



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**“ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE CD44 Y UNA MENOR
SOBREVIDA EN UNA POBLACIÓN PERUANA CON CÁNCER DE
MAMA”**

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Gema Ximena Quiroz Gil (0000-0001-9543-2049)

Alexandra Granda Oblitas (0000-0002-2915-9002)

Asesor:

Carlos Arturo Castañeda Altamirano (0000-0001-6200-0856)

Lima – Perú

2022

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 20 de mayo de 2022.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Katerine Mayté García Moreno	
Miembro: Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:

ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE CD44 Y UNA MENOR SOBREVIVENCIA EN UNA POBLACIÓN PERUANA CON CÁNCER DE MAMA

Presentada por

Granda Oblitas, Alexandra y Quiroz Gil, Gema Ximena

Para optar por el Título de Médicas Cirujanas

Con la asesoría de: Mg. Carlos Arturo Castañeda Altamirano

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesis: Granda Oblitas, Alexandra			Nota (en letras): Trece (13)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()
Tesis: Quiroz Gil, Gema Ximena			Nota (en letras): Trece (13)
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares
Presidente del Jurado



Mg. Carlos Arturo Castañeda Altamirano
Asesor



Méd. Katerine Mayté García Moreno
Miembro 1



Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor
Miembro 2

Asociación entre la expresión de CD44 y una menor sobrevivida en una población peruana con cáncer de mama

**Association between CD44 expression and reduced survival in a Peruvian breast
cancer population**

Gema X. Quiroz-Gil^{1,a}, Alexandra Granda-Oblitas^{1,a}, Carlos A. Castañeda-Altamirano^{2,b}

1 Carrera de Medicina, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú.

2 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú.

a Estudiante de Medicina Humana

b Médico especialista en Oncología

Contribución de autoría:

Todos los autores fueron involucrados en el diseño, análisis estadístico, redacción y aprobación final de la última versión a ser publicada.

ORCID:

Gema X. Quiroz-Gil: <https://orcid.org/0000-0001-9543-2049>

Alexandra Granda-Oblitas: <https://orcid.org/0000-0002-2915-9002>

Carlos A. Castañeda-Altamirano: <https://orcid.org/0000-0001-6200-0856>

Declaración de financiamiento y conflictos de interés:

El presente estudio fue cofinanciado por: CONCYTEC-PROCIENCIA-FCO (Ministerio de Relaciones Exteriores y del Commonwealth) en el marco de la Convocatoria 2015-III-

Fondo UK-CONCYTEC. Proyectos de Investigación Básica y Proyectos de Investigación Aplicada, de acuerdo con el contrato 007-2016-FONDECYT, y por la Universidad Científica del Sur, Entidad Ejecutora de proyecto de investigación “Análisis epigenético en células tumorales circulantes y en el ADN circulante tumoral para la búsqueda de biomarcadores en Cáncer de Mama: Biopsias Líquidas”, contrato de subvención N° 007-2016-FONDECYT.

Asimismo, declaran bajo juramento no haber conflicto de intereses de ningún tipo.

RESUMEN

En Perú, el cáncer de mama está catalogado como la segunda neoplasia maligna más frecuente. Se conoce que la tasa de supervivencia a los 5 años es baja, por lo cual hoy en día se busca identificar potenciales marcadores tumorales que pudieran contribuir al pronóstico. El CD44 es una glicoproteína transmembrana que se ha visto asociada a mayor carcinogénesis y aún se encuentra en estudio para identificar su relación con el cáncer de mama. **Objetivo:** Identificar la asociación entre la expresión de la proteína CD44 en las células tumorales y una menor sobrevida en pacientes con cáncer de mama. **Material y métodos:** Estudio observacional, analítico y retrospectivo en 101 pacientes mayores de edad, pertenecientes al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Lima-Perú durante mayo 2016 a mayo 2018, con diagnóstico de cáncer de mama invasivo, las muestras fueron teñidas con CD44. Se analizó la base de datos mediante las pruebas Chi-cuadrado y la prueba p log rank con la curva de sobrevida Kaplan Meier. **Resultados:** CD44 fue positivo en el 76,2% de los casos, del cual se correlacionó con un menor estado de RE ($p=0.040$) y RP ($p=0.023$) en subtipo luminal A y una menor expresión de HER2 ($P=0.04$) y se relacionó con una sobrevida a los 3 años de 83,1%. **Conclusiones:** CD44 demostró un nivel de significancia al asociarlo a una sobrevida a los 3 años en pacientes con cáncer de mama, sin embargo, su rol permanece aún no concluyente y se requeriría de estudios más amplios.

