



Expresión del Her2-Neu en el adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria: correlación con parámetros histopatológicos y expresión de receptores estrogénicos en pacientes mexicanas

Patrick Brück,* Natalia Vilches Cisneros,** Elizabeth Ramos López,*** Oralia Barboza Quintana,** Jesús Añcer Rodríguez,** Juan Pablo Flores Gutiérrez**

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: el cáncer de mama es un problema de salud general que cada año ocasiona 400,000 defunciones en todo el mundo. Su diagnóstico temprano resulta en altos índices de curación; sin embargo, en México esto ocurre sólo en unos cuantos casos. El Her2-Neu es una oncoproteína que se expresa en las células de los carcinomas de mama, con comportamiento agresivo y metástasis. En Estados Unidos del 20 al 30% de las pacientes tiene sobreexpresión de dicha proteína. Este fenómeno se ha utilizado como parámetro pronóstico y como factor predictivo y de indicación para tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra esta proteína y para tratamiento con taxanes.

Objetivo: conocer la biología y distribución del Her2-Neu en pacientes mexicanas, con la finalidad de evaluar su uso potencial como factor pronóstico y predictivo en el tratamiento del cáncer de mama.

Pacientes y método: en los casos de adenocarcinoma ductal invasor de la glándula mamaria se comparó la expresión del Her2-Neu y de los receptores estrogénicos, mediante inmunohistoquímica, con las características histopatológicas. Los resultados se evaluaron de manera estadística.

Resultados: hubo 122 casos de adenocarcinoma de la glándula mamaria, de los cuales se evaluaron 108 por reunir los criterios de adenocarcinoma ductal. La edad promedio de las pacientes fue de 51.8 ± 13.2 años. El tamaño promedio de los tumores fue de 3.5 ± 2.0 cm y el promedio de los ganglios con metástasis fue de 6.8. La expresión del Her2-Neu (positividad de grado dos o tres) se observó en 36.1% de las pacientes. El tamaño tumoral y la metástasis ganglionar guardaron relación estrecha con el grado de expresión de Her2-Neu. Sin embargo, no se encontró correlación con el grado de diferenciación, la edad de las pacientes o la presencia o ausencia de receptores estrogénicos.

Conclusiones: puesto que el porcentaje de pacientes con expresión de Her2-Neu es alto (36.1%) y parece existir relación estrecha con el tamaño tumoral y la existencia de ganglios linfáticos, la determinación de la expresión de dicha oncoproteína podría permitir un pronóstico más detallado y el tratamiento con inmunoterapia o antraciclinas, para de esta manera influir en el curso del cáncer de mama.

Palabras clave: cáncer de mama, expresión de Her2-Neu.

ABSTRACT

Background: Breast cancer is a general health problem that annually produces 400,000 deaths worldwide. Its early diagnosis leads to high cure rates; nevertheless, in Mexico City this happens rarely. Her2-Neu is an oncogene that is expressed on breast cancer cells, with aggressive behaviour and metastasis. In the United States 20 to 30% of the patients present an over-expression of this protein. This phenomenon has been used as a prognostic parameter and as a predictive and indication factor for therapy with monoclonal antibodies directed against this protein and for therapy with taxanes.

Objective: To know the biology and distribution of Her2-Neu expression in Mexican breast cancer patients in order to evaluate its potential as a prognostic and predictive factor in the treatment of the breast cancer.

Patients and method: In the cases of invasive ductal adenocarcinomas of the breast we compared by immunohistochemistry the Her2-Neu and estrogen receptor expressions with the histopathological characteristics. The results were evaluated statistically.

Results: We found 122 cases of breast adenocarcinoma, from which we evaluated 108 for fulfilling the selection criteria of invasive ductal adenocarcinoma. Patient's mean age was 51.8 ± 13.2 years. The mean tumour diameter was 3.5 ± 2.0 cm and the mean number of lymph nodes with metastasis was 6.8. The Her2-Neu (score 2+ and 3+) expression was found in 36.1% of the patients. The tumour diameter and the presence of metastatic disease had strong relation with the Her2-Neu expression level. We did not find correlation with the differentiation level, the patient's age and the presence or absence of oestrogen receptors.

Conclusions: Since the percentage of patients with Her2-Neu expression is high (36.1%) and there is a close relation between Her2-Neu expression, the tumour size and the presence of lymph node metastasis, the determination of the oncoprotein expression could allow a more detailed prognosis and the treatment with immunotherapy and anthracyclines in order to influence the course of the breast cancer cases.

