

Reivindicaciones

1. Un método para predecir la probabilidad de resultados clínicos adversos en un paciente con cáncer de próstata, que comprende:

- (a) medir, en una muestra biológica que contiene células cancerosas obtenidas del paciente, los niveles de transcritos de ARN de los siguientes genes: BGN, COL1A1, SFRP4, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, FAM13C, KLK2, AZGP1, SRD5A2 y TPX2;
- (b) normalizar los niveles de los transcritos de ARN de los genes para obtener niveles de expresión génica normalizados;
- (c) calcular un puntaje cuantitativo (QS) para el paciente, en donde el puntaje cuantitativo se calcula de la siguiente manera, en donde los siguientes símbolos de genes representan los niveles de expresión génica normalizados para cada gen respectivo:

(i) calcular un puntaje cuantitativo no escalado (QSu) de la siguiente manera:

$$QSu = 0,735 * \text{puntuación del grupo de Respuesta Estromal} - 0,368 * \text{puntuación del grupo de Organización Celular} - 0,352 * \text{puntuación del grupo de Andrógenos} + 0,095 * \text{puntuación del grupo de Proliferación}$$

Donde:

$$\text{La puntuación del grupo de Respuesta Estromal} = 0,527 * BGN + 0,457 * COL1A1 + 0,156 * SFRP4$$

$$\text{La puntuación del grupo de Organización Celular} = 0,163 * FLNC + 0,504 * GSN + 0,421 * TPM2 + 0,394 * GSTM2$$

$$\text{La puntuación del grupo de Andrógenos} = 0,634 * FAM13C + 1,079 * KLK2 + 0,642 * AZGP1 + 0,997 * \text{umbral de SRD5A2}$$

$$\text{La puntuación del grupo de Proliferación} = \text{umbral de TPX2}$$

en donde el valor del Umbral de SRD5A2 y del Umbral de TPX2 se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Umbral de SRD5A2} = \begin{cases} 5,5 & \text{si SRD5A2} < 5,5 \\ \text{SRD5A2} & \text{lo contrario} \end{cases}$$

$$\text{Umbral de TPX2} = \begin{cases} 5,0 & \text{si TPX2} < 5,0 \\ \text{TPX2} & \text{lo contrario} \end{cases}$$

(ii) calcular un puntaje cuantitativo escalado (QS) en donde:

$$QS(\text{escalado}) = \begin{cases} 0 & \text{si } 13,4 \times (QSu+10,5) < 0 \\ 13,4 \times (QSu+10,5) & \text{si } 0 \leq 13,4 \times (QSu+10,5) \leq 100 \\ 100 & \text{si } 13,4 \times (QSu+10,5) > 100 \end{cases}$$

(d) asignar el paciente a un grupo de puntuación cuantitativo, en donde (i) el paciente es asignado a un grupo de puntuación más bajo si el QS del paciente es o bien $<$ o $\leq$ un umbral de 38, 39, 40, 41 o 42; y (ii) el paciente es asignado a un grupo de puntuación alta si el QS del paciente es o bien $>$ o $\geq$ un umbral de 38, 39, 40, 41 o 42; y

(e) predecir la probabilidad de un resultado clínico adverso para el paciente en función del grupo de puntuación del paciente, en el que un grupo de puntuación inferior indica un riesgo menor de resultado clínico adverso que un grupo de puntuación alta.

2. El método de la reivindicación 1, en el que, en la parte (d), el paciente es asignado a un grupo de puntuación inferior si el QS del paciente es o bien $<$ o ≤ 40 ; y (ii) el paciente es asignado a un grupo de puntuación alta si el QS del paciente es o bien $>$ o ≥ 40 .

3. El método de la reivindicación 2, en el que, en la parte (d), el paciente es asignado a un grupo de puntuación inferior si el QS del paciente es ≤ 40 ; y (ii) el paciente se asignado a un grupo de puntuación alta si el QS del paciente es > 40 .

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que, para un paciente en el grupo de puntuación más bajo de la parte (d)(i), el paciente es asignado a un grupo de puntuación bajo si el QS del paciente es o bien $<$ o $\leq$ otro umbral de 18, 19, 20, 21 o 22 y es asignado a un grupo de puntuación intermedia si el QS del paciente es o bien $>$ o $\geq$ un umbral de 18, 19, 20, 21 o 22 y si el paciente no se encuentra dentro del grupo de puntuación más alta.