Palabras clave: Cáncer de mama, antígeno CD44, biomarcador tumoral, metástasis

SUMMARY

In Peru, breast cancer is catalogued as the second most frequent malignant neoplasm. It is known that the 5-year survival rate is low, which is why today we are seeking to identify potential tumor markers that could contribute to the prognosis. CD44 is a transmembrane glycoprotein that has been associated with increased carcinogenesis and is still under study to identify its relationship with breast cancer. **Objective:** To identify the association between CD44 protein expression in tumor cells and lower survival in breast cancer patients. **Material and methods:** Observational, analytical, and retrospective study in 101 patients of legal age, belonging to the National Institute of Neoplastic Diseases (INEN) of Lima-Peru during May 2016 to May 2018, with diagnosis of invasive breast cancer, the samples were stained with CD44. The database was analyzed using Chi-square tests and the p log rank test with the Kaplan Meier survival curve. **Results:** CD44 was positive in 76.2% of cases, of which correlated with lower ER ($P=0.040$) and PR ($P=0.023$) status in luminal subtype A and lower HER2 expression ($P=0.04$) and was related to a 3-year survival of 83.1%. **Conclusions:** CD44 demonstrated a significant level of association with 3-year survival in breast cancer patients, however its role remains inconclusive and larger studies would be required.

Key words: breast neoplasms, CD44 protein, tumor biomarkers, neoplasm metastasis

INTRODUCCIÓN

Es de conocimiento global que el cáncer de mama se encuentra dentro de los cánceres que más ha incrementado su prevalencia en las últimas tres décadas. En Perú, este representa la segunda neoplasia maligna más frecuente, teniendo como registro estadístico un total de 684, 996 fallecidos en el año 2020 ^(1,2). Asimismo, se ha evidenciado que la tasa de supervivencia a los 5 años es menor al 40% en países que se encuentran en vías de desarrollo, en comparación a un 80% en países desarrollados ⁽³⁾.

A pesar de los avances tecnológicos para un tamizaje óptimo, las tasas de mortalidad permanecen elevadas debido al estadiaje avanzado al momento del diagnóstico, presencia de mutaciones genéticas, las comorbilidades y otros factores de riesgo modificables como no modificables asociados ^(4,5). Si bien el carcinoma invasivo presenta mayor prevalencia, existen diferentes tipos histológicos de cáncer de mama, que, dependiendo de sus características, tendrán un pronóstico distinto. Asimismo, la inmunohistoquímica adopta un rol importante para la sobrevida del paciente, donde en base a la identificación de receptores como los RP, RE y HER2, se podrá no solo subclasificar el tipo de cáncer sino también identificar la terapia neoadyuvante más adecuada ^(6,7).

Adicionalmente a las características antes mencionadas, cabe resaltar que la carcinogénesis de un tumor maligno depende de la capacidad que tenga para evadir la apoptosis e inducir señales para el crecimiento y angiogénesis, entre otros ⁽⁸⁾.

Además, se ha evidenciado que la respuesta al manejo médico varía entre pacientes, así se tratase del mismo subtipo molecular de cáncer ⁽⁹⁾. Es por este motivo que,

actualmente se está prestando especial atención a biomarcadores como el CD44, el cual posee un gran potencial para indicar tasas de supervivencia y que podría servir como objetivo terapéutico ^(10,11).

El CD44 es una glicoproteína transmembrana de la superficie celular que ha demostrado tener un rol en la carcinogénesis. Se encuentra en el cromosoma 11, y contiene 20 exones de los cuales del 1 al 5 y del 16 al 18 se mantienen constantes, mientras que en los demás se pueden insertar otros exones mediante corte y empalme, generando de esta manera las denominadas isoformas de CD44⁽¹²⁾. Estas pueden formar parte de diferentes tejidos del ser humano como el páncreas, sistema gastrointestinal, próstata, mama, entre otros. No obstante, su expresión dependerá de su localización a nivel tisular, así como de su composición ⁽¹³⁾.

