

M. I. Núñez*,
J. I. Arias**,
M.^a C. del Río***,
M. I. Martínez*,
A. Alba*,
M. T. Allende*,
A. Ruibal*

Estudio de las concentraciones de CD44v5 en la membrana celular de carcinomas ductales infiltrantes de mama. Primeros resultados*

CD44v5 cell surface levels in infiltrating ductal carcinomas of the breast. First results

SUMMARY

In order to study its behaviour, as well as the possible correlations with other clinical and biological parameters, we have measured by an EIA assay (Bender Med Systems, Austria) the cell surface CD44v5 levels in 127 tissular samples of the breast, corresponding to 17 normal, 9 non malignant diseases, 9 intraductal carcinomas (IDC) and 92 infiltrating intraductal carcinomas (I IDC). The results were correlated with other clinical and biological parameters. Our results led us to suggest the following: 1) CD44v5 expression (> 3 ng/mg prt.) was observed in 65.2% of I IDC, and it was higher than those noted in normal (5.9%), non malignant (11%) and IDC (25%); 2) CD44v5 expressions seem to play an important role in the sequence IDC (25%) to I IDC (65.2%) of the breast; 3) in I IDCs, CD44v5 expression was only associated with positive progesterone receptors and the CD44v5+ had higher levels of PR (p: 0.00162) and EGF-R (p: 0.04858), as well as a greater size (p: 0.04456) than CD44v5- carcinomas, which suggest the possibility that CD44v5 expression could not only be a cellular differentiation parameter, but also a new indicator for poor prognosis.

* Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital General de Asturias.
** Servicio de Cirugía General.
Hospital Monte del Naranco.
Oviedo.
*** Servicio de Bioquímica.
Hospital Xeral de Galicia.
Santiago de Compostela.

Correspondencia:
A. Ruibal Morell.
Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital General de Asturias.
33006 Oviedo.

Palabras clave

CD44v5, Membrana celular, Carcinomas de mama.

Key words

CD44v5, Cell surface, Infiltrating ductal carcinomas.

INTRODUCCIÓN

El CD44, receptor de superficie para el ácido hialurónico, constituye una familia de glicoproteínas de membrana ampliamente distribuidas que intervienen en la adhesión célula-célula y célula-matriz extracelular, actuando en numerosos procesos biológicos

como el normal funcionamiento de los linfocitos y la hematopoyesis.^{1,2} Asimismo, se ha visto recientemente³ que la señal celular inducida por este receptor está mediada por ciertas tirosinquinazas (p56lck). El gen del CD44 consta de 20 exones y por fenómenos de *splicing* alternativos de su RNA, que afectan al menos a 10 exones que codifican dominios de la porción extracelular de la molécula, un gran número de isoformas (CD44v) pueden ser constituidas. También se ha comprobado que cambios en la glicosilación

* Financiado en parte por el FISS n.º 96/1417. M. I. Núñez y A. Alba son becarios de la AECC del Principado de Asturias.

puede contribuir a modificaciones estructural y funcionales de la molécula.⁴

En 1991, Günther et al⁵ observaron que la sobreexpresión de isoformas del CD44 que llevaban los exones v4-v7 conferían potencial metastático a las líneas celulares de adenocarcinoma de páncreas de rata, y pocos años después, Rudy et al⁶ comprobaron el mismo efecto biológico con las isoformas v3-v7 o v6-v7. Numerosos estudios clínicos se han realizado acerca del comportamiento del CD44 y de sus diferentes isoformas, observándose que la sobreexpresión de alguna/as de ellas se asociaba a un peor pronóstico en carcinomas gástricos,⁷ cólicos,⁸ melanomas,⁹ linfomas no Hodgkin,¹⁰ vulva¹¹ y renales,¹² mientras que en los neuroblastomas,¹³ escamoso celulares¹⁴ y endometriales¹⁵ la expresión del receptor indicaba una mejor evolución. En relación con la mama, Kaufmann et al¹⁶ y Sinn et al¹⁷ observaron que las células ductales mamarias normales y las derivadas de procesos hiperplásicos no expresaban variantes del CD44; Friedrichs et al¹⁸ vieron que las isoformas de CD44 conteniendo el exon v6 estaban presentes en el mioepitelio, epitelio ductal y en los acinis; Rodríguez et al¹⁹ sólo detectan la forma estándar del receptor en tejido mamario normal; De la Torre et al²⁰ comprueban por IHQ, con el anticuerpo monoclonal A3D8 que reconoce el CD44s y el CD44E (v8-v10), un 20% de positividad (2/10) en procesos no malignos, si bien las células endoteliales eran positivas en el 70% de los casos, y Dall et al²¹ describen una negatividad de las isoformas variantes en las células epiteliales ductales normales, pero una fuerte expresión en las mioepiteliales. Por el contrario, las isoformas v5 y v6 se podían detectar en la mayoría de las muestras tumorales y en las metástasis ganglionares,^{16, 17} siendo la expresión de la v6 un factor pronóstico independiente de peor supervivencia,¹⁶ si bien esto último no ha sido comprobado por otros grupos.²² En relación con el valor clínico del CD44v5 son pocos los trabajos publicados en carcinomas mamarios, aunque se han descrito por inmunohistoquímica altos porcentajes de positividad en los *in situ* (80-90%) e invasivos (68-100%), así como una asociación con una peor supervivencia^{16, 21} y una tendencia a presentar un grado histológico avanzado.¹⁷