5. El método de la reivindicación 4, en el que, para un paciente en el grupo de puntuación inferior de la parte (d)(i), el paciente es asignado a un grupo de puntuación baja si el QS del paciente es o bien $<$ o ≤ 20 y es asignado a un grupo de puntuación intermedia

si el QS del paciente es o bien > 0 o ≥ 20 y si el paciente no se encuentra dentro del grupo de puntuación alta.

6. El método de la reivindicación 5, en el que, para un paciente en el grupo de puntuación inferior de la parte (d)(i), el paciente es asignado a un grupo de puntuación baja si el QS del paciente es ≤ 20 y es asignado a un grupo de puntuación intermedia si el QS del paciente es > 20 y si el paciente no se encuentra dentro del grupo de puntuación alta.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el paciente es un paciente de riesgo muy bajo o bajo, riesgo intermedio o riesgo alto.

8. El método de la reivindicación 7, en el que el paciente es un paciente de riesgo muy bajo o bajo, riesgo intermedio o riesgo alto de acuerdo con una de las clasificaciones de la AUA o NCCN o ambas clasificaciones.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el método además comprende proporcionar un informe que proporciona la puntuación cuantitativa y el grupo de puntuación del paciente.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que los niveles de los transcritos de ARN se normalizan frente a al menos un gen de referencia elegido de ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1 y PGK1.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la muestra biológica es una muestra fresca, congelada o fija, preservada en parafina.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que los niveles de los transcritos de ARN se determinan usando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (RT-PCR).

13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el método comprende además determinar el tratamiento para el paciente basándose en el grupo de puntuación cuantitativa del paciente.

14. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el resultado clínico adverso es uno o más de recidiva clínica (RC), recidiva bioquímica (RBQ), metástasis distantes (Mets) o muerte por cáncer de próstata (MCP).

15. Un método para asignar un riesgo relativo de resultados clínicos adversos a un paciente con cáncer de próstata de riesgo bajo o intermedio, que comprende:

(a) medir, en una muestra biológica que contiene células cancerosas obtenidas del paciente, los niveles de transcritos de ARN de los siguientes genes: BGN, COL1A1, SFRP4, FLNC, GSN, TPM2, GSTM2, FAM13C, KLK2, AZGP1, SRD5A2 y TPX2;

(b) normalizar los niveles de los transcritos de ARN de los genes para obtener niveles de expresión génica normalizados;

(c) calcular un puntaje cuantitativo (QS) para el paciente, en donde el puntaje cuantitativo se calcula de la siguiente manera, en donde los siguientes símbolos de genes representan los niveles de expresión génica normalizados para cada gen respectivo:

(i) calcular un puntaje cuantitativo no escalado (QSu) de la siguiente manera:

$$QSu = 0,735 * \text{puntuación del grupo de Respuesta Estromal} - 0,368 * \text{puntuación del grupo de Organización Celular} - 0,352 * \text{puntuación del grupo de Andrógenos} + 0,095 * \text{puntuación del grupo de Proliferación}$$

Donde:

$$\text{La puntuación del grupo de Respuesta Estromal} = 0,527 * BGN + 0,457 * COL1A1 + 0,156 * SFRP4$$

$$\text{La puntuación del grupo de Organización Celular} = 0,163 * FLNC + 0,504 * GSN + 0,421 * TPM2 + 0,394 * GSTM2$$

$$\text{La puntuación del grupo de Andrógenos} = 0,634 * FAM13C + 1,079 * KLK2 + 0,642 * AZGP1 + 0,997 * \text{Umbral de SRD5A2}$$

$$\text{La puntuación del grupo de Proliferación} = \text{Umbral de TPX2}$$

donde el umbral de SRD5A2 y el umbral TPX2 se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Umbral de SRD5A2} = \begin{cases} 5,5 & \text{si SRD5A2} < 5,5 \\ \text{SRD5A2} & \text{lo contrario} \end{cases}$$

$$\text{Umbral del TPX2} = \begin{cases} 5,0 & \text{si TPX2} < 5,0 \\ \text{TPX2} & \text{lo contrario} \end{cases}$$

(ii) calcular un puntaje cuantitativo escalado (QS) donde:

$$\text{QS(escalado)} = \begin{cases} 0 & \text{si } 13,4 \times (\text{QSu} + 10,5) < 0 \\ 13,4 \times (\text{QSu} + 10,5) & \text{si } 0 \leq 13,4 \times (\text{QSu} + 10,5) \leq 100 \\ 100 & \text{si } 13,4 \times (\text{QSu} + 10,5) > 100 \end{cases}$$

y

(d) asignar al paciente un grupo de puntuación cuantitativa, en donde (i) al paciente se le asigna un grupo de puntuación inferior si el QS del paciente es $< o \leq$ a un umbral de 38, 39, 40, 41 o 42; y (ii) al paciente se le asigna un grupo de puntuación alta si el QS del paciente es $> o \geq$ a un umbral de 38, 39, 40, 41 o 42; y.

