



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO  
CMN SXXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



## Tesis

Como parte de los requisitos para  
Obtener el Título de

### **ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA**

#### ***DETECCION DE LA $\beta$ -CATENINA POR INMUNOHISTOQUIMICA EN TUMOR DE WILMS COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO***

Investigador responsable  
Dra. Yadira Betanzos Cabrera<sup>1</sup>

Investigador asociado  
Dr. Miguel Ángel Villasis Keever<sup>2</sup>

Investigador asociado  
Dra. Georgina Siordia Reyes<sup>3</sup>

Tesista:  
Dra Susana del Carmen Valerio Muñoz<sup>4</sup>

1. Médico oncólogo pediatra, HP CMN Siglo XXI. Correspondencia yadirabc\_77@hotmail.com
2. Médico pediatra HP CMN Siglo XXI. Correspondencia miguel.villasis@imss.gob.mx
3. Médico anatomopatologo, HP CMN Siglo XXI.georginasordia@hotmail.com
4. Médico residente de cuarto año de Pediatría Médica en sede en el HP CMN Siglo XXI. Correspondencia angel\_as115@hotmail.com

Ciudad de Mexico, Distrito Federal, a 31 de Marzo del 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 02/12/2014

**DRA. YADIRA BETANZOS CABRERA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**DETECCION DE LA B-CATENINA POR INMUNOHISTOQUIMICA EN TUMOR DE WILMS  
CORRELACIONADO COMO FACTOR DE MAL PRONOSTICO"**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2014-3603-70</b>

ATENTAMENTE

**DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

# **TUTORES**

**DRA. YADIRA BETANZOS CABRERA  
INVESTIGADOR RESPONSABLE  
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA HP CMN SIGLO XXI**

**DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEEVER  
INVESTIGADOR ASOCIADO  
MÉDICO PEDIATRA HP CMN SIGLO XXI.**

**DRA. GEORGINA SIORDIA REYES  
INVESTIGADOR ASOCIADO  
MÉDICO ANATOMOPATOLOGO, HP CMN SIGLO XXI**

# RESUMEN

**TITULO:** Detección de la  $\beta$ -catenina por inmunohistoquímica en tumor de Wilms como factor de mal pronóstico

**INTRODUCCION** El tumor de Wilms (TW) es el tumor renal más frecuente en niños ocupando el 6% de todos los cánceres infantiles. En nuestro hospital la supervivencia global es de 89% y la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) 75% a 5 años a pesar de las mejoras en el tratamiento hay un 20% de pacientes que recaen. Actualmente la supervivencia está asociada a factores genéticos, como es la  $\beta$ -catenina, que repercuten en la respuesta al tratamiento, quimiorresistencia y recaídas, por lo cual el detectar estas alteraciones permitirá ajustar el tratamiento.

**JUSTIFICACION** Debido que la supervivencia de los pacientes con TW sigue siendo malo en el 20% de los casos, se ha decidido estudiar alteraciones en la vía de la  $\beta$ -catenina que pudiera estar relacionado con quimiorresistencia. Determinar si esta vía está alterada permitiría ajustar el tratamiento de acuerdo al pronóstico.

**PREGUNTA DE INVESTIGACION** ¿La detección de  $\beta$ -catenina es un factor relacionado con mal pronóstico para recaída en los pacientes con tumor de **WILMS**?

**OBJETIVOS** Determinar si la correlación de  $\beta$ -catenina en el núcleo se relaciona con la recaída en pacientes con tumor de WILMS

**HIPOTESIS** Los pacientes con tumor de **WILMS** que expresan  $\beta$ -catenina nuclear recaen un 30% más en comparación con quienes no la expresan

**MATERIAL Y METODOS** Cohorte histórica, retrospectiva, longitudinal y analítica. Se revisaron los expedientes de los pacientes a quienes se realizó el diagnóstico de TW en el periodo del primero de enero del 2009 a enero del 2015, se realizó corte de bloques de parafina y con ello la inmunohistoquímica para la determinación de la  $\beta$ -catenina y posteriormente se realizó la asociación de recaída con aquellos que tengan positivo para  $\beta$ -catenina.

**RESULTADOS** La población inicial de pacientes fue de 68 pacientes, de los cuales únicamente 23 cumplieron con todos los criterios de inclusión, siendo del sexo masculino 11 (47.8%) y femenino 12 (52.2%). Con una mediana para la edad de 2 años 9 meses. Al realizar la tinción por inmunohistoquímica encontramos la expresión de la Beta- catenina en 19 pacientes (82.6%), y 4 (17.3%) pacientes sin expresión. Con 8 (34.8%) casos con expresión leve, moderada en 6 (26%) y severa 5 (21.7%) casos. El 100% de los casos de histología epitelial y en el 84.6% de los blastemales se contó con expresión de la beta catenina. Con relación a la presencia de progresión tumoral esta se presentó en 2 pacientes (8.6%) asociándose en un caso con expresión moderada de beta catenina y en el otro caso fue negativa. Del total de la muestra 4 (23.5%) pacientes, presentaron recaída todos asociándose a expresión de beta-catenina. Considerando el estado de salud actual de estos pacientes tenemos que 2 se lograron remisión y se mantienen en vigilancia actualmente mientras que 2 fallecieron. Así mismo los únicos dos casos con anaplasia se asociaron con positividad para la  $\beta$ -catenina y dos de las tres defunciones documentadas en el estudio también fueron en pacientes positivos.

**CONCLUSIONES** El tipo epitelial se asocia a presencia de expresión de  $\beta$ -catenina, en el 100% de los casos mostraron expresión. Se necesitan muestras mayores para poder valorar la expresión de  $\beta$ -catenina como predictor de recaída, defunción y su relación con los tumores que expresan anaplasia

**PALABRAS CLAVES**  $\beta$ -catenina, tumor de Wilms, Histología, anaplasia, pronóstico.

!

!

I!

!

!

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Primero que nada quiero agradecer a Dios por permitirme llegar a este momento de mi vida, y darme la fuerza para nunca caer, a mi familia por apoyarme en este camino tan difícil, nunca permitirme renunciar a mis sueños y creer en mi cuando ni yo misma lo hacía. Mi padre el ejemplo mas grande de bondad que tengo en mi vida y a mi madre una de las mujeres mas fuertes que conozco, a mis abuelitos, mama Susana por siempre estar a mi lado y festejar mis triunfos como ninguna otra persona, a mi abuelita Piedad y mi papa Vicente quien desde el cielo me cuidan, daría cualquier cosa porque el dia de hoy estuvieran presentes, pero en mi corazón siempre lo estan. A mi hermano quien nunca se ha rendido a pesar de todas las adversidades. A mi sobrino Guillermo, quien espero algun dia perdone no haber estado durante su niñez, pero sus dibujos y cartas siempre fueron una inspiración para mi, y al resto de mi familia quienes siempre me han apoyado en las buenas y en las malas de manera incondicional.

Gracias a mis amigos Moyita, Yanin, Leonila y Norma quien siempre tuvieron las palabras de aliento adecuadas, creo que son Angeles que Dios ha enviado para hacer este camino más fácil.

Victor quien es un amigo en ocasiones brutalmente honesto, pero siempre esta presente en los momentos difíciles, apoyándome y confrontándome cuando era necesario, enseñándome que con autocompasión nunca se arregla nada

A “las desfrontalizadas” grandes compañeras y las mejores personas del hospital, su amistad es de lo mejor que me llevo, gracias por hacer todo mucho mas fácil y divertido.

Por último “Mi Dra Betanzos”, Dra Sciordia y Dr Villasis por guiarme durante la realización de esta tesis, gracias por su tiempo y enseñanzas.

Y por ultimo gracias a todos y cada uno mis pacientitos por permitirnos estar presentes en los momentos de mas susceptibilidad, ser parte de su vida, llorar y reir con ellos, pero principalmente por enseñarnos a nunca perder la fe, mis mayores bendiciones para ellos.

Gracias.

!  
—  
!

II!

!  
—  
!

