



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

Tesis para obtener el diploma en la especialidad de Anatomía Patológica
**ASOCIACIÓN DE LA INMUNOEXPRESIÓN DE BETA-CATENINA CON LOS
GRUPOS DE RIESGO PATOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA ACINAR DE
PRÓSTATA.**

Dr. José Daniel Puente Lara

No. de CVU del CONACYT: 972981

Identificador de ORCID: 0000-0002-3266-7593

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Olga Johnson Ponce

Anatomía Patológica Oncológica

No. de CVU del CONACYT: 775804

Identificador de ORCID: 0000-0003-0977-8612

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Héctor Gerardo Hernández Rodríguez

Maestría en Ciencias en Epidemiología

No. de CVU del CONACYT: 775804

Identificador de ORCID: 0000-0001-8285-383X

Domingo 6 de febrero de 2022



ASOCIACIÓN DE LA INMUNOEXPRESIÓN DE BETA-CATENINA CON LOS GRUPOS DE RIESGO PATOLÓGICO DE ADENOCARCINOMA ACINAR DE PRÓSTATA. por JOSÉ DANIEL PUENTE LARA se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



RESUMEN.



Introducción: El adenocarcinoma de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en varones mexicanos mayores de 40 años. Se desarrolla de las células glandulares (adenocarcinomas). Existen estudios que reportan que los pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata que expresan beta-catenina (inmunorreacción nuclear) en >10% de la neoplasia presentan mayor tiempo de recaída bioquímica de la enfermedad, otros estudios concluyen que la positividad nuclear reduce a mayor grado de Gleason, especialmente en puntajes >7.

Objetivo principal: Determinar la asociación entre la inmunoexpresión de beta-catenina y el grupo de riesgo ISUP. **Diseño de estudio:** Transversal, analítico, retrospectivo. **Análisis estadístico:** Se calcularon medidas de tendencia y dispersión para cada una de las variables según escala y dispersión para determinar asociación. **Factibilidad:** El laboratorio de anatomía patológica del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto cuenta con material de biopsias de próstata conservados en parafina, además del anticuerpo necesario para el estudio (Beta-catenina). **Resultados:** Se recabaron 104 casos con reporte de adenocarcinoma acinar de próstata (periodo de 14 años), de los cuáles se eliminaron 19 casos por no cumplir con criterios de inclusión, contando con 85 casos para este estudio. Respecto a la edad, el promedio fue de 71.51 años, con rango entre 46 y 89 años. Según el grado de Gleason, el valor más frecuente fue la suma de 9. Acerca de la expresión de Beta-catenina, 35 casos (41%) expresaron inmunorreacción citoplásmica y membranal simultánea, 50 casos (59%) expresaron inmunorreacción únicamente membranal. **Conclusiones:** La distribución ordenada de los valores mostró que los cinco grupos tienen la misma distribución de valores de expresión de Beta-catenina, por lo que no hay diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.20$) entre la expresión de beta-catenina y el grupo de riesgo patológico ISUP.

Palabras clave: adenocarcinoma acinar de próstata, beta-catenina, grupos de riesgo patológico OMS/ISUP.



INDICE



RESUMEN.....	2
INDICE.....	4
LISTA DE CUADROS	5
LISTA DE GRÁFICAS.....	5
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	7
LISTA DE DEFINICIONES	8
DEDICATORIAS.....	10
AGRADECIMIENTOS.....	10
ANTECEDENTES	11
JUSTIFICACIÓN.....	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	26
HIPÓTESIS	26
OBJETIVOS.....	26
SUJETOS Y METODOS	26
RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES	31
FINANCIAMIENTO.....	31
PLAN DE TRABAJO	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
ÉTICA	32
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN.....	42
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	50
ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.....	50
ANEXO 2. Cronograma de actividades	51
ANEXO 3. ANTICUERPO BETA CATENINA.....	52



LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Resumen de los estudios de inmunohistoquímica sobre la expresión y localización de b-catenina en el carcinoma de próstata	19
Cuadro 2. Definición histológica del nuevo sistema de gradificación	24
Cuadro 3. Variables	28
Cuadro 4. Número de casos por porcentaje de expresión de beta catenina en cada grupo de riesgo	39

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Número de casos por suma de Gleason	34
Gráfica 2. Porcentaje de casos por valor de Gleason	35
Gráfica 3. Número de casos positivos por patrón de inmunorreacción	36
Gráfica 4. Porcentaje de casos según Inmunorreacción a Beta-catenina	36
Gráfica 5. Número de casos por grupo de riesgo	37
Gráfica 6. Porcentaje de casos correspondiente a cada grupo de riesgo	38
Gráfica 7. Porcentaje promedio de expresión de beta-catenina en cada grupo de riesgo	40



LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Adenocarcinoma acinar de próstata Gleason 3+3=6.	12
Figura 2. Adenocarcinoma acinar de próstata Gleason 3+3=6, glándulas pequeñas agrupadas	13
Figura 3. Adenocarcinoma acinar de próstata, Gleason 5+5=10, crecimiento en patrón difuso	13
Figura 4. Adenocarcinoma acinar de próstata con patrón cribiforme	14
Figura 5. Adenocarcinoma acinar de próstata con patrón glomeruloide que corresponde a Gleason 4	14
Figura 6. Adenocarcinoma acinar de próstata con presencia de glándulas espumosas	15
Figura 7. Adenocarcinoma acinar de próstata con patrón atrófico	16
Figura 8. Adenocarcinoma ductal de próstata, patrón papilar	16
Figura 9. Patrones histológicos de adenocarcinoma prostático. Tomado de <i>Modified ISUP Gleason schematic diagrams</i>	23
Figura 10. Inmunohistoquímica de Beta-catenina, patrón de expresión membranal y citoplasmático.	42



LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **GR:** Grupo de riesgo.
- **SG:** suma de Gleason.
- **IHQ:** Inmunohistoquímica.
- **OMS:** Organización mundial de la salud.
- **ISUP:** International Society of Urological Pathology.



LISTA DE DEFINICIONES

- **Grado de Gleason:** Suma de los dos patrones morfológicos predominantes en adenocarcinoma acinar de próstata.
- **Clasificación ISUP 2014:**
 - GRUPO 1: Gleason ≤ 6 : Solamente glándulas individuales bien formadas.
 - GRUPO 2: Gleason $3+4=7$: predominantemente glándulas bien formadas con poco componente de glándulas poco formadas/fusionadas/cribiformes.
 - GRUPO 3: Gleason $4+3=7$: predominantemente glándulas poco formadas/fusionadas/cribiformes con menor componente de glándulas bien formadas.
 - GRUPO 4: Gleason $4+4=8$, $3+5=8$, $5+3=8$: solamente glándulas poco formadas/fusionadas/cribiformes; o predominantemente glándulas bien formadas con menos componente carente de glándulas; o predominantemente carente de glándulas y poco componente de glándulas bien formadas.
 - GRUPO 5: Gleason 9-10. carece de formación de glándulas (o con necrosis) con o sin glándulas poco formadas/fusionadas/cribiformes.
- **Adenocarcinoma acinar de próstata:** crecimiento anormal de las células de la glándula prostática que además tiene la capacidad de invadir otros órganos. Los tipos de carcinomas de próstata se desarrollan principalmente en las células glandulares (adenocarcinomas).
- **Inmunoexpresión de Beta-catenina:** localización a nivel celular (núcleo, citoplasma y/o membrana) de la inmunoreacción del anticuerpo beta-catenina en las células de adenocarcinoma prostático.





DEDICATORIAS



Este trabajo va dedicado a mi madre, quien ha sido desde siempre el mayor ejemplo a seguir en mi vida, mostrándose positiva y valiente ante todos los retos. Gracias, madre, por ser siempre mi apoyo y mi impulso, sin ti no lo hubiera logrado.

AGRADECIMIENTOS

Mi entero y mayor agradecimiento a mis maestros de la especialidad, quienes con toda su experiencia y paciencia supieron transmitirme y contagiarme de su pasión por la patología, mil gracias.

Agradecimiento muy especial para mis asesores de tesis, la Dra. Olga Johnson Ponce y el Dr. Héctor Gerardo Hernández, ha sido un honor trabajar con ustedes en este proyecto tan importante para la conclusión de mi especialidad, gracias por aportar sus conocimientos y experiencia en esta investigación.

Gracias al Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto y a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí por brindarnos las herramientas y espacios que me han permitido desarrollar mi residencia en anatomía patológica.



ANTECEDENTES

CARCINOMA PROSTÁTICO¹

El carcinoma de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en varones mexicanos mayores de 40 años; en los Estados Unidos el carcinoma prostático es el más común en los hombres, después del carcinoma de piel, con alrededor de 174,650 casos nuevos y 31,620 muertes en el año 2019^{2,3}. Las estadísticas de GLOBOCAN reportan que en México hubo 6761 muertes por carcinoma prostático⁴.

El carcinoma de próstata se define como la proliferación anormal de las células de la glándula prostática que además tiene la capacidad de invadir otros órganos². Los tipos de carcinomas de próstata se desarrollan principalmente en las células glandulares (adenocarcinomas); también pueden presentarse carcinomas de células pequeñas, tumores neuroendocrinos, carcinomas de células transicionales y sarcomas³. Hasta ahora el factor de riesgo más importante es el hereditario, siendo que, si un familiar de primer grado presenta la enfermedad, el riesgo se incrementa al doble, si dos o más familiares de primera línea padecen la enfermedad el riesgo aumenta de 5 a 11 veces². Los más propensos a desarrollarlo son los varones de raza negra, 6 de cada 10 casos se diagnostican en hombres de 65 años o más y raramente en hombres menores de 40 años, con una edad media al momento del diagnóstico de 66 años.

