



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
Evaluación de la asociación entre la inmunoexpresión de SOX9 y el grado de diferenciación en carcinoma colorrectal en pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Leonel Contreras Loera

No. de CVU del CONACYT: 972976

Identificador de ORCID: 0000-0003-4087-8179

DIRECTOR CLÍNICO

Dra. Mary Carmen Gutiérrez Gil

No. de CVU del CONACYT: 319150

Identificador de ORCID: 0000-0002-1694-7309

DIRECTOR METODOLÓGICO

Dr. Héctor Gerardo Hernández Rodríguez

No. de CVU del CONACYT:

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



Evaluación de la asociación entre la inmunoexpresión de SOX9 y el grado de diferenciación en carcinoma colorrectal en pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. by Mary Carmen Gutiérrez Gil, Leonel Contreras Loera is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

ENERO 2022





RESUMEN.



Se estima que 140 000 mil personas son diagnosticadas con carcinoma colorrectal cada año y 50 000 mueren por esta causa, en México se encuentra entre las primeras tres causas de muerte por neoplasias y se estima una supervivencia a tres años es de 56.3%. El tratamiento y pronóstico del carcinoma colorrectal está determinado por el estadio TNM. El SOX9 es un factor de transcripción que se relaciona con pobre diferenciación, estadios avanzados de TNM y peor pronóstico de carcinoma de colorrectal. **Objetivo principal:** Evaluar la asociación entre la inmunoposición positiva de SOX9 en carcinoma colorrectal y su grado de diferenciación. **Diseño de estudio:** Transversal, retrospectivo. **Variables:** **Variable independiente.** Inmunoposición positiva a SOX9. **Variable dependiente:** Grado de diferenciación. **Variables de Control:** Edad, sexo, tipo histológico. **Muestra:** Todos los bloques de parafina con diagnóstico histopatológico de carcinoma colorrectal del 1 de enero 2016 al 30 de noviembre 2020. **Criterios de selección.** Todos los bloques de parafina con diagnóstico histopatológico de carcinoma colorrectal entre los años 2016 a 2020 que hayan sido obtenidos por resección de segmento intestinal. **Análisis Estadístico:** Para probar la posible asociación, se utilizará el coeficiente no paramétrico, conocido como “C de Cramér”; y para la significancia estadística se aplica Chi cuadrada. **Resultados:** Encontrándose positividad del SOX9 con un H-SCORE mayor a 151 en 66.67% de los carcinomas bien diferenciados, 65.85% de los carcinomas y en un 30% de los carcinomas poco diferenciados. Estos resultados dan una asociación significativa de P de 0.09. **Conclusiones:** No fue posible determinar que la sobreexpresión de SOX9 se asociara con el grado de diferenciación.

Palabras clave: Carcinoma colorrectal, grado de diferenciación, SOX9.



INDICE



RESUMEN.....4

INDICE.....5

LISTA DE CUADROS6

LISTA DE FIGURAS7

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....8

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS9

ANTECEDENTES.....10

JUSTIFICACIÓN.....16

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....17

HIPÓTESIS.....17

OBJETIVOS.....17

SUJETOS Y METODOS.....18

ANÁLISIS ESTADÍSTICO23

ÉTICA24

RESULTADOS.....26

DISCUSIÓN.....39

LIMITACIONES Y NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....45

CONCLUSIONES46

BIBLIOGRAFÍA47

ANEXO 1.....50

ANEXO 2.....51

ANEXO 3.....52

ANEXO 4.....53

ANEXO 554

ANEXO 6.....56



LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Variables	21
Cuadro 2. Inmunoexpresión SOX9.....	27
Cuadro 3. Relación de las características clinicopatológicas y expresión de SOX9 en el cáncer colorrectal	28
Cuadro 4. Población estudiada	30
Cuadro 5. Rango de edad	31
Cuadro 6. Localización	32
Cuadro 7. Grado de diferenciación	33
Cuadro 8. Tipo histológico	34
Cuadro 9. pTNM	36
Cuadro 10. Comparación de estudios incluidos	42



LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. SOX9 en vía de señalización Wnt/B-catenina	11
Figura 2. Localización de células intestinales en la cripta	13
Figura 3. Minisox9 en el carcinoma colorrectal	13
Figura 4. Positividad de inmunoexpresión de SOX9.....	27
Figura 5. Grado de diferenciación	34
Figura 6. Tipo histológico	35



LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **OMS:** Organización mundial de la salud.
- **CCR:** Cáncer colorrectal.
- **NOS:** Not otherwise specified
- **AJCC:** *American Joint Cancer Committee*
- **APC:** *Adenomatous polyposis coli*



AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mis padres y maestros, especialmente a la Dra. Mary Carmen



ANTECEDENTES.



El carcinoma colorrectal es un tumor maligno que se origina en las paredes del intestino grueso. ⁽¹⁾ Es el proceso maligno más frecuente del tubo digestivo y una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en todo el mundo que corresponde al 10% de las muertes por cáncer ^(2, 3). Es considerado el tercero más común, la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres en los Estados Unidos y representa el 2.68% de todos los tumores malignos en México, con una incidencia en 2018 de 11.2. ^(4, 5) Tiene una incidencia máxima entre la sexta y séptima décadas de la vida, siendo considerada como la tercera causa de muerte en pacientes con cáncer según la OMS; se ha observado un incremento en edades más tempranas, asociado principalmente a factores externos como el tabaco, la dieta y organismos infecciosos; o bien a factores internos como son mutaciones genéticas, hormonales o situaciones inmunológicas. Cerca del 50% de los carcinomas se sitúan en el área rectosigmoidea. En la actualidad, más del 80% de los pacientes se presentan en estadios avanzados (III-IV). La resección quirúrgica es el pilar del tratamiento ⁽⁶⁾, mientras el examen patológico es la clave para determinar el pronóstico y guiar la terapia oncológica adyuvante. Aproximadamente 20% de los casos en estadio II presentan recaída al tratamiento quirúrgico. ⁽⁷⁾ La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su edición del año 2019, propone la siguiente clasificación para los tumores de carcinoma colorrectal como el siguiente cuadro (anexo 1). ⁽⁸⁾ De igual forma; el grado de diferenciación es considerado un factor importante para el pronóstico de la entidad, presentando una fuerte correlación entre el grado histológico y resultados adversos; de tal manera que con base en el porcentaje de formación glandular en la neoplasia se clasifica de la siguiente manera (anexo 2).

La *American Joint Cancer Committee* establece la clasificación TNM y los distintos estadios para el cáncer colorrectal. La estadificación puede ser dividida en dos: la estadificación a distancia (**M**) y el avance regional (**T** y **N**). La estadificación es

fundamental para estimar el pronóstico y definir las distintas alternativas terapéuticas.

(9)

Carcinogénesis del cáncer colorrectal

Referirnos a la carcinogénesis colorrectal incluye anomalías genéticas y epigenéticas. Para esto se han descrito dos vías genéticas de diferenciación: la vía CLÁSICA **APC/B-catenina** y la vía de **inestabilidad microsatelital**. La vía clásica es responsable del 80% de los tumores de colon esporádicos y es por mutación del APC (*Adenomatous polyposis coli*), ⁽¹⁰⁾ en ésta ambas copias del gen deben estar inactivadas por mutación o episodios epigenéticos para que suceda la carcinogénesis; ya que el APC es un componente en la vía de señalización de Wnt ⁽²⁾ con relación muy importante del SOX9 como se observa en la figura 1.

Figura 1. SOX9 en vía de señalización Wnt/B-catenina

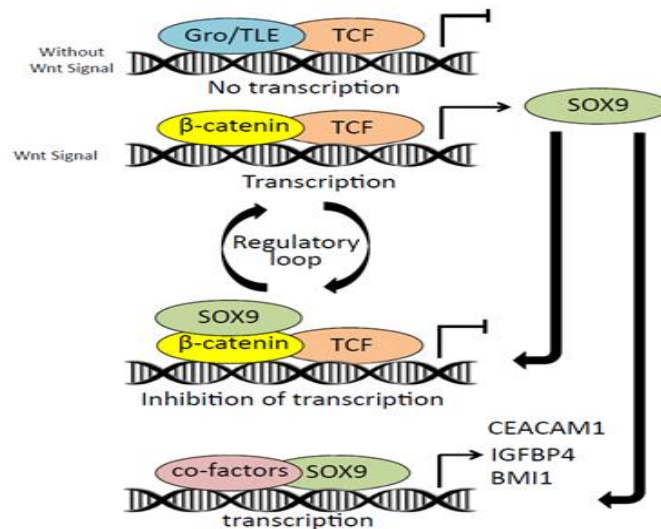


Figura 1. El rol entre el SOX9 y la vía de señalización de la Wnt/B catenina. En ausencia de la señal el factor de transcripción se une a las proteínas Groucho (Gro)/TLE que bloquean los genes blanco de la transcripción de la Wnt. En presencia de la señal Wnt, la B catenina se trasloca en el núcleo, interactuando con el factor de transcripción TCF y activa la transcripción de los genes blanco de Wnt. El SOX9 es un blanco de la vía de



señalización de Wnt/B catenina, lo cual se reprime así misma en interacción con la B-catenina. Tomado de Prévostel C., Blache O. P ⁽¹⁰⁾

SOX9

El SOX9 (*sex-determining región Y (SRY)-box 9 protein*) es un factor de transcripción que regula el desarrollo bajo circunstancias normales ⁽¹¹⁾. Su función es diversa, ya que ayuda a mantener las características de las células madre, restringir el linaje y la diferenciación final de éstas. En el contexto de cáncer, SOX9 se ha clasificado como supresor de tumor u oncogén dependiendo del tipo de estudio y cáncer estudiado. En el carcinoma colorrectal se ha asociado la actividad de SOX9 y sus características oncogénicas al demostrarse alteración del gen SOX9 por secuenciación exómica. ⁽¹²⁾

Rol de SOX9 en la carcinogénesis del carcinoma colorrectal

Las células de Paneth son células epiteliales altamente especializadas en las criptas; siendo esenciales para el control de las células madre y la barrera intestinal, como se muestra en la figura 2; aunque se desconoce la función del SOX9 en las células de Paneth hay estudios *in vitro* que sugieren un papel importante en el control de diferenciación del epitelio intestinal. Existe una participación del gen SOX9 como blanco transcripcional de la señalización Wnt (encargada de la homeostasis del epitelio intestinal), de igual forma se ha relacionado al SOX9 con propiedades pro-oncogénicas como la proliferación celular e inhibición del envejecimiento con otros oncogenes. ^(13, 14)

Figura 2. Localización de células intestinales en la cripta.