En el presente estudio hemos estudiado el comportamiento del CD44v5 en membrana celular de tejidos normales, lesiones no malignas, carcinomas intraductales no infiltrantes y carcinomas intraductales

infiltrantes, así como su posible correlación con otros parámetros clinicobiológicos realizados habitualmente en nuestro laboratorio con la finalidad de poder establecer conclusiones de utilidad práctica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El grupo estudio incluyó 127 muestras tisulares mamarias de mujeres (55 pre y 68 postmenopáusicas) clasificadas del siguiente modo: tejido normal, 17; fibroadenomas, 7; mastopatías fibroquísticas, 2; carcinomas intraductales (CID), 9, y carcinomas intraductales infiltrantes (CIDI), 92, de los cuales 43 fueron N- y 49 N+. En todos los casos existió confirmación histológica y las muestras fueron procesadas siguiendo los criterios estándar de la EORTC para la determinación de receptores esteroideos. Las proteínas fueron dosificadas mediante el método de Bradford, expresándose los resultados de los parámetros biológicos en función de los miligramos de proteína citosólica o de membrana. El CD44v5 fue determinado en las membranas celulares mediante un método inmunoenzimático de Bender Med Systems (Austria), cuyo límite de sensibilidad fue establecido provisionalmente en 3 ng/mg prt. Los receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP) fueron analizados mediante sendos EIAS de Abbott (Estados Unidos), la pS2 y cathepsina D por IRMAS de CIS Internacional (Francia) en los citosoles, mientras que el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R) y la proteína oncogénica neu lo fueron mediante un RLA de Viennalab (Austria) y un EIA de Oncogene (Estados Unidos), respectivamente, en la membrana celular. Asimismo, se midió fase S del ciclo celular mediante un citómetro de flujo (Bencton Dickinson, Fascam) en las muestras en fresco. Otros parámetros clinicobiológicos analizados fueron: grado histológico, presencia de adenopatías axilares infiltradas, estado menopáusico, tamaño, focalidad y multicentricidad. El análisis estadístico fue realizado mediante el programa BMDP3 y, tras observarse que los distintos parámetros biológicos no seguían una distribución normal, se han utilizado test no paramétricos y la correlación de Spearman, así como el test del Chi cuadrado.

RESULTADOS

Las concentraciones de CD44v5 en la membrana celular oscilaron entre 3 (límite de sensibilidad) y

9 ng/mg prt. en las muestras mamarias normales, entre 3 y 7 en los procesos benignos y entre 3 y 64,1 ng/mg prt. en los CID. Cifras superiores a 3 ng/mg prt. fueron observadas en 1/17 (5,9%), 1/9 (11%) y 2/8 (25%) casos, respectivamente, no comprobándose diferencias significativas en los porcentajes de positividad de los 3 subgrupos de pacientes. Sin embargo, en los CIDI las cifras del receptor oscilaron entre 3 y 72 ng/mg prt., con una mediana de 9,9, y no se correlacionaron con ninguno de los parámetros clinicobiológicos analizados. Sesenta tumores fueron positivos (> 3 ng/mg prt.) para el CD44v5, lo que representa el 65,2%, valor superior estadísticamente al observado en las muestras normales (p: 0,00002), procesos no malignos (p: 0,0037) y CID (0,0425).