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS¹

Los carcinomas prostáticos se dividen en adenocarcinoma acinar y carcinoma ductal, aunque ambos patrones pueden verse juntos en el mismo tumor o bien coexistir en la misma próstata como lesiones anatómicamente separadas, por lo que se cree que más que un sitio de origen es un sitio de crecimiento. La gran mayoría de estos carcinomas son de tipo acinar, por lo que las gradificaciones, estadios, pronósticos y terapias se refieren al adenocarcinoma acinar.

Adenocarcinoma acinar de próstata: la mayoría de los carcinomas prostáticos surgen en la zona periférica, extendiéndose a las regiones anteriores del órgano. Macroscópicamente puede identificarse como áreas firmes, gris-amarillentas y mal delimitadas. Microscópicamente se describen los siguientes patrones citoarquitecturales:

- Glándulas de mediano tamaño: se identifican en examinación a bajo aumento, esto por la disposición espaciada de las glándulas, el citoplasma luminal prominente con orientación del núcleo hacia la membrana basal, superficie luminal interna lisa y el escaso estroma (ver figura 1).

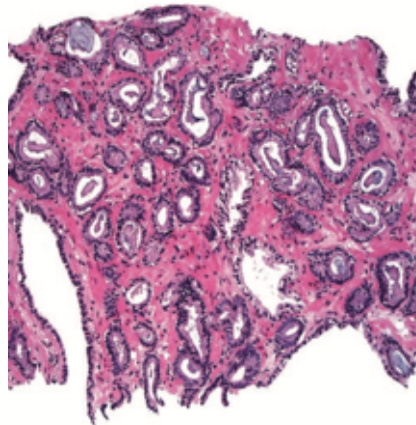


Figura 1. Adenocarcinoma acinar de próstata Gleason 3+3=6. Se observan glándulas de mediano tamaño de aspecto neoplásico.

- Glándulas pequeñas: a bajo aumento se aprecian como nódulos expansivos o como población infiltrativa de glándulas individuales entre las glándulas benignas. Las glándulas individuales son de forma regular, redondeada y pequeño tamaño (Ver figura 2).

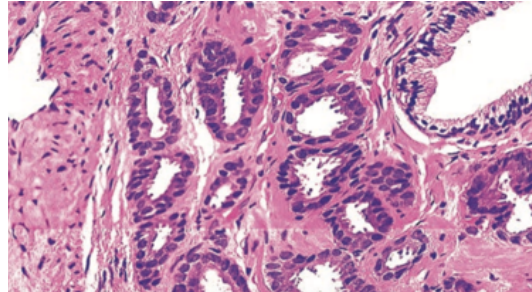


Figura 2. Adenocarcinoma acinar de próstata Gleason 3+3=6, glándulas pequeñas agrupadas.

Ambos patrones muestran anomalías citológicas (crecimiento nuclear, hiperchromasia nuclear y nucléolo prominente). Las mitosis son significativas para el diagnóstico, pero son poco frecuentes en los tumores bien diferenciados.

- Infiltración difusa por células individuales: semeja al carcinoma mamario lobulillar, es relativamente raro (ver figura 3).

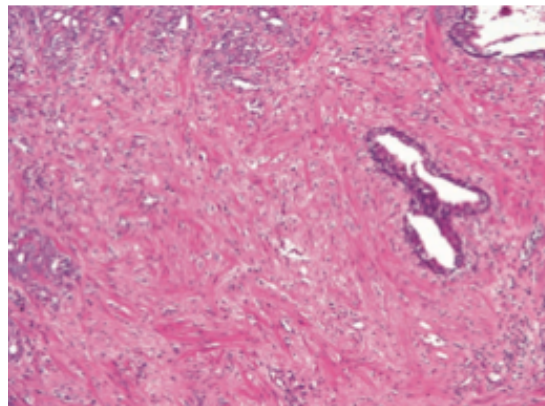


Figura 3. Adenocarcinoma acinar de próstata, Gleason 5+5=10, crecimiento en patrón difuso.

- *Cribiforme*: varía en la dimensión de los agregados epiteliales, que oscila entre grandes extensiones de epitelio anastomosado y glándulas de pequeño/mediano calibre con proliferaciones intraluminales complejas. Los tipos de adenocarcinoma prostático que forman glándulas suelen ser revestidos por una sola capa celular (ver figura 4).

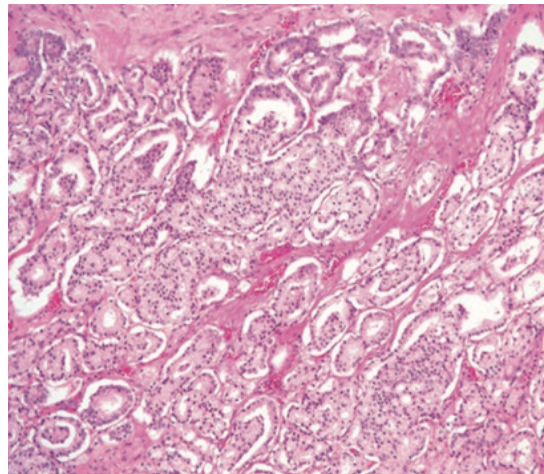


Figura 4. Adenocarcinoma acinar de próstata con patrón cribiforme.

- Patrón glomeruloide: presencia de racimos en forma de bolas de células tumorales.

Estos patrones pueden encontrarse combinados, ya sea de manera sincrónica o metacrónica (ver figura 5).

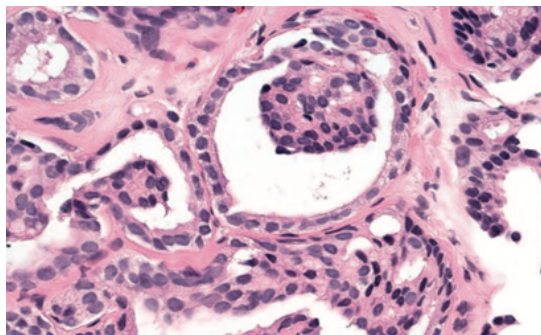


Figura 5. Adenocarcinoma acinar de próstata con patrón glomeruloide que corresponde a Gleason 4.

Las variantes histológicas del adenocarcinoma prostático son:

1. *Carcinoma de glándulas espumosas*: células de citoplasma granular fino o claro/espumoso (xantomatoso). Las células son voluminosas, columnares a cuboideas, núcleos picnóticos, nucléolos inconspicuos. Clasificados como Gleason 3+3=6 (ver figura 6).

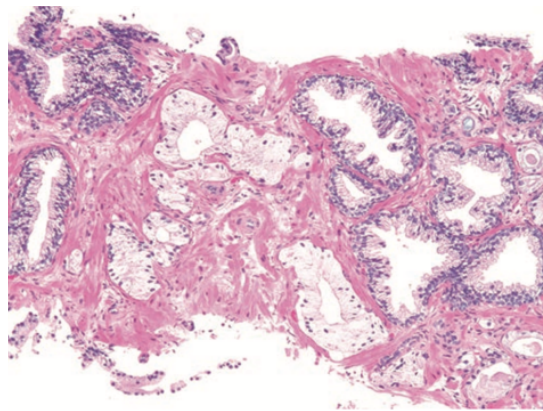


Figura 6. Adenocarcinoma acinar de próstata con presencia de glándulas espumosas.

2. *Atrófico*: semeja cambios hiperplásicos benignos, formado por células de citoplasma atenuado por lo que el núcleo ocupa casi la totalidad del tamaño celular. Tienen patrón de crecimiento infiltrativo, crecimiento nuclear, macronúcleo.
3. *Adenocarcinoma pseudohiperplásico*: muestra glándulas hiperplásicas con proyecciones papilares y ramificaciones, apariencia microquística y atipia nuclear.
4. *Adenocarcinoma tipo PIN*: presentación rara e invasiva, con glándulas de mediano-grande calibre y epitelio estratificado simulando PIN de alto grado y disposición "aglomerada".

5. *Carcinoma con expresión aberrante de p63*: subtipo que expresa p63 (nuclear) en la población celular secretora neoplásica, carente de células basales.

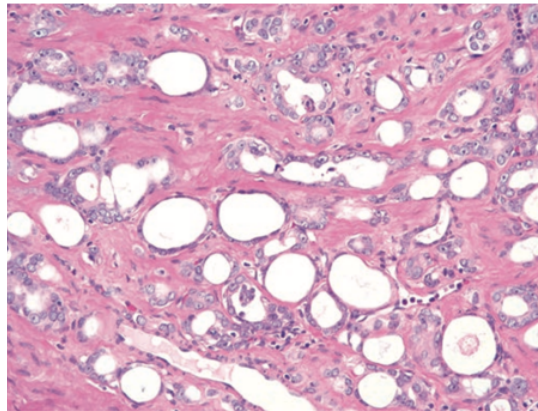


Figura 7. Adenocarcinoma acinar de próstata con patrón atrófico.

Adenocarcinoma ductal: subtipo de carcinoma prostático más comúnmente visto a nivel periuretral. Macroscópicamente es una lesión polipoide vellosa, de componente uretral infiltrativo. Microscópicamente es cribiforme y papilar con epitelio pseudoestratificado columnar maligno. Al momento de presentación se encuentran en estadios avanzados. Inmunorreacción positiva a APE y/o NKX3.1. La mayoría de estos tumores son de alto grado.