16. El método de la reivindicación 15, en el que, en la parte (d), el paciente es asignado a un grupo de puntuación inferior si el QS del paciente es $< o \leq 40$; y (ii) el paciente es asignado a un grupo de puntuación alta si el QS del paciente es bien $> o \geq 40$.

17. El método de la reivindicación 16, en el que, en la parte (d), el paciente es asignado a un grupo de puntuación inferior si el QS del paciente es ≤ 40 ; y (ii) el paciente es asignado a un grupo de puntuación alta si el QS del paciente es > 40 .

18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-17, en el que, para un paciente en el grupo de puntuación más bajo de la parte (d)(i), el paciente es asignado a un grupo de puntuación bajo si el QS del paciente es o bien $< o \leq$ de otro umbral de 18, 19, 20, 21 o 22 y es asignado a un grupo de puntuación intermedia si el QS del paciente es o bien $> o \geq$ de un umbral de 18, 19, 20, 21 o 22 y si el paciente no se encuentra dentro del grupo de puntuación más alta.

19. El método de la reivindicación 18, en donde, para un paciente en el grupo de puntuación más bajo de la parte (d)(i), el paciente es asignado a un grupo de puntuación bajo si el QS del paciente es o bien $< o \leq 20$ y es asignado a un intermedio grupo de puntuación si el QS del paciente es $> o \geq 20$ y si el paciente no se encuentra dentro del grupo de puntuación alta.

20. El método de la reivindicación 19, en el que, para un paciente en el grupo de puntuación inferior de la parte (d)(i), el paciente es asignado a un grupo de puntuación baja si el QS del paciente es ≤ 20 y es asignado a un grupo de puntuación intermedia si el QS del paciente es > 20 y si el paciente no se encuentra dentro del grupo de puntuación alta.

21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-20, en el que el paciente es un paciente de riesgo intermedio.

22. El método según la reivindicación 21, en el que el paciente es un paciente de riesgo intermedio según una de las clasificaciones de la AUA o NCCN o ambas clasificaciones.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-22, en el que el método comprende además proporcionar un informe que proporciona la puntuación cuantitativa del paciente y el grupo de puntuación.

24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-23, en el que los niveles de los transcritos de ARN se normalizan frente a al menos un gen de referencia elegido de ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1 y PGK1.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-24, en el que la muestra biológica es una muestra fresca, congelada o fija, preservada en parafina.

26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-25, en el que los niveles de los transcritos de ARN se determinan usando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa cuantitativa (RT-PCR).

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-26, en el que el método comprende además determinar el tratamiento para el paciente basándose en el grupo de puntuación cuantitativa del paciente.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-27, en el que el paciente es un paciente de riesgo intermedio y en el que, si el paciente está en el grupo de puntuación alta, se reclasifica al paciente como un paciente de riesgo alto, y opcionalmente, si el paciente está en el grupo de puntuación más baja, se mantiene la clasificación del paciente como paciente de riesgo intermedio.

29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15-28, que comprende, además, si el paciente está en el grupo de puntuación alta, tratar al paciente con terapia multimodal o con una terapia estándar para un paciente de riesgo alto.

30. El método de la reivindicación 29, en el que la terapia multimodal comprende (a) la administración de al menos un agente de terapia hormonal (b) la administración de al menos un agente de inmunoterapia, y/o (c) la administración de al menos un agente de quimioterapia.

31. El método de cualquiera de las reivindicaciones 18-28, en el que, si el paciente está en el grupo de puntuación baja, se trata al paciente con vigilancia activa.

32. Un método para tratar a un paciente con cáncer de próstata de riesgo intermedio determinado por tener una puntuación cuantitativa según el método de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 en el grupo de puntuación alta, que comprende administrar una terapia multimodal al paciente.

33. El método de la reivindicación 32, en el que la terapia multimodal comprende (a) la administración de al menos un agente de terapia hormonal (b) la administración de al menos un agente de inmunoterapia, y/o (c) la administración de al menos un agente de quimioterapia.