Cabe resaltar que la expresión de CD44 dependerá también de los ligandos y las moléculas con las que interactúe (el ácido hialurónico, osteopontina, condroitina, colágeno y fibronectina). Particularmente, el ácido hialurónico, componente importante de la matriz extracelular expresado por células estromales y tumorales, trabaja en conjunto al biomarcador para activar las vías de señalización celular, adhesión y migración⁽¹⁴⁾. De igual manera, el CD44 participa en la aceleración de la proliferación y supresión de la apoptosis mediante estimulación de vías de señalización como Rho GTPasas, Ras-MAPK y PI3K/AKT ⁽¹⁵⁾.

No obstante, a pesar de contar con esta información, existen estudios que en contraposición sugieren que no existe una asociación significativa entre el biomarcador y la supervivencia, así como también otros lo asocian a una mayor supervivencia global en pacientes con cáncer de mama, especialmente en aquellos con afectación de ganglios

linfáticos⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Sin embargo, todos los estudios se han realizado in vitro, por lo cual su valor pronóstico es aún incierto.

En este estudio se exploró la relación entre la expresión del biomarcador CD44 y la sobrevida de pacientes con cáncer de mama, así como otras características demográficas y clínico patológicas, con el fin de poder contribuir al conocimiento sobre su asociación en una población peruana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: observacional, analítico y retrospectivo.

Población de estudio: El estudio primario se realizó en 101 pacientes mayores de 18 años, pertenecientes al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), Lima-Perú, con cáncer de mama invasivo, cuyo diagnóstico fue confirmado por inmunohistoquímica, donde se utilizaron muestras residuales adquiridas en el periodo de mayo del 2016 a mayo del 2018. Estas fueron teñidas con CD44, conformado por anticuerpos monoclonales de conejo anti-CD44.

Criterios de selección: Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años del INEN, con diagnóstico confirmado por inmunohistoquímica de cáncer de mama invasivo. Asimismo, sólo se analizaron muestras obtenidas entre mayo del 2016 a mayo del 2018.

Procedimiento: Se obtuvo información de una base de datos preexistente en la cual se recolectó datos de inmunohistoquímica del expediente de pacientes con cáncer de mama del INEN y además se revisaron muestras diagnósticas residuales obtenidas entre el año 2016 y 2018, por un patólogo experimentado del instituto. Se cortaron secciones de tejido de 4 mm de grosor a partir de los bloques de parafina y se empleó tinción del anticuerpo monoclonal anti CD44 (clon SP37, MAD-000537QD, listo para usar, Vitro Master Diagnostica, Granada-España), para evaluar la presencia del biomarcador en las muestras, clasificando la lectura como positiva o negativa.

Además, se consideraron variables como la edad del paciente, la histología que según sus hallazgos microscópicos se clasificó en ductal, mucinoso, lobulillar y otros. Estos últimos incluían al resto de los tipos menos frecuentes, también se evaluó el grado histológico que se dividía en 3 (1er, 2do y 3er grado). Así mismo, se evaluó el subtipo fenotípico conformado por Luminal A, Luminal B, HER2, y triple negativo. Otras variables que se evaluaron fueron los estadios del cáncer que presentaba la paciente según el TNM que lo clasifica en I, II, III, IV. Por otro lado, la recurrencia de cáncer en los pacientes fue evaluada según la historia clínica, y por último se consideró la expresión de CD44 por su presencia o ausencia a través de las tinciones. La sobrevida a los 3 años se evaluó utilizando la fecha de diagnóstico hasta la recurrencia o última fecha de seguimiento o fallecimiento del paciente.

Análisis estadístico: La relación entre la expresión del biomarcador CD44 y las características clínico-patológicas se detectaron mediante las pruebas de Chi-cuadrado o Fisher. Las tasas de supervivencia se calcularon usando las fechas de la extracción de la muestra hasta la recidiva o última fecha de seguimiento o fallecimiento. Además, se intentó utilizar el modelo de riesgos proporcionales de Cox para obtener un análisis multivariante, sin embargo, no se cumplieron los supuestos estadísticos requeridos. Se encontraron limitaciones como el tamaño muestral y además se evidenció ausencia de eventos en la curva de supervivencia de los pacientes con ausencia del CD44. En su lugar se utilizó el p log rank y curva de sobrevida de Kaplan Meier.