En un intento por ver si la positividad del CD44v5 se asociaba a algún determinado parámetro clínico biológico clasificamos los CIDI en función de los mismos, observando exclusivamente, y tal como se expone en la tabla I, la existencia de mayor número de casos positivos en los tumores RP+, tanto con un dintel de positividad de 10 (p: 0,0290) como de 15 fmol/mg prt. (p: 0,0281). Centrándonos en los CIDI observamos que los casos CD44v5+ presentaban mayores concentraciones de receptores de progesterona (intervalo: 0,1-1.250; mediana: 28,4 vs intervalo: 0,1-196;

mediana: 8,5 fmol/mg prt.; p: 0,00162) y de receptores para el factor de crecimiento epidérmico (intervalo: 0,4-105; mediana: 3,7 vs intervalo: 0,5-31,7; mediana: 2,6 fmol/mg prt.; p: 0,04858), así como un mayor tamaño (intervalo: 0,16-6,0; mediana: 2 vs intervalo: 0,6-6,0; mediana: 1,8 cm; p: 0,0445) y una tendencia a superar los 2 cm (39/59 vs 14/32; p: 0,051) que los CD44v5- (tabla II).

DISCUSIÓN

El ácido hialurónico, polisacárido de la matriz extracelular, promueve la migración y proliferación celular *in vivo* e *in vitro* y sus concentraciones son mayores en los tumores metastáticos.²³ Sus acciones se realizan a través de 2 receptores, denominados RHAMM (receptor de motilidad mediada por el ácido hialurónico) y CD44, que son cruciales para la progresión neoplásica,^{24, 25} y numerosos estudios se han realizado para conocer el valor clínico del CD44 y sus variantes, siendo los resultados diferentes según cual fuese el tumor estudiado. En los carcinomas mamarios son escasos los trabajos con el CD44v5, si bien podemos destacar la expresión negativa en tejidos normales y procesos no malignos frente a la importante positividad en la mayoría de los tumores y en sus metástasis ganglionares, así como su asociación con una peor supervivencia y un grado histológico avanzado.^{16, 17, 26} En un intento por conocer el comportamiento del CD44v5 en la membrana celular de diferentes muestras mamarias, benignas y malignas, y su correlación con una serie de parámetros clinicobiológicos, realizamos el presente trabajo con la finalidad de poder establecer su interés en la práctica diaria.

TABLA I

EXPRESIÓN DE CD44v5 (> 3 ng/ml prt.) EN LOS CIDI CLASIFICADOS EN FUNCIÓN DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS CLINICOBIOLOGICOS

Parámetro	N.º/N.º casos	p	Parámetro	N.º/N.º casos
RE < 10	16/26	ns	RE ≥ 10	43/66
RE < 15	21/32	ns	RE ≥ 15	38/60
RP < 10	16/33	0,0290	RP ≥ 10	43/59
RP < 15	23/44	0,0281	RP ≥ 15	36/48
RE < 20	28/49	ns	RP ≥ 20	31/43
pS2 < 2	20/29	ns	pS2 ≥ 2	39/63
pS2 < 5	26/39	ns	pS2 ≥ 5	33/53
N-	23/43	ns	N+	30/49
M-	56/83	ns	M+	4/9
Diploides	31/46	ns	Aneuploides	12/21
Fase S < 7%	21/36	ns	Fase S ≥ 7%	23/32
Fase < 14%	35/56	ns	Fase S ≥ 14%	9/12
GHI	4/8	ns	GHIII	14/21
< 2 cm	19/37	ns	≥ 2 cm	39/55
Focales	5/5	ns	No focales	54/82
Multicéntricos	2/2	ns	No multicéntricos	57/85
Premenopausia	26/34	ns	Postmenopausia	27/45
EGFR < 4,5	38/62	ns	EGFR ≥ 4,5	22/30
CAT < 50	34/54	ns	CAT ≥ 50	25/38
neu < 8.000	18/34	ns	neu ≥ 8.000	12/18

TABLA II

DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS CLINICOBIOLOGICOS EN LOS CIDI CD44v5+ (60) Y CD44v5- (32) CONSIDERADOS GLOBALMENTE

Grupo CIDI	Parámetro	Intervalo	Mediana	p
CD44v5+	RP	0,1-1.250	28,4	0,00162
CD44v5-	RP	0,1-196	8,5	
CD44v5+	EGF-R	0,4-105	3,7	0,04858
CD44v5-	EGF-R	0,5-31,7	2,6	
CD44v5+	Tamaño	0,16-6,0	2,0	0,0445
CD44v5-	Tamaño	0,6-6,0	1,8	