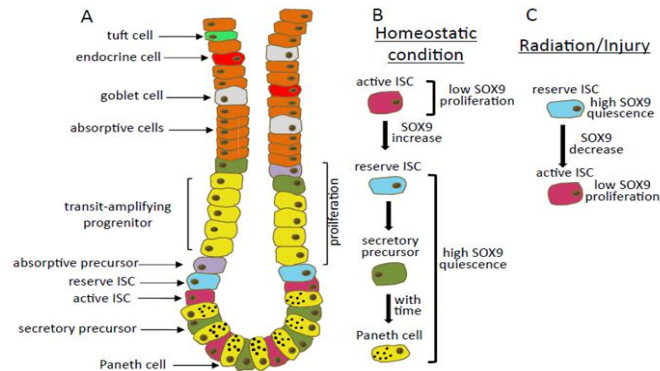


Figura 2. A. Localización de células intestinales en la cripta. B. Rol del SOX9 en células madres en homeostasis. C. Papel del SOX9 en células intestinales en caso de daño. Tomado de: Aguilar-Medina M., Avendaño-Félix M., Lizárraga-Verdugo E., Bermúdez E., Romero-Quintana J. G., Ramos-Payan R., Ruíz-García E., López-Camarillo. ⁽¹⁴⁾

Del mismo modo la transactivación de un dominio de SOX9 da como resultado un segundo intrón llamado MiniSOX9 que se ha encontrado en niveles altos de carcinoma colorrectal, pero no en el tejido sano, como se observa en la figura 3. El posible mecanismo de MiniSOX9 puede ser la activación de genes blanco de Wnt y represión de PKC α dos características a favor de las propiedades oncogénicas. ^(15, 16)

Figura 3. Minisox9 en el carcinoma colorrectal.

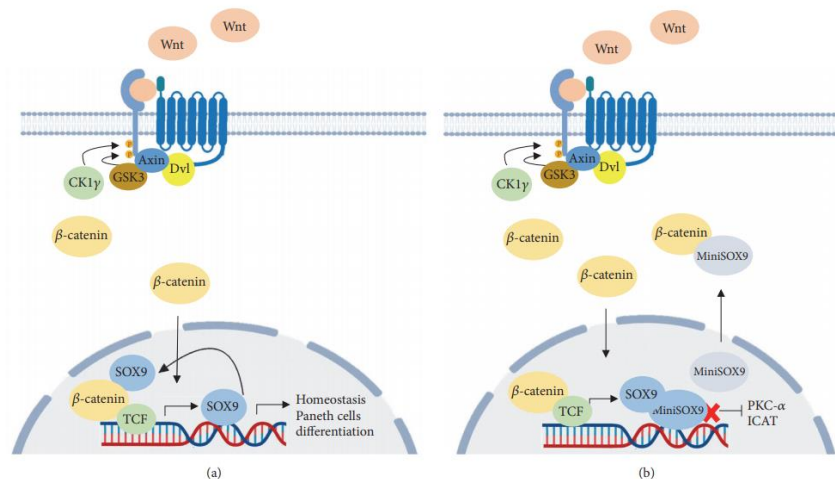




Figura 3. Minisox9 es un oncogen en el carcinoma colorrectal. **A.** En condiciones normales la vía Wnt/B catenina activa la expresión de SOX9 como resultado en la diferenciación y la homeostasis del epitelio intestinal. **B.** La versión acortada del SOX9, MiniSox9 se acumula en el núcleo para inhibir la unión del SOX9 con el ADN y la expresión de PKC-alfa. Tomado de Prévostel C., Blache O. ⁽¹⁵⁾

Importancia Clínica de la expresión de SOX9 en carcinoma colorrectal.

Suhua Xia y colaboradores confirmaron que una expresión elevada de SOX9 y DNMT1 en el carcinoma colorrectal está relacionada con pobre diferenciación, estadio TNM avanzado y peor pronóstico; ⁽¹⁷⁾ en cambio en otro estudio realizado por Ruiz García E. ⁽¹⁸⁾ en el cual participaron 97 pacientes se determinó que no existía asociación entre el SOX9 y la supervivencia, pero observó que en pacientes jóvenes menores de 40 años y tumores con predominio en colon derecho tenían mayor expresión de SOX9 en pacientes con etapas clínicas tempranas. Al igual que Bruun encontró que la expresión nuclear de E-caderina y SOX9 no tiene asociación con el pronóstico. ⁽¹⁹⁾

H-SCORE

El H-score es una medida para convertir marcadores de inmunohistoquímica a un rango más cuantitativo, se utiliza para estandarizar la medición de la inmunoexpresión de los anticuerpos en las células estudiadas. Este sistema de puntuación se utiliza habitualmente para la evaluación de inmunohistoquímica; inicialmente en cáncer de mama en receptores de estrógenos, progesterona y Her2neu, siendo considerado como el “estándar de oro” en la evaluación y presentación de datos de inmunohistoquímica, por su factibilidad para realizar las mediciones se ha adaptado su utilidad en otros marcadores de inmunohistoquímica, neoplasias y tejidos como pulmón, médula ósea, colon, entre otros. ^(20, 21) El H-Score se basa en la evaluación de intensidad de la inmunoexpresión del anticuerpo en las células estudiadas y el porcentaje de



inmunoexpresión positiva de dichas células: evaluándose de la siguiente manera: negativo (0), débil (1), moderado (2) e intenso (3). Cuyo valor va de 0-300 con la siguiente fórmula:

$$[1 \times (\% \text{ células } 1+) + 2 \times (\% \text{ células } 2+) + 3 \times (\% \text{ células } 3+)]$$

En otras palabras; sustituyendo los valores de acuerdo con los indicadores de medición la fórmula quedaría de la siguiente manera:

$$(1 \times \% \text{ de células con tinción débil}) + (2 \times \% \text{ células con tinción moderada}) + (3 \times \% \text{ de células con tinción intensa}).^{(17, 18)}$$

En los estudios de Ruiz – García y Xia S. y cols.^(17,18) en su estudio utilizaron el H-Score como sistema de cuantificación para el SOX9 y el carcinoma colorrectal evaluándolo de la siguiente manera:

- Intensidad de inmunomarcación: 0 = negativo; 1 = débil; 2= moderado y 3= intenso.
- Porcentaje de inmunoexpresión positiva en las células estudiadas como: a= % de células positivas con tinción débil, b= % de células positivas con tinción moderada y c= % de células positivas con tinción intensa.

Se representa la fórmula de la siguiente manera:

$$[(1 \times a) + (2 \times b) + (3 \times c)]$$

Con base en los resultados obtenidos por el H-score se dividieron los casos en dos grupos: **Positivo**, aquellos que obtuvieron valores igual o mayor a 151 y **Negativo** los que obtuvieron cifras menores o iguales a 150.⁽¹⁷⁾

Hechas las consideraciones anteriores por Xia S. y Ruiz - García y en consenso con el comité del departamento Anatomía Patológica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” se estableció que la medición de SOX9 con H Score es la forma más adecuada para su evaluación estandarizada. Por la



heterogeneidad de la expresión del SOX9 en la neoplasia, se determinó evaluar en la positividad nuclear en 1 milímetro cuadrado con invasión más profunda ⁽¹⁸⁾.

JUSTIFICACIÓN.

El carcinoma colorrectal tiene una incidencia alta en México y es una causa importante de mortalidad; aunque es considerado como una enfermedad de adultos mayores; se ha observado un incremento cada vez más frecuente en adultos jóvenes, otorgándole un peor pronóstico debido a la etapa avanzada en la presentación y el diagnóstico; contribuyendo a la baja supervivencia y afección en la calidad de vida; las causas son multifactoriales como la carga genética, factores biológicos y ambientales; por lo cual se sigue buscando diversos marcadores que puedan establecer un pronóstico más certero.

Estudios han demostrado que la sobreexpresión de SOX9 se correlaciona con pobre diferenciación, estadios avanzados y peor pronóstico de carcinoma de colon jugando un papel importante en la tumorigénesis. En México existen muy pocos estudios sobre la expresión de SOX9 en cáncer colorrectal, así mismo en San Luis Potosí aún no se han abierto líneas de investigación para conocer mejor el comportamiento de SOX9 en las neoplasias; por lo que la determinación de este marcador de inmunohistoquímica nos permitirá determinar su utilidad para el pronóstico en cáncer colorrectal específicamente.

Al evaluar una relación de expresión de SOX9 y su grado de diferenciación del carcinoma colorrectal, nos permitirá determinar si existe discrepancia entre los resultados referidos en la literatura, con nuestra población mexicana.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existe asociación entre la inmunoexpresión del SOX9 y el grado de diferenciación del carcinoma colorrectal en pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”?

HIPÓTESIS.

Existe una asociación entre la sobreexpresión de SOX9 y el grado de diferenciación del carcinoma colorrectal en los pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

OBJETIVOS.

General.

- Evaluar la asociación entre la inmunoexpresión de SOX9 y el grado de diferenciación del carcinoma colorrectal en pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Específicos.

- Determinar el grado de diferenciación del carcinoma colorrectal en pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- Determinar la inmunoexpresión de SOX9 en el carcinoma colorrectal en pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.



- Determinar la asociación de la inmunoexpresión de SOX9 y el grado de diferenciación del cáncer colorrectal en pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Secundarios.

- Evaluar las características clinicopatológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

SUJETOS Y METODOS

Diseño del estudio.

Transversal, 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.

Los 63 bloques de parafina con diagnóstico histopatológico de carcinoma colorrectal que se encuentran en el archivo del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” durante el período de 1° de enero de 2016 al 30 de noviembre de 2020.

Criterios de selección.

- **Inclusión.**
 - Todos los bloques de parafina con diagnóstico histopatológico de carcinoma colorrectal entre el 1 enero de 2016 a 30 de noviembre 2020



que hayan sido obtenidos por resección de segmento intestinal, disponibles en el archivo del Departamento de Anatomía Patológica.

- **Exclusión:**

- Casos con diagnóstico histopatológico de neoplasias no epiteliales de colon (Sarcoma, GIST y linfoma).
- Todos los bloques de parafina con diagnóstico de carcinoma colorrectal obtenidos en especímenes diferentes a segmento intestinal.

- **Eliminación:**

- Bloques de parafina con diagnóstico histopatológico de carcinoma colorrectal; que se encuentren en malas condiciones para efectuar el proceso de inmunohistoquímica.
- Bloques de parafina con diagnóstico histopatológico de carcinoma colorrectal con material insuficiente.

VARIABLES EN EL ESTUDIO.

- **Variable independiente**

- Inmunoexpresión positiva a SOX9.

- **Variable dependiente**

- Grado de diferenciación.