Los valores de $p \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) para Windows versión 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, E.E.U.U).

Ética: El proyecto original fue aprobado por el Comité de Ética del INEN, donde además se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes antes de la toma de muestras. El presente trabajo cuenta con la aprobación ética del investigador principal del estudio primario, el Dr. Carlos Arturo Castañeda Altamirano, así como de la Universidad Científica del Sur, Lima-Perú.

RESULTADOS

Se incluyeron 101 casos de cáncer de mama de mujeres peruanas con una edad media de 52 años, pertenecientes al INEN. La mayoría de las pacientes presentó una histología NST (95%), grado 3 (68,3%), fenotipo luminal B (46,5%) y estadio II-III 47,5% y 44,6% respectivamente. Asimismo, sólo presentaron recurrencia el 17,8%. (ver Tabla 1).

El CD44 se expresó en 77 casos (76,2%) (ver Tabla 2). La expresión del biomarcador tampoco se asoció con el TNBC ($p=0,414$), la histología ($p=0.909$), el estadio ($p=0,919$), grado histológico ($p=0.599$) ni con la recurrencia de la enfermedad ($p=0.435$). Es decir, no se vio relacionado a alguna de las variables patológicas del cáncer de mama, con excepción de la edad en la cual se obtuvo un nivel de significancia de $p=0.042$.

El análisis estadístico de la puntuación IHC reveló que un mayor nivel de CD44 se correlacionó de manera significativa con un menor estado de RE ($p=0,040$) y RP ($p=0,023$) en el subtipo luminal A, así como una menor expresión de HER2 ($p=0,004$).

Para evaluar la supervivencia de los pacientes a los 3 años comparándolo con la expresión de CD44, se empleó el modelo de Kaplan-Meier donde se obtuvo que el total, es decir el 100% de los que dieron positivo al CD44 equivalente a 24 pacientes sobrevivieron, mientras que solo el 83.1% de los que dieron negativo a CD44 conformado por 64 pacientes fueron los que sobrevivieron en este caso (ver Tabla 3). Además, se evidenció un P log-rank de 0,05, con lo cual se alcanzó la significancia requerida (ver Figura 1).

DISCUSIÓN

Se ha evidenciado que la glicoproteína CD44 se ha visto asociado a diferentes tipos de cáncer, siendo uno de los más relevantes, el cáncer de mama. Sin embargo, los estudios que se han llevado a cabo hasta el momento no han demostrado resultados concluyentes para poder determinar el verdadero rol que adopta en este tipo de cáncer (11,12,18-20). Es por ello, que el presente estudio tuvo como objetivo identificar la asociación entre el CD44 y una menor sobrevida en pacientes con cáncer de mama.

En primer lugar, se buscó definir qué características clínico-patológicas se encontraban asociadas a la presencia del biomarcador. Se consideró a la edad como una de las más relevantes por ser un factor de riesgo para el cáncer de mama, donde generalmente se presenta en pacientes de 50 años⁽⁵⁾. Lo cual también se vio representado en este estudio al obtener una edad media de 52 años, donde además se evidenció un valor significativo ($p=0.0429$ entre los pacientes).

El CD44 ha sido estudiado para reconocer su presencia en tejidos cancerígenos comparándolos con tejidos de mama sanos, dando como resultado una mayor expresión en los primeros mencionados, siendo estos en su mayoría de tipo ductal⁽²¹⁾, que en este caso fue representado por un 95% en la población estudiada. Esto también se ha visto en diversos estudios que aseguran existe una asociación entre las características histológicas del carcinoma mamario y una mayor expresión de CD44^(20,22).