La expresión de CD44v5 (> 3 ng/mg prt.) en los carcinomas intraductales infiltrantes de mama fue del 65,2%, superior estadísticamente a la observada en tejidos normales (5,9%), procesos no malignos (11%) y carcinomas intraductales (25%). Estos resultados concuerdan con los descritos por otros autores, quienes observan una negatividad para la expresión de isoformas variantes del CD44 en el epitelio ductal normal y de procesos no malignos, mientras que fueron positivos los carcinomas intraductales e invasivos.^{16, 17} Un hecho de gran interés radica en el hecho de que las células endoteliales de procesos benignos (70%) y carcinomas (80%) pueden ser positivas para el receptor evidenciado mediante el empleo del Acm A3D8.²⁰ Este comportamiento sugiere que la expresión de formas variantes del CD44 en los carcinomas mamarios es inducida durante el proceso de transformación maligna y que la variante v5 puede ser importante en la secuencia carcinoma intraductal (25%)-carcinoma intraductal infiltrante (65,2%), ejerciendo su papel en una fase muy temprana de la carcinogénesis e invasión. Nuestro porcentaje de positividades del CD44v5 en los CIDI (62,5%) es algo inferior al descrito por Sinn et al¹⁷ (85%) y Kaufmann et al¹⁶ (81%). Conviene resaltar que todos los estudios publicados han sido realizados mediante técnicas inmunohistoquímicas, mientras que el nuestro es el primero llevado a cabo mediante un análisis inmunológico.

El estudio de la expresión del CD44v5 en los CIDI clasificados en función de los diferentes parámetros clinicobiológicos mostró la relación entre aquella y la positividad para los receptores de progesterona, tanto utilizando 10 como 15 fmol/mg prt. Sin embargo, no comprobamos una correlación significativa entre el CD44v5 y los RP. Este hallazgo está en concordancia con los descrito por Friedrichs et al,²² quienes encuentran una correlación entre el CD44v6 y los receptores de estrógenos y progesterona, apoyando una posible asociación con la diferenciación celular, a lo que hay que añadir las mayores concentraciones existentes en el grado histológico I. Sin embargo, en nuestro estudio, los CIDI CD44v5+ presentaron mayores concentraciones de RP y EGF-R, así como mayor tamaño, lo que nos sugiere que se trate de carcinomas más diferenciados y con cierta pérdida del control hormonal debida a la expresión concomitante de RP y EGF-R, hecho presente en tejidos benignos mamarios,²⁷ pero no en tumores, a excepción de ciertas fases previas a la hormonoindepen-

dencia²⁸ e indicadores de mayor agresividad.^{29, 30} También apoya esta afirmación el nulo papel de los RE y pS2, otros 2 elementos de la cadena de transducción de la señal esteroidea en la expresión del CD44v5. Existe otra posibilidad, y es que el EGF-R pueda ser un elemento clave para que se una el AH a su receptor y comience el proceso invasivo-metastático.³¹ Sinn et al¹⁷ observan mayor porcentaje de positividades para el CD44v5 en los tumores con grado histológico III (92%) que con I (79%), pero sin diferencias significativas, y Kaufmann et al¹⁶ describen una menor supervivencia en los casos v5+ (29 meses) que en los v5- (65 meses).

No hemos comprobado diferencias en los porcentajes de positividades en los CIDI clasificados en función de la existencia (66,6%) o no (67,4%) de adenopatías axilares afectadas, y tanto en presencia como en ausencia de adenopatías axilares afectadas los carcinomas CD44v5+ presentaron mayor tamaño que los CD44v5- (N-: intervalo: 0,16-5,0; mediana: 2 cm vs intervalo 0,6-3,0; mediana: 1,3; p: 0,0628; N+: intervalo: 1,2-6,0; mediana 2,4 vs intervalo: 0,6-6,0; mediana: 2,0; p: 0,08978).