- **Variables de Control**

- Edad.
- Sexo.
- Tipo histológico.
- Metástasis ganglionares



Cuadro 1. Variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	VALORES POSIBLES	UNIDADES	TIPO DE VARIABLE
Variables independientes					
Inmunoexpresión positiva a SOX9	Proteína expresada en el núcleo de las células neoplásicas en carcinoma colorrectal	Porcentaje de inmunoexpresión positiva sobre el espécimen histopatológico.	H SCORE Negativo ≤ 150 H SCORE Positivo ≥ 151	N/A	Dicotómico
Variables dependientes					
Grado de diferenciación	Es la descripción de un tumor que se basa en la forma como se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio.	Tomado de acuerdo con el <i>College of American Pathologist</i>	Grados: 1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Poco diferenciado 4. Indiferenciado ANEXO 2	N/A	Ordinal
Variables confusoras					
Edad	Tiempo vivido de una persona	Años cumplidos por el paciente	18-99	Años	Continua
Sexo	Condición de	Condición de	Hombre	H	Dicotómica



	una persona que distingue entre hombre y mujer	una persona que distingue entre hombre y mujer	Mujer	M	
Tipo histológico	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células	Tomado de acuerdo con el <i>College of American Pathologist</i>	Ver anexo 1	N/A	Nominal
Metástasis ganglionares	Presencia de células tumorales en ganglios linfáticos.	Presencia de células tumorales en ganglios linfáticos. (incluye micrometástasis)	0 – 1	0= Ausente 1=Presente	Dicotómica

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

Recursos humanos:

- Personal del laboratorio del Departamento de Anatomía Patológica; del área de archivo, Teresa López López quién realizó la búsqueda de los bloques de parafina y laminillas de piezas a estudiar.
- Personal técnico del laboratorio de inmunohistoquímica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” Angélica Ma. Esquivel Ojeda y Susana de los Ángeles Chávez Porras, quienes realizaron la tinción de inmunohistoquímica de los bloques de parafina a estudiar.
- Médico adscrito, Dra. Mary Carmen Gutiérrez Gil quien se encarga de la supervisión y análisis del estudio de inmunohistoquímica.



- Asesor metodológico, Dr. Héctor Gerardo Hernández Rodríguez quien realizó el análisis estadístico.

Recursos materiales:

- Bloques de parafina y laminillas.
- Anticuerpo SOX9.
- Computadora.
- Hojas de registro de datos.
- Paquete de Word, Excel.

CAPACITACIÓN DE PERSONAL

Capacitación de personal:

- El personal presenta la capacitación adecuada para el manejo del anticuerpo.

FINANCIAMIENTO.

El financiamiento será por parte de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. El anticuerpo SOX9 se encuentra dentro de los anticuerpos pertenecientes al laboratorio de inmunohistoquímica de la UASLP y tuvo un costo de 17,244.85 MN. (Anexo 4).

PLAN DE TRABAJO

AÑO/MES.	ACTIVIDAD.
Diciembre 2019	- Elección del campo de estudio a realizar.
Enero 2020	- Elección de tema y título.
Febrero-diciembre 2020	- Realización de base de datos.



	<ul style="list-style-type: none">- Obtención de bloques de parafina.- Selección de bloque de parafina.- Realización de estudio de inmunohistoquímica SOX9.
Noviembre-diciembre 2020	<ul style="list-style-type: none">- Evaluación de comité investigación y ética en investigación.
Enero 2021	<ul style="list-style-type: none">- Correlación del grado de diferenciación con expresión de SOX9.
Marzo-agosto 2021	<ul style="list-style-type: none">- Rotación externa.
Diciembre 2021	<ul style="list-style-type: none">- Conclusiones
Diciembre 2021	<ul style="list-style-type: none">- Presentación de resultados.

ANALISIS ESTADISTICO

TIPO DE MUESTREO:

Conveniencia.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se utilizaron los 63 bloques de parafina con diagnóstico histopatológico de carcinoma colorrectal del archivo del departamento de patología del Hospital



Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” durante el período de 1 de enero de 2016 al 30 de noviembre de 2020.

MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

No aplica.

PRUEBA PILOTO

No aplica.

Estadística Descriptiva: Para las variables cuantitativas (edad) se utilizan los promedios, la desviación estándar; para las cualitativas (clasificación), se usan las frecuencias absolutas y las relativas (porcentajes)

Análisis Estadístico: El coeficiente C de Cramér es una medida del grado de asociación o relación entre dos series de atributos o variables. Se utiliza cuando tenemos sólo información categórica acerca de uno o de ambas variables. ⁽²²⁾ Por lo que, para probar la posible asociación, se utilizará el Coeficiente no paramétrico, “C de Cramér”; y para la significancia estadística se aplica la distribución de probabilidad (Chi cuadrada).

ÉTICA

El estudio de investigación con fines de tesis se llevará a cabo con completo apego a las normas de privacidad, en la responsabilidad del jefe de departamento, quien será el custodio de la información, registros, nombres, especímenes (bloques de parafina). Los participantes en la investigación tendrán acceso únicamente a la información estadística, número de registro patológico y diagnóstico morfológico, quedando bajo resguardo del responsable de la



información confidencial, los bancos de tejidos, por lo que no se requiere cara de consentimiento informado.

Investigación sin riesgo. Este estudio no representa riesgo para las pacientes ya que no son involucradas de manera directa, pues sólo se dispone del uso del material histopatológico, sin generar una intervención adicional inmediata. Los datos de los casos se manejan por medio del número institucional asignado al material, además del carácter confidencial con el que se maneja la información disponible y generada.

Después de la revisión de la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del Expediente Clínico ⁽²³⁾ y la Declaración de Helsinki se concluyó que no existe riesgo para las pacientes involucradas.



RESULTADOS

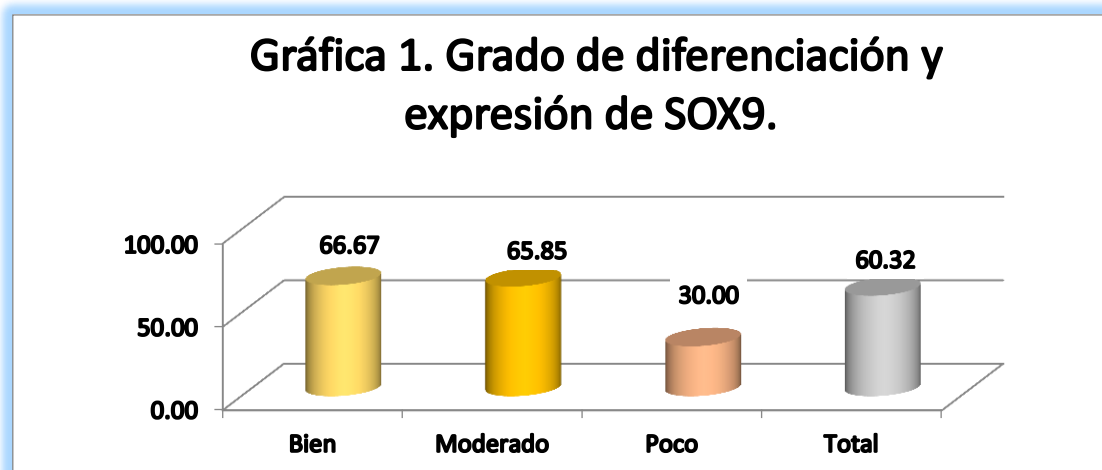


El presente estudio se realizó en piezas quirúrgicas de carcinoma colorrectal obtenidas en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” desde 2016 hasta 2019. Se encontraron 89 productos de colectomía con diagnóstico de carcinoma colorrectal, de las cuales 26 fueron excluidas por no contar con material o no estar en buenas condiciones para la realización del estudio de inmunohistoquímica, por lo que se realizó en un total de 63 piezas quirúrgicas.

Inmunoexpresión positiva de SOX9 relacionado al grado de diferenciación.

La inmunoexpresión positiva para SOX9 se presentó en ocho casos de adenocarcinoma bien diferenciado; en 27 casos de adenocarcinoma moderadamente diferenciado y tres casos de adenocarcinoma poco diferenciado (Ver Cuadro 2/Gráfica 1).

El análisis estadístico se realizó con Chi cuadrada y valor de P, obteniendo resultado de $\chi^2_2 = 4.723$ y $P = 0.09$.



Cuadro 2. Inmunoexpresión SOX9

Diferenciación	Positiva	Negativa	Total	% Positividad
Bien	8	4	12	66.67
Moderado	27	14	41	65.85
Poco	3	7	10	30.00
Total	38	25	63	60.32
$\chi^2_2 =$	4.723	P =	0.09	

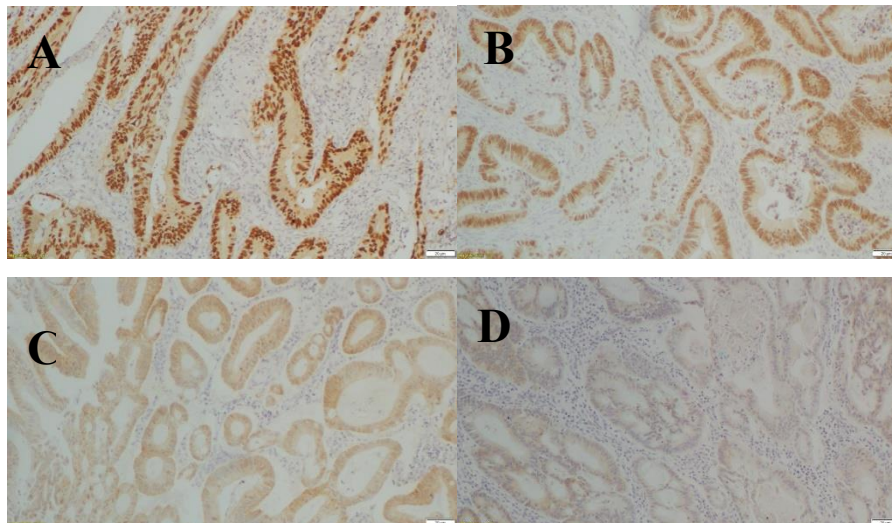


Figura 4. Positividad de inmunoexpresión de SOX9.

A. Positivo intenso. B. Positivo moderado. C. Positivo débil. D. Negativo



La información clínica se registró en una base de datos que recolectó edad, sexo, localización de tumor, grado de diferenciación y estadio pTNM (ver cuadro 3).