Asimismo, las comparaciones de inmunohistoquímica en varias investigaciones sugieren que a mayor cantidad de CD44 se encontrará un alto grado en el tejido del cáncer de mama. Así como que el CD44 es inversamente proporcional a los estados de ER, PR y HER2⁽²²⁻²⁴⁾. Lo cual se exploró y corroboró en el presente estudio, donde se obtuvo un

mayor porcentaje en los de alto grado (grado 3) con un 68.3% seguido del grado 2 con 29.7%. En cuanto a los subtipos, el de mayor incidencia fue el luminal B con un 46.5%, seguido del triple negativo con 22.8%, lo cual no es muy lejano a resultados obtenidos en otros estudios, debido a que el subtipo luminal en general se ha visto mayormente asociado al alto contenido del biomarcador ^(24,26).

Con respecto a la relación del CD44 con el nivel de supervivencia, se pudo identificar que el 83.1% que expresó CD44 tuvieron una sobrevida de 3 años, comparado con un 100% de sobrevida en aquellos que no la expresaron. Por lo tanto, se puede interpretar que a pesar de poseer un valor elevado de sobrevida para aquellos que expresaban el biomarcador, aquellos pacientes que no obtuvieron una tinción positiva, siguen demostrando mayor supervivencia en comparación a aquellos que sí lo evidenciaron. A pesar de existir algunos estudios donde mencionan que la positividad del CD44 se asoció más a una mayor supervivencia en pacientes con afectación de ganglios linfáticos, y que podría sugerir un probable efecto protector para enfermedad avanzada ^(16,18,19), el CD44 también se ha visto relacionado en varios estudios a la carcinogénesis y grados histológicos avanzados y metástasis ^(27,28).

En conclusión, el presente estudio encontró una asociación entre el CD44 y una menor sobrevida en pacientes con cáncer de mama en una población peruana, al demostrar un valor de significancia en el análisis estadístico. Sin embargo, este hallazgo no difiere de otros al mencionar que aún permanecen diversos cuestionamientos sobre el verdadero rol del CD44 en el cáncer de mama. Por otro lado, se desconoce realmente si su expresión pueda estar asociado a mayores grados histológicos, o subtipos determinados, ya que existen investigaciones donde hay evidencia de ello, pero se debe

tener en cuenta que cada uno de los estudios realizados cuentan con diferentes criterios de inclusión, características de poblaciones, así como de determinados objetivos.

En el presente estudio, la mayor limitante fue el diseño de tipo retrospectivo y el tamaño muestral, el cual, al ser un número reducido, imposibilitó un adecuado análisis estadístico. Asimismo, en la investigación primaria se realizó la tinción con CD44 sobre tejidos de 4mm de grosor y no en toda la extensión del tumor, lo cual podría dar lugar a una alteración en la expresión del marcador. Además, el uso de distintos anticuerpos en la variedad de estudios que existen con respecto al CD44, así como las diversas condiciones involucradas en la inmunohistoquímica podrían ser un factor relevante para los resultados. También es importante considerar que el presente estudio si bien calcula la supervivencia en estos pacientes solo lo evaluó según la expresión o no de CD44, esto se vuelve de por sí en una limitante más debido a que no se están tomando en cuenta las demás variables como las comorbilidades médicas o el tipo específico de metástasis para llevar a cabo un estudio aún más específico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan. The Global Cancer Observatory: Peru [Internet]. 2021 [citado el 31 de enero de 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
2. Ministerio de Salud. Plan nacional para la prevención y control de cáncer de mama en el Perú 2017-2021 (R.M. N°442-2017/MINSA). Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Lima: MINSA, 2017. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4234.pdf>
3. Akram M, Iqbal M, Daniyal M, Khan AU. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biol Res*. 2 de octubre de 2017;50:33.
4. Torres-Roman JS, Martinez-Herrera JF, Carioli G, Ybaseta-Medina J, Valcarcel B, Pinto JA, et al. Breast cancer mortality trends in Peruvian women. *BMC Cancer*. 1 de diciembre de 2020;20(1):1173.
5. Niurka Osorio Bazar, Bello C, Vega L. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. *Rev cub medicina general integral*. 2020;36(2):13.
6. Brennan M, Lim B. The Actual Role of Receptors as Cancer Markers, Biochemical and Clinical Aspects: Receptors in Breast Cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2015;867:327-37.
7. Mohanty SS, Sahoo CR, Padhy RN. Role of hormone receptors and HER2 as prospective molecular markers for breast cancer: An update. *Genes & Diseases*. 1 de mayo de 2022;9(3):648-58.