Key words: breast cancer, Her2-Neu expression.

RÉSUMÉ

Antécédents : le cancer du sein est un problème de santé général qui fait chaque année 400,000 décès partout dans le monde. Son diagnostic précoce résulte dans de hauts indices de guérison ; cependant, au Mexique ceci a lieu dans quelques cas seulement. Le Her2-Neu est une oncoprotéine qui s'exprime dans les cellules des carcinomes du sein, avec un comportement agressif et métastase. Aux États-Unis, de 20 à 30% des patientes présentent surexpression de cette protéine. Ce phénomène a été employé comme paramètre diagnostique et comme facteur prédictif et d'indication pour le traitement avec des anticorps monoclonaux dirigés contre cette protéine et pour le traitement avec taxanes.

Objectif : connaître la biologie et distribution du Her2-Neu chez des patientes mexicaines, dans le but d'évaluer son emploi potentiel comme facteur pronostique et prédictif dans le traitement du cancer du sein.

Patients et méthode : dans les cas d'adénocarcinome ductal envahisseur de la glande mammaire on a comparé l'expression du Her2-Neu et des récepteurs oestrogéniques, à l'aide de l'immunohistochimie, avec les caractéristiques histopathologiques. Les résultats ont été évalués de manière statistique.

Résultats : il y a eu 122 cas d'adénocarcinome de la glande mammaire, dont on a évalué 108 du fait de rassembler les critères d'adénocarcinome ductal. La moyenne d'âge des patientes a été de 51.8 ± 13.2 ans. La taille moyenne des tumeurs a été de 3.5 ± 2.0 cm et la moyenne des ganglions avec métastase a été de 6.8. L'expression du Her2-Neu (positivité aux degrés 2 ou 3) a été observée chez 36.1% des patientes. La taille tumorale et la métastase ganglionnaire ont gardé une étroite relation avec le degré d'expression du Her2-Neu. Toutefois, on n'a pas trouvé de corrélation avec le degré de différenciation, l'âge des patientes ou la présence ou absence de récepteurs oestrogéniques.

Conclusions : puisque le pourcentage de patientes avec expression du Her2-Neu est élevé (36.1%) et qu'il paraît exister une relation étroite avec la taille tumorale et l'existence de ganglions lymphatiques, la détermination de l'expression de cette oncoprotéine pourrait permettre un pronostic plus détaillé et le traitement avec immunothérapie ou anthracyclines, afin d'exercer influence sur le cours du cancer du sein.

Mots-clé : cancer du sein, expression du Her2-Neu.

RESUMO

Antecedentes: o câncer de mama é um problema de saúde geral que causa cada ano 400,000 óbitos no mundo inteiro. Seu diagnóstico oportuno resulta de elevados índices de cura, todavia, isto acontece no México em poucos casos só. O Her2-Neu é uma oncoproteína que se manifesta nas células dos carcinomas de mama com comportamento agressivo e matástase. Nos Estados Unidos do 20 ao 30% das pacientes apresentam sobre-expressão da proteína mencionada. Este fenômeno utiliza-se como parâmetro pronóstico e como fator de predição e de indicação para tratamento com anticorpos monoclonais dirigidos contra essa proteína e para tratamento com taxones.

Objetivo: Conhecer a biologia e distribuição do Her2-Neu em pacientes mexicanas, com a finalidade de avaliar seu uso potencial como fator pronóstico e de predição no tratamento do câncer de mama.

Pacientes e método: nos casos de adenocarcinoma ductual invasor da glândula mamária comparou-se a expressão do Her2-Neu e dos receptores estrogénicos mediante imunohistoquímica, com as características histopatológicas. Avaliaram-se os resultados de maneira estatística.

Resultados: houve 122 casos de adenocarcinoma da glândula mamária, deles avaliaram-se 108 por terem apresentado os critérios de adenocarcinoma ductual. A idade promedio das pacientes foi de $51,8 \pm 13,2$ anos. O tamanho promedio dos tumores foi de $3,5 \pm 2,0$ cm e o promedio dos gânglios com metástase foi de 6,8. A expressão do Her2-Neu (positividade de grau dois ou três) se observou em 36,1% das pacientes. O tamanho tumoral e a metástase ganglionar tiveram uma estreita relação com o grau de expressão do Her2-Neu. Contudo, não se encontrou correlação com o grau de diferenciação, a idade das pacientes ou a presença ou ausência de receptores estrogénicos.