Cuadro 3.							
Relación de las características clinicopatológicas y expresión de SOX9 en el cáncer colorrectal.							
	Bien n=12		Moderada n=41		Poco n=10		P
Expresión de SOX9	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	
Sexo.							
Hombre	4	3	13	7	1	1	0.87
Mujer	4	1	14	7	2	6	0.70
Total	8	4	27	14	3	7	
Edad.							
31-40	1	0	5	0	0	0	
41-50	0	0	5	1	0	2	
51-60	4	0	2	6	3	1	0.03
61-70	1	1	6	3	0	2	0.23
71-80	2	3	6	4	0	0	
>80	0	0	2	0	0	2	
No identificado	0	0	1	0	0	0	
Total	8	4	27	14	3	7	
Localización.							
Derecho	3	0	11	5	2	3	0.21



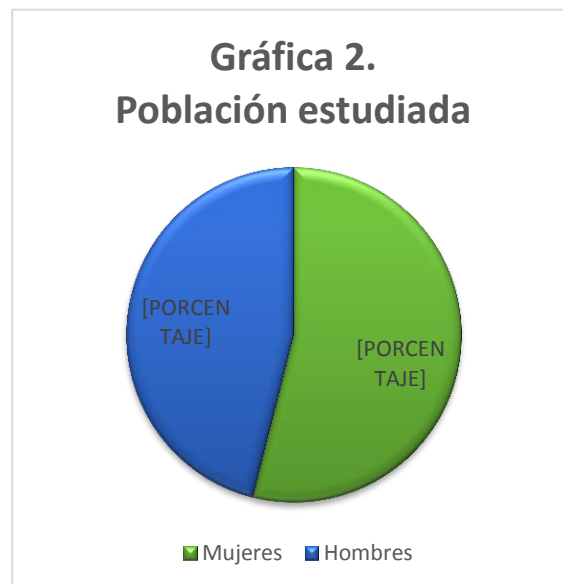
Izquierdo	5	4	14	9	1	4	0.25
No identificado	0	0	2	0	0	0	
Total	8	4	27	14	3	7	
Tipo histológico.							
Anillo de sello	0	0	0	1	0	0	
Mucinoso	2	1	2	2	0	1	0.51
NOS	6	3	25	11	3	6	0.13
Total	8	4	27	14	3	7	
Estadio.							
pT							
Tis	0	1	0	0	0	0	
pT2	2	1	9	1	1	1	0.35
pT3	5	2	14	12	1	3	0.33
pT4a	0	0	3	0	1	3	
pT4b	1	0	1	1	0	0	
Total	8	4	27	14	3	7	
pN							
pN0	5	1	8	8	0	5	0.02
pN1a	1	0	4	0	0	0	
pN1b	1	0	2	1	0	0	
pN1c	0	0	6	0	0	0	
pN2a	1	0	4	2	0	0	
pN2b	0	0	1	3	0	2	
pNx	0	3	2	0	3	0	0.05
Total	8	4	27	14	3	7	



pM							
pM1a	0	0	25	13	2	0	
pM1b	0	0	0	0	0	0	
pMx	8	4	2	1	1	7	0.5
Total	8	4	27	14	3	7	

De los 63 pacientes; 34 (53.9%) son mujeres y 29 (46%) son hombres. De los 34 casos que se presentaron en mujeres; 20 de estos fueron positivos a la inmunoexpresión de SOX9, mientras que de los 29 casos en hombres 18 fueron positivos. (ver cuadro 4 / Gráfica 2)

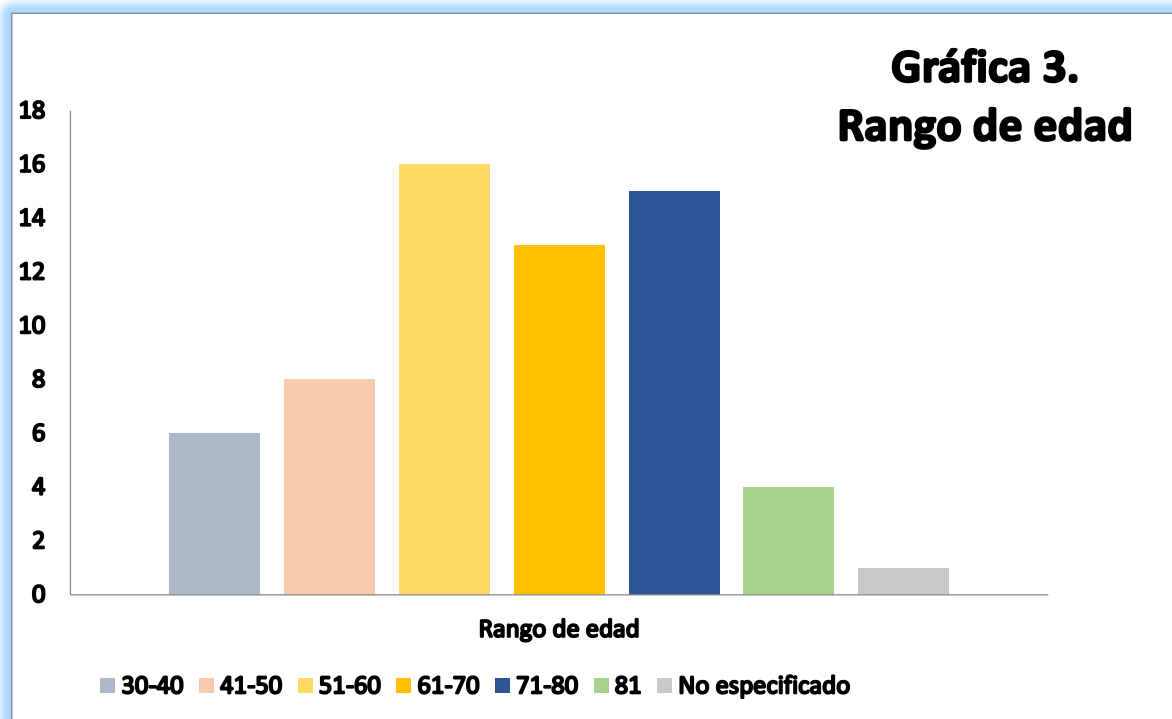
Cuadro 4. Población estudiada			Positividad a SOX9	
	n=63	%	n=38	%
Mujeres	34	(53.9)	20	(58.8)
Hombres	29	(46.0)	18	(62.0)





La edad varió en el rango de 30 a 88 años con una media de edad de 61 años. En el grupo de edad de 51-60 años se presentaron la mayor parte de casos 16 lo cual correspondió al 25.3%, le siguieron el rango de 71 a 80 años con 15 (23.8%) casos y 61-70 años con 13 (20.6%) casos (ver Cuadro 5 /Gráfico 3).

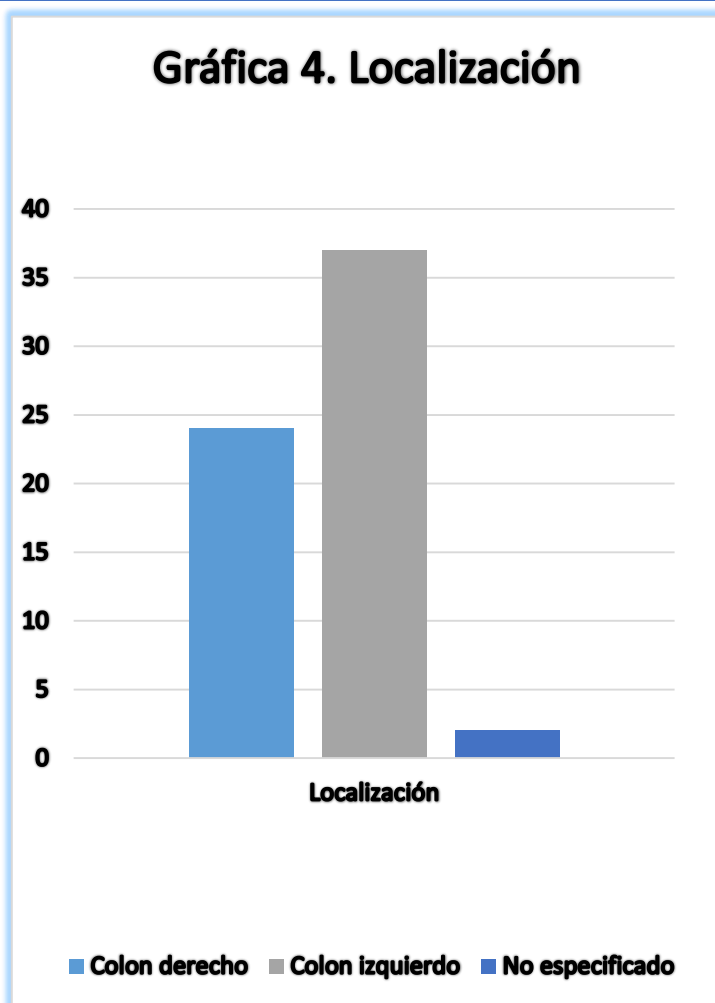
Cuadro 5. Rango de edad		
Rango de edad	n=	%
30-40	6	(9.5)
41-50	8	(12.6)
51-60	16	(25.3)
61-70	13	(20.6)
71-80	15	(23.8)
>80	4	(6.3)
No especificado	1	(1.5)





La localización de los tumores se dividió de la siguiente manera: colon derecho en 24 casos (38%), colon izquierdo en 37 casos (58.7%) y en 2 (3.1%) casos no se especificó la localización (ver Cuadro 6/Gráfico 4).

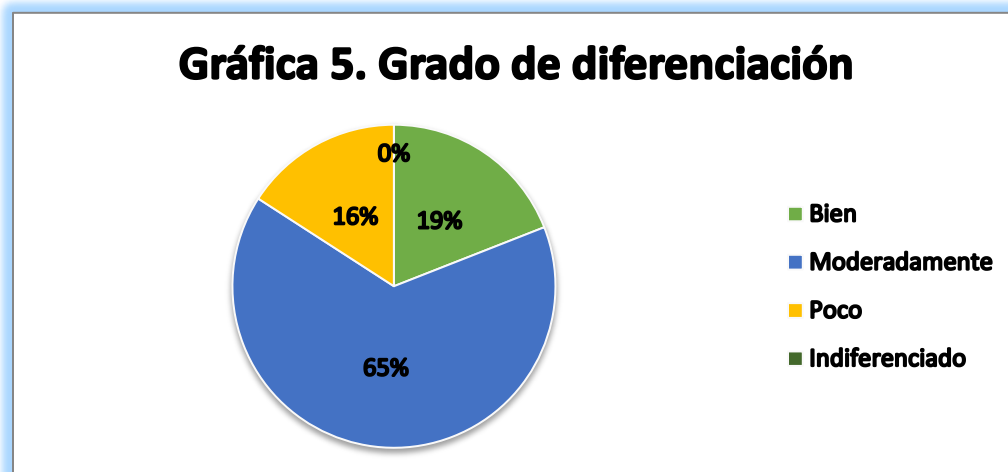
Cuadro 6. Localización			Positividad a SOX9	
Localización	n=63	N=%	n=38	%
Colon derecho	24	(38)	16	(66.6)
Colon izquierdo	37	(58.7)	20	(54)
No especificado	2	(3.1)	2	(100)





En cuanto al grado de diferenciación del total de casos: se obtuvieron 12 (19%) casos que correspondieron a bien diferenciado, 41 casos (65%) fueron moderadamente diferenciado y 10 casos (15.8%) correspondieron a poco diferenciado (ver Cuadro 7/Gráfico 5).