8. Feng Y, Spezia M, Huang S, Yuan C, Zeng Z, Zhang L, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 12 de mayo de 2018;5(2):77-106.
9. Ning S, Li H, Qiao K, Wang Q, Shen M, Kang Y, et al. Identification of long-term survival-associated gene in breast cancer. *Aging (Albany NY).* 20 de octubre de 2020;12(20):20332-49
10. Ouhtit A, Rizeq B, Saleh HA, Rahman MM, Zayed H. Novel CD44-downstream signaling pathways mediating breast tumor invasion. *Int J Biol Sci.* 2018;14(13):1782-90.
11. Al-Othman N, Alhendi A, Ihbaisha M, Barahmeh M, Alqaraleh M, Al-Momany BZ. Role of CD44 in breast cancer. *Breast Dis.* 2020;39(1):1-13.
12. Louderbough JMV, Schroeder JA. Understanding the Dual Nature of CD44 in Breast Cancer Progression. *Molecular Cancer Research.* 1 de diciembre de 2011;9(12):1573-86.
13. Zhang H, Brown RL, Wei Y, Zhao P, Liu S, Liu X, et al. CD44 splice isoform switching determines breast cancer stem cell state. *Genes Dev.* 1 de febrero de 2019;33(3-4):166-79.
14. Senbanjo LT, Chellaiah MA. CD44: A Multifunctional Cell Surface Adhesion Receptor Is a Regulator of Progression and Metastasis of Cancer Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology [Internet].* 2017 [citado 17 de mayo de 2022];5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcell.2017.00018>
15. Bourguignon LYW. Hyaluronan-mediated CD44 activation of RhoGTPase signaling and cytoskeleton function promotes tumor progression. *Semin Cancer Biol.* agosto de 2008;18(4):251-9.

16. Diaz LK, Zhou X, Wright ET, Cristofanilli M, Smith T, Yang Y, et al. CD44 expression is associated with increased survival in node-negative invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1 de mayo de 2005;11(9):3309-14.
17. Wang Z, Wang Q, Wang Q, Wang Y, Chen J. Prognostic Significance of CD24 and CD44 in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Int J Biol Markers.* 1 de enero de 2017;32(1):75-82.
18. Roosta Y, Sanaat Z, Nikanfar AR, Dolatkah R, Fakhrjou A. Predictive Value of CD44 for Prognosis in Patients with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* septiembre de 2020;21(9):2561-7.
19. Dan T, Hewitt SM, Ohri N, Ly D, Soule BP, Smith SL, et al. CD44 is prognostic for overall survival in the NCI randomized trial on breast conservation with 25 year follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* enero de 2014;143(1):11-8.
20. Jang MH, Kang HJ, Jang KS, Paik SS, Kim WS. Clinicopathological analysis of CD44 and CD24 expression in invasive breast cancer. *Oncology Letters.* 1 de octubre de 2016;12(4):2728-33.
21. Makki J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol.* 21 de diciembre de 2015;8:23-31.
22. Xu H, Tian Y, Yuan X, Liu Y, Wu H, Liu Q, et al. Enrichment of CD44 in basal-type breast cancer correlates with EMT, cancer stem cell gene profile, and prognosis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:431-44.
23. Xu H, Wu K, Tian Y, Liu Q, Han N, Yuan X, et al. CD44 correlates with clinicopathological characteristics and is upregulated by EGFR in breast cancer. *Int J Oncol.* 29 de julio de 2016;49(4):1343-50.

