



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETROLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCION DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE  
VIMENTINA EN GLIOBLASTOMA Y SU  
RELACIÓN CON LA SOBREVIDA, EN  
CASOS ESTUDIADOS EN EL SERVICIO  
DE PATOLOGIA DEL HCSAE EN UN  
PERIODO DE 15 AÑOS.**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN  
ANATOMÍA PATOLÓGICA  
PRESENTA:**

DRA. CLAUDIA DENISSE FUENTES GUTIÉRREZ

TUTOR DE TESIS: DRA. MARÍA IRENE RIVERA SALGADO  
ASESOR DE TESIS: DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZÁLEZ



**PEMEX**

CDMX

2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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





---

**DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS**

**DIRECTORA HCS-AE**



---

**DR. JESÚS REYNA FIGUEROA**

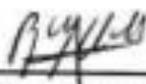
**DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



---

**DRA. MARIA IRENE RIVERA SALGADO**

**JEFE DEL SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



---

**DRA. ROSA MARÍA VICUÑA GONZALEZ**

**ASESOR DE TESIS**

**DEDICATORIA:**

A mis padres, mi hermana y a Nora por su apoyo incondicional durante este largo tiempo.

A mis profesoras: Dra. Irene Rivera, Dra. Rosa María Vicuña, Dra. Leticia Llamas, Dra. Verónica Bautista; les agradezco por los conocimientos que me transmitieron, y por toda la paciencia, el apoyo, y su amistad.

A mis compañeros: Sandy, Alejandra, Eduardo, Christian, Gabriel, ViriRox y Alejandro, por acompañarme en el curioso e interesante camino de la residencia.

SZZ, ATM, EMT, DFG, CLG, GDJ, VCG, AMA.

IRS, RMV, LLC, VBP, MRM

## **AGRADECIMIENTOS:**

Agradezco sinceramente la ayuda y apoyo de la Dra. Rosa María Vicuña y la Dra. Irene Rivera para la realización de este trabajo.

Así mismo a mis compañeras histotecnólogas: Esperanza Monterrubio, Judith Reyes y Elida Monterrubio, por su ayuda en la parte técnica con su impresionante minuciosidad.

Agradecimiento adicional al Lic. Carlos Alfredo Galindo Marín por su ayuda para el análisis estadístico de este trabajo.

**RESUMEN:**

El Glioblastoma es el tumor glial más común y más agresivo, con una sobrevida de menos del 5% a 2 años. La Vimentina es un marcador de filamentos intermedios, al cual recientemente se le ha estudiado para establecer si su expresión puede tener relación con el pronóstico del paciente. El presente estudio analiza la expresión de Vimentina en 71 casos de Glioblastoma diagnosticados en el Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos entre enero del 2000 y Diciembre de 2015, y se hace la correlación con la sobrevida total de los pacientes. **Resultados:** De los 71 casos estudiados, 42 son del sexo masculino y 29 del sexo femenino; solo sobrevive un paciente (91 meses de sobrevida). El volumen de la resección fue en promedio de 49.6 mm (DE 101.23 mm); La sobrevida promedio fue de 6 meses (DE 4 meses); La mortalidad a 12 meses fue del 71.8%; Se analizó el porcentaje de tumor con inmunorreacción y su intensidad, obteniendo así un valor único catalogando como con expresión Baja o Alta de Vimentina; Se obtiene la correlación con la sobrevida por tablas de Kaplan Meier, sin poder establecer la misma. **Discusión:** Demográficamente la muestra no varía de acuerdo a lo reportado por la literatura; sin embargo, ya ha habido estudios donde se puede demostrar la correlación de que a mayor expresión de Vimentina la sobrevida es menor. A pesar de ello no se logró establecer la relación en nuestros casos, pudiendo influir factores como las características de la muestra, las técnicas quirúrgicas, los cuidados postoperatorios y el tratamiento individualizado, pero no protocolizado de los pacientes con Glioblastoma.

Palabras clave: Glioblastoma; Vimentina; Sobrevida.

**Abstract:**

Glioblastoma is the most common and most aggressive glial tumor, with a survival rate of less than 5% at 2 years. Vimentin is an intermediate filament marker, which has recently been studied to establish whether its expression may be related to the patient's prognosis. The present study analyzes the expression of Vimentin in 71 cases of Glioblastoma diagnosed in the Hospital Central Sur de Petroleos Mexicanos, between January 2000 and December 2015, and correlates with the total survival of the patients. **Results:** Of the 71 cases studied, 42 were male and 29 were female; Only one patient survives (91 months of survival). The resection volume was on average 49.6 mm (SD 101.23 mm); The average survival was 6 months (SD 4 months); The 12-month mortality rate was 71.8%; The percentage of tumor with immunoreaction and its intensity was analyzed, obtaining a unique value cataloging as with Low or High expression of Vimentina; Kaplan Meier's correlation with the table survival was obtained, without being able to establish the same. **Discussion:** Demographically the sample does not vary according to the reported in the literature; However, there have already been studies where the correlation can be shown that the higher Vimentina expression the survival is lower. However, it was not possible to establish the relationship in our cases, and factors such as the characteristics of the sample, surgical techniques, postoperative care and individualized but non-protocolized treatment of patients with Glioblastoma could be influenced.

Key Words: Glioblastoma, Vimentin; Survival.

## ÍNDICE:

Agradecimientos:.....	5
Resumen:.....	6
Título.....	8
Introducción:.....	8
Marco teórico.....	9
Justificación.....	14
Objetivos.....	15
Hipótesis.....	15
Diseño del estudio.....	14
Materiales y Métodos:.....	16
Resultados:.....	20
Discusión:.....	29
Conclusiones:.....	31
Referencias bibliográficas.....	32
Anexos.....	35

## **ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE VIMENTINA EN GLIOBLASTOMA Y SU RELACIÓN CON LA SOBREVIDA, EN CASOS ESTUDIADOS EN EL SERVICIO DE PATOLOGÍA DEL HCSAE EN UN PERIODO DE 15 AÑOS.**

### **INTRODUCCIÓN:**

Los gliomas son los tumores primarios del sistema nervioso central más frecuentes, constituyendo el 60-70% de todos los tumores cerebrales<sup>19</sup>.

De los tumores gliales, el más destacable es el Glioblastoma (antes reportado como “Glioblastoma multiforme”), el cual es el de mayor incidencia<sup>14</sup> y es considerado de los tumores más agresivos del encéfalo<sup>6,14</sup> con el pronóstico más pobre, y actualmente considerado incurable<sup>13</sup> ya que a pesar de tratamientos radicales (cirugía y radioterapia) la incidencia de recurrencia y mortalidad son elevadas (sobrevida máxima de 15 meses en 95% de los casos).<sup>1, 22</sup>

Se han buscado factores que pudieran ayudar a modificar el curso clínico de esta enfermedad a fin de aumentar la supervivencia a los pacientes, sin embargo, no se han identificado vías de tratamiento adicionales a la cirugía radical y la radioterapia que sean viables y efectivas.