Conclusões: já que a porcentagem de pacientes com expressão de Her2-Neu é alta (36,1%) e parece ter estreita relação com o tamanho tumoral e a existência de gânglios linfáticos, a determinação da expressão da oncoproteína poderia permitir um pronóstico com maior detalhe e o tratamento com imunoterapia ou antraciclinas, para influenciar assim no curso do câncer de mama.

Palabras clave: câncer de mama, expressão de Her2-Neu.

El panorama epidemiológico en México ha experimentado cambios profundos en el último medio siglo, con disminución de la frecuencia

de enfermedades infecciosas e incremento de la frecuencia de enfermedades crónico-degenerativas y neoplásicas.

* Centro de Medicina Interna, Hematología y Oncología, Hospital Universitario Johann Wolfgang Goethe, Universidad de Frankfurt am Main, Frankfurt, Alemania.

** Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

*** Centro de Medicina Interna, Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Hospital Universitario Johann Wolfgang Goethe, Universidad de Frankfurt am Main, Frankfurt, Alemania.

Correspondencia: Dr. Patrick Brück.
E-mail: p.brueck@em.uni-frankfurt.de

Recibido: junio, 2006. Aceptado: junio, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El carcinoma de la glándula mamaria es un problema mundial de salud que cada año ocasiona más de 400,000 defunciones en todo el mundo.¹ El riesgo de que las mujeres estadounidenses manifiesten este carcinoma es del 11%. En Estados Unidos, en 1999, se diagnosticaron 175 mil casos nuevos y 43,300 defunciones por dicha neoplasia.² En México, el carcinoma de mama representa el segundo lugar en frecuencia.² El diagnóstico temprano resulta en altos índices de curación; sin embargo, en México su detección en estadios tempranos ocurre sólo en unos cuantos casos.^{1,3}

Los parámetros pronósticos ayudan a los oncólogos a identificar a las pacientes que pueden recibir tratamiento con quimioterapia coadyuvante.^{3,4} En 1990 el consenso del Instituto Nacional de Salud definió el uso de los factores pronósticos como parámetros indispensables para evaluar el riesgo de recurrencia en mujeres con cáncer de mama.

En las pacientes con cáncer de mama los parámetros, como: variedad histológica, grado de diferenciación, metástasis a ganglios linfáticos, receptores estrogénicos, progesterona y contenido de ADN son factores que ayudan a la estadificación y evaluación pronóstica.⁵ En la última década se han agregado a la lista gran cantidad de marcadores pronósticos moleculares. Uno de ellos es el Her2-Neu, proteína transmembranosa de la familia de receptores de crecimiento epitelial. Actúa como cinasa de tirosina y favorece el crecimiento celular en gran variedad de lesiones neoplásicas.⁶ La sobreexpresión de Her2-Neu, debida a la amplificación del número de copias del gen Her2, ocurre en 25 a 35% de los casos de carcinoma mamario y aumenta el riesgo de recurrencia y el comportamiento agresivo del tumor.^{7,8,9} El Her2-Neu se relacionó con la alta frecuencia de resistencia al tratamiento antihormonal en pacientes con receptores de estrógeno positivos y a los esquemas tradicionales de quimioterapia.¹⁰ El incremento de la expresión del Her2-Neu en la membrana celular de las células neoplásicas confiere susceptibilidad al tratamiento con el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin®).^{5,6} Los tratamientos tradicionales del cáncer de mama, como: cirugía, radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia, actúan en diferentes sitios del carcinoma, pero ninguno tiene efectos específicos en la célula neoplásica.^{8,9} La existencia del Her2-Neu

en pacientes con carcinoma de mama es de utilidad para el oncólogo, para planear la inmunoterapia en pacientes con enfermedad metastásica y para indicar quimioterapia con taxanes.^{6,11}

Las metodologías con mayor aceptación para el estudio de la expresión de la proteína Her2-Neu son la inmunohistoquímica y la hibridización *in situ* con fluorescencia, para demostrar el número de copias del gen. Ambas metodologías muestran buena concordancia.¹⁴

El objetivo del trabajo es conocer la frecuencia de expresión del Her2-Neu, mediante inmunohistoquímica, en pacientes con adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria en la población mexicana y comparar su grado de expresión con parámetros histopatológicos y con la existencia de receptores estrogénicos.

