%	37	100,0%	17	100,0%
	Negativo	52	96,3%	35	94,6%	17	100,0%
	1+	2	3,7%	2	5,4%	0	0,0%

Tabla 13. Variables inmunohistoquímicas, en general, y para cada estado de la variable pN

		pN					
		Total		N0		N1, N2	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
C-erb2	Total	54	100,0%	48	100,0%	6	100,0%
	Negativo	50	92,6%	46	95,8%	4	66,7%
	1+	2	3,7%	1	2,1%	1	16,7%
	2+	2	3,7%	1	2,1%	1	16,7%
CD10	Total	54	100,0%	48	100,0%	6	100,0%
	Negativo	7	13,0%	7	14,6%	0	0,0%
	1+	42	77,8%	38	79,2%	4	66,7%
	1+ focal	5	9,3%	3	6,2%	2	33,3%
CAM5	Total	54	100,0%	48	100,0%	6	100,0%
	Negativo	8	14,8%	7	14,6%	1	16,7%
	1+ apical	32	59,3%	29	60,4%	3	50,0%
	3+ citoplasmático	14	25,9%	12	25,0%	2	33,3%
CAIX	Total	49	100,0%	43	100,0%	6	100,0%
	Negativo	5	10,2%	4	9,3%	1	16,7%
	1+	19	38,8%	18	41,9%	1	16,7%
	3+	25	51,0%	21	48,8%	4	66,7%
EGFR	Total	54	100,0%	48	100,0%	6	100,0%
	Negativo	44	81,5%	40	83,3%	4	66,7%
	Positivo	10	18,5%	8	16,7%	2	33,3%
VEGFR1	Total	54	100,0%	48	100,0%	6	100,0%
	Negativo	16	29,6%	14	29,2%	2	33,3%
	1+ citoplasmático	12	22,2%	11	22,9%	1	16,7%
	1 + membranoso	13	24,1%	12	25,0%	1	16,7%
	3+ membranoso	12	22,2%	10	20,8%	2	33,3%
	3+ citoplasmático	1	1,9%	1	2,1%	0	0,0%
PAX8+	Total	54	100,0%	48	100,0%	6	100,0%
	Negativo	5	9,3%	4	8,3%	1	16,7%
	1+	19	35,2%	17	35,4%	2	33,3%
	2+	3	5,6%	3	6,2%	0	0,0%
	3+	27	50,0%	24	50,0%	3	50,0%
Survivina	Total	54	100,0%	48	100,0%	6	100,0%
	Negativo	3	5,6%	3	6,2%	0	0,0%
	1+	25	46,3%	22	45,8%	3	50,0%
	2+	10	18,5%	9	18,8%	1	16,7%
	3+	16	29,6%	14	29,2%	2	33,3%
VEGFR-2	Total	54	100,0%	48	100,0%	6	100,0%
	Negativo	52	96,3%	46	95,8%	6	100,0%
	1+	2	3,7%	2	4,2%	0	0,0%

Tabla 14. Variables inmunohistoquímicas, en general, y para cada estado de la variable pM