<b>Índice</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	<b>I</b>
<b>Agradecimientos y dedicatoria</b>	<b>II</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>1</b>
<b>Justificación</b>	<b>9</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>10</b>
<b>Pregunta de investigación</b>	<b>10</b>
<b>Objetivos</b>	<b>11</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>11</b>
<b>Material y Métodos</b>	<b>12</b>
* Universo y muestra	
* Tipo de estudio	
* Criterios	
* Desarrollo del estudio	
<b>Variables</b>	<b>13</b>
<b>Plan de análisis estadístico</b>	<b>16</b>
<b>Aspectos éticos</b>	<b>17</b>
<b>Resultados</b>	<b>18</b>
<b>Discusión</b>	<b>24</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>28</b>

<b>Bibliografía</b>	<b>29</b>
<b>Anexos</b>	
<b>*Hoja de recolección de datos</b>	<b>32</b>
<b>*Cronograma de actividades</b>	<b>33</b>



$$\frac{!}{!} \text{-----} \mathbf{V!} \text{-----} \frac{!}{!}$$

## ANTECEDENTES

El tumor de WILMS (TW) es el tumor renal más frecuente en la edad pediátrica; ocupa el 6% de todos los cánceres infantiles, con incidencia de 7 casos por millón en niños menores de 15 años de edad (1). Es un poco más frecuente en niños en comparación con las niñas con una proporción entre 0.8/1(2). En México no se dispone de la frecuencia clara, sin embargo en estudios del Dr. Fajardo y colaboradores se reporta una frecuencia de 7.6 casos por millón de menores de 15 años en pacientes atendidos en el IMSS (2).

Es uno de los tumores que más frecuentemente se asocian a alteraciones genéticas (8.1%); siendo las patologías más comunes asociadas el síndrome de WAGR (predisposición a desarrollar TW, aniridia, trastornos genitourinarios y retraso mental), el síndrome de Beckwith - Wiedemann y el síndrome de Denys - Drash (3).

El TW está compuesto de 3 elementos primordialmente: blastemal, epitelial y estromal, siendo el clásico patrón trifásico el que incluye los tres tipos histológicos con predominio siempre de algunos de ellos encontrando que en aquellos con predominio blastemal se caracteriza por tener mayor invasividad en estadios avanzados pero ser muy quimiosensible, a diferencia de la epitelial que se relaciona con quimiorresistencia en estadios tempranos y la última la de tipo mesenquimal. Una pequeña porción aproximadamente el 5% de los TW presenta anaplasia, caracterizado por células con marcada atipia nuclear, siendo esto un marcador importante en la quimioresistencia pero no aumentando la agresividad ni la diseminación, esto es lo que hace distinto a aquellos tumores con cambios anaplásicos focales (las células atípicas están confinadas en uno solo o en escasos focos localizados en el interior del área tumoral) a los difusos (diseminada y se detecta en más del 10% de 400 campos examinados con el microscopio), distinción que ha demostrado un pronóstico significativo. La presencia de atipia nuclear, anaplasia focal / difusa y elementos sarcomatosos indican una histología desfavorable y se observa en aproximadamente el 8 % de todos los TW,

!  
—  
!

1!

!  
—  
!

asociándose con casi la mitad de las muertes por esta enfermedad. En relación a la anaplasia se considera un marcador de la resistencia a la quimioterapia. Sin embargo el estadio del tumor al diagnóstico, la presencia o no de atipias y la edad del paciente son los factores determinantes pronósticos más importantes que influyen en la selección del tratamiento y los resultados oncológicos.(4)

Otro de los factores pronósticos importantes, es el estadio de la enfermedad los cuales de acuerdo al National Wilm's Study Group Staging System se dividen en 5: *Estadio I* Tumor confinado al riñón completamente resecado, sin penetración a la cápsula renal y sin envolver a los vasos del seno renal. *Estadio II* Tumor extenso más allá del riñón pero que es completamente resecable (con márgenes y ganglios linfáticos negativos), o unos de los siguientes haya ocurrido: penetración a la capsula renal, invasión a los vasos del seno renal, o toma de biopsia con derrame local del tumor. *Estadio III* Tumor residual macro o microscópico postoperatorio incluyendo un tumor inoperable, con márgenes positivos, derrame del tumor pre o postoperatorio, metástasis a ganglios linfáticos regionales, trombo tumoral transeccionado. *Estadio IV* metástasis hematógenas o a ganglios linfáticos fuera del abdomen (pulmón, hígado, hueso y SNC). *Estadio V*: tumor renal bilateral (5).

Como antecedente en el Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, en 1996 el Dr. López Aguilar y colaboradores analizaron una serie de 39 pacientes con TW en los cuales se encontró que la sobrevida global a 5 años para los estadios I y II fue del 100%, para el estadio II fue del 86% y para el IV 72%. Encontrando que aquellos con histología favorable tuvieron una sobrevida del 89%, mientras que aquellos con histología desfavorable fue del 100%. (6) Como se observa los factores pronósticos para este tipo de tumor actualmente siguen siendo la histología y el estadio al momento del diagnóstico (7).

También se ha reportado que el estadio de la enfermedad influye en el riesgo de recurrencia, ya que los niños en estadios III, IV y V esta es de 16.2%, 15%, y 37.9% respectivamente, encontrando que los niños en estadio II tienen un riesgo de

recurrencia local 4 veces mayor si existe derramamiento del tumor durante el transoperatorio (7).

Con los avances en la microscopía electrónica y la inmunohistoquímica se han realizado estudios donde se han demostrado nuevas vías involucradas en el pronóstico del tumor de WILMS, como son el P53, alteración de la vía de la telomerasa, Ki 67, y la  $\beta$ -catenina, esta última implicada en la Vía de señalización del Wnt que son un grupo de vías de transducción que transfieren las señales del exterior de una célula a través de la superficie receptora de dicha célula hasta su interior. (8)

El riñón en desarrollo requiere el gen Wnt para la transición del blastema metanéfrico a las células epiteliales renales, y la señalización es probable que se produzca a través de  $\beta$ -catenina. Los factores Wnt constituyen una amplia familia de glicoproteínas secretadas (19 miembros en humanos) que tienen un papel decisivo en los procesos de regulación, diferenciación, proliferación y muerte celular que contribuyen al mantenimiento de la homeostasis del tejido adulto (8 y 9). Estos factores pueden activar diferentes vías de señalización que tradicionalmente se clasifican en canónica o Wnt/ $\beta$ -catenina y no canónicas, independientes de  $\beta$ -catenina. La primera vía actúa regulando la proteólisis de la  $\beta$ -catenina, para evitar su paso al núcleo celular y por ende su acumulación. La actividad de la vía de señalización Wnt/  $\beta$ -catenina depende de la concentración citoplasmática de  $\beta$ -catenina lo normal es que esta proteína se mantenga en bajas concentraciones citoplasmáticas, gracias a un proceso de degradación dependiente de ubiquitina-proteosoma. La llegada del ligando Wnt activa la vía e inhibe la fosforilación de  $\beta$ -catenina y, por ende, su degradación por ubiquitina-proteosoma. El incremento de  $\beta$ -catenina citoplasmática permite su entrada al núcleo en donde activa la transcripción de un grupo de genes cuyos productos proteicos participan en procesos de división celular, desarrollo embrionario y morfogénesis. (10)

La activación aberrante de la vía canónica, puede deberse a diversas causas, por ejemplo, en el caso de los tumores de colon, el 7.5% presenta mutaciones en el gen APC (abreviatura con la que se conoce al gen Adenomatous polyposis coli y el cual es un gen supresor tumoral) que da lugar a una proteína truncada con capacidad reducida de unión a  $\beta$ -catenina, lo que impide la formación adecuada del complejo de destrucción de  $\beta$ -catenina. Menos frecuentemente, y sólo en los tumores que no presentan APC mutado, se observan mutaciones en el gen CTNNB1/ $\beta$ -catenina (gen que codifica la  $\beta$ -catenina) en aproximadamente 7,5% o, en escasa proporción, en el gen AXINA2 (gen cuya expresión inhibe a la propia vía Wnt mediante el aumento del complejo de degradación de la  $\beta$ -catenina). Por lo que podemos observar que la regulación anormal de la vía Wnt da lugar a proliferación neoplásica en estos mismos tejidos. (11).

