

Article

¿CUÁNDO EL PATÓLOGO DEBE SOLICITAR INMUNOMARCACIÓN CON B-CATENINA?: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA A PROPÓSITO DE DOS CASOS

When should the pathologist request immunostaining with β -catenin?: A review of the literature on two cases

JUVENAL A. RÍOS 

*Departamento de Anatomía Patológica, Sede Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
CR de Investigación e Innovación, Instituto Nacional del Cáncer, Chile
Centro de Oncología de Precisión, Universidad Mayor, Santiago, Chile*

LAURA CARREÑO T. 

*Departamento de Anatomía Patológica, Sede Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile*

CLAUDIA MORALES H.

*Departamento de Anatomía Patológica, Sede Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile*

IVÁN GALLEGOS M. 

*Departamento de Anatomía Patológica, Sede Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Departamento de Oncología Básico Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile*

Autor de Correspondencia: Juvenal A. Ríos Leal, M.D., Ph.D.
*CR de Investigación e Innovación, Instituto Nacional del Cáncer, Chile
jrriosleal@gmail.com*

Recibido: 12/09/2022
Aceptado: 23/11/2022

ABSTRACT

For more than 20 years, immunohistochemistry has represented an auxiliary test of great relevance to support pathological work, however, it should be noted that the pillar of diagnosis continues and will continue to be the classic morphological description based on hematoxylin eosin and the trained eye of the specialist. In neoplastic pathologies, whether benign or malignant, it is becoming increasingly necessary to incorporate new tissue biomarkers that help objectify or confirm the diagnosis of each patient, in order to provide better treatment or a more precise diagnosis about the biological nature of their illness. In this line, there has been intense research in relation to the participation of the Wnt/ β -catenin pathway in the development of various types of tumors, including colon adenocarcinoma, some pancreatic neoplasms and even some tumors of mesenchymal origin, as will be seen. in this work. In this context and based on two clinical cases of special interest, we have prepared a brief review of the literature considering the biological aspects of β -catenin, tumors where there is currently a true relative consensus that its immunolabeling offers a real contribution to the confirmation of the entity and finally a limited exposition regarding the future of this biomarker in the pathology discipline.

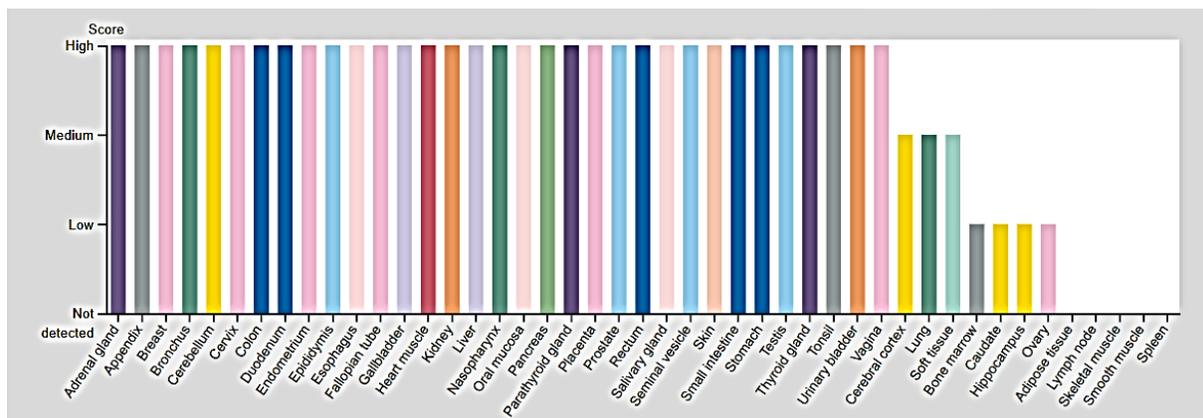
Keywords: immunohistochemistry, cancer, β -catenin, tumor, biomarker.

1. Consideraciones generales sobre la proteína β -catenina

La beta catenina (β -catenina), es una proteína de 781 aminoácidos, cuyo gen CTNNB1 está codificado en el cromosoma 3 (p22.1), y se trata de una proteína altamente conservada en la evolución de los animales (Valenta *et al.*, 2012). Además, se encuentra ubicuamente expresada en una cantidad importante de tejidos (Fig.1).

Figura 1.

Expresión de la proteína β -catenina en distintos tejidos.