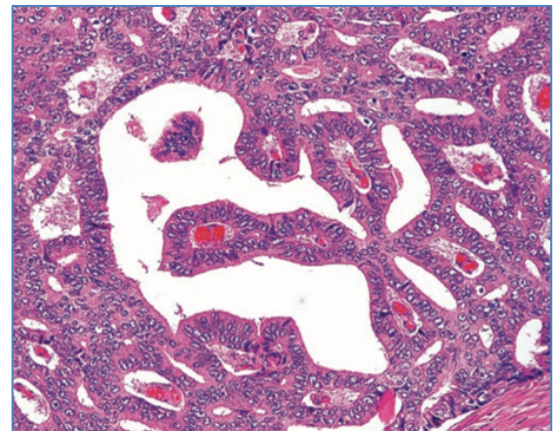


Figura 8. Adenocarcinoma ductal de próstata, patrón papilar.



TUMOROGÉNESIS DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA

Se implican biomarcadores como el miR-1303 que promueve la proliferación, migración e invasión de células de carcinoma prostático a través de la vía de activación de Wnt/Beta catenina⁵, mismos que regulan la expresión de DKK3, por lo que miR-1303 puede considerarse una potencial diana de tratamiento⁶. Wnt/ β -catenina es una vía de señalización involucrada en el desarrollo embriológico, homeostasis y una amplia variedad de enfermedades, su activación errónea lleva a la acumulación de beta-catenina en los núcleos, con lo que se promueve la activación de oncogenes como c-Myc a CyclinD-1, participando en la tumorigénesis de muchos tipos de carcinomas (colónico, hepatocelular, pancreático, pulmonar y ovárico)⁷. Beta-catenina es un pivote de la vía Wnt, regulada a tres niveles: estabilidad de proteínas, localización subcelular y actividad transcripcional, niveles a los que se pueden generar vías terapéuticas⁸. Actualmente el receptor de andrógenos es un objetivo terapéutico ampliamente reconocido, cuya vía de señalización se intercepta con la vía de Wnt/ β -catenina, sin embargo, pese a la evidencia de la interacción entre ambas vías, aún no está claro su rol de interacción⁹. Se ha observado aumento de la activación de la vía de señalización Wnt/ β -catenina en células de carcinoma prostático¹⁰. También se ha descrito que capsaicina suprime la expresión de Wnt-2 y beta-catenina tras regular a la baja la expresión de c-myc y Cyclina-D1, miembros de la vía Wnt/ β -catenina¹¹.

Por otra parte, los pacientes con alteraciones en la vía Wnt son refractarios a las terapias blanco de los receptores de andrógenos, principio con el que se implica nuevamente la interacción entre estas dos vías¹².

FOXB2 es un factor de transcripción y potente activador de la Wnt en células neoplásicas, induce ligandos sin necesariamente activar a beta-catenina como su correceptor, por lo que además induce la diferenciación neuroendócrina de las células neoplásicas de próstata¹³.



En otros estudios se ha descrito a miR-30c, gen supresor de tumores, con expresión aberrante asociada a la progresión de carcinoma de próstata; también la sobreexpresión de BCL9 se ha implicado como mecanismo oncogénico de la vía Wnt jugando un rol fundamental en la progresión del tumor favoreciendo la carga tumoral, metástasis, angiogénesis e invasión¹⁴. BCL9 es un objetivo que ayuda a regular al alza la actividad de adenocarcinomas, entre ellos el adenocarcinoma de próstata, que al ser suprimido selectivamente se inhibe la transcripción de la vía WNT, con efectos antitumorales, este es un punto de señalización pivote que puede permitir intervenciones terapéuticas⁸, la activación aberrante de esta vía de señalización se ha encontrado en varios tumores de diferente origen, como el hepatocelular¹⁵.

CARACTERISTICAS DE INMUNOHISTOQUIMICA¹

Los marcadores de **inmunohistoquímica** para epitelio prostático son el antígeno prostático específico (APE) y la fosfatasa ácida prostática específica (FAPE), no distinguen entre proceso benigno o maligno, pero identifican origen prostático en tumores metastásicos. El marcador nuclear NKX3.1 tiene mayor sensibilidad y especificidad para próstata en comparación con los marcadores previamente mencionados. Las células de carcinoma son inmunoreactivas a receptores de andrógenos y progesterona, y en menor grado a estrógenos, estos últimos están en relación con el grado de Gleason. Además, expresan proteína Her2/Neu en los carcinomas dependientes de andrógenos.

BETA CATENINA

Beta-catenina es una proteína localizada de forma normal en el citoplasma, forma un complejo con cadherina para promover la adhesión intercelular¹⁶. Horvath et al¹⁷ encontraron que los pacientes con adenocarcinoma acinar presentaban expresión de B-catenina en el núcleo, menor del 10 %, y esto se relacionaba con un menor tiempo de recaída bioquímica de la enfermedad, comparado con



aquellos casos que tuvieron más del 10% de células neoplásicas con expresión nuclear positiva a B-catenina. No se encontró relación entre la inmunoexpresión de B-catenina membranosa y sobrevida libre de recaída.

Hayley et al¹⁸ categorizaron a la tinción nuclear sola, y la tinción nuclear y citoplasma/membrana ambas como positivas para tinción de B-catenina nuclear. Esta expresión nuclear se redujo considerablemente en carcinoma prostático, con menos del 30 % de los tumores con Score de Gleason 7 o menor, mostrando positividad. La positividad nuclear se redujo aún más en tumores con Gleason mayores de 7.

Los estudios actuales sobre inmunohistoquímica sobre B-catenina en carcinoma prostático son contradictorios. Cuatro de estos estudios muestran un incremento en la expresión de B-catenina en tumores prostáticos en comparación con tejido benigno. Como se puede ver en la tabla comparativa de los estudios mostrada por Hayley et al¹⁸, otras investigaciones muestran que hay diferencia significativa entre la expresión de B-catenina entre el tejido benigno, hiperplásico, y con neoplasia, y aun más, hay diferencia en la expresión dependiendo del score de Gleason de la neoplasia (ver cuadro 1).

CUADRO 1. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA SOBRE LA EXPRESIÓN Y LOCALIZACIÓN DE B-CATENINA EN EL CARCINOMA DE PRÓSTATA¹⁸.

TAMAÑO DE LA MUESTRA	CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN	CAMBIOS EN LA LOCALIZACIÓN	REFERENCIAS
101 carcinomas, 16 PIN, 16 no neoplásicos.	Completamente perdido en 12% de los carcinomas.	Aumento de la tinción heterogénea en tumores.	Bismar et al.
7 carcinomas con marcación	Disminución en tumores.	Disminución de la tinción membranal	Wang et al.



normal.		en tumores.	
17 carcinomas	Aumento en Gleason 4-7, disminución con Gleason 8-10.	Aumento de la tinción nuclear en Gleason 7-10.	Jaggi et al.
212 carcinomas (122 localizados, 90 carcinomas refractarios a hormonas).	N/A	Aumento de tinción heterogénea en tumores, creciente después de una recaída hormonal.	De la Taille et al.
45 carcinomas con hiperplasia adyacente normal.	N/A	Aumento de la tinción heterogénea en Gleason 8-10.	Morita et al.
16 carcinomas prostáticos refractarios hormonales y 5 biopsias de ganglios linfáticos.	Alta en tumores.	Ampliamente membranar en todos los casos.	Assikis et al.
67 carcinomas (49 primarios, 18 metastásicos)	Aumento en tumores y en metástasis a ganglios linfáticos y hueso	Aumenta la tinción nuclear en tumores.	Chen et al.
112 carcinomas	Disminuye en	N/A	Kallakury et al.



	tumores.		
15 hiperplasias prostáticas benignas y 15 carcinomas	Disminución en tumores, comparado con hiperplasia benigna y tejido normal.	Pérdida de la intensidad de la tinción en los carcinomas.	Arenas et al.
232 carcinomas y biopsias de ganglios linfáticos.	N/A	Disminución de la tinción nuclear en tumores avanzados, en comparación con tumores localizados.	Horvath et al.
20 antes/después de terapia hormonal.	Aumento posterior al tratamiento hormonal.	N/A	Patriarca et al.
181 carcinomas	Disminución con el incremento del grado de Gleason.	Aumento de la tinción nuclear en estadios III y IV.	Aaltomaa et al.

PATRONES GLEASON Y GRUPOS DE RIESGO HISTOPATOLÓGICOS ^{19, 20, 21}

La escala de Gleason ha sufrido cambios importantes, la última modificación fue realizada en el 2014 por la ISUP y sus recomendaciones fueron tomadas por la OMS. En 2018, la octava edición de la *American Joint Commission on Cancer (AJCC)* implemento el manual para estadificación TNM con actualizaciones en



enfoques de estadificación y pronóstico. Estos cambios la han simplificado y hecho más reproducible por los patólogos. Entre los cambios más importantes se destaca:

- El patrón cribiforme será asignado a patrón de Gleason 4.
- Glándulas glomeruloides se asignarían a patrón de Gleason 4.
- El carcinoma mucinoso de próstata se gradificaría basado en el patrón de crecimiento subyacente.
- El carcinoma intraductal de próstata sin patrón invasivo no sería asignado a un grado de Gleason. El patrón invasor sin necrosis es un grado 4, y con necrosis grado de Gleason 5.

Respecto a los patrones morfológicos (ver figura 9), el consenso fue:

- El patrón 4 de Gleason incluye patrón cribiforme, fusionado y glándulas poco diferenciadas.
- El termino "cáncer hipernefromatoide" quedaría en desuso.
- Para diagnosticar patrón de Gleason 4 es necesario hacerlo a 10x.
- Pocas glándulas bien formadas o múltiples fusionadas son insuficiente para diagnosticar un patrón.
- En casos de borderline entre Gleason 3 y 4 se debe favorecer al de menor grado.
- Las glándulas ramificadas entran en el patrón Gleason 3.
- Cilindros sólidos pequeños representan Gleason 5.
- Nidos sólidos medianos a grandes con espacios tipo roseta deben considerarse Gleason 5.

Además de estos cambios existen otras recomendaciones hechas por el grupo de OMS/ISUP:

- En caso de que exista un tercer patrón y este aporte 5% o más deberá ser informado.
- En caso de que el tercer patrón sea de mayor grado, y aporte 5% o más sustituirá en el reporte al segundo patrón.

- En resecciones transuretrales y transrectales de próstata evitar el diagnóstico de patrones 1 y 2 de Gleason.
- Los patrones 1 y 2 de Gleason en caso de identificarse solo se recomienda diagnosticarlos en prostatectomías totales, y aun así la tendencia es a dejar estos patrones en total desuso.
- La presencia de comedonecrosis es indicativo de Gleason 5.



Figura 9. Patrones histológicos de adenocarcinoma prostático.
Tomado de *Modified ISUP Gleason schematic diagrams*.



Entre los cambios más importantes resalta el abandono casi completo de los patrones de Gleason (PG) 1 y 2, dado que la mayoría de los originalmente diagnosticados como PG 1 fueron hiperplasia adenomatoidea atípica, corroborado por inmunohistoquímica. Además, el impacto pronóstico de los PG 1 y 2 no es diferente de los PG 3. Por su parte, el patrón cribiforme fue desplazado del PG 3 al PG4, por lo que actualmente el PG 3 quedó solamente con patrón de glándulas bien formadas. Se observa que los puntajes 4+3 son 3 veces más letales que los puntajes 3+4, por lo que actualmente los puntajes de 7 son manejados con prostatectomía radical y los puntajes de 6 quedan en vigilancia activa. La sobrevida libre de recurrencia bioquímica de APE se ha reportado en 94.6% para la suma de Gleason (SG) 6, 82.7% para SG 3+4, 65.1% para SG 4+3, 63.1% para SG 8 y 9, y 34.5% para SG 10, estos resultados son la base para la nueva clasificación de los grupos de grado (ver cuadro 2).

CUADRO 2. DEFINICIÓN HISTOLÓGICA DEL NUEVO SISTEMA DE GRADIFICACIÓN

GRUPO 1

Gleason ≤ 6 : solamente glándulas individuales bien formadas.

GRUPO 2

Gleason 3+4=7: predominantemente glándulas bien formadas con poco componente de glándulas poco-formadas/fusionadas/cribiformes.

Grupo 3

Gleason 4+3=7: predominantemente glándulas poco formadas/fusionadas/cribiformes con menor componente de glándulas bien formadas.

Grupo 4

Gleason 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8: solamente glándulas poco formadas/fusionadas/cribiformes; o



Predominantemente glándulas bien formadas con menos componente carente de glándulas; o
Predominantemente carente de glándulas y poco componente de glándulas bien formadas.

Grupo 5

Gleason 9-10. carece de formación de glándulas (o con necrosis) con o sin glándulas poco formadas/fusionadas/cribiformes.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente el adenocarcinoma de próstata es una causa de mortalidad importante, la literatura es controversial en cuanto al patrón de inmunoexpresión de beta-catenina en la neoplasia prostática. No existen estudios en México ni Latinoamérica sobre esta asociación, evaluarla permitiría tener más elementos diagnósticos y blancos terapéuticos para esta patología que actualmente están siendo estudiados.

Esta neoplasia afecta principalmente a varones de la tercera edad, tiene una morbimortalidad elevada que se correlaciona con el grado de Gleason/Grupo de riesgo patológico OMS/ISUP, observándose la mayor recaída bioquímica en aquellos casos del grupo de riesgo 5 OMS/ISUP.

Además, existen casos de pacientes con adenocarcinomas de próstata de tipo acinar que presentan resistencia a las terapias hormonales convencionales, para ellos puede ofrecerse una alternativa terapéutica al identificar alteraciones moleculares en la vía WNT/Beta-catenina.

Dado que en la población latina no hay estudios acerca de la relación de la inmunoexpresión de Beta-catenina y el mayor grupo de riesgo, en el presente



trabajo de investigación se pretende dilucidar esta relación y poder dar lugar al desarrollo de nuevas dianas terapéuticas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Hay asociación entre el grupo de riesgo patológico del adenocarcinoma de próstata y la inmunexpresión de B-catenina?

HIPÓTESIS

Existe una asociación entre la inmunexpresión de beta-catenina con el grupo patológico de riesgo del adenocarcinoma acinar de próstata.

OBJETIVOS

General.

- Determinar la asociación entre la inmunexpresión de beta-catenina y el grupo de riesgo patológico OMS/ISUP.

Específicos.

- Determinar el patrón de inmunexpresión de beta-catenina en biopsias prostáticas con diagnóstico de adenocarcinoma prostático.

Secundarios.

- Describir el patrón de inmunoreacción de b-catenina (nuclear, nuclear/citoplasmática o membranal) en los adenocarcinomas acinares de próstata.

SUJETOS Y METODOS



Diseño del estudio.

Transversal, analítico, retrospectivo.

Lugar de realización.

Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, en San Luis Potosí, San Luis Potosí.

Universo de estudio.

Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de próstata en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Criterios de selección.

- **Inclusión.**
 - Diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma prostático.
 - Material suficiente y disponible en bloques de parafina en archivo.

- **Exclusión:**
 - Material escaso en bloques de parafina.
 - Todos los casos que no sean tipo acinar.
 - Carcinomas metastásicos en próstata.
 - Infiltración por carcinomas vesicales o rectales.

VARIABLES EN EL ESTUDIO.

- **Variable dependiente**
 - Inmunoexpresión de Beta-catenina.
 - Edad.

- **Variable independiente**



- Grupo de riesgo OMS/ISUP.

Cuadro 3. Variables.				
Independiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Grado de Gleason modificado	GRUPO 1 Gleason ≤ 6 : solamente glándulas individuales bien formadas.	6	No aplica	Ordinal
	GRUPO 2 Gleason $3+4=7$: predominantemente glándulas bien formadas con poco componente de glándulas poco-formadas/fusionadas/cribiformes.	7		
	Grupo 3 Gleason $4+3=7$: predominantemente glándulas	7		



	<p>poco formadas/fusionadas/cribiformes con menor componente de glándulas bien formadas.</p> <p>Grupo 4 Gleason 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8: solamente glándulas poco formadas/fusionadas/cribiformes; o Predominantemente glándulas bien formadas con menos componente carente de glándulas; o Predominantemente carente de glándulas y poco componente de glándulas bien formadas.</p> <p>Grupo 5 Gleason 9-10. carece de formación de glándulas (o con necrosis) con o sin glándulas poco formadas/fusionadas/cribiform</p>	8	9 o 10	
--	--	---	--------	--



	es.			
Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Immunoexpresión de Beta-catenina	Nuclear, nuclear/citoplasmática Membranal En más del 1% de las células neoplásicas	0 = negativo 1 = positivo		Categorica
Variables de confusión / sociodemográficas				
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico	0-∞	Años	Continua



RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Recursos humanos:

- Investigadores citados al inicio de este escrito, realizarán la recolección de datos en reportes histopatológicos, búsqueda y revisión de laminillas y bloques de parafina, además del análisis estadístico.

Recursos materiales:

- Se dispondrá del material almacenado en el archivo del departamento de anatomía patológica del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto; el material de inmunohistoquímica es otorgado por el Departamento de Inmunohistoquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (ver anexo 3).

FINANCIAMIENTO

Interno: El departamento de anatomía patológica del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto cuenta con el recurso del anticuerpo Beta-catenina requerido para los objetivos del presente estudio (ver anexo 3).

PLAN DE TRABAJO

Se obtuvieron laminillas con anticuerpo beta-catenina, donde se evaluó su inmunexpresión, que será correlacionada con el grado de Gleason (Anexo 2).



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TIPO DE MUESTREO:

Para correlación "r".

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA ^{22, 23, 24, 25, 26, 27, 28.}

Cálculo de tamaño de muestra para correlación "r".

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right)^2 + 3 = \left(\frac{1,96 + 0,84}{\frac{1}{2} \ln \left(\frac{1+0,4}{1-0,4} \right)} \right)^2 + 3 \approx 47$$

		Confianza	Potencia	Coef. Estimado
$Z_{\alpha} =$	1.96	95	80	0.3
$Z_{\beta} =$	0.84			
$r =$	0.3			
$n =$	84.93			
Redondeo	85			

Análisis Estadístico: Se calculan medidas de tendencia y dispersión para cada una de las variables según escala y dispersión para determinar si existe asociación. Se realizará una regresión logística múltiple.