24. Rabinovich I, Noronha L de, Sebastião APM, Lima RS, Urban CA, Schunemann Jr. E, et al. HER2-expressing breast tumors are associated with breast cancer stem-cell phenotype CD44+/CD24-. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. octubre de 2018;54(5):310-8.
25. Qiao X, Zhang Y, Sun L, Ma Q, Yang J, Ai L, et al. Association of human breast cancer CD44-/CD24- cells with delayed distant metastasis. *eLife*. 2021;10:e65418.
26. Vikram R, Chou WC, Hung SC, Shen CY. Tumorigenic and Metastatic Role of CD44-/low/CD24-/low Cells in Luminal Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 14 de mayo de 2020;12(5):1239
27. McFarlane S, Coulter JA, Tibbits P, O'Grady A, McFarlane C, Montgomery N, et al. CD44 increases the efficiency of distant metastasis of breast cancer. *Oncotarget*. 10 de mayo de 2015;6(13):11465-76.
28. Wang YY, Vadhan A, Chen PH, Lee YL, Chao CY, Cheng KH, et al. CD44 Promotes Lung Cancer Cell Metastasis through ERK-ZEB1 Signaling. *Cancers (Basel)*. 12 de agosto de 2021;13(16):4057.

TABLAS Y GRÁFICOS
Tabla 1. Características clínico-patológicas

Características Clinicopatológicas		n=101
Características	n (%)	P
Edad media		0.042
<52 años	47 (46.5)	
≥52 años	54 (53.5)	
Histología		0.909
Ductal-NST	96 (95)	
Mucinoso	1 (1)	
Lobular	2 (2)	
Otros (carcinosarcoma y micropapilar)	2 (2)	
Grado Histológico		0.599
1	2(2)	
2	30 (29.7)	
3	69 (68.3)	
Subtipo Fenotípico		
Luminal-A	19 (18.8)	RE (0.040) RP (0.023)
Luminal-B	47 (46.5)	
HER2	13 (12.9)	0.004
Triple-Negativo	23 (22.8)	0.414
Estadío		0.919
I	1 (1)	
II	48 (47.5)	
III	45 (44.6)	
IV	7 (6.9)	
Recurrencia		0.435
No	83 (82.2)	
Si	18 (17.8)	

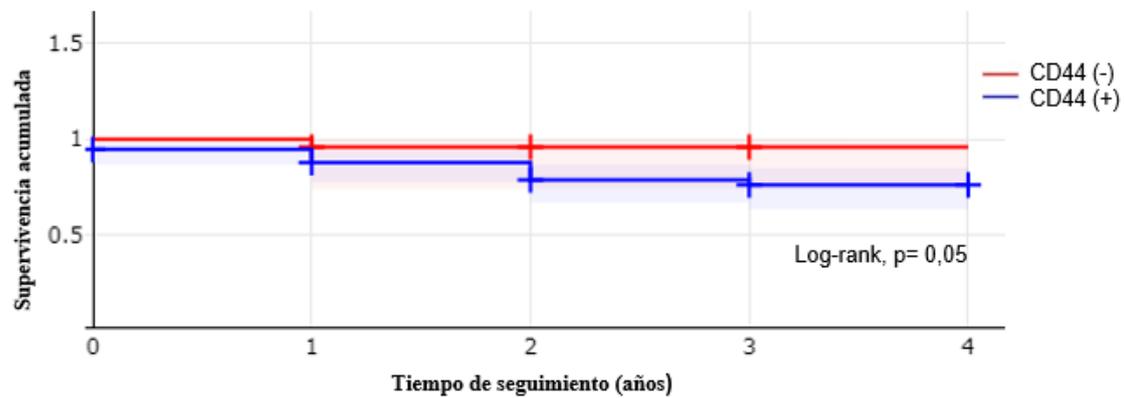
Tabla 2. Expresión de CD44

CD44	n (%)
Negativo	24 (23.8)
Positivo	77 (76.2)

Tabla 3. Sobrevida en 3 años

Sobrevida en 3 años (%)		
CD44	Sobrevida en 3 años (%)	P Log-rank
Negativo	24(100.0)	0.05
Positivo	64(83.1)	

Figura 1. Curvas de supervivencia Kaplan-Meier para expresión de CD44 en pacientes con cáncer de mama



ANEXOS:

1. Evidencia del envío de manuscrito a revista

ENVIO DE MANUSCRITO



Gema Quiroz <gemaquiroz@gmail.com>
para famed.revista.medica ▾

sáb, 21 may, 15:49 (hace 2 días) ☆ ↶ ⋮

Buenas tardes,
El correo es para hacerle llegar el manuscrito del artículo.
Se deja adjunto el manuscrito y los respectivos formatos solicitados
Agradecería su pronta respuesta

Gracias de antemano
Gema Quiroz Gil

4 archivos adjuntos



2.APROBACIÓN ÉTICA

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



CONSTANCIA N° 155-CIEI-CIENTÍFICA-2022

El presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) da constancia que el proyecto de investigación, cuyos datos se registran a continuación, ha sido **aprobado** por el CIEI-CIENTÍFICA.