PACIENTES Y MÉTODO

Se seleccionaron, de manera retrospectiva, 122 casos de cáncer de mama del Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México, entre noviembre de 1999 a diciembre del 2000. Se eligieron 108 casos de la variedad histopatológica de adenocarcinoma ductal.

Los receptores del Her2-Neu, las características histopatológicas de los tumores (tamaño tumoral, grado de diferenciación, número de ganglios linfáticos positivos para enfermedad metastásica) y la presencia o ausencia de receptores de estrógeno se investigaron en todos los casos elegidos.

De acuerdo con los protocolos descritos se realizaron secciones histológicas¹⁵ y luego la tinción inmunohistoquímica.¹⁶ La proteína p185 transmembranosa del Her2-Neu se detectó con el paquete Herceptest® (Dako, Carpinteria, CA, USA). Los receptores estrogénicos se detectaron con anticuerpos monoclonales (dilución 1:100) y con el sistema de detección de estreptavidina-biotina de la misma compañía. En todos los procedimientos se siguieron las recomendaciones del fabricante. Cada inmunoreacción se procesó con controles negativos y positivos. El control negativo interno consistió en tejido de la mama sin alteración neoplásica y el control negativo externo en tejido diferente. Los controles positivos

fueron líneas celulares con alta expresión de Her2-Neu, provistas por la compañía Dako (Carpinteria, CA, USA), y tejido de carcinoma mamario con alta expresión de dicha proteína. Los resultados de la inmunotinción con Her2-Neu se clasificaron según la positividad membranosa en cuatro grados: 0 - ausencia de tinción; 1 - tinción débil; 2 - tinción moderada; 3 - tinción intensa (figura 1). Desde el punto de vista

medio de los tumores estudiados fue de 3.5 ± 2.0 cm. Se encontró enfermedad metastásica ganglionar en 73.2% de los casos y el número promedio de ganglios positivos fue de 6.8 (datos no mostrados).

La expresión del Her2-Neu se muestra en el cuadro 1. En 56 casos (51.9%) los resultados para Her2-Neu fueron negativos, en 13 (12.0%) el patrón de tinción membranosa fue del grado 1, en 17 (15.7%) del grado

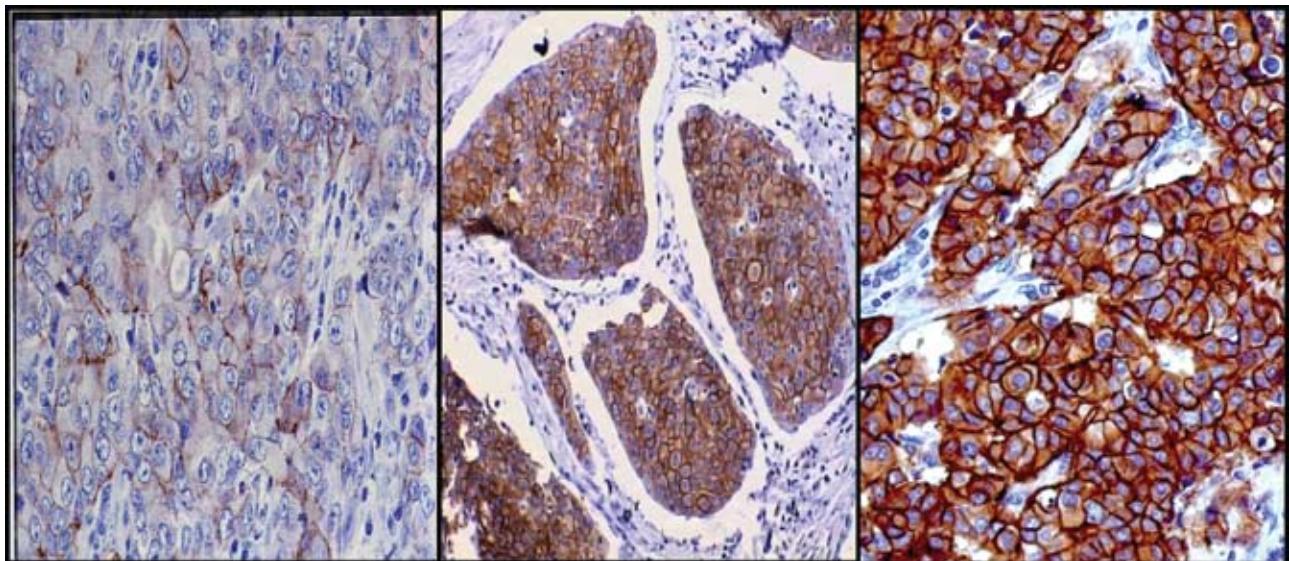


Figura 1. Expresión membranosa del Her2-Neu en células tumorales del adenocarcinoma ductal. Izquierda: grado 1, medio: grado 2, derecha: grado 3.