Cuadro 7. Grado de diferenciación			
Grado de diferenciación	n=63	%	
Bien	12	(19)	
Moderadamente	41	(65)	
Poco	10	(16)	
Indiferenciado	0	(0)	



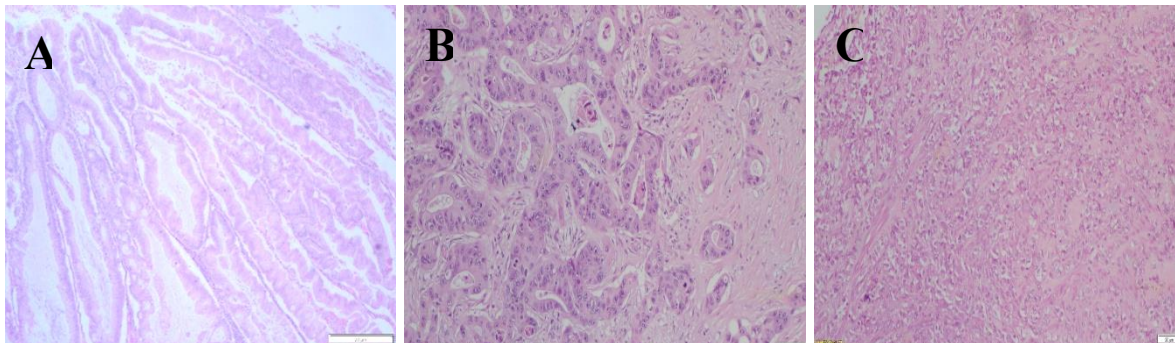


Figura 5. Grado de diferenciación.

A. Bien diferenciado. **B.** Moderadamente Diferenciado. **C.** Poco diferenciado.

Con relación al tipo histológico, el adenocarcinoma sin otra especificación (NOS) se presentó en 54 pacientes (85.7%), el adenocarcinoma mucinoso en 8 pacientes (12.6%) y carcinoma de células en anillo de sello en 1 paciente (1.5%).

De los 54 casos clasificados como NOS: 34 (63.9%) fueron positivos a SOX9. En el tipo mucinoso: cuatro casos (50%) presentaron inmunoposición positiva a SOX9 y en el único caso de células en anillo de sello presentó una inmunoposición negativa a SOX9 (ver Cuadro 8/Gráfico 6).

Cuadro 8. Tipo	Tipo histológico		Positividad a SOX9	
	n=63	%	n=38	%
NOS	54	(85.7)	34	(63.9)
Mucinoso	8	(12.6)	4	(50)
Células en anillo de sello	1	(1.5)	0	(0)

Gráfica 6. Tipo histológico

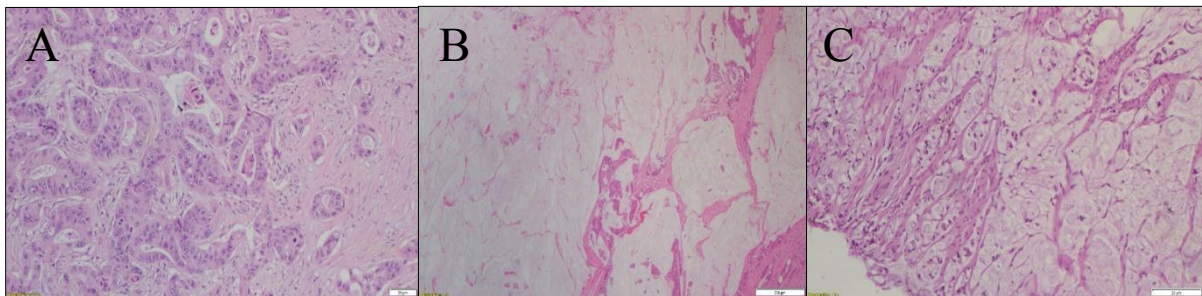
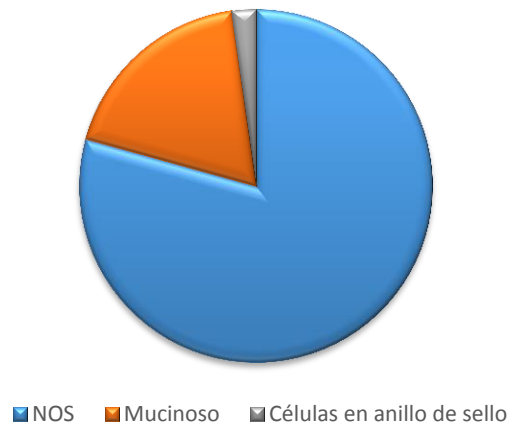


Figura 6. Tipo histológico. A. CCR NOS. B. Mucinoso. C. Células en anillo de sello.

Con relación al sistema de estadificación pTNM, se obtuvieron los siguientes datos: para la categoría **pT** se encontró un caso de pTis, pT2 en 15 casos, pT3 en 37 casos, pT4a en siete casos y pT4b en tres casos (ver Cuadro 9/Gráfico 7).

Con relación a la categoría **pN**, se detectaron como pN0 27 casos, pN1a en cinco casos, pN1b en cuatro casos, pN1c en seis casos, pN2a en siete casos, pN2b en seis casos; mientras que en ocho casos estudiados no se obtuvieron los



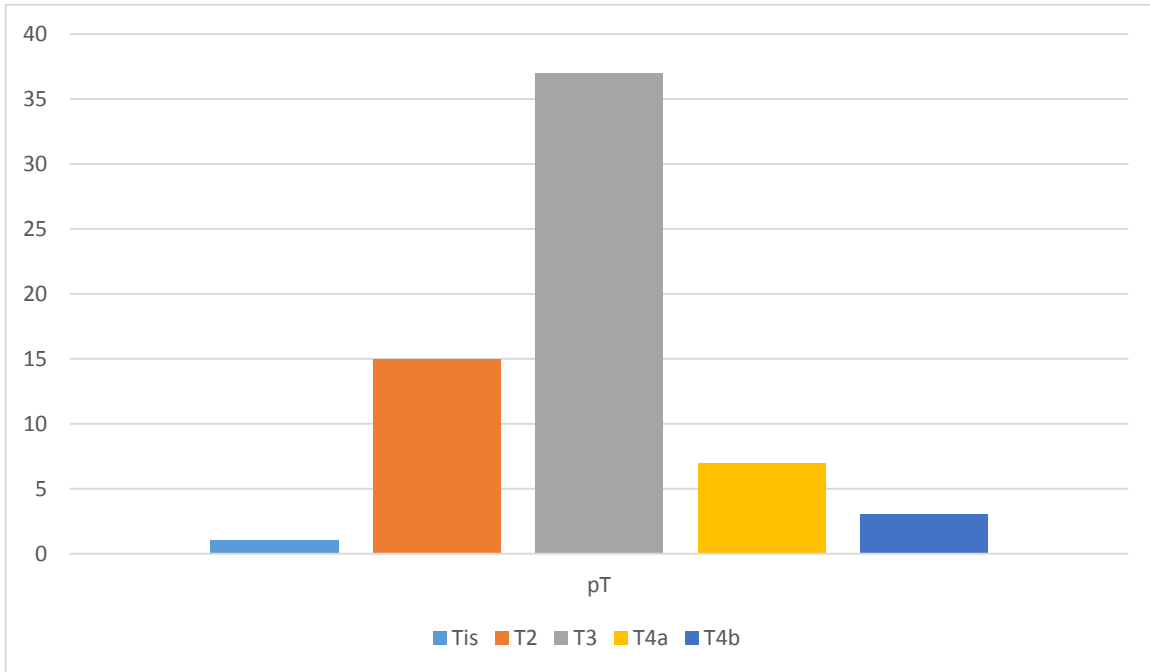
ganglios linfáticos necesarios para la clasificación y quedaron como pNx (ver Cuadro 9 9/Gráfico 8)

Finalmente, en la categoría **pM**, se presentaron con pM1a en 5 casos y pMx 58 casos (ver Cuadro 9/Gráfico 9)

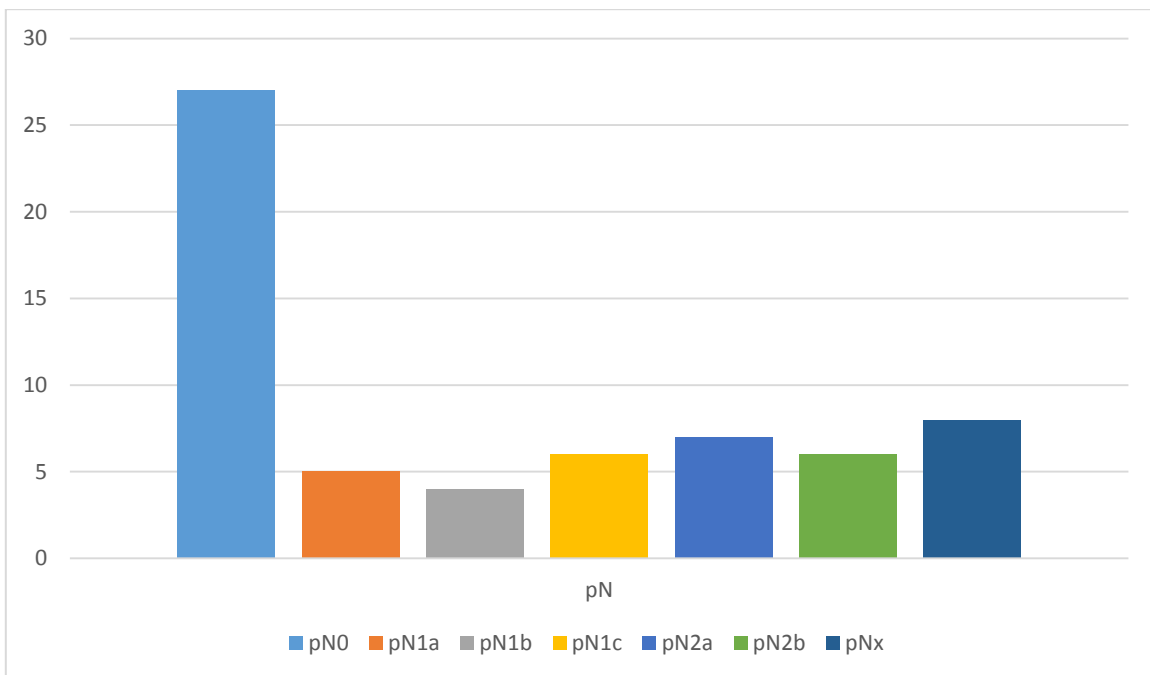
Cuadro 9. pTNM					
pT		pN		pM	
		pN0	27	pM1a	5
Tis	1	pN1a	5	pM1b	0
pT2	15	pN1b	4	pMx	58
pT3	37	pN1c	6		
pT4a	7	pN2a	7		
pT4b	3	pN2b	6		
		pNX	8		