En esta tesis nos enfocaremos en la  $\beta$ -catenina, la cual es una proteína de 92kd cuya estructura primaria consta de un extremo amino terminal de 149 aminoácidos, cuerpo central de 525 aminoácidos que contiene 12 repeticiones de 42 aminoácidos, conocidas como repeticiones armadillo y una zona carboxilo terminal formada por 108 aminoácidos. Cada una de las repeticiones armadillo forma 3 hélices alfa que a su vez constituyen una gran superhélice cilíndrica confiriendo al conjunto una estructura de gran rigidez. Las cargas están distribuidas dejando un surco de potencial positivo por donde la  $\beta$ -catenina se une a otras proteínas como e-cadherina o APC (12 y 13).

En células normales la  $\beta$ -catenina se expresa en la membrana y citoplasma celular, mientras que en células tumorales es predominante la expresión de  $\beta$ -catenina en núcleo. Esta capacidad de traslocar depende de los niveles en los que se encuentre libre en el citoplasma, no asociados a E-cadherina, encontrando que esta localización nuclear juega un papel importante tanto en el desarrollo como en la progresión del tumor, incrementando la capacidad invasiva y la habilidad metastásica de las células tumorales (14 y 15). Por lo anterior, la  $\beta$ -catenina se

considera un protooncogen en la génesis del tumor de WILMS, evento común en el desarrollo de este tipo de tumor (15%) y parecen ocurrir con más frecuencia que las mutaciones del Wt1 (10%) o p53 (5%) (16 y 17). La participación de las cateninas es imprescindible para la formación de uniones entre las células y son un punto de regulación de los complejos de adhesión. Defectos en la expresión o función de cateninas se asocian con pérdida de adhesión y metástasis (18,19 y 20).

En estudios en carcinoma de colon se han observado mutaciones en la proteína acopladora APC, en 85% de las muestras, asociando esto a la imposibilidad de que la  $\beta$ -catenina sea fosforilada y degradada. Al aumentar la concentración citosólica de  $\beta$ -catenina libre se induce su translocación al núcleo donde interacciona con factores de transcripción de la familia LEF/TCF (factor de células T ligado a DNA/ factor potencializador linfoide) que envía señales para aumentar la eliminación de  $\beta$ -catenina previniendo su entrada al núcleo (19,20 y 21).

Por lo anterior, conforme los avances científicos han aumentado en las últimas décadas, también se ha incrementado el interés en investigar nuevos genes que sirvan como marcadores tumorales, siendo las primeras investigaciones en este rubro las realizadas en 1995 por el Dr. Piercell y colaboradores. Estos autores realizaron estudios en 18 líneas celulares de muestras de cáncer de mama, encontrando que las alteraciones en la expresión de E-cadherina,  $\alpha$ - y  $\beta$ -catenina son frecuentes en líneas celulares de cáncer de mama humano (22). Sin embargo esto no es consistente con las investigaciones realizadas en pacientes con cáncer de vejiga en el 2000 a cargo del Dr. García del Muro y colaboradores, quienes observaron pérdida de expresión de E-cadherina y  $\beta$ -catenina en 35% y 43%, respectivamente, lo cual se asocia con invasividad, alto grado y sobreexpresión de p53. La evaluación simultánea de la expresión de E-cadherina y  $\beta$ -catenina en este estudio, mostró que la pérdida de expresión de ambas moléculas era un potente predictor de pobre sobre vivencia (23).

En 2006 por el Dr. Moyano y colaboradores, realizaron una revisión de 88 tumores de vejiga estadio T1, encontrando que únicamente los tumores que expresan  $\beta$ -catenina son los que se benefician de tratamiento profiláctico y son los que tienen mayor valor pronóstico para recidiva tumoral (13).

En 2013 el Dr. Rosenbluth y colaboradores estudiaron 85 líneas celulares cancerígenas encontrando que YAP1 (oncogén asociado con proliferación celular causante de crecimiento tumoral) y el factor de transcripción TBX5 forma un complejo con  $\beta$  - catenina. La fosforilación de YAP1 por la quinasa tirosina del YES1 (gen que codifica la proteína YES o Yamaguchi Sarcoma Viral oncogene homolog 1) conduce a la localización de este complejo a los promotores de los genes antiapoptóticos, incluyendo BCL2L1 y BIRC5. Así mismo observaron que inhibidor de YES1 impide la proliferación de los cánceres  $\beta$ -catenina - dependientes en modelos animales. Estas observaciones definen un complejo de  $\beta$ -catenina - YAP1 - TBX5 esencial para la transformación y la supervivencia de los cánceres de impulsados por la  $\beta$  – catenina lo cual abre un nuevo panorama a la investigación del cáncer. (23-24)

Con relación al uso de inmunohistoquímica en la investigación de  $\beta$ - catenina y su correlación en pacientes con cáncer tenemos la realizada por el Dr. Pablo Guzmán y colaboradores quienes en 2005, estudiaron 65 pacientes con cáncer gástrico, de los cuales se obtuvieron las muestras de piezas de gastrectomía, siendo 21 casos incipientes y 44 avanzados. En este estudio se utilizaron como controles 10 piezas de gastrectomía obtenidas por patología no tumoral utilizando la técnica de avidina-biotina-peroxidasa para tejidos, y los anticuerpos primarios policlonales para E-Cadherina,  $\alpha$ -catenina y  $\beta$ -catenina, con el anticuerpo secundario anti-cabra biotinilado. Como control negativo se omitió el anticuerpo primario y como control positivo se utilizó epitelio escamoso proveniente de mucosa faríngea. Para las tres moléculas de adhesión estudiadas, se observó una expresión anormal en más de 70% de los casos, la cual fue más frecuentemente observada en los tumores

avanzados, siendo del 82%, 85% y 88% de expresión anormal para E-cadherina,  $\alpha$ -catenina y  $\beta$ -catenina, respectivamente, sin llegar a ser significativa la diferencia. Concluyendo que los pacientes con tumores con expresión anormal tenían, en general, una supervivencia levemente menor, pero no se encontró evidencia significativa para esta asociación (19)

En el 2010, el Dr. Ehrlich y colaboradores, indujeron la formación de nefroblastoma en ratas con metoximetil, causando tumores histológicamente similares al tumor de WILMS, con el patrón trifásico clásico, por lo que sirvieron de modelo para estudiar la implicación de la vía Wnt, examinando 25 nefroblastomas de los cuales 16 muestras contaban con acumulación nuclear de  $\beta$ -catenina (26).

La inmunoreactividad nuclear encontrada con mayor frecuencia fue, sin embargo, en las células con diferenciación mesenquimal, tales como rhabdomioblastos. Esto es similar a lo encontrado por el Dr. Jesús Pérez García y colaboradores en 2011, quienes realizaron estudios de inmunohistoquímica en tumores extraídos en 3 niños con tumor de WILMS, encontrando que en todos los casos que la  $\beta$ -catenina expresó coloración citoplasmática positiva entre moderada a difusa en todos los componentes observando franco predominio estromal con expresión variable del componente blastemal y de rhabdioniogénesis lo cual como vimos es esperado (26), sin embargo estos tumores también mostraban una mutación de la vía Wnt que causaba una acumulación nuclear de la  $\beta$ -catenina que se asocia a mayor invasibilidad y tendencia a presentar metástasis, esto debido a que cuando la  $\beta$ -catenina se acumula en el citoplasma bien por señalización del Wnt, inactivación de APC o por mutación de la propia  $\beta$ -catenina, forma un complejo con el factor de transcripción LEF-1 (Tcf-4), penetra en el núcleo y activa la transcripción de oncogenes diana como en el C-myc y la ciclina D1 (27-28)

En el 2013, el Dr. Juan Daniel Prieto realizó una investigación semicuantitativa, en base a dos parámetros: la intensidad y la distribución. Contabilizando 100



células/campo de gran número (40X) interpretando y categorizando las muestras como sigue:

- Negativo : tinción débil y discontinua (intensidad igual o menor que el epitelio normal) o nula
- Leve: tinción de membrana o citoplasma aumentada
- Moderado: tinción nuclear débil o focal
- Severa: tinción nuclear intensa o difusa

Encontramos que la positividad para la presencia de  $\beta$ -catenina en membrana, citoplasmática y núcleo fue de 85 casos de un total de 98 casos. Lo cual muestra la alta frecuencia con la que se presenta la expresión nuclear de la  $\beta$ -catenina y su posible asociación con la génesis tumoral.