Los resultados anteriores, preliminares, nos inducen a las siguientes consideraciones: 1) la expresión en membrana celular del CD44v5 en los CIDI (65,2%) es mayor que la apreciada en tejidos normales (5,9%), procesos no malignos (11%) y carcinomas intraductales (25%) mamarios; asimismo, parece jugar un papel importante en la transición intraductal-intraductal invasivo; 2) la positividad del CD44v5 en los CIDI se asocia a mayores concentraciones de RP, EGF-R y tamaño, lo que sugiere la posibilidad de que no se trate de un parámetro de diferenciación celular y sí de un nuevo factor indicador de un peor comportamiento, si bien son necesarios más estudios para poder precisar de un modo más exacto el papel del receptor en la clínica diaria.

RESUMEN

Con objeto de estudiar su comportamiento en diferentes procesos mamarios, así como la posible relación con otros parámetros clinicobiológicos hemos determinado, mediante un ensayo inmunoenzimático de Bender Med Systems (Austria), las concentraciones de CD44v5 en la membrana celular de 17 muestras tisulares normales (TN), 9 no malignas (NM), 9 carci-

nomas intraductales no infiltrantes (CID) y 92 carcinomas intraductales infiltrantes (CIDI) de mama, correlacionando los resultados con otros parámetros clinicobiológicos. Tomando como dintel de positividad la cifra de 3 ng/mg prt. hemos obtenido los siguientes resultados: 1) la expresión de este receptor en los CIDI fue del 65,2%, superior a la observada en los TN (5,9%), NM (11%) y CID (25%); 2) la expresión de CD44v5 parece ser importante en la secuencia de CID (25%) a CIDI (62,5%); 3) en los carcinomas intraductales infiltrantes de mama la expresión de CD44v5 se asoció exclusivamente con la positividad para los receptores de progesterona, y los casos CD44v5+ presentaron mayores concentraciones de RP (p: 0,00162) y EGF-R (p: 0,04858), así como mayor tamaño (p: 0,04456) que los CD44v5-, lo que sugiere la posibilidad de que el receptor no sea un parámetro de diferenciación celular y sí un nuevo factor indicador de un peor pronóstico.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores D. Martínez y R. Cervero, de los Servicios de Anatomía Patológica y Cirugía General del Hospital Monte del Naranco, por su ayuda en la obtención y caracterización de las muestras, y a las doctoras M. T. Miralles y V. Folgueras, del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Asturias, por sus estudios de citometría de flujo.

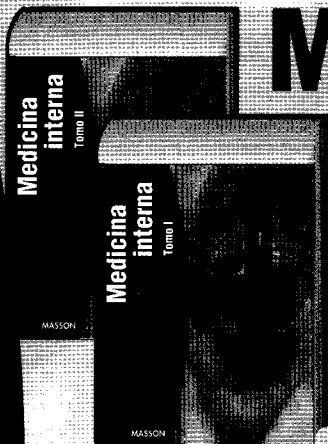
REFERENCIAS

1. Sherman L, Leeman J, Herlich P, Ponta H. Hyaluronate receptors: key players in growth, differentiation, migration and tumor progression. *Curr Opin in Cell Biol* 1994;6:725-33.
2. Lesley J, Howes N, Perschi A, Hyman R. Hyaluronan binding function of CD44 is transiently activated on T cells during and *in vivo* immune response. *J Exp Med* 1994;180:383-7.
3. Elamin TI, Smit L, Griffioen AW, Schilder-Tol EJM, Borst J, Pals ST. Signaling through CD44 is mediated by tyrosine kinases. *J Biol Chem* 1996;271:2863-7.
4. Lesley J, Hyman R, Kincade PW. CD44 and its interaction with the extracellular matrix. *Adv Immunol* 1993;54:271-335.
5. Günther U, Hofmann M, Rudy W, et al. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 1991;65:13-24.
6. Rudy W, Hofmann M, Schwartz-Albiez AR, et al. The two major CD44 proteins expressed on a metastatic rat tumor cell line are derived from different splice variants: each one individually suffices to confer metastatic behaviour. *Cancer Res* 1993;53:1262-8.
7. Ham HJ, Ho LI, Chang JY, et al. Different expression

- of the human metastasis adhesion molecule CD44v in normal and carcinomatous stomach mucosa of Chinese subjects. *Cancer* 1995;75:1065-71.
8. Mulder JWR, Kruyt PM, Sewnath M, et al. Colorectal cancer prognosis and expression of exon -v6-containing CD44 proteins. *Lancet* 1994;344:1470-2.
 9. Manten-Horst E, Danen EHJ, Smit L, et al. Expression of CD44 splice variants in human cutaneous melanoma and melanoma cell lines is related to tumor progression and metastatic potential. *Int J Cancer* 1995;64:182-8.
 10. Ristamäki R, Joensuu H, Söderström KO, Jaikani S. CD44v5 expression in non Hodgkin's lymphoma: an association with low histological grade and poor prognosis. *J Pathol* 1995;176:259-67.
 11. Tempfer C, Gitsch G, Haeusler G, Reinthaller A, Koelbl H, Kainz C. Prognostic value of immunohistochemically detected CD44 expression in patients with carcinoma of the vulva. *Cancer* 1996;78:273-7.
 12. Terpe HJ, Stark H, Prehm P, Günthert U. CD44 variant isoforms are preferentially expressed in basal epithelia of non malignant fetal and adult tissues. *Histochemistry* 1994;101:79-89.
 13. Gross N, Beretta CH, Perisseau G, Jackson D, Simmons D, Beck D. CD44H expression by human neuroblastoma cells: relation to myc-N amplification and lineage differentiation. *Cancer Res* 1994;54:4238-42.
 14. Salmi M, Grön-Virtak J, Sointu P, Grenman R, Kalimo H, Jalkanen S. Regulated expression of exon v6 containing isoforms of CD44 in man: downregulation during malignant transformation of tumors of squamo-cellular origin. *J Cell Biol* 1993;122:431-42.
 15. Fujita N, Yaegashi N, Ide Y, et al. Expression of CD44 in normal human *versus* tumor endometrial tissues: possible implication of reduced expression of CD44 in lymph-vascular space involvement of cancer cells. *Cancer Res* 1994;54:3922-8.
 16. Kaufmann M, Heider KH, Sinn HP, Von Minckwitz G, Ponta H, Herrlich P. CD44 variant exon epitopes in primary breast cancer and length of survival. *Lancet* 1995;345:615-9.
 17. Sinn HP, Heider KH, Stroch-Angel P, Von Minckwitz G, Kaufmann M, Herrlich P, Ponta H. Human mammary carcinomas express homologues of rat metastasis-associated variants of CD44. *Breast Cancer Res Treat* 1995;36:307-13.
 18. Friedrichs K, Kügler G, Franke F, Terpe HJ, Arit S, Rigidor PA, Günthert U. CD44 isoforms in prognosis of breast cancer. *Lancet* 1995;345:1237.
 19. Rodríguez C, Monges G, Rouanet P, Dutrillaux B, Le-francois D, Theillet C. CD44 expression patterns in breast and colon tumors: a PCR - based study of splice variants. *Int J Cancer* 1995;64:347-54.
 20. De la Torre M, Heldin P, Bergh J. Expression of the CD44 glycoprotein (lymphocyte homing receptor) in untreated human breast cancer and its relationship to prognostic markers. *Anticancer Res* 1995;15:2791-6.
 21. Dall P, Heider KH, Sinn HP, Stroch-Angel P, Adolf G, Kaufmann M, Herrlich P, Ponta H. Comparison of immunohistochemistry and RT-PCR for detection of CD44v-expression, a new prognostic factor in human breast cancer. *Int J Cancer* 1995;60:471-7.
 22. Friedrichs K, Franke F, Wieland Lisboa B, Kügler G, Gille I, Terpe HJ, et al. CD44 isoforms correlate with cellular differentiation but not with prognosis in human breast cancer. *Cancer Res* 1995;55:5424-35.
 23. Mitchell BS, Whitehouse A, Prehm P, Delpech B, Schu-