Gráfica 7. Categoría pT

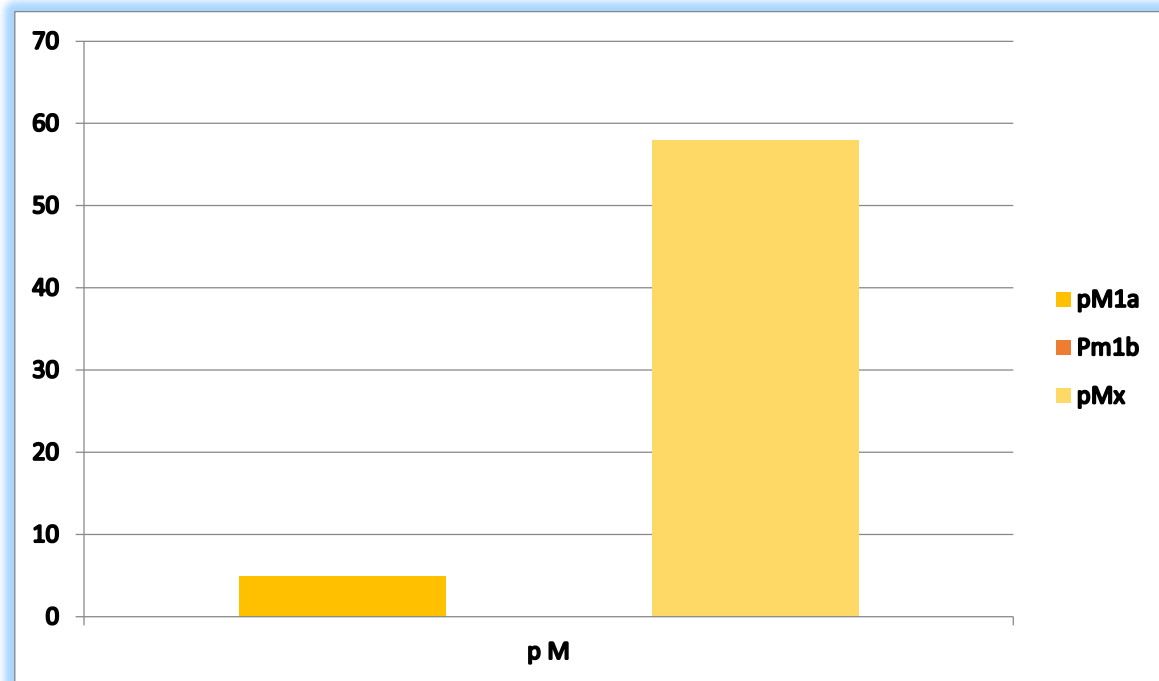


Gráfica 8. Categoría pN





Gráfica 9. Categoría pM





DISCUSIÓN



El carcinoma colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro país, con mayor morbilidad y mortalidad alrededor del mundo, por lo que es importante su detección temprana. Para el desarrollo del carcinoma colorrectal, es necesario que se presenten diferentes alteraciones genéticas acumuladas por diversas vías de señalización, principalmente la vía de la Wnt/B catenina en la que interfiere el SOX9.

SOX9 es un gen relacionado con SRY conocido por la condrogénesis y el desarrollo de la gónada masculina. Se han informado cada vez más estudios sobre la expresión ectópica de SOX9 y su influencia en el progreso de la carcinogénesis en varios cánceres humanos, con relación al epitelio intestinal el SOX9 actúa como un factor de transcripción que regula la homeostasis del colon, sin embargo existe controversia aún sobre su papel antioncogénico en el epitelio, mientras que otros autores han demostrado su actividad oncogénica, relacionándolos con el pronóstico y el tratamiento del carcinoma colorrectal.

Aunque existen estudios sobre las características del SOX9 como probable biomarcador de pronóstico desfavorable en distintos tumores, estos han sido realizados a nivel molecular, mientras que su utilidad por medio de la inmunohistoquímica es todavía incierta, existen pocos estudios en los cuales sigue en duda la eficiencia del SOX9 en cáncer de colon; los hallazgos por diversos autores siguen siendo contradictorios. La comparación de los resultados obtenidos en este estudio con lo analizado en la literatura demuestra los siguientes datos: la presentación se observó más en mujeres con 34 (53.9%) casos que en hombres (29 casos), lo cual concuerda al ser la segunda neoplasia más común.

Con relación a la localización, el cáncer colorrectal prevaleció de lado izquierdo con 37 casos (58%) lo que concuerda con lo descrito en la literatura al



ser el sitio más frecuente de presentación. El tipo histológico más frecuentemente encontrado fue el carcinoma (NOS) o de tipo intestinal con 54 casos, la expresión positiva a SOX9 se presentó en el 62.9% de los casos. El estadio pT que más se presentó fue el T3, pN0 con 27 casos y pMx con 58 casos.

En cuanto al grado de diferenciación se observó que el carcinoma moderadamente diferenciado es el más frecuente con 41 casos, seguido del carcinoma bien diferenciado con 12 caso y carcinoma poco diferenciado con 10 casos.

Se estudió la inmunoexpresión del SOX9 en adenocarcinomas colorrectales obteniendo un valor de $p= 0.09$; con lo cual se demuestra que no hay asociación estadísticamente significativa entre la expresión del SOX9 y el grado de diferenciación.

Haciendo el análisis comparativo con la literatura podemos iniciar con Xia y colaboradores concluyeron que la expresión elevada de SOX9 y DNMT1 en el carcinoma colorrectal está relacionada con pobre diferenciación, estadio TNM avanzado, peor pronóstico además de resistencia a la quimioterapia; ⁽¹⁸⁾ a diferencia de nuestro estudio en el cual la inmunoexpresión se presentó en los carcinomas con mayor grado de diferenciación (G1 y G2), lo que contrasta con lo referido por dichos autores.

Con relación a lo reportado por Ruiz García E. ⁽¹⁹⁾ en el cual ellos estudiaron 97 pacientes en etapas tempranas sin hacer referencia al grado histológico, sólo determinaron que no existía asociación entre el SOX9 y la sobrevida, no obstante; ese no fue el objetivo en nuestro estudio; un hecho relevante fue que en pacientes jóvenes menores de 40 años (73%) y tumores con predominio en colon derecho (64%) tenían mayor expresión de SOX9; ⁽¹⁵⁾ mientras que en nuestro estudio el 100% de los pacientes menores de 40 años fueron positivos a la expresión de SOX9 y la mayor expresión de SOX9 se presentó en colon izquierdo (52%), sin



embargo, no fue posible determinar el estadio clínico por no contar con los datos complementarios.

Así mismo Bruun y colaboradores analizaron la importancia pronóstica de SOX9, E-cadherina y B-catenina en carcinoma colorrectal; reportando una correlación positiva entre dichos marcadores y el grado histopatológico del tumor; citando lo referido por los autores:

“Esto está de acuerdo con la suposición de que los tumores con menor grado de diferenciación tienen un fenotipo más mesenquimatoso con niveles regulados a la baja de uniones adherentes y presumiblemente menor actividad de componentes particulares de la vía de señalización Wnt / β -catenina”.

Al igual que en nuestro estudio también se obtuvieron los mismos resultados en la cual la tinción nuclear de SOX9 no se correlacionó significativamente con el grado histopatológico.

Recientemente Lizárraga –Verdugo ⁽²⁴⁾ basado en estudios previos realizados con Ruiz García E. analizaron la inmunoexpresión de SOX9 en biopsias con carcinoma colorrectal para conocer su relevancia clínica y funcional, apoyándose con estudios moleculares y reafirmando los hallazgos anteriores de la sobreexpresión de SOX9 en etapas tempranas y en colon derecho; de igual manera; reportaron la sobreexpresión de SOX9 en el 67% de los casos en el estadio T3 avanzado con un valor de $p < 0,001$; mientras que en nuestro estudio se presentó en el 58% con un valor del total de los carcinomas colorrectales de $p = 0.33$; por lo que los autores sugieren que dichos hallazgos indican que SOX9 podría estar involucrado en la progresión, el tamaño y la extensión del tumor.



Se resume las características de los estudios previos comparativos en cuadro 10.

Cuadro 10. Comparación de estudios incluidos.

Autor	Año	Población	Método	Resultado
Bruun	2014	929	Inmunohistoquímica	Expresión nuclear de E-caderina y SOX9 no tiene asociación con el pronóstico.
Suhua Xia	2016	184	Inmunohistoquímica	Expresión elevada de SOX9 y DNMT1 en el carcinoma colorrectal está relacionada con pobre diferenciación, estadio TNM avanzado y peor pronóstico.
Carrasco – García	2016	2 líneas celulares	Expresión de ARNm Western-Blot e inmunofluorescencia. Invasión y migración Carcinogénesis in vivo Inmunohistoquímica	En carcinoma colorrectal la sobreexpresión de SOX9 tienen menor sobrevida en pacientes tratados con 5-FU y en modelos animales resistencia a la radiación. Utilizaron rapamicina encontrando que en el modelo de ratones con linaje de células de metástasis hubo disminución de expresión



				de SOX9 y disminución tumoral.
Ruiz García	2017 97	Imunohistoquímica		No existe asociación entre el SOX9 y la sobrevida, pero observó que en pacientes jóvenes menores de 40 años y tumores con predominio en colon derecho tenían mayor expresión de SOX9 en pacientes con etapas clínicas tempranas.
Liu	2021 -	Secuenciación de ARN Western-Blot Inmunofluorescencia Imunohistoquímica PCR Citometría de flujo Trasplante heterólogo		Sobreexpresión de SOX9 produce quimioresistencia es el daño de la vía de reparación del ADN SOX9-MMMS22L que es una vía primordial de la sensibilidad del oxiplatino.
Lizarraga – Verdugo	2021 97	Imunohistoquímica Cultivo celular Silenciador con siARN RT-Qpcrt Inmunofluorescencia		En estadios I y II encontrado que el SOX9 se presentó en 47% de los tumores, principalmente en menores de 40 años y es



Formación de esfera importante para la carcinogénesis temprana. El 12% de los pacientes presento recaída y de estos el 58% presento expresión elevada de SOX9. Sin embargo, no se mostró asociación con la supervivencia.