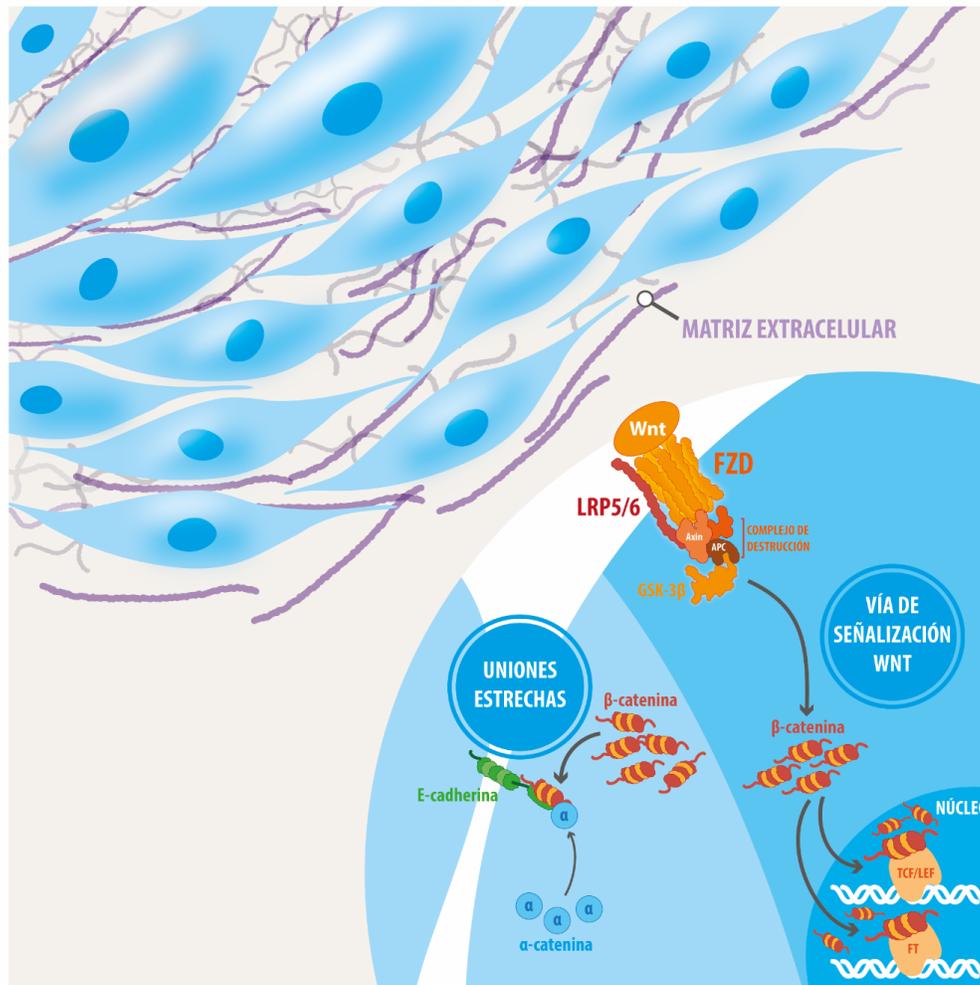
Información obtenida con permiso de *Human Protein Atlas* (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000168036-CTNNB1/tissue>).

Legenda: Se observa una amplia distribución de la proteína en los diferentes tejidos humanos

Dentro de sus funciones, destaca su rol estructural como parte de las uniones estrechas, formando un complejo macromolecular con las E-cadherinas, α -cateninas y p120 (Valenta *et al.*, 2012). Por otro lado, la β -catenina funciona como una proteína de señalización intracelular que opera como un activador transcripcional; luego de que el ligando Wnt se une a su receptor Frizzled, la β -catenina se separa de un complejo proteico de destrucción (APC, Dvl, GSK3 β), lo que lleva a su acumulación en

el citoplasma y posterior translocación al núcleo, para luego unirse al factor TCF/LEF e impulsar la expresión de genes críticos para la proliferación celular (Liu *et al.*, 2022). Es interesante mencionar que aún no existe completa claridad de que se trate del mismo “pool” de β -catenina en ambas funciones o que corresponda a dos subgrupos (Fagotto, 2013) altamente compartimentalizados de la misma proteína (Fig. 2).

Figura 2.
Funciones generales de la proteína β -catenina.



Leyenda: En un tejido de estripe mesenquimal, representamos las dos principales funciones descritas para β -catenina, en la imagen de aumento del interior de una célula; se observa su función estructural como parte del complejo de las uniones estrechas (E-cadherina, α -cateninas, entre otras). En la esquina derecha (abajo), se muestra la vía Wnt canónica, cuando esta se enciende, en presencia de ligandos Wnt que se unen a su receptor Fz, la β -catenina se acumula en el citoplasma, y luego transloca al núcleo para inducir la expresión de genes que promueven proliferación celular, sobrevida, etc. (Figura original para esta publicación, encargada a la empresa <https://www.illustrative-science.com/>).