		pM					
		Total		M0		M1	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
C-erb2	Total	54	100,0%	44	100,0%	10	100,0%
	Negativo	50	92,6%	43	97,7%	7	70,0%
	1+	2	3,7%	0	0,0%	2	20,0%
	2+	2	3,7%	1	2,3%	1	10,0%
CD10	Total	54	100,0%	44	100,0%	10	100,0%
	Negativo	7	13,0%	7	15,9%	0	0,0%
	1+	42	77,8%	34	77,3%	8	80,0%
	1+ focal	5	9,3%	3	6,8%	2	20,0%
CAM5	Total	54	100,0%	44	100,0%	10	100,0%
	Negativo	8	14,8%	7	15,9%	1	10,0%
	1+ apical	32	59,3%	28	63,6%	4	40,0%
	3+ citoplasmático	14	25,9%	9	20,5%	5	50,0%
CAIX	Total	49	100,0%	39	100,0%	10	100,0%
	Negativo	5	10,2%	3	7,7%	2	20,0%
	1+	19	38,8%	17	43,6%	2	20,0%
	3+	25	51,0%	19	48,7%	6	60,0%
EGFR	Total	54	100,0%	44	100,0%	10	100,0%
	Negativo	44	81,5%	36	81,8%	8	80,0%
	Positivo	10	18,5%	8	18,2%	2	20,0%
VEGFR1	Total	54	100,0%	44	100,0%	10	100,0%
	Negativo	16	29,6%	11	25,0%	5	50,0%
	1+ citoplasmático	12	22,2%	11	25,0%	1	10,0%
	1 + membranoso	13	24,1%	11	25,0%	2	20,0%
	3+ membranoso	12	22,2%	10	22,7%	2	20,0%
	3+ citoplasmático	1	1,9%	1	2,3%	0	0,0%
PAX8+	Total	54	100,0%	44	100,0%	10	100,0%
	Negativo	5	9,3%	3	6,8%	2	20,0%
	1+	19	35,2%	17	38,6%	2	20,0%
	2+	3	5,6%	2	4,5%	1	10,0%
	3+	27	50,0%	22	50,0%	5	50,0%
Survivina	Total	54	100,0%	44	100,0%	10	100,0%
	Negativo	3	5,6%	1	2,3%	2	20,0%
	1+	25	46,3%	21	47,7%	4	40,0%
	2+	10	18,5%	8	18,2%	2	20,0%
	3+	16	29,6%	14	31,8%	2	20,0%
VEGFR-2	Total	54	100,0%	44	100,0%	10	100,0%
	Negativo	52	96,3%	43	97,7%	9	90,0%
	1+	2	3,7%	1	2,3%	1	10,0%

Tabla 15. Variables inmunohistoquímicas, en general, y para cada estado de la variable Grado Fuhrman

		GradoFuhrman					
		Total		1,2		3,4	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
C-erb2	Total	54	100,0%	40	100,0%	14	100,0%
	Negativo	50	92,6%	37	92,5%	13	92,9%
	1+	2	3,7%	1	2,5%	1	7,1%
	2+	2	3,7%	2	5,0%	0	0,0%
CD10	Total	54	100,0%	40	100,0%	14	100,0%
	Negativo	7	13,0%	6	15,0%	1	7,1%
	1+	42	77,8%	32	80,0%	10	71,4%
	1+ focal	5	9,3%	2	5,0%	3	21,4%
CAM5	Total	54	100,0%	40	100,0%	14	100,0%
	Negativo	8	14,8%	5	12,5%	3	21,4%
	1+ apical	32	59,3%	27	67,5%	5	35,7%
	3+ citoplasmático	14	25,9%	8	20,0%	6	42,9%
CAIX	Total	49	100,0%	35	100,0%	14	100,0%
	Negativo	5	10,2%	2	5,7%	3	21,4%
	1+	19	38,8%	12	34,3%	7	50,0%
	3+	25	51,0%	21	60,0%	4	28,6%
EGFR	Total	54	100,0%	40	100,0%	14	100,0%
	Negativo	44	81,5%	34	85,0%	10	71,4%
	Positivo	10	18,5%	6	15,0%	4	28,6%
VEGFR1	Total	54	100,0%	40	100,0%	14	100,0%
	Negativo	16	29,6%	10	25,0%	6	42,9%
	1+ citoplasmático	12	22,2%	10	25,0%	2	14,3%
	1 + membranoso	13	24,1%	12	30,0%	1	7,1%
	3+ membranoso	12	22,2%	7	17,5%	5	35,7%
	3+ citoplasmático	1	1,9%	1	2,5%	0	0,0%
PAX8+	Total	54	100,0%	40	100,0%	14	100,0%
	Negativo	5	9,3%	3	7,5%	2	14,3%
	1+	19	35,2%	15	37,5%	4	28,6%
	2+	3	5,6%	2	5,0%	1	7,1%
	3+	27	50,0%	20	50,0%	7	50,0%
Survivina	Total	54	100,0%	40	100,0%	14	100,0%
	Negativo	3	5,6%	2	5,0%	1	7,1%
	1+	25	46,3%	18	45,0%	7	50,0%
	2+	10	18,5%	7	17,5%	3	21,4%
	3+	16	29,6%	13	32,5%	3	21,4%
VEGFR-2	Total	54	100,0%	40	100,0%	14	100,0%
	Negativo	52	96,3%	39	97,5%	13	92,9%
	1+	2	3,7%	1	2,5%	1	7,1%