Referente a la estadificación pTNM, la sobreexpresión de SOX9 se presentó en la categoría pT3 con un 41% en los carcinomas bien diferenciados y el 34% en los carcinomas moderadamente diferenciados; mientras que en el carcinoma poco diferenciado se presentó en el 33% en las categorías pT2, pT3, pT4. En la categoría pN, la expresión positiva se presentó principalmente en la categoría pN0 en el 62.5% del total de casos con carcinoma bien diferenciado, obteniendo un valor de $p=0.02$. Con relación al pM, la mayor expresión de SOX9 fue en los carcinomas moderadamente diferenciados con 25 casos (65.7%) en la categoría pM1a.

Después de realizar el análisis de las características clinicopatológicas con la expresión de SOX9; no nos fue posible obtener una asociación significativa por la heterogeneidad de los datos obtenidos.



LIMITACIONES Y NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Limitaciones:

Ausencia del material a estudiar; ya que en algunos casos no se contaba con el bloque de tejido en el archivo o este se encontraba en malas condiciones para la realización del estudio de inmunohistoquímica.

Perspectivas:

Seguir con la línea de investigación:

- Incrementar el tamaño de la muestra para encontrar una asociación más significativa de la inmunoexpresión de SOX9 con el grado de diferenciación.
- En los casos analizados revisar los expedientes clínicos para conocer el TNM clínico, y respuesta a tratamiento.
- Utilizar métodos más específicos para la confirmar la utilidad de la expresión de SOX9 medida por inmunohistoquímica.



CONCLUSIONES



El carcinoma colorrectal es una de las neoplasias más comunes a nivel mundial, por lo que se necesitan encontrar nuevas líneas de investigación para un tratamiento específico y dirigido, inclusive a terapia blanco.

En la población estudiada el carcinoma colorrectal se presentó más en mujeres, en colon izquierdo.

La media de presentación fue de 61 años.

La expresión de SOX9 fue mayor en los carcinomas bien y moderadamente diferenciados con una asociación significativa baja ($P = 0.09$).

No hay asociación estadísticamente significativa.

Con este estudio aún no es posible utilizarlo en la práctica clínica por la ambigüedad de los resultados obtenidos.

Actualmente el uso de SOX9 por inmunohistoquímica no sería recomendado por patólogos como un procedimiento estándar, pues aún no queda claro su utilidad en carcinoma colorrectal.

El uso de SOX9 podría ser una herramienta para predecir el pronóstico de los pacientes con carcinoma colorrectal para poder predecir la respuesta de estos pacientes al tratamiento.



BIBLIOGRAFÍA



1. Guía de práctica clínica: Detección oportuna y diagnóstico de Cáncer de colon y recto no hereditario en adultos en primero, Segundo y tercer nivel de atención. Consejo de Salubridad General. IMSS-145-08.
2. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9ª España: Elsevier Health Sciences; 2015.
3. Goldbum J. R., McKenney J. K., Lamps L. W., Myers J. L., Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11ª Ed. EUA: Elsevier; 2018.
4. GLOBOCAN 2018 [Internet]. Gco.iarc.fr. 2019 [citado 14 julio 2020]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-factsheet.pdf
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer. 2014;136(5): E359-E386.
6. Marcker Espersen M, Linnemann D, Christensen I, Alamili M, Troelsen J, Høgdall E. SOX9 expression predicts relapse of stage II colon cancer patients. Human Pathology. 2016; 52:38-46.
7. Van der Stok E, Spaander M, Grünhagen D, Verhoef C, Kuipers E. Surveillance after curative treatment for colorectal cancer. Nature Reviews Clinical Oncology. 2016;14(5):297-315.
8. Bosman F. WHO classification of tumours of the digestive system. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019.
9. López-Köstner F, Carrillo G K, Zárate C A, Brien S A, Ladrón de Guevara H D. Cáncer de recto: diagnóstico, estudio y estadificación. Revista chilena de cirugía. 2012; 64(2):199-209.



10. Prévostel C, Rammah-Bouazza C, Trauchessec H, Canterel-Thouennon L, Busson M, Ychou M et al. SOX9 is an atypical intestinal tumor suppressor controlling the oncogenic Wnt/B-catenin signaling. *Oncotarget*. 2016; 7(50).
11. Jo A, Denduluri S, Zhang B, Wang Z, Yin L, Yan Z et al. The versatile functions of Sox9 in development, stem cells, and human diseases. *Genes & Diseases*. 2014;1(2):149-161.
12. Huang M, Chen H, Yang I, Tsai H, Wang T, Juo S et al. Tumorigenesis and tumor progression related gene expression profiles in colorectal cancer. *Cancer Biomarkers*. 2013;13(4):269-279.
13. Breanna M J, Rona Y, Wang L, Sánchez-Vega F, Zehir A, Middha S, Sadowska J, Vakiani E, Shia J, Klimstra D, Ladanyi M, Lacobuzio-Donahue C A, Hechtman J F. Recurrent, truncating SOX9 mutations are associated with SOX9 overexpression, KRAS mutation, and TP53 wild type status in colorectal carcinoma. *Oncotarget*. 2016; 7(32).
14. Aguilar-Medina M, Avendaño-Félix M, Lizárraga-Verdugo E, Bermúdez M, Romero-Quintana J, Ramos-Payan R et al. SOX9 Stem-Cell Factor: Clinical and Functional Relevance in Cancer. *Journal of Oncology*. 2019; 2019:1-16.
15. Prévostel C, Blache P. The dose-dependent effect of SOX9 and its incidence in colorectal cancer. *European Journal of Cancer*. 2017; 86:150-157.
16. Abdel-Samad R, Zalzali H, Rammah C, Giraud J, Naudin C, Dupasquier S et al. MiniSOX9, a dominant-negative variant in colon cancer cells. *Oncogene*. 2011;30(22):2493-2503.
17. Xia S, Yang Z, Qi X, Pu Y, Liu Y, Wang B, Liu Y, Zhang L, Qian Y, Ma A, Xu G., Tu1 H., Liu Y. Overexpression of SOX9 and DNMT1 predicts poor prognosis and chemoresistance of colorectal cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2016; 9:589-600.
18. Ruiz-García E, Galicia-Carmona T, Expresión de SOX9 como predictor de recaída en cáncer de colon en tapa temprana en pacientes del Instituto



- Nacional de Cancerología [tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2017. 56 p.
19. Bruun J, Kolberg M, Nesland J, Svindland A, Nesbakken A, Lothe R. Prognostic Significance of B-Catenin, E-Cadherin, and SOX9 in Colorectal Cancer: Results from a Large Population-Representative Series. *Frontiers in Oncology*. 2014;4.
 20. Fedchenko N, Reifenrath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue – a review. *Diagnostic Pathology*. 2014;9(1).
 21. Aeffner F, Wilson K, Martin N, Black J, Hendriks C, Bolon B et al. The Gold Standard Paradox in Digital Image Analysis: Manual Versus Automated Scoring as Ground Truth. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2017;141(9):1267-1275.
 22. Siegel S, Castellan J. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. 5ª México: Trillas: 1986.
 23. NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.
 24. Lizárraga-Verdugo E, Carmona T, Ramos-Payan R, Avendaño-Félix M, Bermúdez M, Parra-Niebla M et al. SOX9 is associated with advanced T-stages of clinical stage II colon cancer in young Mexican patients. *Oncology Letters*. 2021;22(1).
 25. Carrasco-García E, López L, Aldaz P, Arevalo S, Aldaregia J, Egaña L et al. SOX9-regulated cell plasticity in colorectal metastasis is attenuated by rapamycin. *Scientific Reports*. 2016;6(1).
 26. Liu Y, Wu H, Luo T, Luo Q, Meng Z, Shi Y et al. The SOX9-MMS22L Axis Promotes Oxaliplatin Resistance in Colorectal Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;8.



ANEXOS



ANEXO 1.

Clasificación del Carcinoma colorrectal.

-
- **Adenocarcinoma (NOS)**
 - **Adenocarcinoma serrado**
 - **Adenocarcinoma tipo adenoma**
 - **Adenocarcinoma micropapilar**
 - **Adenocarcinoma mucinoso**
 - **Carcinoma poco cohesivo**
 - **Carcinoma de células en anillo de sello**
 - **Adenocarcinoma medular**
 - **Carcinoma adenoescamoso**
 - **Carcinoma indiferenciado NOS**
 - **Carcinoma con componente sarcomatoide**
 - **Carcinoma neuroendocrino NOS**
 - **Tumor neuroendocrino grado 1**
 - **Tumor neuroendocrino grado 2**
 - **Tumor neuroendocrino grado 3**
 - **Tumor de células L**
 - **Tumor productor de péptico tipo glucagón**
 - **Tumor productor de PP/PYY**
 - **Carcinoide de células enterocromafines**
 - **Tumor productor de serotonina**
 - **Carcinoma neuroendocrino NOS**
 - **Carcinoma neuroendocrino de células grandes**
 - **Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.**
 - **Neoplasia mixta neuroendocrina – no neuroendocrina (MINEN).**
-



ANEXO 2.

Grado de diferenciación del carcinoma colorrectal.

<ul style="list-style-type: none">• Grado 1 (Bien diferenciado).	Estructuras glandulares en >95% del tumor
<ul style="list-style-type: none">• Grado 2 (Moderadamente diferenciado).	Formación glandular en el 50-95%
<ul style="list-style-type: none">• Grado 3 (Poco diferenciado).	< 50%, que incluyen el adenocarcinoma mucinoso y el carcinoma de células en anillo de sello.
<ul style="list-style-type: none">• Grado 4 (Indiferenciado).	Tiene < 5%, que incluye al carcinoma medular con inestabilidad micro satelital de alto grado.