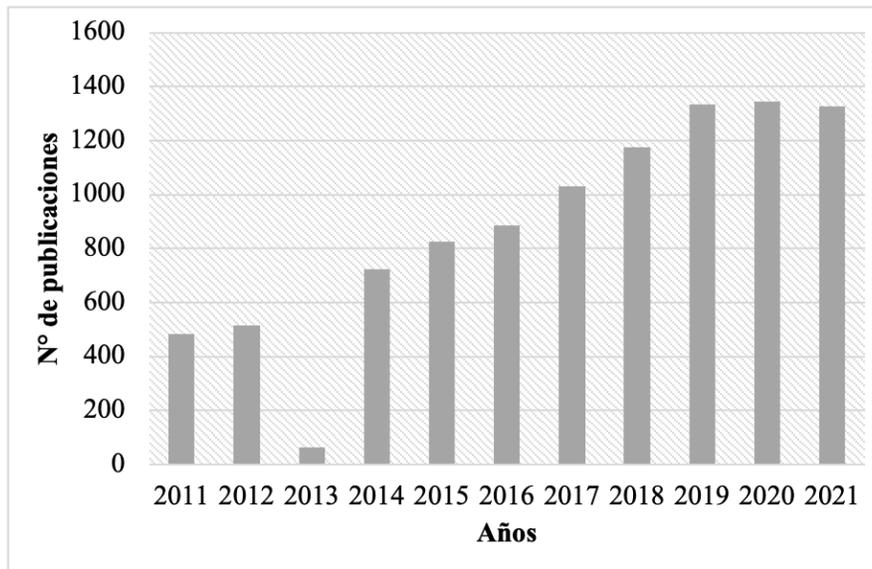
Por otro lado, la desregulación de la señalización asociada β -catenina se involucra en varias enfermedades, entre ellas las neoplasias, cabe destacar el cáncer de colon de tipo adenocarcinoma, especialmente en el contexto de la Poliposis Adenomatosa Familiar, pero también en el de tipo esporádico, dada su estrecha relación estructural y funcional que tiene con la proteína APC mencionada más arriba (Taank and Agnihotri, 2021; Shang *et al.*, 2017). Cabe señalar otras enfermedades donde

también su rol ha sido motivo de investigación y búsqueda de terapias; enfermedad de Alzheimer, diabetes, obesidad, por mencionar algunas (Ríos *et al.*, 2014; Godoy *et al.*, 2014).

En los últimos diez años, dada la estrecha relación entre la hiperactivación de la vía Wnt y el desarrollo del cáncer (Jeong *et al.*, 2018; Zhan *et al.*, 2017) (Fig. 3), se ha despertado un especial interés por posicionar a alguno de sus componentes moleculares como un marcador tisular de utilidad y de ayuda al diagnóstico de rutina del anatómo-patólogo/a. En esta breve revisión de la literatura y motivados por dos casos clínicos, donde β -catenina juega un rol en el diagnóstico, hemos consolidado las principales entidades en donde su inmunomarcación ofrece un valor diagnóstico de utilidad bajo el microscopio.

Figura 3.

Número de citas en PubMed relacionadas a la búsqueda no sistemática de “*Wnt/ β -catenina AND cancer*” en el último decenio.



Leyenda: Se observa un incremento sostenido de las publicaciones durante todo el período 2014-2021.

2. Casos clínicos

2.1.- Caso n°1

Corresponde a una mujer de 21 años, con un tumor de muslo posterior recidivado con diagnóstico histopatológico previo de hace 1 año, de fibromatosis de tipo desmoide. Posterior a la nueva cirugía, se recibió una pieza de 67,6 g; 8 cm de alto; 5,3 de ancho y 4,4 de espesor. Al corte, se observó una lesión homogéneamente trabecular blanquecina muy cercana a los bordes. La descripción histológica se informó como una proliferación mesenquimática fusocelular con áreas bien delimitadas y otras donde el contorno era difuso, contactando e infiltrando el músculo estriado. Las células estaban dispuestas en fascículos entrecruzados, de celularidad variable, con núcleos elongados, en áreas ondulantes, de cromatina vesicular, con escasas mitosis (1 en 10 campos de mayor aumento). No se observaron focos de necrosis.

El estudio inmunohistoquímico reveló lo siguiente:

- **β -catenina:** Positivo nuclear en células fusadas.
- **Ki67:** Positivo nuclear en hasta 5% de las células en estudio.

Diagnóstico: **Hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos compatibles con fibromatosis de tipo desmoides** (Fig 4a).

Esto hallazgos fueron consistentes con el diagnóstico anterior (1 año antes) de la misma masa tumoral, cabe señalar que, en esa oportunidad, además de β -catenina, se solicitó, otros marcadores adicionales, como: MUC4, CD34 y S100, que resultaron ser negativos para las células estudiadas, esto último con objeto de descartar otra neoplasia mesenquimática de estirpe fibroblástica/miofibroblástica, vascular o neural.

2.2.- Caso n°2

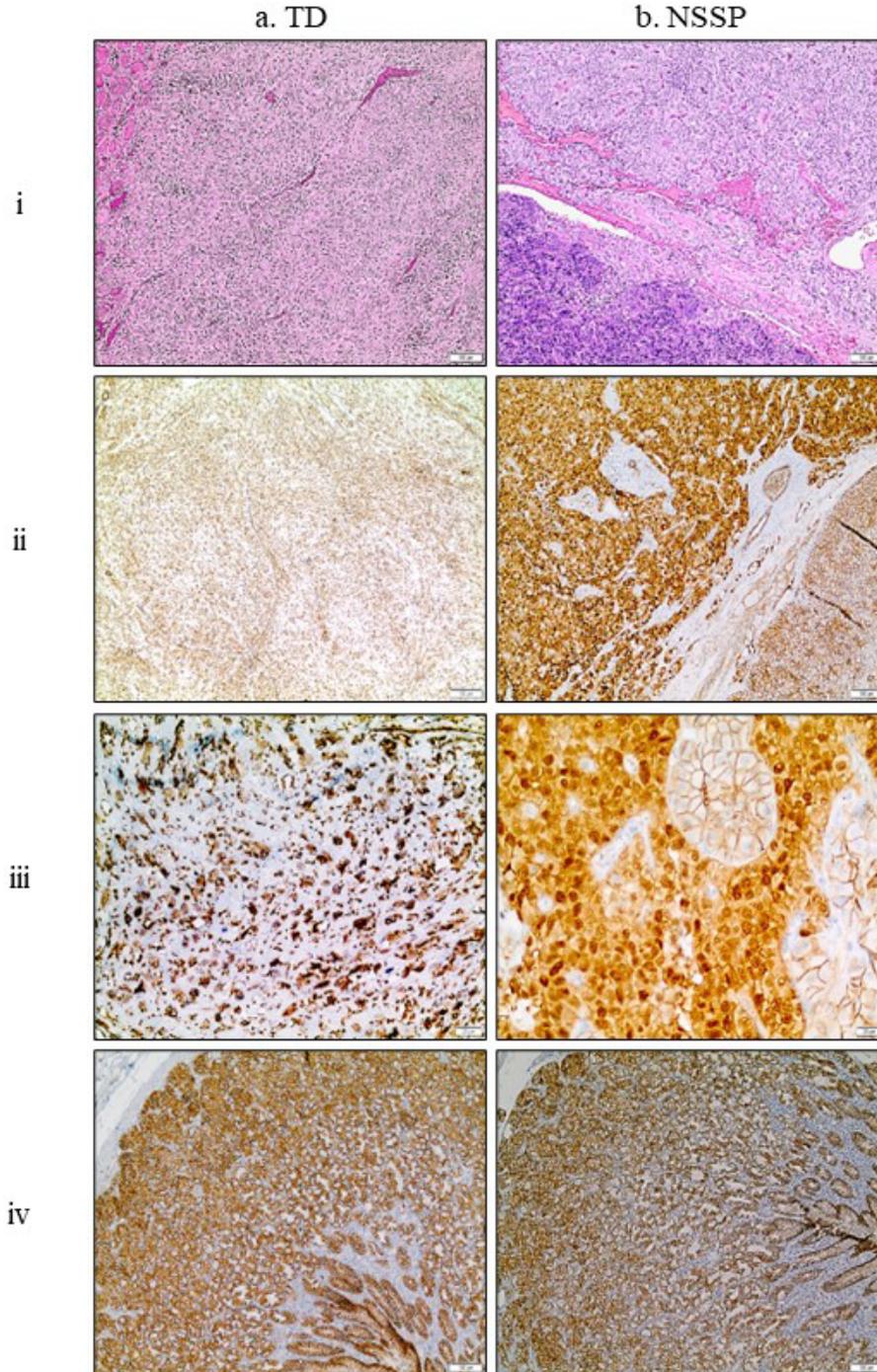
Corresponde a una mujer de 40 años, con un hallazgo imagenológico que mostraba una lesión sólido-quística de 14 mm ubicada en la cola del páncreas. Posterior a la cirugía se recibió una muestra de 2,5 por 2,5 por 1,5 cm, parcialmente abierta, de superficie irregular, parda blanquecina. Al corte, se identificó un tejido sólido, con lesión nodular parda, con áreas hemorrágicas, de 1,3 cm de diámetro y de consistencia blanda. En la histología se observó tejido pancreático con desarrollo de una proliferación epitelial nodular dispuesta en patrón sólido, con escasas formaciones pseudopapilares, las células eran de núcleos ovoides y vesiculosos, con un nucléolo poco prominente, y un recuento mitótico de 0 a 1 por campo de mayor aumento, de citoplasma amplio, bien delimitado, eosinófilo pálido. Se observó hemorragia intralesional, sin permeación vascular, ni invasión perineural. Margen pancreático sin lesión. Tejido pancreático adyacente era normotípico. El estudio inmunohistoquímico reveló lo siguiente:

- **Beta-catenina:** Positivo difuso en núcleos y citoplasma de células proliferadas.
- **Cromogranina:** Negativo en células proliferadas.
- **Sinaptofisina:** Negativo en células proliferadas.
- **Ki67:** Positivo en menos del 3% de las células proliferadas.

Diagnóstico: **Tumor sólido pseudopapilar del páncreas** (Fig. 4b)

Figura 4.

Estudios histopatológicos de los tumores de los casos clínicos



4a. Tumor Desmoide (TD): (i) Hematoxilina eosina (HE) en 10x, muestra una proliferación fusocelular que contacta con el músculo estriado, además de algunos vasos sanguíneos en patrón hemangiopericitoide. (ii) La IHC (10x) para β -catenina muestra una tinción fuerte y difusa. (iii) A mayor aumento (40x) se observan las células neoplásicas con positividad nuclear para β -catenina. (iv) En 10 x se muestra el control de β -catenina, que corresponde a mucosa de colon, la cual exhibe una tinción en membrana celular y no en núcleo.

4b. Neoplasia sólida pseudopapilar del páncreas (NSPP): (i) Hematoxilina eosina (HE) en 10x, se observa una proliferación epitelial nodular dispuesta en patrón sólido, con escasas formaciones pseudopapilares. (ii) La IHC (10x) para β -catenina muestra una tinción fuerte y difusa para las células neoplásicas. (iii) A mayor aumento (40x) se observan las células neoplásicas con positividad nuclear para β -catenina, contrastando con células no neoplásicas en las cuales se respeta su positividad para membrana, sin marca nuclear. (iv) Similar descripción que 4a-iv.

3. Entidades β -catenina positivos de actual relevancia clínica

3.1.- Tumor desmoides

También llamada fibromatosis desmoidea y definida como una proliferación fibroblástica/miofibroblástica localmente agresiva y con tendencia a la recurrencia. Se ubica mayoritariamente en extremidades superiores y un porcentaje menor en el retroperitoneo. Afecta a menos de 4 pacientes por millón de habitantes y tiene una tendencia afectar más a mujeres de edad mediana. Aunque su etiología es multifactorial, se ha visto una fuerte asociación con mutaciones en el gen que codifica para β -catenina (CTNNB1) y también con la proteína APC. Macroscópicamente se caracteriza por ser una masa sólida, al corte es blanquecina y de bordes mal delimitados, a veces infiltrativa. Histológicamente se observan fascículos largos y amplios de fibroblastos sin atipia, ni hiper cromasia nuclear, con infiltración en los tejidos circundantes. Se observan agregados linfoides en el borde de avance de la lesión. También se identifican vasos sanguíneos de paredes delgadas en patrón hemangiopericitoide (“BlueBooksOnline,” n.d.).

Dentro de las pruebas auxiliares para confirmar el diagnóstico, destaca la positividad nuclear para β -catenina mediante inmunohistoquímica y solo en algunos casos la confirmación de la mutación de CTNNB1 mediante secuenciación genómica u otra técnica para el estudio de ácidos nucleicos (Carlson *et al.*, 2007).

3.2.- Neoplasia pseudopapilar sólida del páncreas

Corresponde a una entidad maligna de bajo grado del páncreas. Se ubica de preferencia en la cola del órgano. Afecta más a niñas y mujeres jóvenes. Se considera un tumor raro que representa el 0,9 al 2,7 % de todas las neoplasias pancreáticas exocrinas. Aunque su etiología no está clara, se sabe que la mutación del gen CTNNB1 que codifica para la β -catenina tiene un peso biológico gravitante, no obstante, llama la atención la sobreexpresión contrarreguladora de p21 y p27, esto último podría explicar la baja tasa proliferativa del tumor (“BlueBooksOnline,” n.d.), como un posible mecanismo compensatorio. Macroscópicamente son tumores solitarios, redondos, bien delimitados y de gran tamaño. Histológicamente, poseen una arquitectura más bien sólida y pseudopapilar, combinadas con hemorragia y cambios pseudoquisticos. Las células que revisten los cordones fibrovasculares hialinizados o mixoides, son monomorfas y poco cohesivas. Las pseudopapilas se forman cuando las células neoplásicas se desprenden de los tallos fibrovasculares (Chagas *et al.*, 2020). También pueden encontrarse cristales de colesterol rodeados de células gigantes, histiocitos espumosos y calcificaciones

Dentro de las pruebas auxiliares para confirmar el diagnóstico, es mandatorio la positividad nuclear para β -catenina mediante inmunohistoquímica, también se destaca la positividad para ciclina D1, vimentina, PR, CD10, CD99, entre otros (“BlueBooksOnline,” n.d.).