Código de registro: **136-2022-PRE15**

Título: **Asociación entre la expresión de CD44 y una menor sobrevida en una población peruana con cáncer de mama**

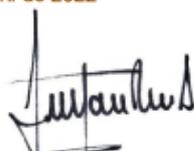
Investigador(a): **Alexandra Granda Oblitas; Gema Ximena Quiroz Gil**

La aprobación del proyecto de investigación implica que el documento presentado a evaluación cumple con los lineamientos de Universidad en materia de investigación y ética, los cuales se sustentan en la normativa internacional vigente. Adicionalmente, en el contexto de la pandemia de enfermedad por COVID-19, le recomendamos cumplir con las normas publicadas por el estado peruano (accesos, medidas de bioseguridad, etc.) y tener los permisos de las instituciones en las que realizará el estudio antes de ejecutarlo.

En tal sentido, esta aprobación carecerá de valor si es que el proyecto de investigación arriba indicado es modificado de cualquier forma. Toda enmienda, añadido, eliminación o eventualidad (eventos adversos, etc.) posterior a la fecha de aprobación debe ser reportado al CIEI-CIENTÍFICA.

La vigencia de la aprobación de este documento es de dieciocho (18) meses (**hasta el 24 de octubre del 2023**), periodo en el que puede desarrollarse el proyecto. Cualquier trámite para su renovación deberá ser enviado antes del término de la vigencia de este documento, debiendo suspenderse todo desarrollo hasta que la renovación sea aprobada. La presente aprobación sería ratificada en la sesión del CIEI más próxima.

Villa El Salvador, 25 de abril de 2022




Mg. Fulton Paul Rivera Albinagorta
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

3. ACTA DE SUSTENTACIÓN

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 20 de mayo de 2022.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Katerine Mayté García Moreno	
Miembro: Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada:
ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE CD44 Y UNA MENOR SOBREVIVENCIA EN UNA POBLACIÓN PERUANA CON CÁNCER DE MAMA

Presentada por

Granda Oblitas, Alexandra y Quiroz Gil, Gema Ximena

Para optar por el Título de Médicas Cirujanas

Con la asesoría de: Mg. Carlos Arturo Castañeda Altamirano

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple () calificar a:

Tesisista: Granda Oblitas, Alexandra			Nota (en letras): Trece (13)	
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()	
Tesisista: Quiroz Gil, Gema Ximena			Nota (en letras): Trece (13)	
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()	

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Méd. Esp. Fernando Miguel Runzer Colmenares
Presidente del Jurado



Mg. Carlos Arturo Castañeda Altamirano
Asesor



Méd. Katerine Mayté García Moreno
Miembro 1



Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor
Miembro 2

4. RESOLUCIÓN ACADÉMICA DE APROBACIÓN DEL PROYECTO



RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No.204 - DACMH-DAFCS-U. CIENTÍFICA-2022

Villa el Salvador, 29 de abril del 2022

VISTO:

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: **"ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE CD44 Y UNA MENOR SOBREVIVENCIA EN UNA POBLACIÓN PERUANA CON CÁNCER DE MAMA"**.

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título Profesional de Médico Grujano**.

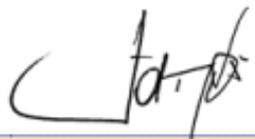
Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el proyecto de tesis titulado: **"ASOCIACIÓN ENTRE LA EXPRESIÓN DE CD44 Y UNA MENOR SOBREVIVENCIA EN UNA POBLACIÓN PERUANA CON CÁNCER DE MAMA"**, presentado por los alumnos Granda Oblitas, Alexandra y Quiroz Gil, Gema Ximena, con N° de registro: **136-2022-PRE15**.

ART. 2° Nombrar al Docente Castañeda Altamirano, Carlos Arturo, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Mg. JORDI GRAU MONGE
 Director Académico
 Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo