



Identificación de marcadores de transición epitelio-mesénquima (TEM) por inmunohistoquímica en osteosarcoma pediátrico y asociación con desenlaces clínicos

» Eileen Viviana Fonseca Sepúlveda¹
» Esteban Felipe Patiño¹
» Natalia Olaya Morales¹
» Nelson Hernando Aponte Barrios¹
» Adriana Linares Ballesteros¹

¹ Fundación HOMI

Objetivos: la transición epitelio-mesénquima (TEM) es la capacidad de las células epiteliales y mesenquimales de intercambiar de fenotipo de forma transitoria; su identificación en células tumorales carcinomatosas se ha asociado con fenotipos clínicos agresivos. En sarcomas de esta capacidad encuentra en estudio. El osteosarcoma es un tumor primario de hueso y es el sarcoma más frecuente en la edad pediátrica; los mecanismos biológicos subyacentes al comportamiento agresivo de los osteosarcomas no están completamente dilucidados, algunos trabajos indican que este tipo de tumores pueden sufrir cambios fenotípicos involucrados en la TEM y esto tener implicaciones en la agresividad y desenlaces clínicos. Los eventos de TEM/TME se encuentran orquestados por un grupo de factores transcripcionales activadores como: Snail1, Slug, Twist-1, Twist-2, Zeb1 y Zeb2; estas moléculas regulan la TEM fisiológicamente como en células

tumorales. Este trabajo evalúa la expresión de dos factores de transcripción involucrados en la TEM mediante inmunohistoquímica (IHQ) en osteosarcoma en pacientes pediátricos y su asociación con desenlaces clínicos.

Materiales y métodos: estudio retrospectivo en menores de 18 años con diagnóstico de osteosarcoma. El tamaño de la población a incluir se determinó mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se realizó inmunohistoquímica para Snail y Twist-1 en muestras del diagnóstico y la descripción de la IHQ. Todos los casos fueron evaluados por dos patólogos con experiencia en patología pediátrica y las diferencias fueron resueltas por consenso. Se realizó la caracterización descriptiva de la IHQ de la cohorte. Los casos que fueron considerados como positivos (definido como marcación leve basado en la intensidad) de cada factor de transcripción.

Autor para correspondencia: Eileen Viviana Fonseca Sepúlveda

Correo electrónico: evfonsecas@unal.edu.co

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Se realizó el análisis de correlación estadística con las características clínicas mediante la prueba chi cuadrado y mediante el método de Kaplan-Meier con prueba Log-Rank se evaluó la correlación con la supervivencia global. Los resultados fueron interpretados con base en un nivel de significancia estadística de 0.05.

Resultados: fueron incluidos 53 pacientes, de estos, 33 casos (62.2 %) eran hombres. La mediana para la edad fue de 13 (RIQ 3-17) años. La localización más frecuente del tumor primario fue el fémur en 29 pacientes (54.7 %), seguido por tibia 14 casos (26.4 %). En 18 pacientes (34 %) se encontraron metástasis al diagnóstico. Durante el seguimiento se registraron 10 pacientes (18.9 %) con progresión de su enfermedad y 9 casos (16.9 %) de recaída de la enfermedad después de terminar tratamiento. En total 15 pacientes (28.3 %) fallecieron. Respecto a la IHQ Snail, fue positivo citoplasmático en 26 casos (49.1 %) y esto se correlacionó con la presencia de metástasis múltiples ($p= 0.02$) y metástasis de localización ósea distantes ($p= 0.01$). Solo en dos casos (3.8 %) se registró inmunomarcación en el núcleo para Snail, ambos presentaron distribución difusa en la

muestra y la intensidad fue moderada. Twist fue positivo en localización nuclear en 45 casos (84.9 %) y 6 casos (11.3 %) y no se encontró correlación entre la positividad de la inmunomarcación del núcleo y las variables: presencia o tipo de metástasis, recaída, progresión de la enfermedad, respuesta a la quimioterapia o algún tipo de toxicidad relacionada con la quimioterapia.