clínico, los tumores con tinción del grado dos y tres se consideraron positivos para la sobreexpresión del Her2-Neu. La inmunotinción para receptores estrogénicos se evaluó positiva o negativa según la positividad nuclear (figura 2).

Para el análisis estadístico se realizaron las pruebas de correlación de Pearson (r), de la t de Student y de la χ^2 al cuadrado. El valor $p < 0.05$ se consideró significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 122 casos de adenocarcinoma de la glándula mamaria, de los cuales se excluyeron 14 por ser de variedad histológica diferente al adenocarcinoma ductal; quedaron 108 casos como universo. La edad de las pacientes fue de 51.8 ± 13.2 años en promedio; la mayor tuvo 86 años y la menor 23. El tamaño pro-

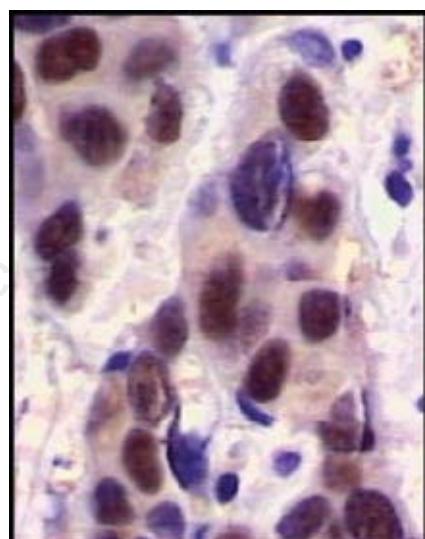


Figura 2. Expresión de receptores de estrógeno en células tumorales del adenocarcinoma ductal.

Cuadro 1. Frecuencia de expresión del Her2-Neu en pacientes con adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria

Grado de expresión del Her2-Neu	n = 108 (%)
0	56 (51.9)
1	13 (12)
2	17 (15.7)
3	22 (20.4)

dos y en 22 (20.4%) el patrón fue intensamente positivo (grado 3). El porcentaje de pacientes con sobreexpresión (grados 2 y 3) fue del 36.1%.

El tamaño de los tumores sin sobreexpresión de Her2-Neu (grados 0 y 1) es menor en comparación con los que tienen sobreexpresión (grados 2 y 3), lo cual tiene significado estadístico (2.543 ± 0.895 vs 4.010 ± 1.887 , respectivamente; $p = 0.018$).

En el análisis por grado de expresión o por grupos clínicamente positivos o negativos no hubo diferencia en la expresión del Her2-Neu en los pacientes con o sin metástasis ganglionar (grados 0 y 1 y 2 y 3), (ji al cuadrado = 0.19; 1 grado de libertad, $p = 0.66$). En relación con el número de ganglios linfáticos positivos para metástasis no existió correlación con la expresión del Her2-Neu (correlación $r = 0.005$).

En los pacientes sin metástasis ganglionar no hubo diferencias en la expresión del Her2-Neu entre los tumores mayores o menores de 3 cm ($p = 0.96$). Sin embargo, hubo tendencia ($p = 0.08$) hacia la sobreexpresión del Her2-Neu en los tumores de mayor tamaño (> 3 cm) con metástasis ganglionar en comparación con los tumores de menor tamaño, también con metástasis ganglionar (cuadro 2).