## JUSTIFICACION

Uno de los tumores donde mayormente ha tenido éxito la introducción de la quimioterapia y radioterapia es el Tumor de WILMS, aun cuando en los últimos años el ajuste en el tratamiento de quimioterapia y sobretodo en la dosis de radioterapia han permitido mejorar la sobrevida de los pacientes hasta en el 89%, el 20% de estos tienen una sobrevida muy pobre, por lo que considerando los avances científicos en el campo de la inmunohistoquímica en las ultimas décadas ha permitido detectar diversas secuencias genéticas que se pueden asociar con la quimioresistencia y por ende en el pronóstico de los pacientes, siendo uno de los más provisorios la vía de la  $\beta$ -catenina.

A pesar que se ha estudiado ampliamente la correlación de la  $\beta$ -catenina con diversos tumores malignos, aun no se cuenta con un estudio establecido en pacientes con tumor de WILMS en edad pediátrica donde se busque establecer su repercusión en la sobrevida de estos pacientes, así como su correlación con la estirpe histológica, por lo que nuestra meta es realizar una detección de pacientes que expresen la proteína para poder valorar posible quimioresistencia o una vigilancia más estrecha ante riesgo elevado de recidiva de acuerdo a lo encontrado en otros tumores como cáncer de páncreas, colon o mama.

$$\frac{!}{!} \quad \text{---} \quad \mathbf{10!} \quad \frac{!}{!} \quad \text{---}$$

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas, los avances en quimioterapia y radioterapia han mejorado considerablemente las posibilidades de supervivencia de los niños afectados de patología oncológica. Sin embargo, el riesgo de recurrencia en los niños con tumor de WILMS continúa siendo el obstáculo principal para su curación, y por otro lado los efectos colaterales que conllevan el uso de quimioterapéuticos a corto y largo plazo, sobre todo en pacientes con buena respuesta que pudieran estar sobreatados limita el uso de esquemas quimioterapéuticos agresivos. Considerando que hasta el día de hoy los factores pronósticos para los pacientes con tumor de WILMS se limitan únicamente a la extensión de la enfermedad y variante histológica, consideramos se deberán tomar en cuenta los avances en biología molecular lo cual nos permitiría encontrar marcadores tumorales que pudieran estar involucrados en la recurrencia y sobrevida de esta enfermedad como son el P53, la telomerasa, la  $\beta$ -catenina. Si bien ya se ha estudiado la presencia de B-catenina en pacientes en tumor de WILMS solo se trató de una serie de 3 casos, lo cual no permite considerarla una muestra válida por lo que nuestra finalidad es contar con una muestra significativa que permita responder la siguiente pregunta

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿La detección de  $\beta$ -catenina es un factor relacionado con mal pronóstico para recaída en los pacientes con tumor de **WILMS**?

# OBJETIVOS

## Objetivo general

- Determinar si la correlación de  $\beta$ -catenina en el núcleo se relaciona con la recaída en pacientes con tumor de WILMS

## Objetivo específico

- Determinar la frecuencia de detección de  $\beta$ -catenina en pacientes con tumor de **WILMS**
- Correlacionar el tipo histológico y la expresión de  $\beta$ -catenina en pacientes con tumor de **WILMS**

# HIPÓTESIS

- Los pacientes con tumor de **WILMS** que expresan  $\beta$ -catenina nuclear recaen un 30% más en comparación con quienes no la expresan



## MATERIAL Y MÉTODO

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO: El presente es un estudio de cohorte histórica, retrospectivo y longitudinal.

2.- POBLACION EN ESTUDIO: Todos los pacientes con diagnóstico de certeza con tumor de **WILMS** atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI, del 1er de enero del 2009 al 1er de enero del 2015

### 3.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN, NO INCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

#### *Criterios de inclusión*

- Pacientes de cualquier sexo, entre 1 y 16 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de certeza (por patología) de tumor de **WILMS**, realizado durante el periodo comprendido entre el uno de enero del 2009 y el uno de enero del 2015.
- Pacientes de primera vez sin tratamiento al momento del diagnóstico.
- Expediente completo para establecer curso clínico de la enfermedad.

#### *Criterios de exclusión*

- Pacientes en los que en la muestra de parafina no sean suficientes para realizar la inmunohistoquímica.
- Casos en los que los tejidos estén mal conservados





## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Unidades de medición
Detección de $\beta$ -catenina	De interés	Cuantitativa	Tinción de $\beta$ -catenina en el núcleo de células de muestras de tumor de <b>WILMS</b> por técnica de inmunohistoquímica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negativo : tinción débil y discontinua (intensidad igual o menor que el epitelio normal) o nula</li> <li>- Leve : tinción de membrana o citoplasma aumentada</li> <li>- Moderado : tinción nuclear débil o foca</li> <li>- Severo: tinción nuclear intensa o difusa</li> </ul>
Variable histológica	Independiente	Cualitativa ordinaria	Características de malignidad con la clasificación histopatológica predominante en la muestra	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastemal</li> <li>- Epitelial</li> <li>- Mesenquimal</li> <li>- Rabdioblástico</li> <li>- Anaplasia</li> </ul>
Estadificación	Confusión	Cualitativa ordinaria	EI: Tumor confinado al riñón EII: Tumor extenso más allá del riñón pero resecable EIII: Tumor residual micro o macroscópico, tumor inoperable o con márgenes positivos EIV: Metastasis hematógenas o ganglios positivos fuera del abdomen V: Tumor bilateral	EI EII EIII EIV EV
Recaída	Dependiente	Cualitativa	Situación en la que un paciente que se encontraba libre de TW durante el periodo de convalecencia, nuevamente presenta un tumor ya sea en el sitio original o en otra nueva localización	Si No
Defunción	Dependiente	Cualitativa	Fallecimiento de un paciente con TW ya sea durante el tratamiento o vigilancia	Si No

## A) DESCRIPCION DEL ESTUDIO.

### PASOS:

1. Se identificarán los casos con tumor de **WILMS** atendidos en el servicio de Oncología pediátrica del Hospital de Pediatría CMN SXXI a quienes se les hizo el diagnóstico en el periodo comprendido del enero del 2009 a enero del 2015.
2. Se revisaran las muestras por un médico patólogo experto para valorar la estirpe histológica predominante en las muestras, en caso de ser un tumor trifásico consideraremos el porcentaje de cada extirpe, para obtener la predominante, en caso de haber una discordancia de  $\pm 10\%$  se solicitara una nueva valoración por un tercer patólogo.
3. Una vez seleccionados los casos de acuerdo a los criterios de inclusión se realizará el estudio de inmunohistoquímica con sistema peroxidasa-antiperoxidasa por un biólogo capacitado en la técnica de acuerdo a las recomendaciones de los proveedores.

Se realizarán cortes de 3 a 4  $\mu\text{m}$  de tejido incluido en parafina, previamente fijado en formol amortiguado al 10%, utilizando porta objetos con poly-Lysina. (0.1% en agua destilada). El tejido será desparafinado en la estufa a 56° C durante 30 minutos y rehidratado con xilol y agua destilada pasando por alcoholes a concentraciones menores (5 minutos en cada uno de las soluciones). Posteriormente se efectuará la recuperación antigénica con recuperador marca DAKO en solución al 10% durante 10 minutos en olla exprés. Una vez que se enfríe (temperatura ambiente) se retirará del recuperador y se enjuaga con agua destilada. La peroxidasa se bloquea por 10 minutos con antiperoxidasa marca DAKO al 3% (se debe mantener cubierto para evitar el contacto con la luz) y se lava con agua destilada.

Los cortes serán incubados en cámara húmeda durante 20 minutos con los anticuerpos primarios:  $\beta$ -catenina (anticuerpo monoclonal concentrado y prediluido 1:200-1:4000 BIOCARE MEDICAL. Anticuerpo monoclonal de ratón anti- $\beta$  catenina humano Clona 14/  $\beta$  -catenina Isotipo IgG). El anticuerpo primario será detectado con un anticuerpo secundario biotinilado. Una vez aplicado, se incubará durante 30 minutos en streptavidina conjugada (peroxidasa de rábano). Posteriormente se revelará con el cromógeno diamino-bencidina (DAB) por 5 minutos y finalmente será contrastado con hematoxilina.

El tejido será deshidratado con alcoholes de menor a mayor concentración (70%, 90% y 100%) y xilol. Las preparaciones se montaran con resinas. En cada caso se incluirá un control positivo conocido, para  $\beta$ -catenina, se utilizará carcinoma de mama o colon. Cabe señalar que la calidad del tejido será evaluado con la expresión del Ki-67, marcador que debe ser positivo en todos los nefroblastomas (tumor de WILMS) en menor o mayor grado, sin excepción. Por lo cual el hecho de que un espécimen no salga positivo nos indicará la mala preservación del tejido, evitando de esta manera falsos negativos.

4. La evaluación será realizada cuantitativamente por un patólogo experto refiriéndose como negativo, leve, moderado o severo.
5. Se registrarán los datos de interés de cada expediente clínico, a la hoja de recolección de datos, por la tesista.

## **B) CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA:**

Por conveniencia. Se incluirán a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión diagnosticados en el período de estudio.

**c) PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO. -**

-Se realizará estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión en el caso de variables cuantitativas, para las variables nominales y ordinales se calcularán las frecuencias y en caso necesario los intervalos de confianza.

-Serán consideradas significante con un alfa de 0.05 y poder del 80%. Los análisis estadísticos se realizarán mediante el programa SPSS versión 15.

## **FACTIBILIDAD**

**Recursos humanos:** Tesista médico residente de pediatría médica, tutor médico adscrito, asesor metodológico, asesor anatomopatólogo. Química y técnica en inmunohistoquímica

**Recursos materiales** Hojas blancas, lápices, computadora, impresora, reactivo para la elaboración del estudio de inmunohistoquímica, paquete estadístico SPSS, equipo para realizar la técnica de inmunohistoquímica.

**Recursos financieros**

Se realizara el estudio con apoyo del laboratorio de oncología del Hospital de Pediatría CMN SXXI



# ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

!

Este estudio de acuerdo a la Ley General de Salud, en Titulo segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo I. Artículo 17. Investigación sin riesgo: Que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes y otros, en los que no se les identifiquen ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Es un estudio de investigación sin riesgo, por lo que no requiere de hoja de consentimiento informado.

!  
!

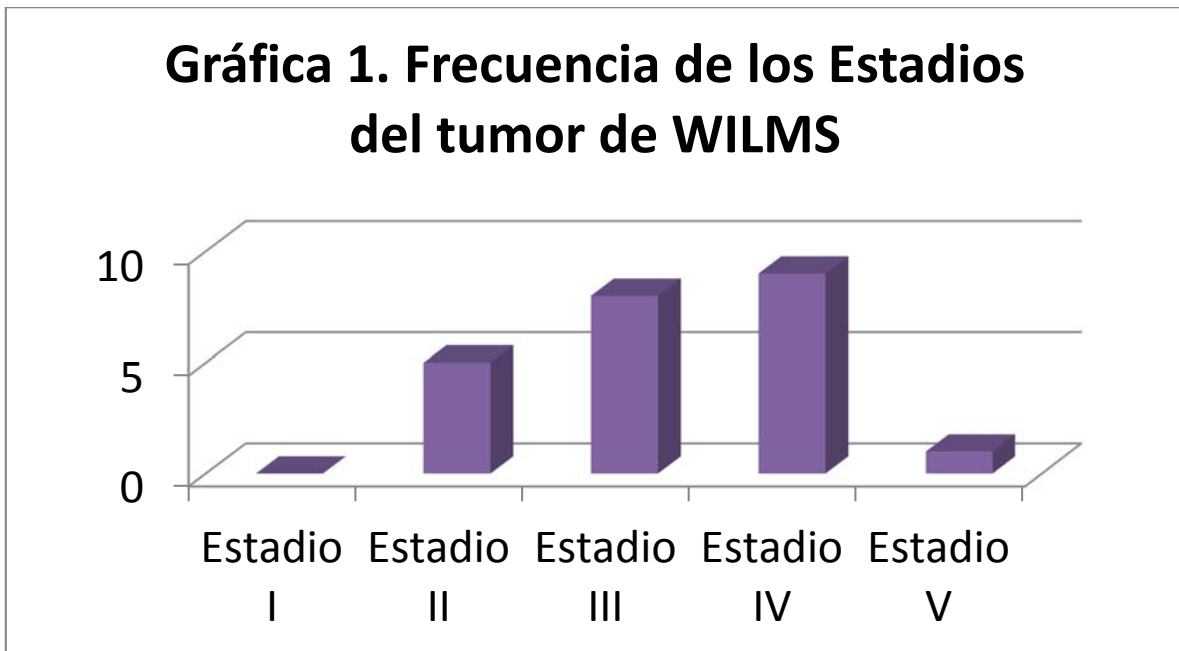
!  
!



## RESULTADOS

La población inicial de pacientes con tumor de WILMS atendidos en el Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS durante el periodo comprendido entre enero del 2009 a enero del 2015 fue de 68 pacientes, de los cuales únicamente 23 cumplieron con todos los criterios de inclusión, siendo del sexo masculino 11 (47.8%) y femenino 12 (52.2%). Con una mediana para la edad de 2 años 9 meses (mínima 6 meses - máxima 6 años 9 meses).

Del total de la muestra encontramos la siguiente distribución de acuerdo a los diversos estadios del tumor de WILMS: estadio I con 0 casos, estadio II con 5 (21.7%), estadio III con 8 (34.7%), estadio IV con 9 (39.1%) y por último estadio V con 1 (4.34%). Gráfica 1.



De acuerdo con su histología y la presencia o ausencia de anaplasia la clasificamos en favorable o desfavorable, encontrando la primera en 21 (91.3%) casos y la segunda en 2 (8.7%). El tipo histológico más frecuente fue el blastemal (n=13, un

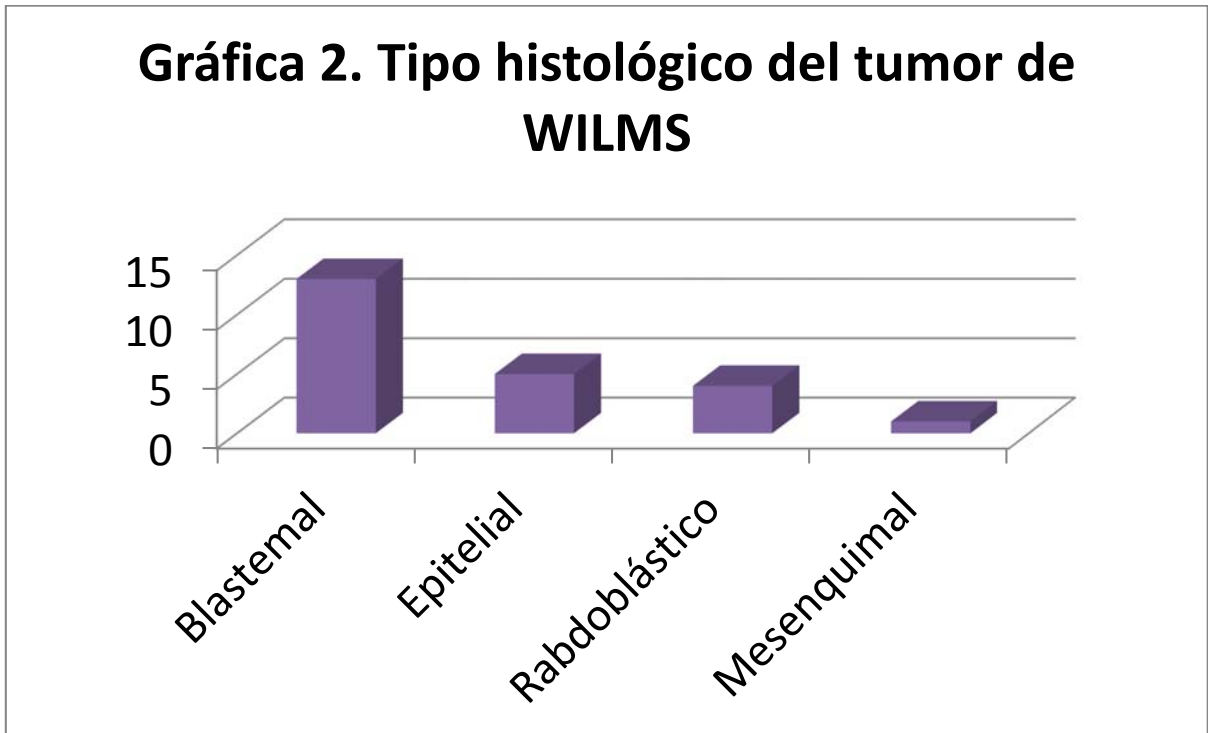
!

23!

!



56.5%), seguido por el epitelial con 5 casos (21.7%), rabdioblástico con 4 casos (17.4%) y en cuarto por el mesenquimal con un solo caso (4.4%). Grafica 2.



En relación con la fase de tratamiento en el momento del corte contamos con 14 (60.8%) pacientes en vigilancia, 6 (26%) recibían quimioterapia y/o radioterapia y 3 (13%) habían fallecido. Entre las características de estos 3 pacientes tenemos que en el primer caso se trató de una paciente femenina de 4 años de edad, la cual en el 2008 fue diagnosticada con tumor de WILMS estadio II, con tipo histológico blastemal con histología favorable, realizando nefrectomía derecha y completó quimioterapia y radioterapia en 2009, sin embargo en septiembre del 2012 se determina recaída con presencia de metástasis pulmonares, reiniciando manejo con quimioterapia, sin embargo posterior a recibir el 6to ciclo presenta evento de fiebre y neutropenia, la cual es la causa de la defunción. El segundo caso se trató de un paciente masculino de 2 años 6 meses de edad, el cual contaba con los antecedentes de tumor de WILMS estadio II con tipo histológico blastemal e histología favorable en riñón derecho, quien completo tratamiento a base de

quimioterapia, presentando en 2014 recaída ameritando reinicio de quimioterapia, y quien durante el 6to ciclo de quimioterapia presenta sepsis grave falleciendo en 2014. Por ultimo contamos con el caso de femenina de 5 años, la cual en febrero del 2014 es diagnosticada con TW estadio III, tipo rabdioblástico e histología favorable, recibiendo quimioterapia y radioterapia, falleciendo al presentar cuadro de choque séptico posterior al 4to ciclo de quimioterapia. Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas de los 23 niños con Tumor de WILMS

	N	%
<b>Sexo</b>		
• Masculino	11	47.8
• Femenino	12	52.17
<b>Edad al diagnóstico</b>		
• Lactantes	1	4.34
• Preescolares	19	82.6
• Escolares	3	13
<b>Estadio</b>		
• I	0	0
• II	5	21.7
• III	8	34.8
• IV	9	39.1
• V	1	4.34
<b>Tipo histológico predominante</b>		
• Blastemal	13	56.5
• Epitelial	5	21.7
• Rabdomioblastico	4	17.4
• Mesenquimal	1	4.4
<b>Condición actual</b>		
• Vivo	20	87
• Defunción	3	13
<b>Fase actual del tratamiento</b>		
• En QT y/o radioterapia	6	30
• En vigilancia	14	70

Al realizar la tinción por inmunohistoquímica encontramos la expresión de la  $\beta$  - catenina en 19 pacientes (82.6%), y 4 (17.3%) pacientes sin expresión. Con 8 (34.8%) casos con expresión leve, moderada en 6 (26%) y severa 5 (21.7%) casos.

Al correlacionar la frecuencia de expresión con el tipo histológico encontramos que 5 casos de tumor de WILMS de predominio epitelial mostraron expresión de la  $\beta$ -catenina lo que equivale al 100% de los casos de esta extirpe, en los tumores blastemales 11 (84.6%) casos de un total de 13 mostraron expresión de  $\beta$ -catenina, en la extirpe rabiomioblástico se encontró expresión en 2 casos (50%) de un total de 4 pacientes y en relación con el tipo mesenquimal, el único caso que se documentó mostró expresión.

Con relación a la presencia de progresión tumoral esta se presentó en 2 pacientes (8.6%) asociándose en un caso con expresión moderada de  $\beta$ -catenina y una extensión de la tinción que abarca el 90% de la muestra histológica. Esto difiere a lo documentado en relación con los casos de recaídas, la cual considerando los 17 pacientes que completaron tratamiento, se presentó en 4 (23.5%) pacientes, los cuales mostraron expresión de  $\beta$ -catenina. De estos pacientes el 100% de las recaídas presentaron expresión de  $\beta$ -catenina. Considerando el estado de salud actual de estos pacientes tenemos que 2 se lograron remisión y se mantienen en vigilancia actualmente mientras que 2 fallecieron. Cabe señalar de las defunciones 2 (89.5%) se presentaron en pacientes con  $\beta$ -catenina positiva y 1 (10.5%) en pacientes con  $\beta$ -catenina negativa.

Llama la atención en nuestro estudio que la intensidad en la tinción de  $\beta$ -catenina de acuerdo a extirpe histológica muestra un predominio en intensidad moderada-severa que en el tipo blastemal es de 7 casos (63.6%), en el epitelial 2 (40%), rabiomioblástico 1 (50%) y mesenquimal en el único caso documentado (100%).

Al relacionar el estadio de la enfermedad y la intensidad de la tinción en las muestras de tejido, en estadio I no encontramos casos, en estadio II observamos 1 caso con tinción leve(4.34%), uno moderado (4.34%) y dos severos (8.68%). En el estadio III tenemos 3 casos con tinción leve (13%), 2 casos con tinción moderada (8.7%) y 1 caso con tinción severa (4.34%). En el estadio IV obtuvimos 3 pacientes con

tinción leve (13%), moderada con 3 (13%) y en 2 tinción severa (8.69%) y por último en un caso con estadio 5 se encontró únicamente tinción leve (4.34%). Tabla 2.

Tabla 2. Relación de diversas variables de acuerdo a la expresión o no expresión de la  $\beta$ -catenina

Variable	Positiva N = 19	Negativa N = 4	P
<b>Estadio</b>			
-I	0	0	0.80
-II	4 (21%)	1 (25%)	
-III	6 (31.5%)	2 (50%)	
-IV	8 (42.1%)	1 (25%)	
-V	1 (5.2%)	0	
<b>Histología</b>			
- Favorable	17 (89.4%)	4 (100%)	0.49
- Desfavorable	2 (10.5%)	0	
<b>Relación de la estirpe histológica y la expresión de <math>\beta</math>-catenina</b>			
- Blastemal	11 (57.9%)	2 (50%)	0.23
- Epitelial	5 (26.3%)	0	
- Rabdomioblastico	2 (10.5%)	2 (50%)	
- Mesenquimal	1 (5.26%)	0	
<b>Condición actual</b>			
- Vivo	17 (89.5%)	3 (75%)	0.29
- Defunción	2 (10.5%)	1 (25%)	
<b>Correlación de la expresión de <math>\beta</math>-catenina en pacientes con progresión tumoral</b>			
- Si	1 (5.2%)	1 (25%)	0.32
- No	18 (94.7%)	3 (75%)	
<b>Correlación de la expresión de <math>\beta</math>-catenina con la presencia de recaídas N= 14 / N= 3</b>			
- Si	4 (28.5%)	0	0.29
- No	10 (71.4%)	3 (100%)	

Considerando los grados de expresión de la  $\beta$ -catenina de acuerdo a la estirpe histológica encontramos que el tipo blastemal 2 (8.7%) casos no mostraron expresión, 4 (17.4%) presentaron expresión leve, 5 (21.7%) fue moderada y en 2(8.7%) casos severa. En la estirpe epitelial todos los pacientes mostraron expresión, siendo leve en 3(13%), moderada 1(4.3%) y severa en 1 (4.3%) casos. El tipo rabdomioblástico mostro 2(8.7%) casos sin expresión, 1 (4.3%) expresión

leve y severa en 1(4.3) pacientes. Por último el tipo mesenquimal solo conto con un caso (4.3%) con tinción severa. Tabla 3.

Tabla 3. Grados de expresión de  $\beta$ -catenina de acuerdo a la estirpe histológica

	Negativa	Leve	Moderada	Severa	P
Blastemal	2(8.7%)	4(17.4%)	5(21.7%)	2(8.7%)	0.52
Epitelial	0	3(13%)	1(4.3%)	1(4.3%)	
Rabdomioblastico	2(8.7%)	1(4.3%)	0	1(4.3%)	
Mesenquimal	0	0	0	1(4.3%)	



## DISCUSIÓN

La población inicial de nuestra estudio fueron en total 68 pacientes diagnosticados en el periodo comprendido entre enero del 2010 a enero del 2015, en el Hospital de Pediatría Silvestre Frank Freund, de los cuales se descartaron aquellos que no contaban con expediente completo ni muestras de tejido, cumpliendo únicamente 23 pacientes los requisitos de inclusión. La edad de presentación oscilo entre los 6 meses a 83 meses, con una media para la edad de 33 meses, lo cual varia con lo publicado en 1993 por el Dr. Breslow en la revista de oncología pediátrica, quien documento una media de edad de 44 meses, lo cual equivale a una diferencia de aproximadamente 11 meses en relación con la edad del presentación.

En relación al género predominó en el estudio el femenino con 12 pacientes (52.2%) y proporción hombre- mujer de 0.9/1, lo cual no dista mucho de lo reportado en otros estudios donde se reportan una mayor incidencia en varones con una proporción de 0.8/1 y en algunas ocasiones mostrando una sin mostrar diferencias en el género.

A diferencia de otros estudios, intentamos clasificar el tipo histológico predominante, lo cual difiere con publicaciones internacionales donde la mayoría de los casos se engloban como trifásico o mixto, como la publicada por el Dr. Kinoshita, en el 2012, quien considero como el tipo más frecuente al mixto, sin realizar distinción del tipo histológico predominante con una frecuencia de 65%, seguido por el tipo blastemal 15.3%, epitelial 10% y mesenquimal con 8.8%, datos que difieren ampliamente con los nuestros quienes realizamos distinción del tipo histológico predominante siendo el tipo blastemal con 56.5%, epitelial 21.7%, rabdioblástico 17.4% y mesenquimal con 4.4%, si bien el orden de presentación de los tejidos prácticamente es el mismo, los porcentajes distan al comparar las series.

Así mismo encontramos que un 91.3% de los pacientes contaban con histología favorable y un 8.7% desfavorable, coincidiendo con lo reportado en diversos estudios que se encuentra entre el 90-95% y 5-10%, respectivamente de acuerdo a lo publicado por el NWTs. Algo interesante de recalcar es que los únicos dos pacientes que contaban con anaplasia dieron positivos para  $\beta$ -catenina, relación que no hemos encontrado comentada en otros estudios previos.

En cuanto a la localización anatómica del tumor en 11 (47.8%) pacientes fue en riñón derecho y 11 (47.8%) en izquierdo, y un caso bilateral (4.3%), así mismo llamó la atención que la mayoría de los casos se detectaron en estadios avanzados, encontrando 4 (17.4%) casos en estadio II, 8 (34.8%) casos en estadio III, 10 (43.4%) casos en estadio IV y 1 (4.3%) caso en estadio V, lo cual es una diferencia importante a lo citado por los Dres. Kusz y Las Heras, sin embargo considerando que la muestra fue únicamente del 33.8% de la población total, no podemos realizar un análisis completo, para valorar si esto se debió a la tardanza al diagnóstico o se trataban de los pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión.

Del total de la muestra 19 (82%) pacientes mostraron expresión de la  $\beta$ -catenina vs 4 en la cual fue negativa, esta frecuencia es mayor que la encontrada por el Dr. Ehrlich quien en 2010 estudio 25 tumores de WILMS inducidos en ratas, encontrando  $\beta$ -catenina positiva en 16 casos (64%), sin embargo coincide con la realizada en por el Dr. Juan Daniel Prieto quien en el 2003 analizó 98 muestras de tumor de WILMS encontrando positividad para  $\beta$ -catenina en 85 casos (86.7%) por lo que podemos considerar que el rango de positividad para tumor de WILMS se encuentra entre el 64-87%.

En cuanto al tipo histológico encontramos que el más frecuente asociado a positividad de  $\beta$ -catenina de manera proporcional fue el tipo epitelial y mesenquimal ya que el 100% de las muestras dieron positivo, sin embargo debemos señalar que este último solo cuenta con una muestra, seguido por el blastemal con el 84.6% y



el rhabdomioblastoma con el 50% de los casos, la única referencia de una investigación similar es la realizada por el Dr. Jesús García y colaboradores en el 2011, quienes revisaron una serie de 3 casos de muestras de nefrectomía en niños con tumor de WILMS donde se reportaba que las tres muestras eran positivas y en todos los casos eran tipo trifásico con predominio estromal, y el resto de la composición era rhabdomioblastoma y blastemal, sin reporte de tejido epitelial, sin embargo por el escaso número de pacientes esta muestra debe tomarse con reserva y consideramos debe valorarse la incidencia de acuerdo al tipo histológico en estudios mayores. De acuerdo a la intensidad de la tinción encontramos que en 8 casos fue tinción leve, 6 casos moderados y 5 casos severa.

Del total de la muestra seleccionada, 2 pacientes mostraron progresión tumoral, mostraron una expresión de  $\beta$ -catenina, así mismo 4 pacientes presentaron recaída tumoral, de los cuales todos fueron positivos para  $\beta$ -catenina, llamando la atención que los casos negativos el 100% estuvieron libres de recaída, lo cual nos permitiría ver que la ausencia de expresión de  $\beta$ -catenina por lo que es sugestivo de especificidad, sin embargo es poco sensible. Estos casos son significativos ya que al considerar el grado de tinción con el porcentaje de muestra histológica teñida, podemos ver que en el grupo de pacientes con tinción severa el 80% de estos mostraron un porcentaje mayor del 70% de la muestra teñida, lo cual nos puede indicar que al estar presente es un predictor de progresión o recaída, y asociándose en el 66% de los pacientes que presentaron defunción, datos similares se han publicado en pacientes con carcinoma de mama, colon o páncreas, donde la  $\beta$ -catenina se ha asociado a mayor agresividad o metástasis, sin embargo no encontramos artículos donde se relacione la severidad de tinción con el porcentaje de la muestra que la presenta, por lo que será importante confirmar estos datos en futuras investigaciones donde la muestra a estudiar sea mayor.

Otro dato importante es que si bien la  $\beta$ -catenina es una molécula habitual en el cáncer epitelial al ser la encargada junto con la e-cadherina de la adhesión celular,

encontramos un número importante de casos de predominio blastemal donde hasta el 84.6% de las muestras dieron positivo en la inmunohistoquímica, de las cuales el 3 muestras  $\beta$ -catenina positivas mostraron progresión y el 100% de las muestras con recaída, lo cual si no era esperado en este tipo histológico. Así mismo si bien el 100% de los casos epiteliales mostraron expresión de  $\beta$ -catenina, tenemos que el tipo blastemal proporcionalmente ocupó el segundo lugar con un 84.6%, sin embargo la muestra fue 2.6 veces mayor de casos blastemales vs epiteliales, por lo que para considerar la influencia de la expresión de la  $\beta$ -catenina y su relación con el tipo histológico, será importante realizar estudios en el mismo número de pacientes donde todos los participantes muestren expresión de  $\beta$ -catenina vs un grupo control.

Por último señalaremos que hasta el momento del corte se habían presentado 3 defunciones en los pacientes de la muestra, estando presente la positividad de  $\beta$ -catenina en 2 de ellos (66.6%) por lo que debería estudiarse en muestras mayores su asociación como factor de mal pronóstico para defunción al igual que para recaída.

## CONCLUSIONES

- No existe correlación sobre la positividad de la  $\beta$ -catenina y el riesgo de progresión.
- El tipo epitelial se asocia a presencia de expresión de  $\beta$ -catenina, en el 100% de los casos mostraron expresión
- Se necesitan muestras mayores para poder valorar la expresión de  $\beta$ -catenina como predictor de recaída y su relación con los tumores que expresan anaplasia

## BIBLIOGRAFIA

1. Hemant B Tongaonkar, Sajid S. Qureshi, Purna A. Kurkure y colaboradores. **WILMS** ' Tumor: An Update, Indian J Urol. 2007, 23(4): 458–466.
2. E. Carmona Campos, E. Zarate Rodríguez. Tumor De **WILMS** Del Adulto. Aportación De Un Caso. Actas Urol Esp. 2001. 25 (10): 755-758.
3. Fajardo Gutierrez Arturo, Hernández Cruz Santa Leticia, Danglot Banck Cecilia y colaboradores, Aspectos epidemiológicos del Tumor de **WILMS**, en niños atendidos en hospitales de la ciudad de México. Rev Mex Pediatr, 1996; 63 (5): 212-218
4. Smith Ma, Seibel NI, Altekruise Sf, colaboradores. Outcomes For Children and Adolescents With Cancer: Challenges For The Twenty-First Century. J Clin Oncol. 2010. 2625-34.
5. Página Del Instituto Nacional Del Cáncer De Los Estados Unidos de America [Http://Www.Cancer.Gov/Espanol/Pdq/Tratamiento/ \*\*WILMS\*\* /Healthprofessional](http://www.Cancer.Gov/Espanol/Pdq/Tratamiento/WILMS/Healthprofessional)
6. Narod Sa, Hawkins Mm, Robertson Cm y colaboradores. Congenital Anomalies And Childhood Cancer In Great Britain. Am J Hum Genet. 1997. 60 (3): 474-85
7. López Aguilar E, Cerecedo Díaz F. Alonzo Vázquez F y colaboradores, Tumor de **WILMS**: experiencia y sobrevida en el Hospital del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Bol Med Hops Infant Mex, 2014; 71(1): 187-191
8. Guder C, Philipp I, Lengfeld T y colaboradores. TW. The Wnt code: Anidarians signal the way. Oncogene 2006. 25, 7450-7460
9. Logan CY, y Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. Annu Rev Cell Dev Biol. 2004. 20, 781-810

10. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V y colaboradores. Activation of  $\beta$ -catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in  $\beta$ -catenin or APC. *Science*. 1997. 275, 1787-1790.
11. Robert Koesters, Ruediger Ridder y colaboradores. Mutational Activation Of The  $\beta$ -Catenin Protooncogene Is A Common Event In The Development Of **WILMS'** Tumors (1999). *Cancer Res*. Agosto (15). 3380-3382
12. Filippo Spreafico Y Franca Fossati Bellani, **WILMS'** Tumor: Past, Present And (Possibly) Future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006; 6(2) 249-258.
13. Moyano Calvo JI, Blanco Palenciano E. Gutiérrez González M y colaboradores. Cadherina E,  $\beta$ -Catenina, Antígeno Ki-67 Y Proteína P53 En El Pronóstico De La Recidiva Tumoral En Los Tumores Superficiales De Vejiga T1. *Actas Urol Esp* 2006, 30 (9). 632-638
14. Pablo Guzmán G, Juan Araya O, Miguel Villaseca H y colaboradores. Expresión Inmunohistoquímica Del Complejo E-Cadherina/ $\beta$ Catenina En Cáncer Gástrico. Relación Con Variables Clínico-Morfológicas Y Sobrevida De Pacientes *Rev Méd Chile*. 2006; 134: 1002-1009
15. [Yoshida R](#), [Kimura N](#), [Harada Y](#), [Ohuchi N](#). The Loss Of E-Cadherin,  $\alpha$ - And  $\beta$ -Catenin Expression Is Associated With Metastasis And Poor Prognosis In Invasive Breast Cancer. [Int J Oncol](#). 2001; 18(3):513-520.
16. Maruyama K. · Ochiai A. · Akimoto S y colaboradores. Cytoplasmic  $\beta$ -Catenin Accumulation As A Predictor Of Hematogenous Metastasis In Human Colorectal Cancer. [Oncology](#). 2008. 59(4):302-9. 200
17. José Piedra Bueno, Frequent Alterations In E-Cadherin And  $\alpha$ - And  $\beta$ -Catenin Expression In Human Breast Cancer Cell Lines. Tesis. Unidad De Biofísica Del Departamento De Bioquímica Y Biología Molecular De La Universidad Autónoma De Barcelona. 2003.
18. Giles RH, van Es JH, y Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta*, Países Bajos. 2003. 1653, 1-24.

19. [Ashida K](#), Terada T, Kitamura Y, Expression Of E-Cadherin,  $\alpha$ -Catenin,  $\beta$ -Catenin, And Cd44 (Standard And Variant Isoforms) In Human Cholangiocarcinoma: An Immunohistochemical Study. [Hepatology](#). [2008](#). 27(4):974-982.
20. Sourindra Maiti, Rita Alam, Vicki Huff, colaboradores. Frequent Association Of  $\beta$ - Catenina And Wt1 Mutations In **WILMS** Tumors. Cancer Res, Estados Unidos. (2000) 60:6288-6292
21. Pierceall WE, Morrow Js, Rimm D y colaboradores. Frequent Alterations In E-Cadherin And  $\alpha$ - And  $\beta$ -Catenin Expression In Human Breast Cancer Cell Lines. Oncogene. (1995). 11 (7):1319-26.
22. García Del Muro Solans, Francisco Javier, Factores Pronósticos Moleculares En Cáncer De Vejiga, Tesis, Universidad De Barcelona, Departamento De Medicina. 2005
23. Guía Clínica De Tumor De **WILMS** Diagnostico Y Tratamiento En Pediatría, Evidencias Y Recomendaciones, Catalogo Maestro De Guías De Práctica Clínica Ssa-304-10. 2010
24. Malcolm A. Smith, Nita L. Seibel, Sean F. Altekruise, colaboradores, Outcomes For Children And Adolescents With Cancer: Challenges For The Twenty-First Century. J Clin Oncol. Estados Unidos. 2010 28(15): 2625–2634.
25. López Almaraz R, Montesdeoca Melian A. Rodríguez Luis J. Papel de la genética molecular en el cáncer infantil. An Pediatr. España, 2003, 59 (04)
26. Jesús Perez-Garcia, Isidro Machado, Silvia Calabuig- Farias, Colaboradores. Tumor de **WILMS** con diferenciación muscular. Histología, Inmunofenotipo y análisis molecular de tres casos. Rev Esp Pat. 2012; 45 (2) 67-75



# ANEXO

## HOJA RECOLECCION DE DATOS

<b>Nombre</b>		
<b>Afiliación</b>		
<b>Edad</b>		
<b>Diagnóstico Histopatológico</b>		
<b>Fecha de Diagnósticos</b>		
<b>Localización de tumor</b>		
<b>Quimioterapia</b>		
<b>Radioterapia</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Fecha de recaída</b>		
<b>Fecha de progresión tumoral</b>		
<b>Fecha de última consulta</b>		



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ITEM	ACTIVIDAD	1				2				3				4				5				6!			
		Agosto 14				septiembre 14				octubre 14				Noviembre 14				Diciembre 14				Enero 14!			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Delimitación del tema. Recolección y selección bibliográfica																								
2	Elaboración del protocolo																								
3	Envió a Comité Local de Investigación																								
4	Recolección de los datos y análisis de las muestras Por inmunohistoquímica.																								
5	Análisis de resultados																								
6	Informe y elaboración de tesis																								
7	Presentación de tesis																								