

This abstract has been translated and adapted from the original English-language content. Translated content is provided on an "as is" basis. Translation accuracy or reliability is not guaranteed or implied. BMJ is not responsible for any errors and omissions arising from translation to the fullest extent permitted by law, BMJ shall not incur any liability, including without limitation, liability for damages, arising from the translated text.

RESUMO

Objetivos: Tumores metastáticos de origem primária desconhecida representam de 3 a 5% de todas as neoplasias malignas. As ferramentas de diagnóstico atuais baseadas em testes de imuno-histoquímica e de imagem têm pouca precisão e são altamente subjetivas. Nosso objetivo foi desenvolver e validar um classificador molecular, baseado em perfis de expressão gênica, visando identificar os potenciais sítios primários para tumores metastáticos de forma mais precisa.

Métodos: Nós construímos o maior banco de dados de referência (RefDB) relatado até a data, composto de dados obtidos por microarranjos de DNA de 4,429 amostras de tumores conhecidas que foram obtidas de 100 fontes diferentes e divididas em 25 superclasses de câncer formadas por 58 subclasses de câncer. Com base em perfis específicos gerados por 95 genes, desenvolvemos um classificador molecular que foi primeiro treinado e testado por uma validação cruzada. Em seguida, realizamos um estudo retrospectivo duplo-cego de validação utilizando um ensaio baseado em PCR em tempo real em um conjunto de 105 amostras metastáticas. Uma revisão histopatológica realizada por dois patologistas independentes serviu como um diagnóstico de referência.

Resultados: O classificador molecular identificou corretamente, por meio de validação cruzada, 86,6% das superclasses de câncer esperadas das 4,429 amostras do RefDB, com uma especificidade de 99,43%. Em seguida, o desempenho do algoritmo para classificar o conjunto de amostras metastáticas de validação foi de 83,81%, com especificidade de 99,04%. A reprodutibilidade geral do nosso sistema de classificação tumoral foi de 97,22% de precisão, com um coeficiente de variação para inter e intra-ensaios e intra-lotes abaixo de 4,1%.

Conclusão: nós desenvolvemos um fluxo de trabalho integrado e completo para a classificação de tumores metastáticos que podem auxiliar na definição do sítio primário.

PALAVRAS-CHAVE: Cancer de origem primária desconhecida; patologia molecular; metástase