- macher U. CD44 exon variant 6 epitope and hyaluronate synthase are expressed on HT29 human colorectal carcinoma cells in a SCID mouse model of metastasis formation. Clin Exp Metastasis 1996;14:107-14.
24. Bartolazzi A, Peach R, Aruffo A, Stamenkovic I. Interaction between CD44 and hyaluronate is directly implicated in the regulation of tumor development. L Exp Med 1994;180:53-66.
 25. Hall CL, Yang B, Yang X, et al. Overexpression of the hyaluronan receptor RHAMM is transforming and is also required for H-ras transformation. Cell 1995;82:19-28.
 26. Kaufmann M, Heider KH, Sinn HP, von Minckwitz G, Ponta H, Herrlich P. CD44 isoforms in prognosis of breast cancer. Lancet 1995;346:502.
 27. Dittadi R, Donisi PM, Brazzale A, et al. Epidermal growth factor receptor in breast cancer. Comparison with non malignant breast tissue. Br J Cancer 1993;67:7-9.
 28. Antoniotti S, Taverna D, Maggiora P, et al. Oestrogen and epidermal growth factor down-regulate erbB2 oncogen protein expression in breast cancer cells by different mechanisms. Br J Cancer 1994;70:1095-101.
 29. Gasparini M, Borachi P, Bevilacqua P, et al. A multiparametric study on the prognostic value of epidermal growth factor receptor in operable breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat 1994;29:59-71.
 30. Klijn CR, Berns PMJJ, Scmitz PIM, Foekens JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer. A review on 5232 patients. Endocr Rev 1992;13:3-17.
 31. Zhang M, Singh RK, Wang HH, Wells A, Siegal GP. Epidermal growth factor modulates cell attachment to hyaluronic acid by the cell surface glycoprotein CD44. Clin Exp Metastasis 1996;14:268-76.

TOMO I



Medicina interna

2 Tomos + 

J. Rodés Teixidor
J. Guardia Massó

A. Trilla García
C. Aguirre Errasti
V. Arroyo Pérez
J. García-Conde Brú
J. González Macías
J.L. Rodicio Díaz
J.J. Vázquez Rodríguez

Características técnicas:
Tamaño: 21 x 27 cm
(2 Tomos)
Nº de páginas: 3.700
Encuadernación: tapa dura
ISBN: (2 Tomos + CD-ROM):
84-458-0434-0
CD-ROM: 84-458-0609-2
©1997

- Con la colaboración de un equipo de más de 500 profesionales.
- Una obra ambiciosa, fiel reflejo de la realidad científico-médica actual.
- Totalmente coherente y homogénea gracias a un importante esfuerzo de revisión y coordinación.

La **Medicina del Siglo XXI**

INCLUYE VERSIÓN EN CD-ROM **INTERACTIVO**

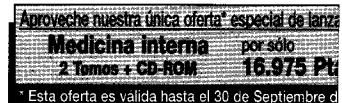
Se acompaña de un CD-ROM (multiplataforma PC/MAC) que, con ilustraciones a todo color y una navegación atractiva y ágil, permite:
● Consultar interactivamente la tabla de contenidos.
● Navegar a través del texto con más de 48.000 enlaces relacionados (links)

INDICE DE CAPÍTULOS (extracto): TOMO I: I. Ética y medicina (1) II. Bases fisiopatológicas de las enfermedades (9) III. Manifestaciones clínicas generales (71) IV. Métodos generales de diagnóstico de las enfermedades (511) V. Epidemiología (581) VI. Biología molecular y genética clínica (639) VII. Farmacología clínica (747) VIII. Enfermedades del sistema cardiovascular (803) IX. Enfermedades del sistema respiratorio (1.055) X. Enfermedades del sistema digestivo y del páncreas (1.203) XI. Enfermedades del hígado y de las vías biliares (1.471) XII. Enfermedades infecciosas (1.619) TOMO II: XIII. Enfermedades del sistema nervioso (1.939) XIV. Psiquiatría (2.201) XV. Enfermedades del riñón (2.287) XVI. Enfermedades del aparato urinario y reproductor masculino (2.441) XVII. Enfermedades del sistema endocrino (2.489) XVIII. Enfermedades del metabolismo y la nutrición (2.665) XIX. Enfermedades del sistema hemopoyético (2.865) XX. Oncología (3.081) XXI. Enfermedades del aparato locomotor y enfermedades sistémicas (3.476) XXII. Principios fundamentales de la terapéutica

TARJETA DE PED

Si, deseo remitir a mi nombre esta obra

- MEDICINA INTERNA**
- 2 Tomos + CD-ROM (cód. 0434)
PVP: 16.975 Ptas. con IVA y 16.322 sin IVA
- CD-ROM (cód. 0609)
PVP: 16.975 Ptas. con IVA y 14.634 sin IVA



FORMA DE PAGO: Contra reembolso sin cargo

Nombre _____
1º Apellido _____
2º Apellido _____
Año nacimiento _____
Teléfono _____
Especialidad _____
Dirección _____
Localidad _____

FIRMA



Puede dirigirse a su librería habitual o remitir esta Tarjeta de

MASSON, S.A. MASSO
Rda. General Mitre, 149
08022 BARCELONA (España)