ÉTICA

Investigación sin riesgo. Este estudio no conlleva riesgos que atañen a la integridad física o moral de los casos estudiados, además todos los datos serán manejados con estricta confidencialidad por los investigadores, utilizando



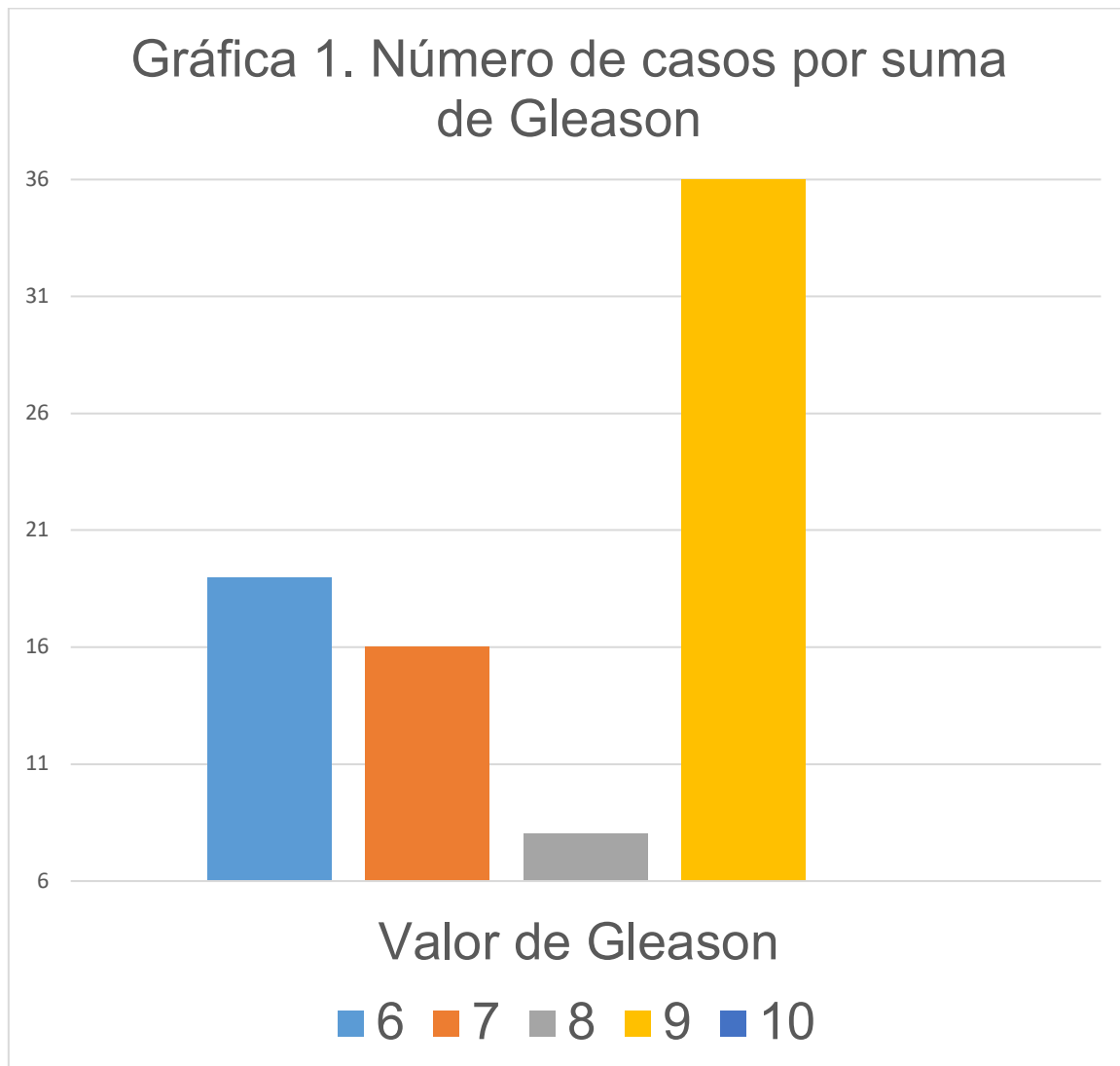
solamente letras iniciales para los nombres de los pacientes de quienes se obtuvieron las muestras para el estudio y sin registrar señas particulares de los mismos.

Con base en lo que dicta la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del Expediente Clínico²⁹ y la Declaración de Helsinki este estudio no conlleva riesgo para los casos que son objeto de estudio.



RESULTADOS

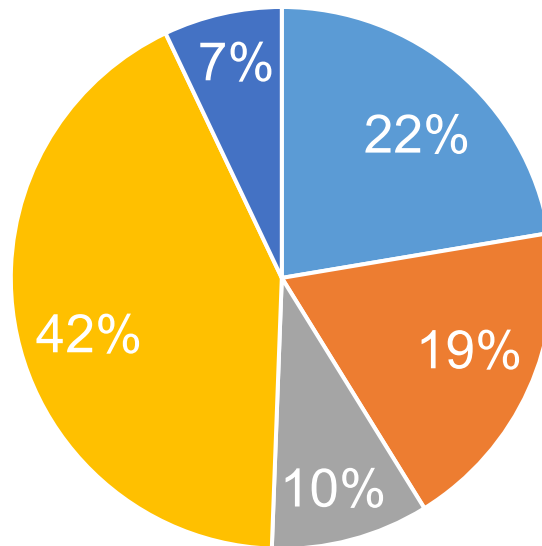
Se logró recabar un total de 104 casos que cumplieron con el diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata, sin embargo, se eliminaron 19 casos por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando un total de 85 casos. Los casos fueron recabados de un total de 14 años (de 2004 a 2017). Con relación a la edad de presentación de adenocarcinoma, el promedio de edad fue de 71.51 años, con un rango de 46 a 89 años y siendo 72 años la edad más frecuente. El valor de Gleason más frecuente fue la suma de 9 (ver gráficas 1 y 2).





Gráfica 2. Porcentaje de casos por valor de Gleason.

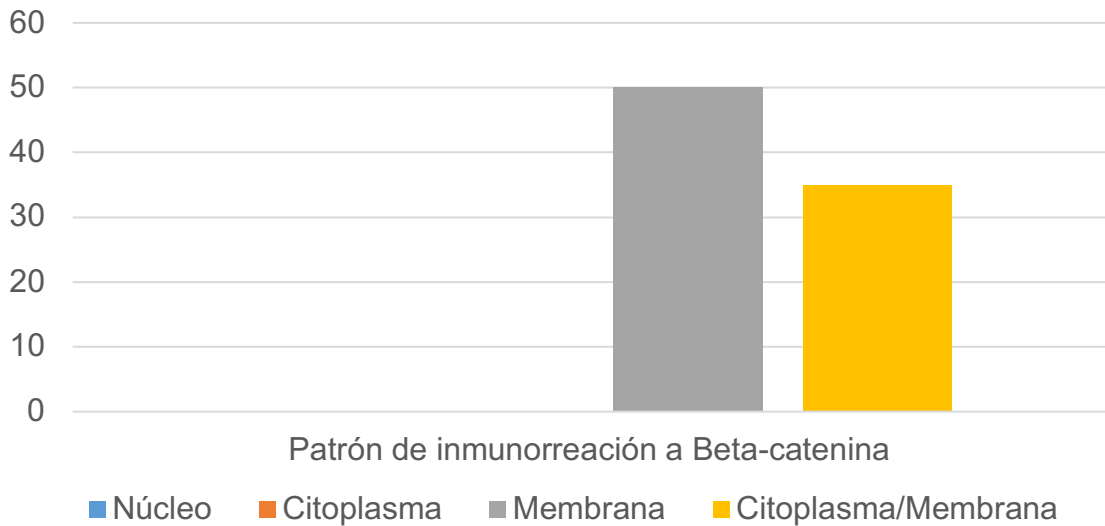
■ G6 ■ G7 ■ G8 ■ G9 ■ G10



Con relación al patrón de inmunexpresión de B-catenina en el carcinoma de próstata, se observó que 35 casos (41%) expresaron inmunorreacción citoplásmica y membranal simultánea. Ningún caso expresó inmunorreacción citoplásmica sin expresión membranal a la par. 50 (59%) casos mostraron inmunorreacción únicamente membranal. Ningún caso tuvo inmunexpresión nuclear (Ver gráficas 3 y 4).

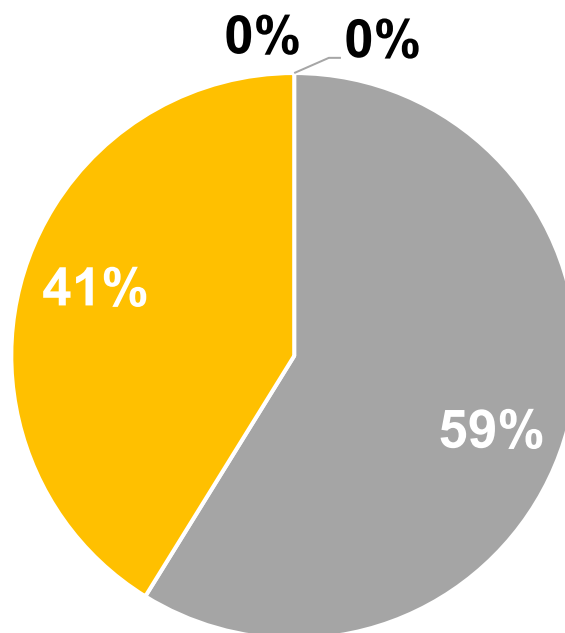


Gráfica 3. Número de casos positivos por patrón de inmunoreacción.