Conclusiones: Snail y Twist-1 en una frecuencia importante en muestras de pacientes pediátricos con osteosarcoma. El Snail citoplasmático se correlacionó de forma estadística con presencia de enfermedad metastásica múltiple y las metástasis óseas distantes. La positividad de ambos marcadores sugiere la activación de estas proteínas como reguladores de eventos de TEM en este tumor y se plantea un rol en los fenómenos que se relacionan con la presentación clínica de la enfermedad.

Palabras Clave:

Factores de transcripción de la familia snail; proteína 1 relacionada con twist; osteosarcoma; pediatría; biología molecular.

Figuras y Tablas:

Tabla 1

Correlación de expresión de Snail citoplasmático con características clínicas

Variable	Snail n (%)		Valor p	No. De casos según intensidad de marcación			Valor p
	- n=26	+ n=26		+ (n=12)	++ (n=7)	+++ (n=7)	
Metástasis al diagnóstico	11 (42.3)	7 (26.9)	0.38	4	1	2	0.53
Tipo de metástasis							
Único sitio	11 (42.3)	4 (15.4)		3	1	-	
Múltiple sitio	-	3 (11.5)	0.04*	1	-	2	0.02*
Localización de las metástasis							
Salтарinas	3 (11.5)	3 (11.5)	0.62	3	-	-	0.43
Pulmonares	8 (30.7)	3 (11.5)	0.33	1	1	-	0.64
Óseas distantes del primario	-	4	0.06	2	-	2	0.01*
Recaída de la enfermedad	22 (84.4)	4 (15.4)	0.52	3	1	-	0.24
Progresión de la enfermedad	22 (84.4)	4 (15.4)	0.72	3	-	1	0.65
Necrosis >90 % posterior a quimioterapia	10 (38.5)	10 (38.5)	0.76	3	4	3	0.39
Toxicidad hematológica	4 (15.4)	22 (84.6)	0.50	12	5	5	0.59
Toxicidad hepática	17 (65.4)	9 (34.6)	0.27	5	3	1	0.35
Toxicidad renal	25 (96.2)	1 (3.8)	0.74	-	1	-	0.74
Toxicidad cardíaca	24 (92.3)	2 (7.7)	0.68	1	-	1	0.45
Mucositis	24 (92.3)	2 (7.7)	0.51	1	1	-	0.47
Segundas neoplasias	24 (92.3)	2 (7.7)	0.57	-	1	1	0.31

Tabla 2

Correlación de expresión de Twist-1 nuclear con características clínicas

Variable	Twist n (%)		Valor p	No. De casos según intensidad de marcación			Valor p
	- (n=6)	+ (n=45)		+ (n=15)	++ (n=17)	+++ (n=13)	
Metástasis al diagnóstico	1	17	0.16	7	6	4	0.24
Tipo de metástasis							
Único sitio	1	14	0.83	6	5	3	
Múltiple sitio		3		1	1	1	0.83
Localización de las metástasis							
Saltarinas	1	6	0.66	3	2	1	0.66
Pulmonares	1	10	0.61	5	4	1	0.61
Óseas distantes del primario	-	4	0.85	1	1	2	0.85
Recaída de la enfermedad	1	8	0.58	3	5	-	0.58
Progresión de la enfermedad	1	9	0.52	3	4	2	0.52
Necrosis >90 % posterior a quimioterapia	4	16	0.35	8	3	5	0.35
Toxicidad hematológica	3	37	0.34	12	12	13	0.20
Toxicidad hepática	1	21	0.44	7	8	6	0.22
Toxicidad renal	-	2	0.71	-	-	2	0.71
Toxicidad cardíaca	-	4	0.50	1	2	1	0.50
Mucositis	1	4	0.57	1	3	-	0.57
Segundas neoplasias	1	2	0.40	-	-	-	-