3.3.- Adenoma hepatocelular tipo B (β -catenin type)

Corresponde a subtipo de un grupo de entidades conocidas también con el nombre de “adenoma hepático”, son lesiones benignas originadas en el hígado no cirrótico, y los 5 subtipos establecidos son; el tipo HNF1A, el inflamatorio (STAT6), el de tipo Sonic hedgehog (SHH), el tipo β -catenina y el no especificado. En general son lesiones con bordes bien definidos, sin atipia citológica, puede tener disposición pseudoacinar y focos esteatósicos. En particular el subtipo B enfatizado en este acápite presenta pleomorfismo nuclear y atipia, multinucleación, nucléolos prominentes, la esteatosis es infrecuente y no se constata inflamación importante, en la inmunohistoquímica es β -catenina positiva nuclear y glutamina sintetasa (GS) fuerte y difusa (Bioulac-Sage *et al.*, 2012). Como resulta lógico deducir, en esta clasificación, resulta imperioso el uso de biomarcadores, lo que también aparentemente predice el comportamiento biológico de cada una de ellas.

3.4.- Blastoma pulmonar

También llamado adenocarcinoma fetal, se da en adultos de mediana edad. Existen dos variantes histológicas, la monofásica y la bifásica, la primera corresponde a un tumor epitelial de crecimiento glandular con características que recuerdan al pulmón en etapa embrionaria (semana 11 a las 18). Las células que revisten las glándulas son columnares, de citoplasma claro y de núcleo desplazado a la periferia. La presencia de mórulas asociadas a las glándulas es muy característico (Tsamis *et al.*, 2021). Dentro de las pruebas auxiliares destaca la inmunoreactividad para EMA, TTF1, las mórulas tiñen cromogranina A y sinaptofisina y algunos autores han demostrado que la β -catenina contribuiría para distinguirla de otras entidades similares (Nakatani *et al.*, 2004).

3.5.- Meduloblastoma tipo Wnt

Tumor frecuente en patología pediátrica, cuya comprensión se ha reorganizado tras la reciente (2021) actualización de la OMS para tumores del Sistema Nervioso Central (Louis *et al.*, 2021). Desde el punto de vista histológico-molecular se reconocen 4 subgrupos (Wnt, SHH, Grupo 3 y 4), uno de ellos conocido como Meduloblastoma tipo Wnt (Grupo 1), se manifiesta en pacientes sobre 4 años y se localizan en la línea media del cerebro (Northcott *et al.*, 2019). En la macroscopía, aparecen como masas rosadas friables, su histomorfología presenta un crecimiento invasivo con pleomorfismo moderado, alta actividad mitótica, figuras atípicas e hiperchromasia. En estos tumores se requiere la positividad nuclear para β -catenina, ya que, en los otros subtipos, su patrón es claramente membranoso, y por lo tanto es útil en el diagnóstico diferencia de ellos. Es de buen pronóstico (Juraschka and Taylor, 2019).

4. Conclusiones y futuras direcciones

Pese a los años transcurridos desde el descubrimiento de la vía Wnt/ β -catenina en los años 80 (Moon and Gough, 2016) y la cantidad de trabajos acumulados en relación con su rol en el desarrollo de ciertas neoplasias (Jackstadt *et al.*, 2020), resulta desafiante constatar que han sido discretos los avances en el desarrollo de biomarcadores tisulares que se desprendan de este conocimiento fundamental, la misma suerte han recorrido los ensayos clínicos utilizando inhibidores farmacológicos de esta ruta de señales biológicas con objeto de frenar el cáncer (Wang *et al.*, 2021).

Desde otro ángulo, llama positivamente la atención que las dos entidades neoplásicas aquí presentadas como casos clínicos, una benigna y otra maligna, se asocian clínicamente a la Poliposis Adenomatosa Familiar, enfermedad en que la falla genética de la proteína APC redundante en una

acumulación constante y sin frenos de β -catenina en el núcleo, esto último, habla probablemente del peso biológico que tiene esta proteína en tan disímiles espectro de patologías, y con dos estirpes y fenotipos celulares tan distintos morfológicamente.

Por último, cabe mencionar algunos recientes avances en donde la inmunomarcación del tejido con diversos anticuerpos anti β -catenina (clon de β -catenina1, 17C2 y 14, etc), cuestión que debe ser tomada con cuidado a recomendación de algunos autores (Yamada *et al.*, 2021), podría tener algún rol en términos diagnóstico, pronóstico o similar; en adenocarcinoma de colon (pronóstico) (Wong *et al.*, 2004), en metástasis de osteosarcoma (riesgo de este evento) (Xie *et al.*, 2020), en carcinoma de esófago (pronóstico) (Zeng *et al.*, 2014), en cáncer de pulmón de células no pequeñas (progresión) (Mei *et al.*, 2013) y el carcinoma papilar de tiroides (pronóstico y comportamiento clínico) (Ishigaki *et al.*, 2002). Sin embargo, todavía hacen falta más estudios y metaanálisis, para cuantificar el real valor de este prometedor marcador tisular en la patología quirúrgica tumoral.

5. Agradecimientos

El autor principal agradece a la Subdirección del PTE de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, por cuidar la formación de especialistas competentes tanto en la labor asistencial, la docencia, como en la investigación. El mismo autor también agradece al Instituto Nacional del Cáncer por financiar su entrenamiento en anatomía patológica (en curso) y muy especialmente a las Dras. Berta Cerda, Ana María Ciudad e Isabel Abarca, directivas y líderes del Hospital, por su permanente mentoría y generosa comprensión. Y por supuesto a mi hijo Santiago Ramón Ríos Marques, por ser el motor de mi vida.

6. Aspectos éticos

Para este trabajo no fue necesario contar con consentimiento informado, puesto que no se manejaron datos sensibles, como nombres, Rut, y N° de ficha. Además, ambos pacientes cuentan con la autorización para cirugía que incluye fines docentes y académicos.

7. Conflictos de interés

Ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés para esta publicación.

8. Financiamiento

Este trabajo no recibió financiamiento

Referencias

Bioulac-Sage, P., Cubel, G., Taouji, S., Scoazec, J.Y., Leteurtre, E., Paradis, V., Sturm, N., Nhieu, J.T. van, Wendum, D., Bancel, B., Ramos, J., Paraf, F., saint Paul, M.C., Michalak, S., Fabre, M., Guettier, C., le Bail, B., Zucman-Rossi, J., Balabaud, C., 2012. Immunohistochemical markers

- on needle biopsies are helpful for the diagnosis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma subtypes. *Am J Surg Pathol* 36, 1691–1699.
- BlueBooksOnline [WWW Document], n.d. URL <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/33/40> (accessed 7.19.22a).
- BlueBooksOnline [WWW Document], n.d. URL <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31/128> (accessed 7.19.22b).
- Carlson, J.W., M Fletcher, C.D., W, C.J., D M, F.C., 2007. Immunohistochemistry for β -catenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature. *Histopathology* 51, 509–514.
- Chagas, V.L., Rosman, F.C., da Costa Carvalho, M. da G., 2020. Solid pseudopapillary neoplasia of the pancreas: a review. *Rev Assoc Med Bras* 66, 87–94.
- Fagotto, F., 2013. Looking beyond the Wnt pathway for the deep nature of β -catenin. *EMBO Rep* 14, 422–433.
- Godoy, J.A., Rios, J.A., Zolezzi, J.M., Braidy, N., Inestrosa, N.C., 2014. Signaling pathway cross talk in Alzheimer's disease. *Cell Communication and Signaling* 12.
- Ishigaki, K., Namba, H., Nakashima, M., Nakayama, T., Mitsutake, N., Hayashi, T., Maeda, S., Ichinose, M., Kanematsu, T., Yamashita, S., 2002. Aberrant Localization of β -Catenin Correlates with Overexpression of Its Target Gene in Human Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 3433–3440.
- Jackstadt, R., Hodder, M.C., Sansom, O.J., 2020. WNT and β -Catenin in Cancer: Genes and Therapy. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030419-033628> 4, 177–196.
- Jeong, W.J., Ro, E.J., Choi, K.Y., 2018. Interaction between Wnt/ β -catenin and RAS-ERK pathways and an anti-cancer strategy via degradations of β -catenin and RAS by targeting the Wnt/ β -catenin pathway. *npj Precision Oncology* 2018 2:1 2, 1–10.
- Juraschka, K., Taylor, M.D., 2019. Medulloblastoma in the age of molecular subgroups: a review: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article. *J Neurosurg Pediatr* 24, 353–363.
- Liu, J., Xiao, Q., Xiao, J., Niu, C., Li, Y., Zhang, X., Zhou, Z., Shu, G., Yin, G., 2022. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2021 7:1 7, 1–23.
- Louis, D.N., Perry, A., Wesseling, P., Brat, D.J., Cree, I.A., Figarella-Branger, D., Hawkins, C., Ng, H.K., Pfister, S.M., Reifenberger, G., Soffietti, R., von Deimling, A., Ellison, D.W., 2021. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 23, 1231–1251.
- Mei, X., Su, H., Song, J., Dong, L., 2013. Prognostic significance of β -catenin expression in patients with non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Biosci Trends* 7, 42–49.
- Moon, R.T., Gough, N.R., 2016. Beyond canonical: The Wnt and β -catenin story. *Sci Signal* 9, eg5–eg5.
- Nakatani, Y., Miyagi, Y., Takemura, T., Oka, T., Yokoi, T., Takagi, M., Yokoyama, S., Kashima, K., Hara, K., Yamada, T., Nozawa, A., Inayama, Y., Sakamoto, K., Ogawa, N., Kitamura, H., Resl, M., Cho, S.H., Koss, M.N., Mark, E.J., 2004. Aberrant nuclear/cytoplasmic localization and gene mutation of beta-catenin in classic pulmonary blastoma: beta-catenin immunostaining is useful for