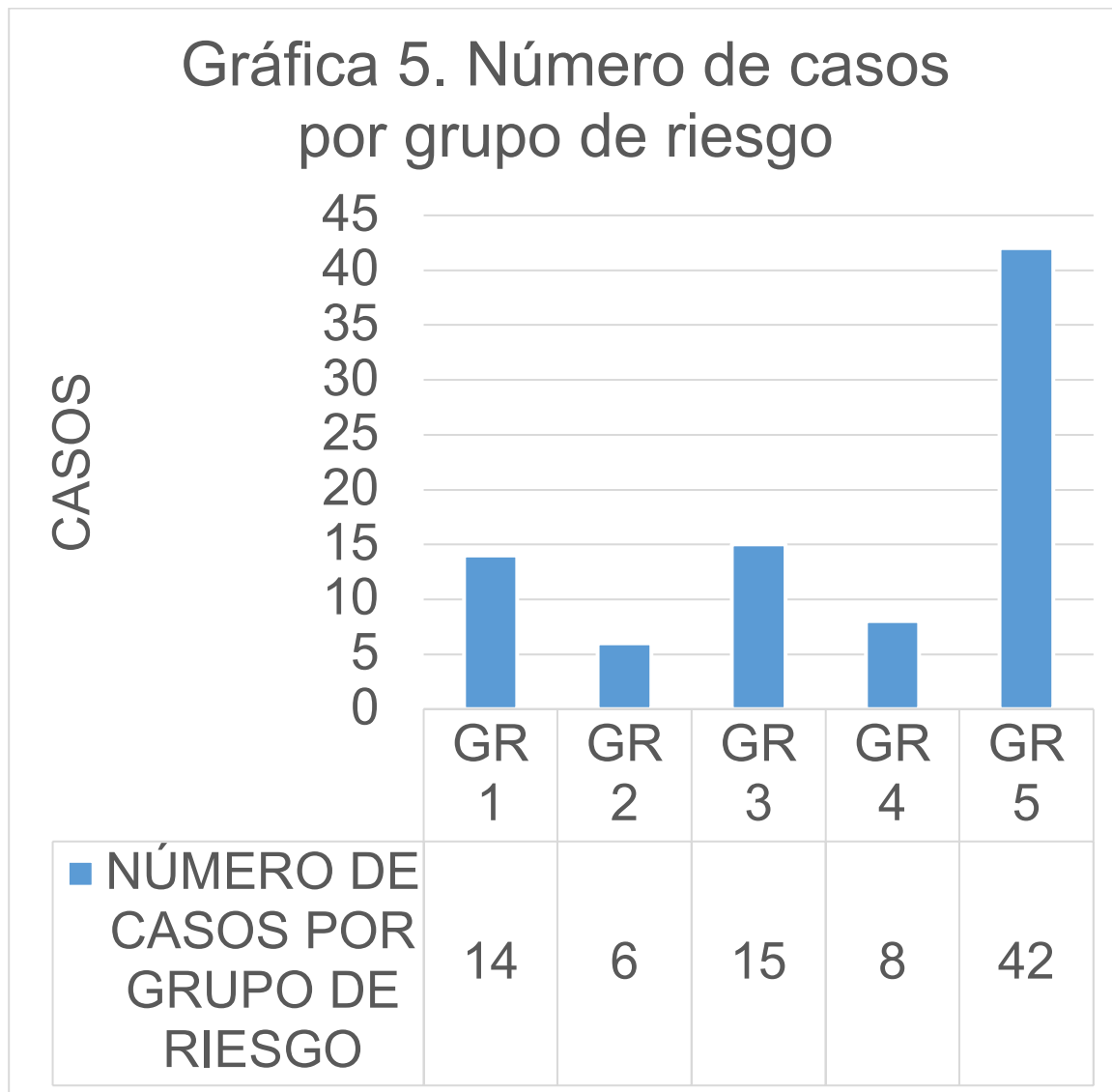
Gráfica 4. Porcentaje de casos según Inmunorreacción a Beta-catenina.

■ Nuclear ■ Citoplasma ■ Membrana ■ Citoplasma/Membrana



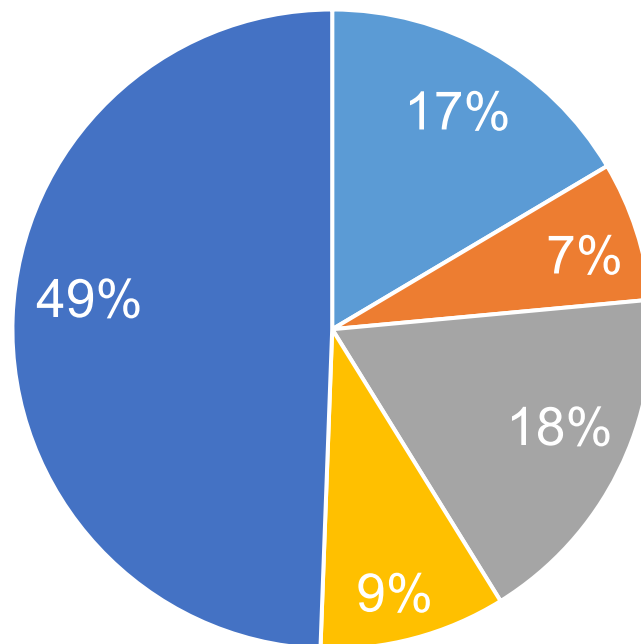


Con relación a los grupos de riesgo que se estudiaron, se obtuvieron los siguientes resultados: 14 casos ((16.47%) correspondieron al GR1, 6 casos (7.05%) al GR2, 15 casos (17.64%) al GR3, 8 casos (9.41%) al GR4 y 42 casos (49.4%) al GR5 (ver gráficas 5 y 6).



Gráfica 6. Porcentaje de casos correspondiente a cada grupo de riesgo

■ GR1 ■ GR2 ■ GR3 ■ GR4 ■ GR5



Con respecto al número de casos por porcentaje de expresión de B-catenina en los diferentes grupos de riesgo se obtuvieron los siguientes resultados resumidos en el cuadro 4.



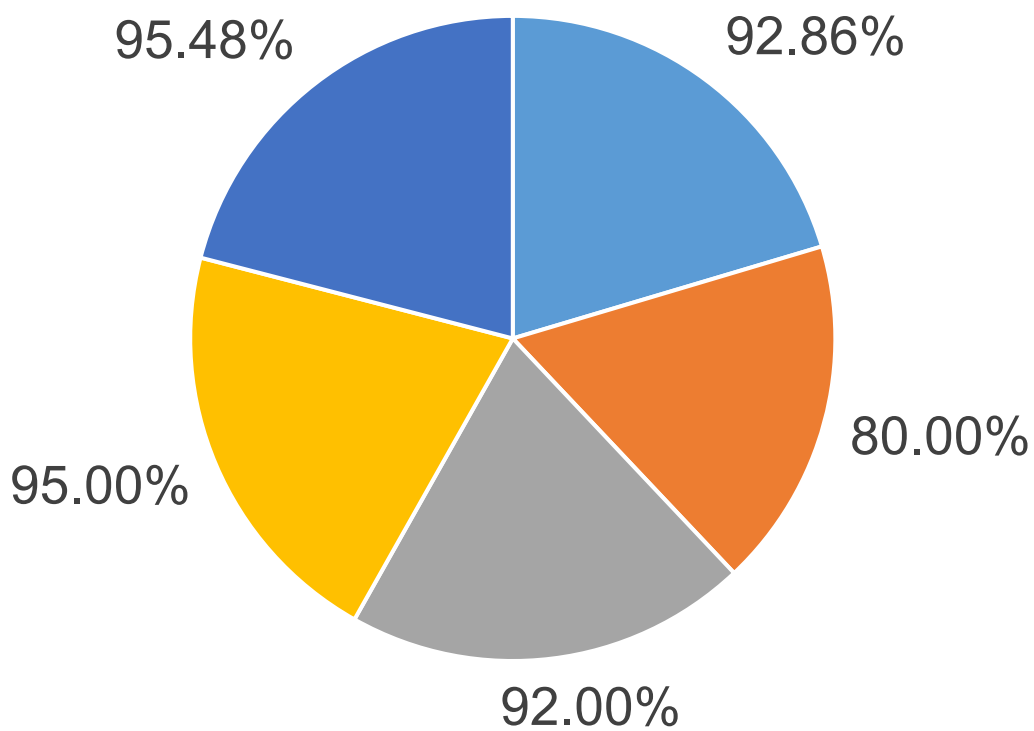
Cuadro 4. Número de casos por porcentaje de expresión de beta catenina en cada grupo de riesgo

PORCENTAJE	GR1	GR2	GR3	GR4	GR5	SUBTOTAL
40%	0	0	1	0	1	2
50%	0	2	0	0	1	3
60%	0	0	0	0	0	0
70%	2	0	0	1	0	3
80%	1	1	2	0	4	8
90%	2	0	2	1	0	5
100%	9	3	10	6	36	64
TOTAL DE CASOS	14	6	15	8	42	85

Respecto a la expresión de beta catenina por cada grupo de riesgo, el **promedio** fue de 92.86% para el GR 1, 80% para el GR 2, 92% para el GR 3, 95% para el GR 4 y 95.48% para el GR 5 (ver gráfico 7).