Cuadro 2. Expresión del Her2-Neu en correlación con el tamaño tumoral y la metástasis a los ganglios linfáticos

	Promedio de tamaño (cm)
Her2-Neu: 0 y 1	2.5 ± 0.895
Her2-Neu: 2 y 3	4.0 ± 1.887
Prueba t (p)	0.0182
Expresión del Her2-Neu en tumores con	
Ganglios positivos	Prueba t
Tamaño > 3 contra < 3 cm (p)	0.072
Ganglios negativos	
Tamaño > 3 contra < 3 cm (p)	0.550

En relación con la expresión del Her2-Neu y el grado de diferenciación no existió correlación estadística

significativa (ji al cuadrado = 6.3; 6 grados de libertad, $p = 0.39$). Asimismo, la edad, el grado de diferenciación, la invasión angiolinfática (datos no mostrados) y la presencia o ausencia de receptores estrogénicos (figuras 2 y 3) no se encontraron relacionados con la expresión del Her2-Neu.

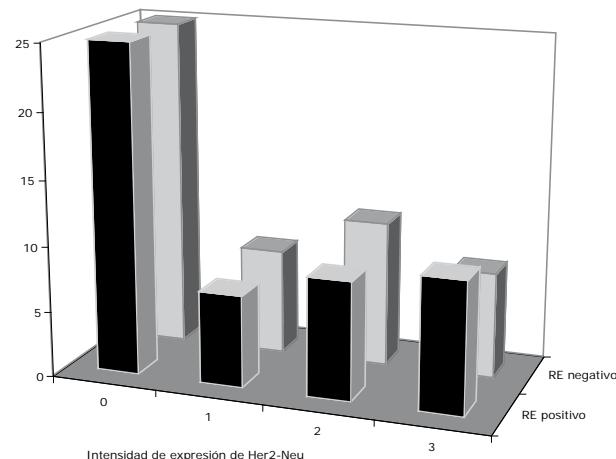


Figura 3. Comparación de la expresión del Her2-Neu con la de los receptores de estrógeno. No se observa diferencia entre el grupo con receptores de estrógeno positivos y negativos (correlación $r=0.9655$).

DISCUSIÓN

Las neoplasias malignas son enfermedades causadas por alteraciones genéticas. La expresión de oncogenes se ha identificado en un gran número de neoplasias. Los recientes adelantos en los estudios de la biología molecular y genética del carcinoma mamario permiten entender su desarrollo y progresión, además de crear nuevas estrategias de diagnóstico, tratamiento y pronóstico en grupos definidos de pacientes.

El marcador Her2-Neu es una glucoproteína transmembranosa con funciones de cinasa de tirosina, la cual actúa como receptor de factores de crecimiento epitelial. Esta glucoproteína se encuentra en 20 a 30% de los carcinomas de mama invasores y en múltiples estudios se ha considerado como un factor de pronóstico adverso.^{12,13,17} Para evaluar su existencia en los tejidos se utiliza la inmunohistoquímica y la hibridización *in situ* con fluorescencia,¹⁴ con buena concordancia.

La introducción de inmunoterapia dirigida contra Her2-Neu, mediante el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin®), y la utilización de quimioterapia con taxanes han despertado el interés por medir la expresión del Her2-Neu en los adenocarcinomas de mama, con resultados prometedores.^{6,11}

En Estados Unidos existen cifras del porcentaje de pacientes que expresan Her2-Neu, mientras que en la población mexicana no se encuentra reportada su frecuencia ni su relación con los parámetros histopatológicos o con la expresión de receptores estrogénicos.

En este estudio, el porcentaje de tumores con sobrexpresión de Her2-Neu (39 casos con grado dos o tres, 36.1%) fue significativamente mayor que en reportes previos, donde se reportaron frecuencias entre 20 y 30%.^{7,14} Dadmanesh y colaboradores¹⁸ estudiaron 142 casos consecutivos de carcinoma mamario y encontraron positividad de 2 y 3 cruces del 46 al 58% con diferentes anticuerpos policlonales. El mayor porcentaje de positividad en ese estudio se debió al uso de diferentes anticuerpos. La sensibilidad para detectar Her2-Neu en tejido fijado con formalina en este estudio concordó con otros reportes.

La sensibilidad del método se ha probado en otros estudios de Hanna y colaboradores,¹⁹ en donde en 207 casos consecutivos de carcinoma mamario se encontró una concordancia del 95% en los resultados de detección del Her2-Neu con inmunohistoquímica o con PCR.