- distinguishing between classic pulmonary blastoma and a blastomatoid variant of carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol* 28, 921–927.
- Northcott, P.A., Robinson, G.W., Kratz, C.P., Mabbott, D.J., Pomeroy, S.L., Clifford, S.C., Rutkowski, S., Ellison, D.W., Malkin, D., Taylor, M.D., Gajjar, A., Pfister, S.M., 2019. Medulloblastoma. *Nature Reviews Disease Primers* 2019 5:1 5, 1–20.
- Ríos, J.A., Cisternas, P., Arrese, M., Barja, S., Inestrosa, N.C., 2014. Is Alzheimer's disease related to metabolic syndrome? A Wnt signaling conundrum. *Prog Neurobiol* 121.
- Shang, S., Hua, F., Hu, Z.-W., Shang, S., Hua, F., Hu, Z.-W., 2017. The regulation of β -catenin activity and function in cancer: therapeutic opportunities. *Oncotarget* 8, 33972–33989.
- Taank, Y., Agnihotri, N., 2021. Understanding the regulation of β -catenin expression and activity in colorectal cancer carcinogenesis: beyond destruction complex. *Clinical and Translational Oncology* 2021 23:12 23, 2448–2459.
- Tsamis, I., Chachali, S.P., Gomatou, G., Trontzas, I., Mitsogianni, M., Syrigos, N., Vamvakaris, I., Kotteas, E., 2021. Pulmonary blastoma: a comprehensive overview of a rare entity. *Adv Respir Med* 89, 511–519.
- Valenta, T., Hausmann, G., Basler, K., 2012. The many faces and functions of β -catenin. *EMBO J* 31, 2714–2736.
- Wang, Z., Li, Z., Ji, H., 2021. Direct targeting of β -catenin in the Wnt signaling pathway: Current progress and perspectives. *Med Res Rev* 41, 2109–2129.
- Wong, S.C.C., Lo, E.S.F., Lee, K.C., Chan, J.K.C., Hsiao, W.L.W., 2004. Prognostic and Diagnostic Significance of β -Catenin Nuclear Immunostaining in Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research* 10, 1401–1408.
- Xie, X., Li, Y., Zhu, H., Kuang, Z., Chen, D., Fan, T., 2020. Prognostic significance of β -catenin expression in osteosarcoma: A meta-analysis. *Front Oncol* 10.
- Yamada, Y., Hirata, M., Sakamoto, A., Noguchi, T., Ito, K., Nishida, Y., Matsuda, S., Haga, H., 2021. A comparison of the usefulness of nuclear beta-catenin in the diagnosis of desmoid-type fibromatosis among commonly used anti-beta-catenin antibodies. *Pathol Int* 71, 392–399.
- Zeng, R., Duan, L., Kong, Y.K., Wu, X.L., Wang, Y., Xin, G., Yang, K.H., 2014. Prognostic significance of beta-catenin expression in patients with esophageal carcinoma: A meta-analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 15, 6103–6108.
- Zhan, T., Rindtorff, N., Boutros, M., 2017. Wnt signaling in cancer. *Oncogene* 36, 1461–1473.

RESUMEN

Desde hace más de 20 años la inmunohistoquímica ha representado una prueba auxiliar de gran relevancia para apoyar el trabajo anatomopatológico, no obstante, cabe señalar que, aún el pilar del diagnóstico sigue y seguirá siendo la descripción morfológica clásica basada en hematoxilina eosina y el ojo entrenado del especialista. En las patologías neoplásicas, ya sea benignas, como malignas, se hace cada vez más necesario la incorporación de nuevos biomarcadores tisulares que ayuden a objetivar o confirmar el diagnóstico de cada paciente, con objeto de entregar un mejor tratamiento o un diagnóstico más preciso de la naturaleza biológica de su enfermedad.

En esta línea, ha habido intensa investigación en relación con la participación de la vía Wnt/ β -catenina en el desarrollo de varios tipos de cáncer, entre ellos el adenocarcinoma de colon, algunas neoplasias pancreáticas e incluso algunos tumores de origen mesenquimal como se verá en este trabajo. En este contexto y partir de dos casos clínicos de especial interés, hemos preparado una breve revisión de la literatura considerando los aspectos biológicos de la β -catenina, los tumores donde en la actualidad existe verdadero consenso de que su inmunomarcación ofrece un aporte real a la confirmación de la entidad y finalmente una exposición acotada respecto al futuro de este biomarcador en la disciplina de la anatomía patológica.

Palabras clave: inmunohistoquímica, cáncer, β -catenina, tumor, biomarcador.