## MARCO DE REFERENCIA.

El Glioblastoma (también llamado Glioblastoma Multiforme), es la forma de tumor glial de más alto grado, debido a su naturaleza altamente infiltrativa hacia el parénquima cerebral que lo rodea, su alta recurrencia tras la resección inicial, y por ende su elevado índice de mortalidad. <sup>1</sup>

El Glioblastoma está definido como por la OMS como el tumor primario de encéfalo más frecuente, con diferenciación astrocítica predominante.<sup>14,16</sup> Se ha clasificado como un tumor glial de alto grado histológico (Grado IV), esto debido a sus características particulares, como son: La hiper celularidad, el pleomorfismo celular, la atipia nuclear la proliferación microvascular y la necrosis <sup>7</sup>. (Figura 1)

*Epidemiología.* Globocan en su última actualización (2012), refiere que los tumores de sistema nervioso central en México mostraron una incidencia de 3% del total de neoplasias, y si bien no se encuentra dentro de las neoplasias más frecuentes en el país, la mortalidad de 2237 casos durante el año no es despreciable<sup>21</sup>. Sin embargo, son pocas las fuentes disponibles para consultar la epidemiología de cada subtipo de neoplasia por separado.

La epidemiología respecto a los gliomas malignos en México es poco precisa. Los análisis consultables cuentan con series cortas y poco actualizadas. Una publicación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía realizó un análisis retrospectivo de 10 años (1987-1994) en los cuales se diagnosticó Glioblastoma multiforme a 165 pacientes, constituyendo el 9% de las neoplasias totales atendidas en ese periodo de tiempo en

dicho instituto<sup>20</sup>. Por otra parte, en un análisis epidemiológico realizado en 2004 por el IMSS sobre los gliomas a lo largo de 10 años, se refiere que, en su población de estudio, la incidencia es ligeramente mayor en hombres (81:70 casos), el 42.3% fueron diagnosticados como tumores malignos, siendo el 27% del total los que se diagnosticaron como Glioblastoma multiforme (41 casos). Del total de tumores supratentoriales, el Glioblastoma corresponde al 34.4% de los casos. Además, se encontró que los pacientes de entre 41 y 60 años tienen la mayor incidencia, con 81.8% de ocurrencia de que el tumor se trata de un Glioblastoma<sup>19</sup>.

Se considera un tumor que además de la extensa invasión al parénquima cerebral normal, también puede tener extensión a través del cuerpo calloso y al hemisferio cerebral contralateral<sup>5</sup>.

El tratamiento actual combina resección quirúrgica (lo más extensa permisible) en conjunto con la administración de radioterapia (fraccionada), así como quimioterapia (de elección el agente alquilante temozolamida).<sup>22</sup>

Por amplia que sea la resección quirúrgica y el tratamiento posterior se considera que la recurrencia es prácticamente inevitable<sup>5</sup>. Aún con el mejor tratamiento disponible, la mortalidad de los pacientes a partir del diagnóstico es la más elevada, con una sobrevida que rara vez excede los 15 meses posteriores al diagnóstico según la literatura mundial.<sup>1</sup>

En el análisis del Instituto Nacional de Neurocirugía <sup>20</sup> el promedio de sobrevida en pacientes a partir del diagnóstico fue de 16 meses (41% con sobrevida <12 meses; 39%

de 12 a 24 meses; 12% de 24 a 36 meses; y solo 8% más de 3 años). Se observó además que la mayor sobrevida se obtiene con la combinación de resección quirúrgica más radioterapia.

Entre los factores que se han atribuido como contribuyentes para la agresividad del tumor se encuentran: el ambiente de hipoxia (que contribuye a la angiogénesis y diseminación)<sup>9</sup>, la heterogeneidad característica de este tumor (por ello era anteriormente descrito como “Multiforme”), y alteraciones moleculares en la célula. (Figura 2)

La naturaleza infiltrativa del Glioblastoma siempre ha sido reconocida, sin embargo, recientemente se empiezan a esclarecer los mecanismos exactos a nivel molecular por los que las células neoplásicas tienen grandes propiedades de migración<sup>1, 4</sup> y que desgraciadamente incide en la amplia mortalidad, aún en lesiones que macroscópicamente se resecaron por completo.<sup>1</sup>

La vía de transición epitelial-a-mesenquimal (EMT, por sus siglas en inglés), se ya está identificada como un proceso que probablemente interviene directamente en la progresión de células neoplásicas, e igualmente su papel en el desarrollo de metástasis no está del todo comprobado.

En un estudio realizado en 2015 en Alemania<sup>4</sup>, se estudiaron 34 casos de pacientes con Glioblastoma, en los que se concluyó que la vía EMT puede estar involucrada en la progresión de la enfermedad, sin embargo, se aclara en sus resultados que

probablemente existe variabilidad de caso en caso, aludiendo a las características arquitecturales de cada tumor (siendo cada tumor heterogéneo –multiforme-)<sup>4</sup>.

### *Filamentos intermedios en la vía EMT*

Los filamentos intermedios son componentes del citoesqueleto, formados por una serie de proteínas fibrosas, y cuya longitud va desde 7 a 25 nm (a fin de clasificarse como intermedios). La función principal de estos filamentos es dar soporte a la célula, y la fijación de organelos. Además, ayudan a realizar uniones de unas células a otras, mediante redes de filamentos que forman haces. <sup>1</sup>

Se han identificado numerosos filamentos intermedios (tabla 1), que para su estudio son subcategorizados en 6 tipos diferentes, basándose en su secuenciación proteica.<sup>18</sup>

El filamento intermedio de tipo III, Vimentina, es el filamento más distribuido, pudiendo ser encontrado en células mesenquimales (fibroblastos, células endoteliales, etc.). Además, se han identificado propiedades de transmisión de receptores hacia el núcleo.  
17,18

Al respecto de la Vimentina está ya determinado que se encuentra presente en los tejidos de origen mesenquimal, así como en fibroblastos, y en células de la glía<sup>10</sup>. Se ha identificado también, que la Vimentina y la proteína ácido glial fibrilar se pueden expresar en la misma célula, sin embargo, puede diferir el momento de aparición, por lo que se considera ya como un marcador de diferenciación <sup>6</sup>.

Particularmente en los Glioblastomas se ha identificado que la Vimentina tiene una inmunoreacción positiva en los vasos glomeruloides característicos de la lesión y en el citoplasma de las células, pero diferente en cada tipo<sup>10</sup>. En ensayos realizados *in vivo* se ha manifestado la variabilidad en la positividad de la Vimentina<sup>10</sup>, sin embargo, no se han realizado más investigación a este respecto.