Gráfica 7. Porcentaje promedio de expresión de beta-catenina en cada grupo de riesgo

■ GR1 ■ GR2 ■ GR3 ■ GR4 ■ GR5



La mediana del porcentaje de expresión de beta catenina fue de 100% para cada uno de los GR 1, 3, 4 y 5, y de 90% para el GR 2. La desviación estándar observada fue la siguiente: GR 1 (10.973), GR 2 (22.361), GR 3 (15.578), 4 (10.000) y 5 (12.762). Los valores mínimo y máximo de cada GR fueron de 70 y 100 para el GR1, 50 y 100 para el GR2, 40 y 100 para el GR3, 70 y 100 para el



GR4, y 40 y 100 para el GR5. El grupo de riesgo 5 mostró mayor porcentaje promedio de expresión de beta-catenina (95.48%), seguido por el GR 2 con

Al realizar el análisis de varianza, y utilizando la prueba de Kruskal-Wallis, obtuvimos un valor de $p=0.2005$, lo que indica que la expresión de beta-catenina observada en cada grupo de riesgo no tiene diferencia estadísticamente significativa.

Sin embargo, al realizar el mismo análisis, pero comparando solamente al GR5 (por ser el de mayor porcentaje de expresión) y el GR2 (con el menor porcentaje de expresión), obtenemos un valor de $p=0.03$, lo que representa diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de expresión de la beta-catenina entre estos dos GR.

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma de próstata tiene en su génesis alteraciones en la vía WNT/Beta-catenina, misma que puede ser una herramienta para el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas, especialmente en pacientes cuya neoplasia es clasificada con las mayores sumas de Gleason.

En la figura 10 se observa el patrón de inmunoexpresión membrana/citoplasma en un caso de adenocarcinoma prostático, evaluado en este estudio, con suma de Gleason 4+3=7 (GR 3).

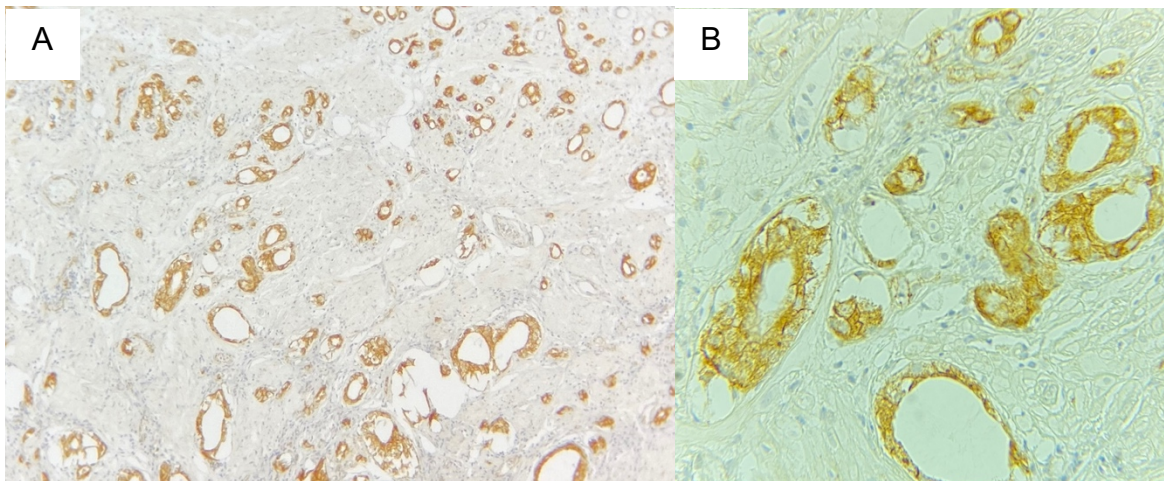


Figura 10. Inmunohistoquímica de Beta-catenina, patrón de expresión membranal y citoplasmático.

Al comparar los resultados de esta investigación con lo que se encuentra en la literatura (ver cuadro 1), y respecto a la evaluación del patrón de inmunorreacción de beta catenina, en el presente estudio ningún caso presentó inmunorreacción nuclear, independientemente del valor de Gleason.

Al evaluar la distribución ordenada de valores del presente estudio, obtenidos en cada grupo de riesgo y según su porcentaje promedio de expresión de beta-



catenina, se observa que los grupos tienen la misma distribución de valores de expresión de dicho anticuerpo. Podemos apreciar en el gráfico 4 que la distribución de los valores porcentuales de beta-catenina es muy semejante en los 5 grupos de riesgo.

En el grupo 3 hay valores más bajos como 40%, mientras que en los demás grupos encontramos valores porcentuales variados, hasta en 100% de expresión. Esto contrasta con lo reportado por Jaggi et al, en cuyo estudio observaron aumento de la tinción nuclear (hasta en 100% de la neoplasia) en aquellos carcinomas con suma de Gleason entre 7 y 10. Sin embargo, dicho estudio trabajó con un tamaño de muestra de 17 casos, que puede ser no representativo para el objetivo de describir un patrón de tinción.

Los resultados de este estudio tampoco coinciden con lo reportado por Chen et al, puesto que en su investigación el resultado aumento (hasta 34% de los casos de carcinoma prostático primario) de la tinción nuclear, sin embargo, en ese estudio no hicieron distinción entre carcinomas primarios y metastásicos, siendo que en el presente trabajo se evaluó solamente carcinoma primario.

Por su parte, Bismar et al y Morita et al, reportaron en sus respectivos estudios, aumento de la tinción heterogénea (nuclear, citoplásmica y membranal) en un tamaño de muestra representativo (101 casos de carcinoma y 45 carcinomas, respectivamente), lo cual coincide con los hallazgos de este estudio, dado que 41% de los casos presentó patrón membrana/citoplasma y 59% fue únicamente patrón de membrana, siendo así un patrón de inmunorreacción heterogéneo.

También De la Taille et al reportaron un aumento de la tinción heterogénea, con un tamaño de muestra (212 carcinomas) de más del doble que el de Bismar et al, no obstante, en su estudio se incluyeron 90 carcinomas refractarios a hormonas, lo que puede ser un sesgo para la evaluación del patrón de inmunorreacción; no así en el estudio de Wang et al, quienes reportaron disminución de la tinción membranal en tumores prostáticos.



El estudio de Assikis et al, realizado en 16 carcinomas refractarios a tratamiento, reportaron inmunoexpresión predominantemente membranal en todos los casos estudiados (100%), a diferencia de nuestro estudio, en donde se encontró que el 59% de los casos presentaron patrón exclusivamente membranal. Esto puede deberse a que Assikis et al trabajaron con un tamaño de muestra que probablemente no fue representativo.

Kallakury et al, Arenas et al y Horvath et al, describen en cada uno de sus estudios disminución o pérdida de la expresión de beta-catenina en carcinomas, discordante con los hallazgos de la presente investigación, pues se obtuvo mayor porcentaje promedio de expresión en los adenocarcinomas con mayor suma de Gleason. Cabe mencionar que Horvath et al trabajaron con 232 casos, entre carcinomas primarios y biopsias de ganglios linfáticos (metastásicos), aunque es un tamaño de muestra significativo, no se hace distinción entre carcinomas primarios y metastásicos, además de que no hicieron relación con el grupo de riesgo OMS/ISUP.

Por su parte, Arenas et al y Kallakury et al sí hacen distinción entre carcinomas primarios y metastásicos, pero el tamaño de muestra de Arenas puede ser no representativo, a diferencia de Kallakury et al, quienes trabajaron con 112 casos de carcinomas primarios.

También Aaltomaa et al describen disminución con el incremento del grado de Gleason, con un tamaño de muestra representativo (181 carcinomas), más del doble del que se recabó en este proyecto, con el que se contrasta al reportar aumento del porcentaje de expresión de beta-catenina en los GR 4 y 5.

En el estudio de Patriarca et al³⁰ se hace distinción entre el carcinoma antes y después de terapia hormonal, lo cual es muy llamativo, dado que describen un aumento porcentual de la expresión de beta-catenina posterior a tratamiento. Sus resultados no son comparables a los de este trabajo, dado que no incluimos carcinomas posteriores a tratamiento, con esto tenemos una pauta para poder



realizar una evaluación de casos posterior a tratamiento, en investigaciones posteriores.

CONCLUSIONES

En ninguno de los casos estudiados hubo expresión nuclear de Beta-catenina, lo que corresponde a la implicación de mutaciones de la vía WNT-Beta-catenina.

La mayoría de los casos estudiados tuvieron inmunoexpresión únicamente en membrana.

En el menor porcentaje de los casos fue expresión membrana-citoplasma, concordante con lo reportado por algunos autores en la literatura.

Sí hay mayor porcentaje de expresión del anticuerpo en los GR 4 y 5, con valores porcentuales muy semejantes (95.00% y 95.48%, respectivamente).

En los grupos de riesgo de menor valor, el porcentaje de expresión fue tan bajo como 40%.

A menor diferenciación histológica (mayor valor de la suma de Gleason) hay mayor porcentaje de expresión de beta-catenina.

El valor de p al comparar los 5 GR resultó no tener diferencia estadísticamente significativa.

Con este estudio damos pie a la realización de estudios con un tamaño de muestra aún mayor.

Al comparar el valor promedio porcentual del GR2 con el GR5 se obtiene una $p=0.03$, demostrando así una diferencia estadísticamente significativa.

Se requiere realizar un estudio con tamaño de muestra mayor incluyendo más casos que pertenezcan al GR2.

No consideramos en este estudio los cambios de inmunoexpresión en adenocarcinomas posterior a tratamiento hormonal, esta es una pauta para investigaciones que evalúen los cambios de inmunoexpresión posterior a terapia hormonal.