ANEXO 3



HOSPITAL CENTRAL
"Dr. Ignacio Maranes Prieto"

pTNM.
Tumor primario T

Tx	Tumor primario no evaluable
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor invade el tejido adiposo perirrectal
T4a	Tumor penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor invade o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes
Ganglios linfáticos regionales N	
Nx	No se puede determinar
N0	Sin ganglios linfáticos comprometidos
N1	Compromiso de 1-3 ganglios linfáticos
N1a	Compromiso de 1 ganglio linfático
N1b	Compromiso de 2-3 ganglios linfáticos
N1c	Depósitos tumorales en subserosa, mesenterio, tejidos pericólicos o perirrectal no cubiertos por peritoneo
N2	Compromiso de 4 o más ganglios linfáticos
N2a	Compromiso de 4 a 6 ganglios linfáticos
N2b	Compromiso de 7 o más ganglios linfáticos
Metástasis M	
Mx	No se puede determinar
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio
M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio



ANEXO 4.



HOSPITAL CENTRAL
"Dr. Ignacio Morones Prieto"

Bio SB
BIOSCIENCE FOR THE WORLD

[PRODUCTS](#) [SHOP](#) [DISTRIBUTORS](#) [TECHNICAL CENTER](#) [ABOUT US](#) [CONTACT US](#)

SOX-9 – RMaB
Home / Portfolio

IHC of SOX-9 on an FFPE Lymph Node Tissue

Specification Sheets

MU - CE

RUO

Safety Data Sheet

[SDS](#)

* US Customer? [Click here to buy online!](#)

Intended Use	For In Vitro Diagnostic Use																																
Summary and Explanation	<p>Transcription factor SOX-9 is a protein that in humans is encoded by the SOX9 gene. SOX9 acts during chondrocyte differentiation and regulates transcription of the anti-Müllerian hormone (AMH) gene. It is expressed during embryogenesis, in the cartilage, neural crest, kidney, and pancreas. SOX-9 plays a pivotal role in male sexual development, interacts with a few other genes to promote the development of male sexual organs and its activity is also required for development, differentiation, and lineage commitment in various tissues including the intestinal epithelium.</p> <p>SOX9 exhibits several pro-oncogenic properties, including the ability to promote proliferation, inhibit senescence, and collaborate with other oncogenes in neoplastic transformation. Human colorectal cancers show a positive correlation between expression levels of SOX9 and BMI1 and a negative correlation between SOX9 and ARF in clinical samples. In normal colorectal mucosa, SOX9 expression is found predominantly to the lower part of crypts, the proliferative compartment and putative site of stem cells, suggesting SOX9 as a putative stem or progenitor cell biomarker. Recent studies have shown the overexpression of SOX9 in solid tumors. Compared to normal tissues, immunohistochemical analysis revealed staining that is more intense and widespread staining in many cancer types, including but not limited to, Gastric carcinoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Lung Adenocarcinoma, Prostate Cancer, Breast Carcinoma, Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Glioma, Colorectal Cancer, Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Ovarian Cancer. Amplification of 17q24.3, the chromosomal region of SOX9 has been found in Prostate, Neuroblastoma, Medulloblastoma, Breast and Ovarian Cancer, which all exhibit high SOX9 expression. Although staining is predominantly nuclear, cytoplasmic SOX9 may serve as a valuable prognostic marker for Invasive Ductal Carcinomas and Metastatic Breast Cancer. Additionally, SOX9 upregulation has been associated with higher tumor stage and grade, and overexpression has been recognized as an independent prognostic marker for decreased survival in Colorectal Cancer, NSCLC and HCC patients. In Pancreatic Cancer, SOX9 has been found to regulate the EGFR pathway throughout pancreatic tumorigenesis.</p>																																
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Antibody Type</td> <td>Rabbit Monoclonal</td> <td>Clone</td> <td>EP317</td> </tr> <tr> <td>Isotype</td> <td>IgG</td> <td>Reactivity</td> <td>Paraffin, Frozen</td> </tr> <tr> <td>Localization</td> <td>Nuclear</td> <td>Control</td> <td>Colon, Prostate, Skin, Breast, Tonsil, Lymph Node, Colon Carcinoma</td> </tr> </table>	Antibody Type	Rabbit Monoclonal	Clone	EP317	Isotype	IgG	Reactivity	Paraffin, Frozen	Localization	Nuclear	Control	Colon, Prostate, Skin, Breast, Tonsil, Lymph Node, Colon Carcinoma																				
Antibody Type	Rabbit Monoclonal	Clone	EP317																														
Isotype	IgG	Reactivity	Paraffin, Frozen																														
Localization	Nuclear	Control	Colon, Prostate, Skin, Breast, Tonsil, Lymph Node, Colon Carcinoma																														
Presentation	SOX-9 is a rabbit 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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Catalog No.</th> <th>Antibody Type</th> <th>Dilution</th> <th>Volume/QT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BSB 3211</td> <td>Prediluted</td> <td>Ready-To-Use</td> <td>3.0 ml</td> </tr> <tr> <td>BSB 3212</td> <td>Prediluted</td> <td>Ready-To-Use</td> <td>7.0 ml</td> </tr> <tr> <td>BSB 3213</td> <td>Prediluted</td> <td>Ready-To-Use</td> <td>15.0 ml</td> </tr> <tr> <td>BSB 3214</td> <td>Concentrated</td> <td>1:50-1:200</td> <td>0.1 ml</td> </tr> <tr> <td>BSB 3215</td> <td>Concentrated</td> <td>1:50-1:200</td> <td>0.5 ml</td> </tr> <tr> <td>BSB 3216</td> <td>Concentrated</td> <td>1:50-1:200</td> <td>1.0 ml</td> </tr> <tr> <td>BSB 3217</td> <td>Control Slides</td> <td></td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	Catalog No.	Antibody Type	Dilution	Volume/QT	BSB 3211	Prediluted	Ready-To-Use	3.0 ml	BSB 3212	Prediluted	Ready-To-Use	7.0 ml	BSB 3213	Prediluted	Ready-To-Use	15.0 ml	BSB 3214	Concentrated	1:50-1:200	0.1 ml	BSB 3215	Concentrated	1:50-1:200	0.5 ml	BSB 3216	Concentrated	1:50-1:200	1.0 ml	BSB 3217	Control Slides		5
Catalog No.	Antibody Type	Dilution	Volume/QT																														
BSB 3211	Prediluted	Ready-To-Use	3.0 ml																														
BSB 3212	Prediluted	Ready-To-Use	7.0 ml																														
BSB 3213	Prediluted	Ready-To-Use	15.0 ml																														
BSB 3214	Concentrated	1:50-1:200	0.1 ml																														
BSB 3215	Concentrated	1:50-1:200	0.5 ml																														
BSB 3216	Concentrated	1:50-1:200	1.0 ml																														
BSB 3217	Control Slides		5																														

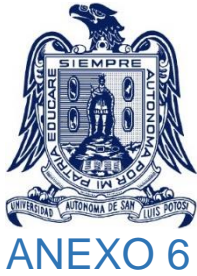
Note: For concentrated antibodies, please centrifuge prior to use to ensure recovery of all product.



ANEXO 5
CRONOGRAMA



Tarea	Dec-19	Jan-20	Feb-20	Mar-20	Apr-20	May-20	Jun-20	Jul-20	Aug-20	Sep-20	Oct-20	Nov-20	Dec-20	Jan-21	Nov-21	Dic-21
Pre-requisitos																
Elección del campo de estudio a realizar																
Inicio																
Elección de tema y título																
Realización de protocolo																
Elaboración de base de datos																
Desarrollo																
Obtención de bloques de parafina																
Selección de bloques de parafina																
Realización de IHQ SOX9																
Evaluación por el comité																



ANEXO 6



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

Currículum investigador principal

I. Datos generales:

Nombre completo: Mary Carmen Gutiérrez Gil.
Edad: 47 años.
Escolaridad: Maestría
Cédula profesional: 3194484
Correo electrónico: mary_carmen_g@hotmail.com

II. Estudios profesionales:

- Maestría en educación basada en competencias. Universidad del Valle de México.
- Diplomado en Micología. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Inmunohistoquímica en patología quirúrgica y análisis de imagen. Curso de Alta especialidad. Hospital ABC. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Especialidad en Anatomía Patológica. Hospital Juárez de México. Universidad Nacional Autónoma de México
- Licenciatura en Médico Cirujano y Partero. Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional.
- Técnico Laboratorista clínico. CECyT No. 6. Instituto Politécnico Nacional.

III. Experiencia en investigación

a) Proyectos de investigación dirigidos

b) Tesis dirigidas.

Asociación de la inmunexpresión de proteína p53 con factores pronósticos en mujeres con carcinoma mamario invasor.

<https://ninive.uaslp.mx/xmlui/handle/i/5933>

Gómez Hernández, Nadia Judith (2016-09-14).



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

Currículum investigador principal

Asociación del Infiltrado Linfocítico Tumoral (TILS) y expresión del ligando de Muerte Celular Programada (PD-L1) en pacientes con carcinoma de mama del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto.

<https://ninive.uaslp.mx/xmlui/handle/i/5684>

Abonce Villagómez, Karen Selene (2020-02)

Inmunoexpresión de la proteína BRAF V600E en el carcinoma papilar de tiroides de pacientes pediátricos y su asociación con factores clínicos.

<https://ninive.uaslp.mx/xmlui/handle/i/5683>

García Rodríguez, Graciela Adriana (2020-02)

Linfocitos T citotóxicos CD 8+ infiltrantes del tumor como factor pronóstico en cáncer de mama.

URI: <https://ninive.uaslp.mx/xmlui/handle/i/6065>

López de Lara Montalvo, Jaime Alberto (2019-02-01)

Utilidad de los marcadores de inmunohistoquímica ki-67 y cox-2 como valor pronóstico en la recurrencia del carcinoma basocelular

<https://ninive.uaslp.mx/xmlui/handle/i/5528>

Calderón Neville, Jeniffer (2018-02)

La autopsia clínica, situación actual y perspectiva de su utilidad en el hospital central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

Mejía Martínez, José Luis. Febrero 2014.

Prevalencia y factores asociados a lesión escamosa intraepitelial en mujeres menores de 24 años de san Luis Potosí.

Berber Román, Rogelio. Febrero 2011.

c) Publicaciones.

Calderón-Neville J, Gutiérrez MC, Moncada B, Hernández HG. Ki-67 y COX-2 relacionados con recurrencia de carcinoma basocelular. Estudio de casos y controles. Rev Cadena Cereb. 2019; 3(1): 46-53. Disponible en:

<https://www.cadenadecerebros.com/single-post/ART-AO-31-03>



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

Currículum investigador principal

1. Ávila Rodríguez, I. Compeán Martínez, M.B. Silva Cazares, M.C.de R. Terrones Gurrola, Carrizales Peña C.B., I. García Guerrero, M. C. Gutiérrez Gil. Quimiometría y caracterización de displasias causadas por VPH (Virus de Papiloma Humano) utilizando espectroscopia Raman. MEMORIAS TECNyMED 2013R.