Las diferencias encontradas en este estudio en la expresión del Her2-Neu, entre tumores grandes y pequeños, se explican por la biología del tumor. Por lo general, los tumores grandes tienen alta capacidad invasora y de crecimiento; ambos son factores con los cuales el oncogén Her2-Neu se encuentra relacionado, ya que promueve la activación de mecanismos de crecimiento y diferenciación celular.²⁰

Junto con la diferencia en metástasis a ganglios linfáticos puede concluirse que al encontrar una sobrexpresión de Her2-Neu es más probable que sea un tumor con crecimiento rápido y metástasis temprana a ganglios linfáticos.⁹

En otros estudios, la expresión del Her2-Neu demostró ser un parámetro pronóstico estadísticamente significativo independiente del tamaño tumoral y

ayudó como factor de predicción de reacción en tratamientos con inmunoterapia o quimioterapia con antraciclinas.^{12,13}

Bauer-Marsh y colaboradores²¹ encontraron que existe estrecha relación entre la expresión de receptores de estrógeno y de Her2-Neu. Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias en la expresión del Her2-Neu al comparar casos con receptores de estrógeno positivos o negativos (figuras 2 y 3). Este hallazgo podría explicarse por el gran número de estudios avanzados con biología tumoral avanzada, que podría causar la falta de correlación observada. Ya que la relación entre la expresión del Her2-Neu y los receptores de estrógeno en la población mexicana no es clara, la determinación de ambos parámetros tiene importancia para el pronóstico y tratamiento del adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria. Esto si se toma en cuenta que algunos estudios han demostrado resistencia a la quimioterapia convencional con tamoxifeno en pacientes que expresan Her2-Neu.^{10,12,13}

Los resultados del estudio demuestran la alta frecuencia de expresión del Her2-Neu en un grupo de pacientes mexicanas en un hospital general; asimismo, la necesidad de realizar estudios multicéntricos para evaluar la incidencia de la expresión del Her2-Neu y la importancia de este marcador de predicción para el tratamiento en pacientes con adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria, que podrían beneficiarse debido a la alta frecuencia con la cual se manifiestan en estudios avanzados.

Agradecimientos

Los autores queremos agradecer a los doctores Jesús Rodríguez, Oralía Barboza Quintana, Raquel Garza Guajardo y Marco A. Ponce C. del Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León por sus expertos comentarios durante la elaboración y preparación de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Forbes JF. The control of breast cancer: the role of tamoxifen. *Semin Oncol* 1997;(24):S1-S19.
2. Conyer Tapia R, Macías Martínez C, Morales Curí P, de la Garza Salazar J, Alonso de Ruiz P. Registro histopatológico de neoplasias en México: morbilidad 1993-1997, mortalidad 1987-1997. México: JGH Editores, 1999.
3. Flores Flores G, Echavarría Sánchez MG, Meneses García A, Mohar Betancourt A. Cáncer de mama en principales neoplasias malignas en México. México: El Manual Moderno, 1999.

4. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler L. Prognostic factors in early breast cancer. *Cancer* 1994;74:381-400.
5. Shoussha S. New aspects in the histological diagnosis of breast carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1996;12:12-25.
6. Cobleigh MA. Her2-Neu as a target for breast cancer treatment. 34th Annual ASCO Meeting, 1998.
7. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her2-Neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
8. Batifora H, Gaffey M, Esteban M, Mehta P, Bailey A, et al. Immunohistochemical assay of Neu/erbB-2 oncogene product in paraffin embedded tissues in early breast cancer. Retrospective follow up study of 245 stage I and II cases. *Mod Pathol* 1991;4:466-74.
9. Muss HB, et al. CerbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994;330:1260-6.
10. McGuire WL, et al. Role of steroid hormone receptors as prognostic factors in primary breast cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 1986;1:19-23.
11. Ligibel JA, Winer EP. Trastuzumab/chemotherapy combinations in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl 11):38-43.
12. Borden EC, Esserman L, Linder DJ, Campbell MJ, Fulton AM. Biological therapies for breast carcinoma: concepts for improvement in survival. *Semin Oncol* 1999;268(Suppl 12):28-40.
13. DiGiovana MP. Clinical significance of Her2-Neu overexpression: part I and II. *PPO Updates* 1999;13(10):1-10 and 11-14.
14. Jacobs TJ, Gown AM, Yaziji H, Barnes Schini SJ. Comparison of *in situ* hybridization for Her2-Neu and immunohistochemistry for the evaluation of Her2-Neu in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1974-8.
15. Taylor RC, Shi RS, Chaiwin B, Young L, et al. Strategies for improving immunochemical staining of various intranuclear prognostic markers in formalin paraffin sections. *Human Pathol* 1994;25:263-70.
16. Goldfarb AN, Flores JP, Lewandoska K. Involvement of the E2a basic helix-loop-helix protein in the immunoglobulin heavy chain class switching. *Mol Immunol* 1996;3:947-56.
17. Kröger N, Milde-Langosch K, Riethdorf S, Schmoor C, et al. Prognostic and predictive effects of immunohistochemical factors in high-risk primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(1):159-68.
18. Dadmanesh L, Norton C, Hudis C, Arroyo C, Reuter LK. Her2-Neu immunoreactivity in 142 invasive mammary carcinomas: a comparative study using four antibodies. Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, New Orleans, Louisiana, 2000;(92):19A.
19. Hanna WM, Kahn HJ, Seth A, Correlation of Her2-Neu amplification/protein over expression in invasive breast carcinoma. Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, New Orleans, Louisiana, March 25-31 2000; 112: 22A.
20. Tzahar E, Yarden Y. The ErbB-2/HerR2 oncogenic receptor of adenocarcinomas: from orphanhood to multiple stromal ligands. *Biochim Biophys Acta* 1998;1377:M25-M37.
21. Bauer-Marsh EA, Wiley EL, Morrison MM, Badve S. Is expression of p53 and Her2-Neu related to estrogen receptor status in infiltrating ductal carcinoma of breast? Annual Meeting of the United States and Canadian Academy of Pathology, New Orleans, Louisiana, March 25-31 2000;82:17A.