BIBLIOGRAFÍA



1. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL, editors. Prostate and seminal vesicles. En: McKenney JK. Rosai an Ackerman`s Surgical Pathology. 11ª ed. Edición internacional: Elsevier; 2018. p.1097-1134.
2. Guía de práctica clínica del CENETEC: DIAGNÒSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÀNCER DE PRÒSTATA EN SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÒN. Consultada el 20 de noviembre de 2019. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/140_GP_C_CA_PROSTATA/Grr_ca_prostata.pdf.
3. American Cancer Society. PROSTATE CANCER. Consultada el 20 de noviembre de 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer.html>.
4. WHO IARC México 2016. Consultada el 20 de noviembre de 2019. Disponible en: www-dep.iarc.fr/WHODb/table3.asp.
5. Katoh M, Katoh M. Molecular genetics and targeted therapy of WNT-related human diseases (Review). Intern Jour of Mol Med. 2017; 40. 587-606.
6. Liu B, Zhou W, Jiang H, Xiang Z, Wang L. miR-1303 promotes the proliferation, migration and invasion of prostate cancer cells through regulating the Wnt/ β -catenin pathway by targeting DKK3. Exp Ther Med. 2019; 18(6):4747-4757.
7. Voeller HJ, Truica CI, Gelmann EP. Beta-catenin mutations in human prostate cancer. Cancer Researc. 1998; 58: 2520-2523.
8. Shang S, Hua F, Hu ZW. The regulation of β -catenin activity and function in cancer: therapeutic opportunities. Oncotarget. 2017;8(20):33972-33989.
9. Schneider JA, Logan SK. Revisiting the role of Wnt/ β -catenin signaling in prostate cancer. Mol Cell Endocrinol. 2018 Feb 15;462(Pt A):3-8. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.008. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28189566; PMCID: PMC5550366.



10. Zhang K, Guo Y, Wang X, Zhao H, Ji Z, Cheng C, Li L, Fang Y, Xu D, Zhu HH, Gao WQ. WNT/ β -Catenin Directs Self-Renewal Symmetric Cell Division of hTERT^{high} Prostate Cancer Stem Cells. *Cancer Res.* 2017 May 1;77(9):2534-2547. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1887. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28209613.
11. Zhu M, Yu X, Zheng Z, Huang J, Yang X, Shi H. Capsaicin suppressed activity of prostate cancer stem cells by inhibition of Wnt/ β -catenin pathway. *Phytother Res.* 2020 Apr;34(4):817-824. doi: 10.1002/ptr.6563. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31782192.
12. Patel R, Brzezinska EA, Repiscak P, Ahmad I, Mui E, Gao M, Blomme A, Harle V, Tan EH, Malviya G, Mrowinska A, Loveridge CJ, Rushworth LK, Edwards J, Ntala C, Nixon C, Hedley A, Mackay G, Tardito S, Sansom OJ, Leung HY. Activation of β -Catenin Cooperates with Loss of Pten to Drive AR-Independent Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2020 Feb 1;80(3):576-590. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1684. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31719098.
13. Moparthy L, Pizzolato G, Koch S. Wnt activator FOXB2 drives the neuroendocrine differentiation of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Oct 29;116(44):22189-22195. doi: 10.1073/pnas.1906484116. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31611391; PMCID: PMC6825314.
14. Ling XH, Chen ZY, Luo HW, Liu ZZ, Liang YK, Chen GX, Jiang FN, Zhong WD. BCL9, a coactivator for Wnt/ β -catenin transcription, is targeted by miR-30c and is associated with prostate cancer progression. *Oncol Lett.* 2016 Mar;11(3):2001-2008. doi: 10.3892/ol.2016.4161. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26998113; PMCID: PMC4774446.
15. Vilchez V, Turcios L, Marti F, Gedaly R. Targeting Wnt/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma treatment. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 14;22(2):823-32. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.823. PMID: 26811628; PMCID: PMC4716080.



16. Chen, G., Shukeir, N., Potti, A., Sircar, K., Aprikian, A., Goltzman, D., & Rabbani, S. A. (2004). Up-regulation of Wnt-1 and β -catenin production in patients with advanced metastatic prostate carcinoma. *Cancer*, 101(6), 1345–1356. <https://doi.org/10.1002/cncr.20518>
17. Horvath LG, Henshall MH, Lee CS, Kench JG, Golovsky D, Brenner PC, et al. Lower levels of nuclear B-catenin predict for a poorer prognosis in localized prostate cancer. *Int J Cancer*. 2005; 113: 415– 422
18. Whitaker HC, Girling J, Warren AY, Leung H, Mills IG, Neal DE. Alterations in beta-catenin expression and localization in prostate cancer. *Prostate*. 2008 Aug 1;68(11):1196-205. doi: 10.1002/pros.20780. PMID: 18459111.
19. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179.
20. Offermann A, Hupe MC, Sailer V, Merseburger AS, Perner S. The new ISUP 2014/WHO 2016 prostate cancer grade group system: first résumé 5 years after introduction and systemic review of the literature. *World J Urol*. 2020 Mar;38(3):657-662. doi: 10.1007/s00345-019-02744-4. Epub 2019 Apr 2. PMID: 30941561.
21. Paner GP, Gandhi J, Choy B, Amin MB. Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 May;143(5):550-564. doi: 10.5858/arpa.2018-0334-RA. Epub 2019 Mar 13. PMID: 30865487.
22. Pita Fernández S. Relación entre variables cuantitativas. *Cad Aten Primaria* 1997; 4: 141-144.
23. Altman D.G. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall, 1991.



24. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Bioestadística Médica. 2ª ed. México: Editorial el Manual Moderno; 1996.
25. Milton JS, Tsokos JO. Estadística para biología y ciencias de la salud. Madrid: Interamericana McGraw Hill; 2001.
26. Armitage P, Berry G. Estadística para la investigación biomédica. Barcelona: Doyma; 1992.
27. Pita Fernández S. Correlación frente a causalidad. JANO 1996; (1774): 59-60.
28. Argimon Pallás J.M., Jiménez Villa J. Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica. 2ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt, 2000. <<https://www.fisterra.com/mbe/investiga/pearson/pearson.asp#TABLA%201>>.
29. NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.
30. Patriarca, C., Petrella, D., Campo, B., Colombo, P., Giunta, P., Parente, M., Zucchini, N., Mazzucchelli, R., & Montironi, R. (2003). Elevated E-Cadherin and α/β -Catenin Expression after Androgen Deprivation Therapy in Prostate Adenocarcinoma. Pathology - Research and Practice, 199(10), 659–665. <https://doi.org/10.1078/0344-0338-00477>.



ANEXOS



ANEXO 1. Hoja de recolección de datos

NÚMERO QUIRURGICO	EDAD (AÑOS)	GRUPO DE RIESGO	EXPRESIÓN DE BETA CATENINA NUCLEAR O NUCLEAR / CITOPLAMATICA	EXPRESIÓN DE BETA CATENINA MEMBRANAL



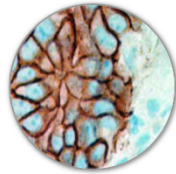
ANEXO 2. Cronograma de actividades

AÑO/MES	ACTIVIDAD
2021 MARZO	<ul style="list-style-type: none">- Revisión de números quirúrgicos con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata.
2021 ABRIL	<ul style="list-style-type: none">- Realización de la base de datos, tomados de los diarios de reporte del Departamento de Patología.
2021 MAYO	<ul style="list-style-type: none">- Realización de anticuerpos en los bloques ya seleccionados.- Evaluación de las laminillas de inmunohistoquímica y completar la base de datos con los resultados de estas.
2021 JUNIO	<ul style="list-style-type: none">- Análisis estadístico.- Reporte de resultados.



ANEXO 3. ANTICUERPO BETA CATENINA

Beta-Catenin (14), MMab Home / Product / Beta-Catenin (14), MMab



Beta-Catenin Antibody Immunohistochemistry on an FFPE Breast Tissue

Intended Use	For In Vitro Diagnostic Use		
Summary and Explanation	<p>Beta-Catenin is a subunit of the Cadherin protein complex. Cadherins are a type of protein normally expressed on the surface of certain cells. Specifically, Beta Catenin is a 92 kDa protein normally found in the cytoplasm of the cell in the sub-membranous location. The Beta-Catenin antibody is associated with E-Cadherin and may be essential for the function of E-Cadherin.</p> <p>Mutations in the Beta-Catenin gene result in the nuclear accumulation of this protein. Nuclear accumulation of this protein has been demonstrated in Fibromatosis lesions of the breast and abdomen, and therefore is useful in differentiating this lesion from other spindle-cell lesions that may occur in these locations.</p>		
Antibody Type	Mouse Monoclonal	Clone	14
Isotype	IgG1	Reactivity	Paraffin, Frozen
Localization	Cytoplasmic, Membranous, Nuclear	Control	Fibromatosis of the Breast and Abdomen
Presentation	Beta-Catenin is a mouse monoclonal antibody derived from cell culture supernatant that is concentrated, dialyzed, filter sterilized and diluted in buffer pH 7.5, containing BSA and sodium azide as a preservative.		
Availability	Catalog No.	Antibody Type	Dilution
	BSB 5085	Prediluted	Ready-To-Use
	BSB 5086	Prediluted	Ready-To-Use
	BSB 5087	Prediluted	Ready-To-Use
	BSB 5088	Concentrated	1:50-1:200
	BSB 5089	Concentrated	1:50-1:200
	BSB 5090	Concentrated	1:50-1:200
	BSB-9033-CS	Control Slides	5
	<small>Note: For concentrated antibodies, please centrifuge prior to use to ensure recovery of all product.</small>		