Actualmente se han realizado varios estudios<sup>9, 14, 19</sup> en los que se busca demostrar la efectividad de la Vimentina como un “marcador proinvasivo”. De encontrar esta correlación como cierta, se considera que la investigación a futuro se basaría en interferir en esta vía (transición mesenquimal-epitelial) y con ello reducir la posibilidad de recurrencia y metástasis, mejorando el pronóstico de los pacientes con Glioblastoma.

**JUSTIFICACIÓN:**

En recientes estudios se considera a la Vimentina como un marcador proinvasivo, en el que a mayor expresión de la misma hay mayor invasión del parénquima adyacente al tumor y menor sobrevida independientemente del tratamiento.

En los casos de Glioblastoma en el HCSAE, se buscará la relación entre la expresión de Vimentina y la sobrevida de los pacientes, a fin de determinar su utilidad para el pronóstico de los pacientes.

## **OBJETIVO.**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer el porcentaje de expresión de la Vimentina en casos con diagnóstico de Glioblastoma y correlacionarlo con la sobrevida.

### **OBJETIVOS PARTICULARES:**

-Analizar el % de expresión de Vimentina en los casos de Glioblastoma que se cuantificara por intensidad de la reacción y % en el tejido.

-Analizar la correlación entre la expresión de Vimentina y la sobrevida.

## **HIPÓTESIS.**

El porcentaje de expresión de Vimentina se relaciona con la progresión de Glioblastoma y su sobrevida.

Si el porcentaje de expresión por inmunomarcaje de Vimentina es mayor, entonces la sobrevida es menor.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

**Población de estudio:** Casos con diagnóstico de Glioblastoma estudiados en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad, durante el periodo del 1 de enero 2000 al 31 de diciembre de 2015.

Tamaño de la muestra.

-Se contaba con un total de 109 Pacientes con diagnóstico de Glioblastoma Multiforme en el sistema de patología del HCS-AE (traducido a 130 casos, ya que a algunos pacientes se les sometió a 2da o 3era resección).

Los casos a estudiar a detenimiento se delimitaron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de Inclusión.

- Todos los casos con diagnóstico de Glioblastoma con tejido obtenido previo al tratamiento de quimio o radioterapia.
- Todos los casos que cuenten con bloques de parafina
- Casos con seguimiento clínico en el expediente electrónico.

Criterios de exclusión.

- Casos sin bloques de parafina disponibles en el archivo de bloques del servicio de patología.
- Casos que no tengan seguimiento clínico en el expediente electrónico.

- Casos de Glioblastoma que hayan muerto a consecuencia directa de la cirugía (menos de 7 días, o que nunca hayan recobrado el estado de alerta después de la misma).
- Casos con tejido que no sea adecuado para valoración de Inmunohistoquímica (casos sin testigo interno, casos donde el tumor viable sea menor a 3 campos observables a mediano poder -20X-).
- Casos cuya resección quirúrgica fuera sido posterior a la aplicación de radioterapia, o a inicio de la quimioterapia.

### Técnica:

Una vez seleccionados los casos con los criterios pertinentes (en expediente electrónico), se procedió a buscar en el archivo de bloques y laminillas del Servicio de Patología, todos los casos que se encontraran con laminillas bloque de parafina con buenas condiciones para la realización de Inmunohistoquímica (que el tejido fuera suficiente, con una parte representativa del tumor, con mínima necrosis). Se confirmó por los investigadores (2 patólogos y el investigador) que el tumor era un Glioblastoma de acuerdo a los criterios de la OMS. Con los bloques recopilados se realizaron microarreglos con Punch de 0.4 mm, logrando colocar representativos de 13-14 tumores diferentes en un solo bloque, todos identificados por coordenadas específicas, con ayuda de un testigo conocido en el mismo.



Ya contando con el tejido en los microarreglos (en total 5), se realizó el proceso de Inmunohistoquímica para Vimentina, como sigue:

Se realizaron cortes de 4 micras que se colocaron en laminillas electrocargadas. Posteriormente se realiza el proceso en el sistema Ventana BenchMark XT de Roche, de acuerdo al proceso estandarizado del equipo. Para este estudio, se utiliza el anticuerpo Vimentina prediluido (clona V9), de la misma marca.

De acuerdo con el protocolo del estudio, se evaluó la positividad a Vimentina por 3 diferentes observadores (tutora, asesora e investigadora), evaluando individualmente el porcentaje de positividad con Vimentina y el grado de intensidad de la tinción en el tumor. Posteriormente se llegó a un consenso en los casos particulares en los que no se llegó a una cifra similar por parte de los observadores.

**Tabla 1.** Evaluación de Intensidad de reacción a Vimentina

Intensidad de la reacción:	
-Negativo	0
-Débil	1
-Moderada	2
-Intensa	3

**Tabla 2.** Porcentaje de tejido marcado del tumor

Porcentaje de tinción en el tejido:	
-Negativo 0%	0
-Hasta 25%:	1
-Hasta 50%:	2
-Más del 75%:	3

Hubo 7 casos en particular los cuales no tuvieron inmunoreacción al anticuerpo (testigo interno negativo) por lo cual se repitieron individualmente éstas reacciones. Posteriormente las cifras obtenidas se sumaron para su proceso estadístico, usando un punto de corte (4) utilizado en otro estudio 1, para determinar expresión BAJA o ALTA.

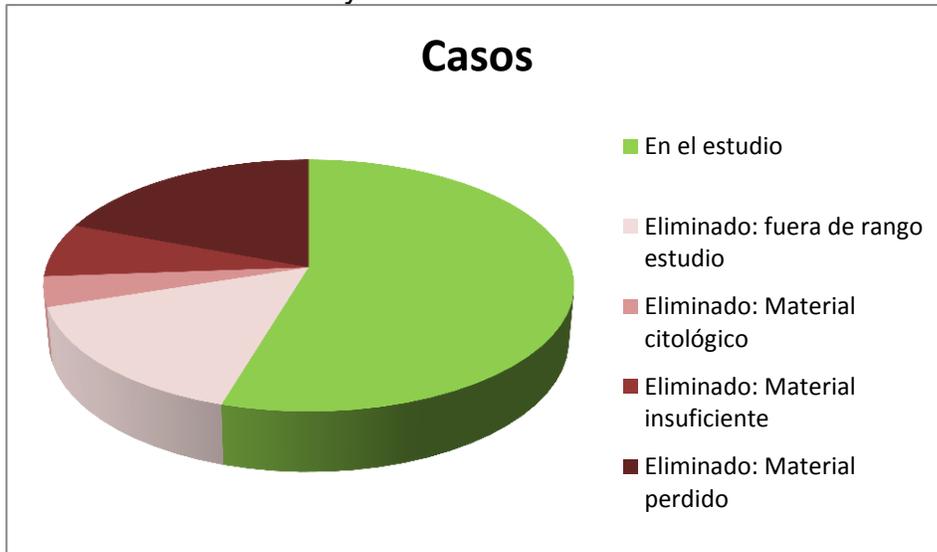
**RESULTADOS:**

*Estadística descriptiva:*

De acuerdo con la codificación en el sistema electrónico del Servicio de Patología del HCS-AE, se obtuvieron 130 casos con diagnóstico de Glioblastoma de los cuales se eliminaron 5 casos que se consideraban con material inadecuado para su marcaje por Inmunohistoquímica (estudio especial: citológico) y 20 por encontrarse con diagnóstico antes del año 2000 o posterior al 2015. De los **105 casos** restantes, solo se encontraban vivos 4 casos (3.8%).

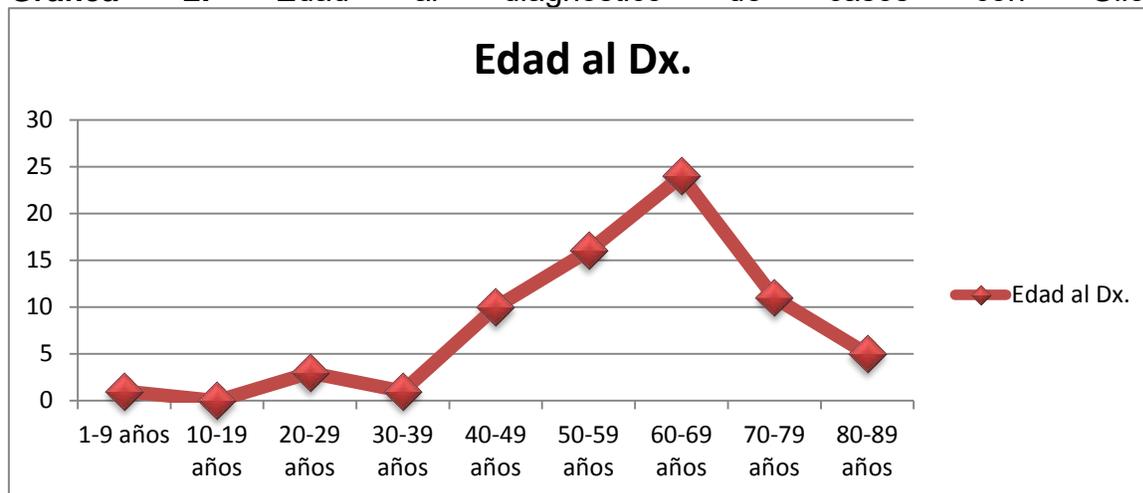
Posterior a la aplicación estricta de los criterios de eliminación, la muestra se redujo a 71 casos utilizables para marcaje (el 67.6%). De ellos, en 25 casos no se cuenta con el material en el archivo de bloques (casos perdidos, usualmente solicitados por los pacientes), y 9 casos con material francamente insuficiente para realización de nueva inmunohistoquímica.

**Gráfica 1:** Casos totales con diagnóstico de Glioblastoma y casos eliminados



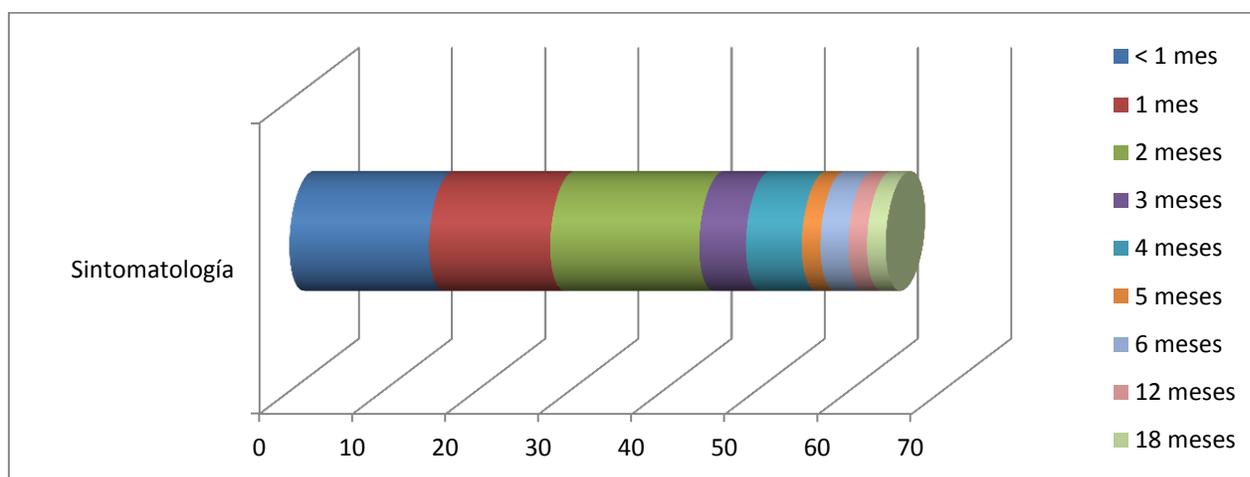
De los casos en el estudio, se encontraron las siguientes características de la población:  
 Las edades de los casos van de los 7 a los 88 años, con un pico de incidencia a los 61 años.

**Gráfica 2:** Edad al diagnóstico de casos con Glioblastoma



De acuerdo con los datos consultados en el expediente electrónico, los pacientes tenían sintomatología neurológica previa en el 100% de los casos, con los siguientes tiempos de evolución:

**Gráfica 3.** Inicio de la sintomatología en casos diagnosticados con Glioblastoma



De los 71 casos estudiados, solamente se encuentra vivo un paciente cuya sobrevida se reporta en 91 meses posteriores al diagnóstico (0.7% de los 130 casos originales; 1.4% de los casos incluidos) y que ya se considera Libre de enfermedad.

Para el análisis estadístico se obtuvieron las medias y desviaciones estándar de cada variable cuantitativa, así como la frecuencia y porcentaje de las variables cualitativas.

Posteriormente se corrió una curva Receiver Operating Characteristic para comprobar el desempeño del Valor Total de Vimentina para predecir mortalidad a 12 meses, mostrando el área bajo la curva, valor de p, el intervalo de confianza al 95% y la gráfica resultante.

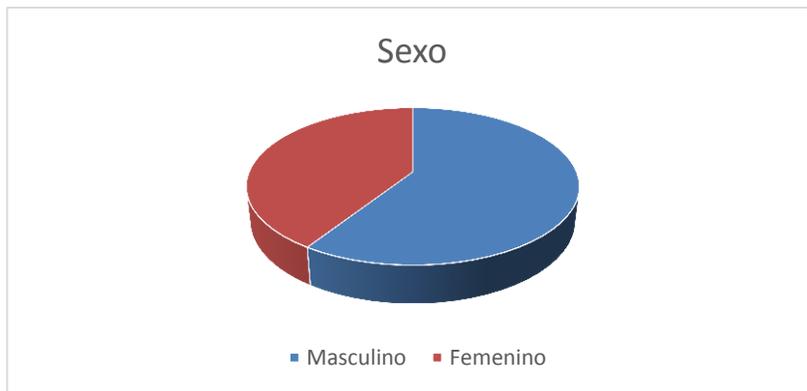
Finalmente se corrió un análisis de supervivencia a 12 meses utilizando el método de Kaplan Meier estratificando la población en aquellos con expresión de Vimentina baja (<4 puntos del Valor Total de Vimentina) y expresión alta ( $\geq 4$  puntos del Valor Total de Vimentina), junto con la prueba de Log Rank.

Se consideró significativa toda  $p > 0,05$ .

Se incluyeron 71 pacientes en el análisis final, las características de esta población se muestran a continuación.

Además, 29 de los casos correspondieron a mujeres, y 42 a hombres.

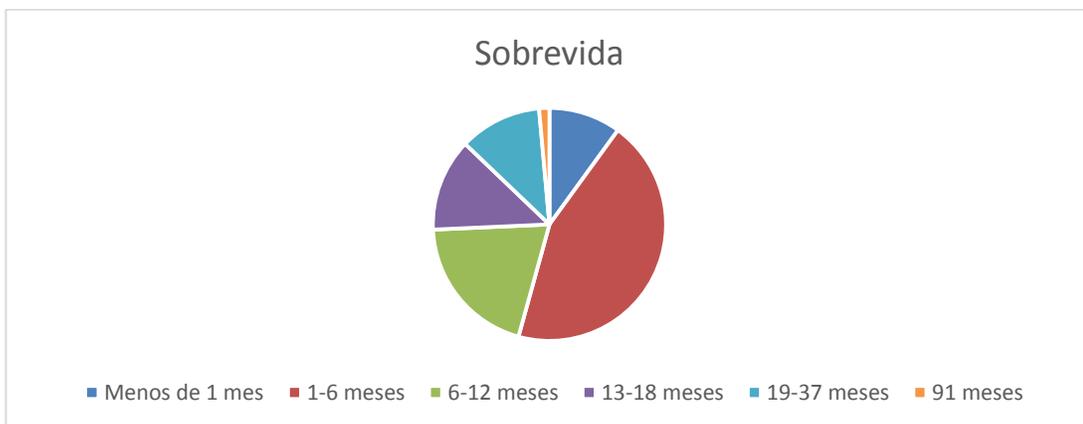
Género	Frecuencia	Porcentaje
<b>Masculino</b>	42	59.2%
<b>Femenino</b>	29	40.8%



De acuerdo al volumen de la resección, se obtuvo 49.61 mm, con una amplia desviación estándar (101.23), considerado porque algunos casos se realiza solo biopsia por estereotaxia y otros resección total.

De acuerdo al porcentaje estimado de resección (obtenido de la nota postquirúrgica) se obtuvo en promedio 78.59 %, con una desviación estándar de 28.12%

Respecto a los meses de sobrevida en éstos casos: 7 casos sobrevivieron menos de 1 mes; 31 casos menos de 6 meses; 14 casos de 6 a 12 meses; 9 casos entre 13 y 18 meses; 8 casos entre 19 y 36 meses; Y solo un caso con sobrevida de 91 meses hasta el momento.



Con lo cual se obtiene una sobrevida promedio de 6 meses, con una desviación estándar de 4 meses.

Para el cálculo de éste estudio se calculó la mortalidad a 12 meses, encontrándose que a los 12 meses el 71.8% de los casos ya habían fallecido, sobreviviendo solo 28.2%.

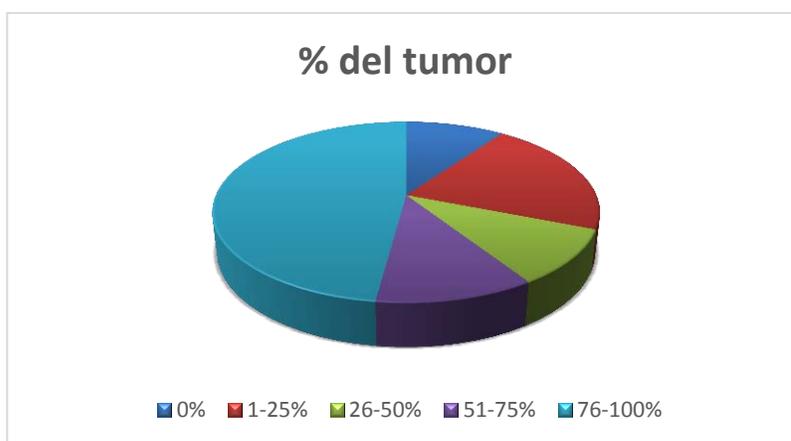
La evaluación con Vimentina se hizo conforme a las tablas previamente utilizadas por otros estudios, catalogando de acuerdo al porcentaje del tumor con reacción y la intensidad de la misma.

Tabla 3. Evaluación de Vimentina

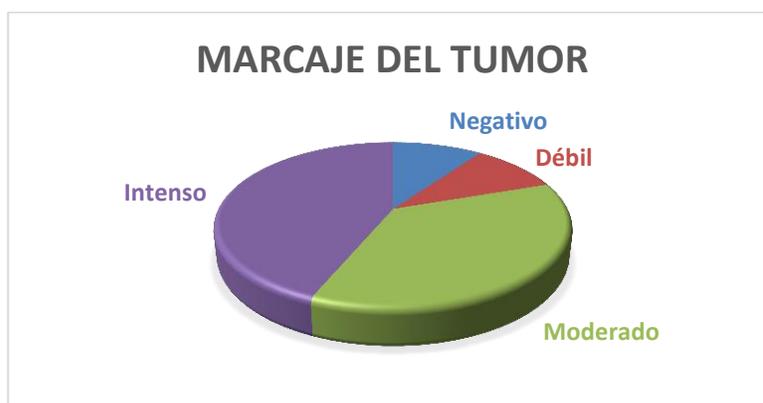
<b>Porcentaje del tumor marcado</b>	<b>0%</b>	<b>7</b>	<b>9,9%</b>
	1%-25%	15	21,1%
	26%-50%	7	9,9%
	51%-75%	8	11,3%
	76%-100%	34	47,9%
<b>Intensidad del marcaje</b>	Negativo	7	9,9%
	Marcaje débil	7	9,9%
	Marcaje moderado	26	36,6%
	Marcaje intenso	31	43,7%

De acuerdo a los datos previos, se ha catalogó a los pacientes con dos cifras (una por cada parámetro) y ambas se suman. Se acuerdo a ello se clasifican como “expresión baja” menos de 4 puntos y “expresión alta” de más de 4 puntos; obteniéndose 20 casos con expresión baja (28.2% de los casos), y 51 casos con expresión alta (71.8%).

**Gráfica 4. Porcentaje del tumor con positividad a Vimentina**

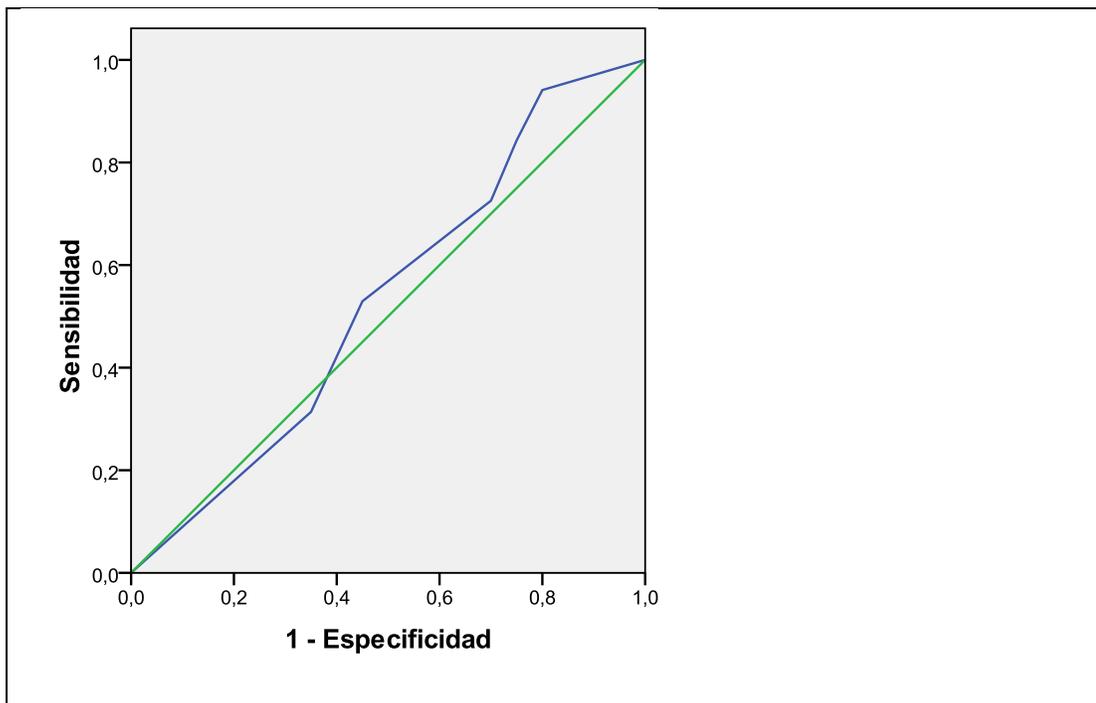


**Gráfica 5. Intensidad de la inmunorreacción a Vimentina**



El análisis de la curva Receiver Operating Characteristic se muestra en la Figura 1 y Tabla 4.

Figura 1. Curva ROC: Valor Total de Vimentina Vs mortalidad a 12 meses



Línea verde: referencia de Área Bajo la Curva del 50%.

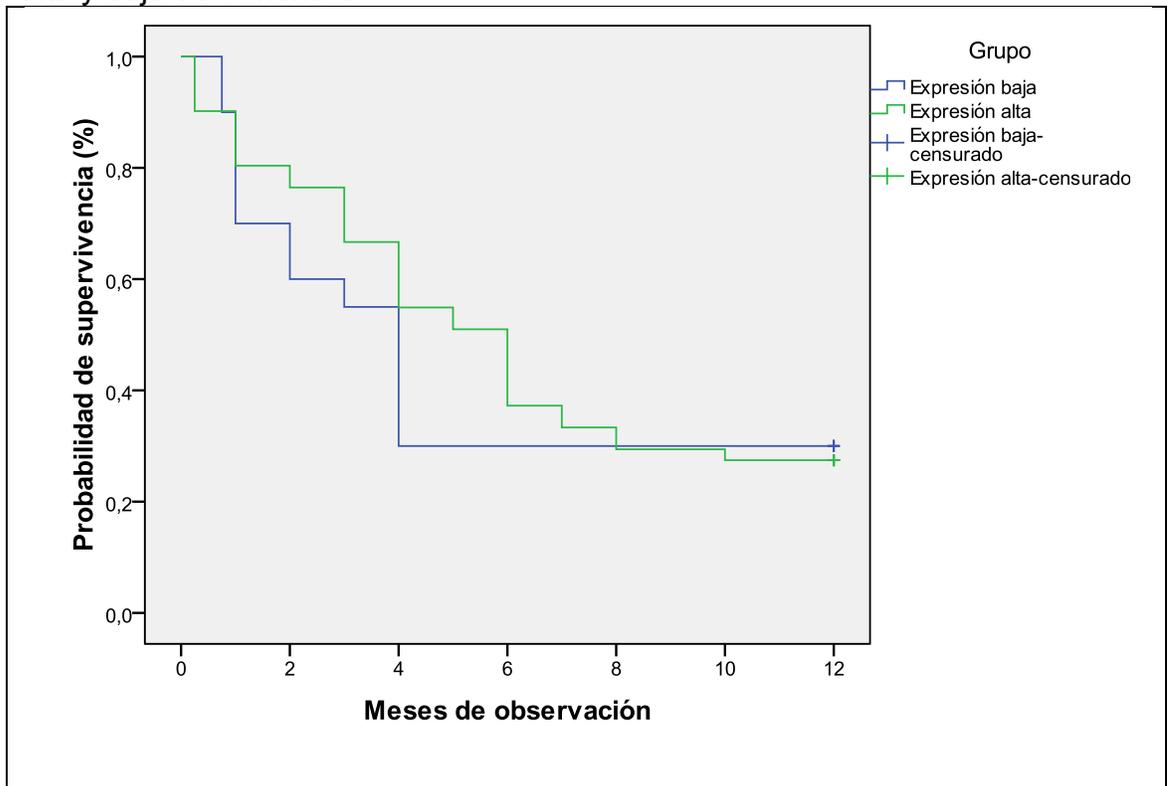
Tabla 4. Área Bajo la Curva: Valor Total de Vimentina Vs mortalidad a 12 meses			
ABC	p	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
0,532	0,678	0,373	0,691
ABC: Área Bajo la Curva			

Se puede observar que no hay diferencia significativa entre el Valor Total de Vimentina y un Área Bajo la Curva del 50%, es decir su capacidad de detección de mortalidad a 12 meses. Por lo tanto no se establece que la Vimentina sea capaz de predecir la mortalidad, o tener influencia como pronóstico.

En el análisis de sobrevida se encontró que de un total de 20 pacientes con expresión de Vimentina baja 14 de estos fallecieron y 6 fueron censurados (30%), es decir sobrevivieron o murieron por otra causa no relacionada a la condición investigada, a su vez de un total de 51 pacientes con expresión alta 57 fallecieron y 14 fueron censurados (27,5%).

La media de sobrevida de aquellos pacientes con expresión baja fue de 5,22 meses (Intervalo de confianza al 95% 3,21-7,23) y con expresión alta 6,06 (Intervalo de confianza al 95% 4,89-7,23), con una media de sobrevida total de 5,82 (Intervalo de confianza al 95% 0,51-4,81). La curva de supervivencia se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Curva de Kaplan Meier: supervivencia a 12 meses entre expresión alta y baja de Vimentina



*Prueba de Log Rank:  $p=0,63$ .*

Se puede observar que no existe diferencia entre la supervivencia de ambos grupos, es decir, la supervivencia no está en función del nivel de expresión de Vimentina en este grupo de pacientes.

## **DISCUSIÓN:**

Los casos estudiados de Glioblastoma fueron muy similares a lo reportado por la literatura, encontrando una mortalidad superior al 95% en 5 años posteriores al diagnóstico, con un promedio de 8.8 meses (rango de 1 mes hasta 91 meses). Así mismo, las edades de los pacientes fueron muy diversas, teniendo casos de entre 7 a los 88 años. (Con una media de 61 años).

Sin embargo, de acuerdo a los resultados obtenidos en el análisis estadístico, no se considera significativa la relación entre la expresión de Vimentina en el grupo de casos estudiados en nuestro hospital, y se considera que esto puede deberse a varios factores. Al respecto de la muestra utilizada para éste estudio, inicialmente se consideraban los 105 casos para realizar el marcaje con inmunohistoquímica, sin embargo no se pudo recuperar el tejido en parafina, ya que la mayoría de los casos ya no se encuentran en el hospital (solicitados por los pacientes) y en pocos casos, el tejido era muy escaso y cuando se trató de integrar para su colocación en los micro arreglos ya no fue recuperable.

Otros factores importantes a considerar son todos los posibles factores que pudieran contribuir a la modificación de la supervivencia del paciente son los inherentes al procedimiento quirúrgico (desde la técnica, el volumen de resección de la lesión, la habilidad del cirujano), los cuidados post-operatorios de los pacientes, y en forma importante el tratamiento que se aplicó a los pacientes ya que el mismo no se encuentra estandarizado, si no que se individualiza de acuerdo al volumen del tumor, área y condiciones en las que se encuentre clínicamente el paciente. Algunos pacientes en el

estudio fueron sometidos a Gamma Knife (2 pacientes); Radioterapia (28 pacientes); Quimioterapia (23 pacientes) con sus muy diversas combinaciones (QT + GK; QT + RT; QT solo; RT solo), o solo cirugía (19 pacientes).

Respecto a las características del tejido no se considera que haya factores importantes que pudieran influir en el resultado, ya que el tejido siempre es procesado en breve tras su obtención, el procedimiento de inclusión en parafina ha sido el mismo, y como prueba de la funcionalidad del tejido se cuenta con testigo interno (los vasos glomeruloides del tejido son indistintamente positivos a Vimentina).

La disminución en casos estudiados, así como características inherentes a la población (la localización geográfica, técnica quirúrgica empleada, cuidados postoperatorios, etc.) pudieran influir en los resultados por lo cual no se llegó a demostrar correlación.

## **Conclusiones:**

De acuerdo con los resultados de este estudio, no se ha podido comprobar que la Vimentina sea un marcador útil para el pronóstico de la sobrevida en los pacientes con diagnóstico de Glioblastoma, en contraste con lo reportado en la literatura <sup>1,2,3</sup>, y los diversos estudios previos que consideran la posibilidad de variaciones en los resultados del inmunomarcaje, pero que no llegaron a establecer la correlación.

Sin embargo, no queda claro por qué en el presente estudio no se ha logrado establecer la correlación con la sobrevida. Se han tomado en cuenta factores como el tamaño de la muestra, diferencias inherentes a la población, la técnica quirúrgica o el tratamiento posterior a la cirugía, pudieran influir directamente en los resultados y con ello no obtener los resultados esperados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- Zhao J., Zhang L. *et al.* **High expression of Vimentin is associated with progression and poor outcome in Glioblastoma.** *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* Volume 00, Number 00, 2016
- 2.-Herpers MJHM, Ramaekers FCS. *et al.* **Co-expression of glial fibrillary acidic protein and Vimentin- type intermediate filaments in Human Astrocytomas.** *Acta Neuropathol (Berl).* 1986; 70: 333- 339
- 3.-Sembritzki O., Hagel C., *et al.* **Cytoplasmic localization of wild-type p53 in glioblastomas correlates with expression of vimentin and glial fibrillary acidic protein.** *Neuro Oncol .* July 2002; 4 (3): 171-178.
- 4.- Kubelt C., Hattermann K., *et al.* **Epithelial- to-Mesenchymal Transition in paired human primary and recurrent glioblastomas.** *International journal of oncology* 2015; 46: 2515-2525.
- 5.-Jensen S., Meyer M., *et al.* **Establishment and characterization of a tumor stem cell-based Glioblastoma invasion model.** *PLoS ONE* 11(7): e0159746 Fecha de consulta: 1 de Septiembre 2016; 7. Disponible en: [<http://ufm.dk/en/research-and-innovation/councils-andcommissions/the-danish-council-for-independentresearch>].
- 6.- Louis D., Perry A., **The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.** *Acta Neuropathol .* 2016; 131:803–820
7. - Ray. S. K. **Glioblastoma. Molecular mechanism of pathogenesis and current therapeutic strategies.** 2010. University of South Carolina School of Medicine Columbia, SC . Springer. 2010. Disponible en: DOI 10.1007/978-1-4419-0410-2\_1.
- 8.- Al-Hussaini M. **Histology of primary brain tumors.** Chapter 7, *In Tech*, <http://dx.doi.org/10.5772/52356>

- 9.- Mostafa H., Pala A., *et al.* **Immune phenotypes predict survival in patients with Glioblastoma multiforme.** *Journal of Hematology & Oncology.*2016; 9:77
- 10.-Schiffer D. Giordana MT. *et al.* **Inmunohistochemical demonstration of vimentin in human cerebral tumors.** *Acta Neuropathol (Berl).* 1986; 70:209-219
- 11.- Godsel LM., Hobbs RP., *et al.* **Intermediate filament assembly dynamics to disease.** *Trends in Cell Biology.* 2007; Vol.18 No.1
- 12.- Strelkov SV., Herrmann H., *et al.* **Molecular architecture of intermediate filaments.** *BioEssays.* 2003; 25:243–251.
- 13.-Kološa K., Motaln H., *et al.* **Paracrine effects of mesenchymal stem cells induce senescence and differentiation of Glioblastoma stem-like cells.** *Cell Transplant.* 2015; Vol. 24, pp. 631–644,
- 14.-Celis MA, Alegría-Loyola MA. *et al.* **Primer consenso mexicano sobre recomendaciones de la atención multidisciplinaria del paciente con Glioblastoma multiforme (GBM).** *Gac Med Mex.* 2015; 151:403-15
- 15.- Wang L., Zhang J., *et al.* **Sumoylation of Vimentin is associated with PIAS3 inhibition of glioma cell migration.** *Oncotarget.* 2010; Vol 1: 7.
- 16.- Goldman RD, Grin B, *et al.* **Intermediate filaments: versatile building blocks of cell structure.** *Curr Opin Cell Biol.* 2008; 20:28-34.
- 17.- Quin Z., Kreplak L., *et al.* **Hierarchical Structure controls nanomechanical properties of Vimentin intermediate filaments.** *PLoS ONE* 4(10)( 2009): e7294. doi:10.1371/journal.pone.0007294

18.- Lodish H; Berk A; Zipursky SL; *et al.* (2000). ***Molecular Cell Biology***. New York: W. H. Freeman. p. Section 19.6, Intermediate Filaments. [ISBN 0-07-243940-8](#). Consultado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21560/>

19.- GUEVARA, J E. (2004). **Incidencia de gliomas malignos en derechohabientes del IMSS residentes en el estado de Veracruz, México**. Arch. Neurocién. (Mex., D.F.) vol.9 no.2 México jun. 2004. Consultado en 29 de septiembre de 2016, Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0187-47052004000600004&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-47052004000600004&lng=es&tlng=es).

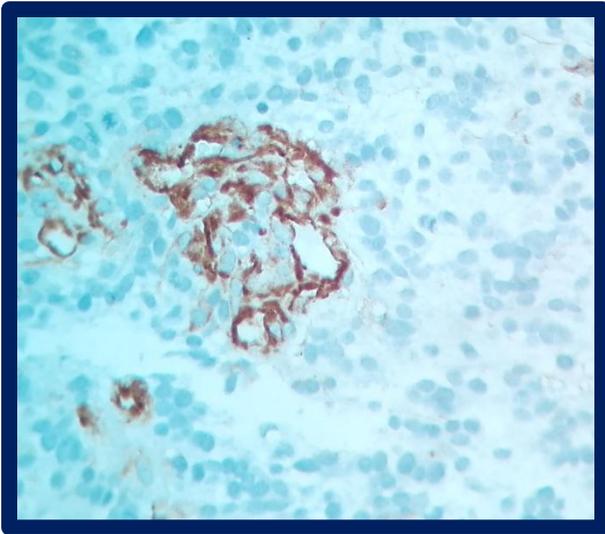
20.- Lopez-Gonzalez MA. , Sotelo J. **Brain tumors in Mexico: characteristics and prognosis of glioblastoma**. Surg Neurol. 2000; 53(2):157-62.

21.- Globocan 2012. **Fact sheets Population: México**. Consultado en Septiembre 2016, Recuperado de: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)

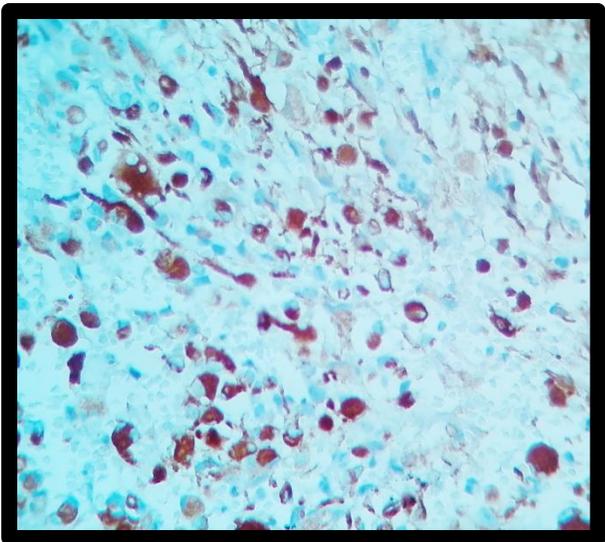
22.- Magaña-Maldonado R., Chávez cortez. *et al.* **Immunological evasión in Glioblastoma**. *BioMed Research International* Volume 2016, Article ID 7487313, 7 pages.

-----

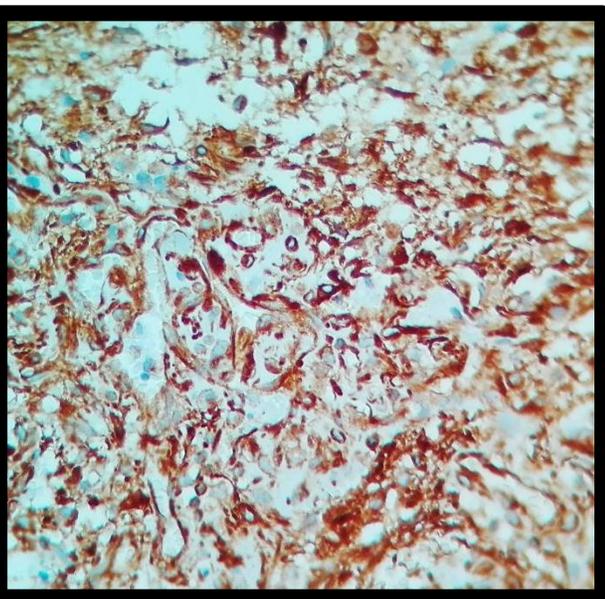
**ANEXOS:**



Sin inmunorreactividad a Vimentina  
0% del tumor/ Intensidad +  
*Lo que se observa marcado es el  
testigo interno (vasos glomeruloides).*



Con inmunorreactividad parcial a  
Vimentina  
60% del tumor/ Intensidad ++



Inmunorreactividad completa a  
Vimentina  
100% del tumor/ Intensidad +++