Manual de maniobras y procedimientos en obstetricia
400 pág. 244 ilust. 13.75 x 21 cm. Espiral. © 2005, McGraw-Hill.
ISBN 970-10-52099

AUTOR: FÉLIX BÁEZ, C. A. Ginecoobstetra, egresado del Hospital de Ginecología y Obstetricia núm 4 Dr. Castelazo Ayala, Instituto Mexicano del Seguro Social.

La obstetricia es quizá una de las disciplinas dentro de la medicina que requiere de un programa cuidadoso de realización de maniobras que permitan al especialista y a los que intervienen en el proceso de parto lograr con éxito su labor cotidiana. Es así que orientar a todo el personal que de alguna u otra forma está en relación con el embarazo, parto, puerperio y procedimientos necesarios durante éstos se ha vuelto esencial para mantener el cuidado que requieren estos tipos de procedimientos. En la actualidad no existe un libro específico que aborde la realización de maniobras en obstetricia de una forma amplia, pero a la vez entendible y aplicable en nuestro tiempo. Por ello, el Dr. Félix Báez propone esta edición en la cual se describen maniobras y métodos que se han usado desde decenios e inclusive siglos atrás, como el uso del fórceps y maniobras para distocia de hombros, algunas en desuso, otras aún vigentes, además de procedimientos de actualidad, como el uso de la laparoscopia y la fetoscopia. En dicha revisión participaron especialistas y subespecialistas con reconocimiento en su rama; además de una contribución activa de los médicos residentes en ginecología y obstetricia, ya que son una parte muy importante en la atención de la paciente, por lo que su intervención en el desarrollo de esta obra es esencial.

Una obra de gran valor práctico-clínico de la obstetricia que debe estar en su biblioteca.

Danforth. Tratado de obstetricia y ginecología, 9^a ed.
1 104 pág. 21 x 27.5 cm. Pasta dura. © 2005, McGraw-Hill.
ISBN 970-10-4709-5

AUTOR: SCOTT, J. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah.

Reconocido a nivel internacional como uno de los libros más importantes dentro del estudio de la ginecología y obstetricia, el llamado "Danforth" en esta nueva edición ofrece la conjunción entre la tradición del conocimiento y los últimos avances en esta materia, ya que incluye la revisión cuidadosa de los contenidos de cada capítulo, con el fin de continuar manteniéndose como libro de texto práctico y útil en la clínica.

Además, ofrece una revisión práctica y manejable al cubrir los temas de la obstetricia y ginecología en un solo volumen e incluyendo para una consulta rápida resúmenes puntuales colocados convenientemente al final de cada capítulo.

Los conceptos de ciencias básicas se han incluido en capítulos pertinentes y más orientados a la clínica con miras a cubrir esa parte clínica indispensable para todos los trabajadores del área de la salud que requieren adecuar el entorno disciplinario del estudio al devenir cotidiano de la atención médica.