

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ

SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA



**RELACIÓN DE LA SOBREEXPRESIÓN DE HER2 EN EL CARCINOMA
Seroso Ovárico de Alto Grado de Acuerdo con su Estadio
Patológico en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio
González durante el periodo 2019-2023**

PRESENTA

DRA. ARY ROCHIO TAFOYA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA**

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

NOVIEMBRE 2023

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ

SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA



**RELACIÓN DE LA SOBREEXPRESIÓN DE HER2 EN EL CARCINOMA SEROSO
OVÁRICO DE ALTO GRADO DE ACUERDO CON SU ESTADIO PATOLÓGICO EN EL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ DURANTE EL
PERIODO 2019-2023**

PRESENTA

DRA. ARY ROCHIO TAFOYA

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA**

DIRECTOR: DRA. MED. ORALIA BARBOZA QUINTANA

CODIRECTOR: DR. MED. JUAN PABLO FLORES GUTIÉRREZ

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

NOVIEMBRE 2023

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO
DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA



RELACIÓN DE LA SOBREEXPRESIÓN DE HER2 EN EL CARCINOMA SEROSO OVÁRICO DE ALTO GRADO DE ACUERDO CON SU ESTADIO PATOLÓGICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ DURANTE EL PERIODO 2019-2023

Aprobación de Tesis

Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Director de tesis

Dr. Med. Juan Pablo Flores Gutiérrez
Codirector de tesis

Dra. Natalia Vilches Cisneros
Coordinador de enseñanza

Dr. Med. Juan Pablo Flores Gutiérrez
Coordinador de investigación

Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Jefe del servicio

Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

**RELACIÓN DE LA SOBREENPRESIÓN DE HER2 EN EL CARCINOMA
SEROVO OVÁRICO DE ALTO GRADO DE ACUERDO CON SU ESTADIO
PATOLÓGICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSÉ ELEUTERIO
GONZÁLEZ DURANTE EL PERIODO 2019-2023**

PRESENTADO POR

DRA. ARY ROCHIO TAFOYA

Este trabajo se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" bajo la dirección de la Dra. Med. Oralia Barboza Quintana y la codirección del Dr. Med. Juan Pablo Flores Gutiérrez.



Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

NOVIEMBRE 2023

AGRADECIMIENTOS

Estar aquí hoy se debe en gran parte al apoyo y esfuerzo de todos ustedes, maestros, compañeros residentes, personal técnico y administrativo, porque realmente es un trabajo en equipo, uno solo no lo sabe todo y no lo puede resolver todo. Me parece que compartimos un objetivo, ser y contribuir a formar especialistas que buscan lo mejor para sus pacientes, finalmente eso fue lo que nos unió en este departamento. Reconozco el trabajo duro que realizan todos diariamente. Muchas gracias por su paciencia, por su confianza y por hacer de esta una experiencia llevadera y llena de aprendizaje durante estos cuatro años.

Deseo que tengamos éxito y sigamos creciendo.

A mi familia, les debo todo y les agradezco infinitamente.

Contenido

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO.....	4
INCIDENCIA Y MORTALIDAD.....	4
PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO	6
MANEJO Y TRATAMIENTO.....	9
ANTECEDENTES	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
JUSTIFICACIÓN	16
HIPÓTESIS.....	17
HIPÓTESIS ALTERNA	17
HIPÓTESIS NULA	17
OBJETIVOS	17
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
DISEÑO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO	18
TIPO DE ESTUDIO	18
POBLACIÓN DE ESTUDIO	18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	18
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	19
LUGAR DE REFERENCIA Y MÉTODO DE RECLUTAMIENTO	20
VARIABLES	20
VARIABLES INDEPENDIENTES	20
VARIABLES DEPENDIENTES.....	20
DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO	21
ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN	23
HER2	23
P53.....	24
P16.....	24

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	25
DEFINICIÓN OPERACIONAL	25
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	27
ASPECTOS ÉTICOS.....	29
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS	31
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS.....	35

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas ováricos son la séptima causa de cáncer ginecológico a nivel mundial y la octava causa de muerte. En México se posicionan en el tercer lugar de las causas de cáncer en mujeres (1, 3, 4, 13). El subtipo histológico de carcinoma ovárico más común es el carcinoma seroso de alto grado (>70%) (3, 14). En estudios previos se ha demostrado que la sobreexpresión y/o amplificación del oncogén HER2 se presenta en un rango del 2 al 10% de los carcinomas serosos ováricos de alto grado, por lo que se propone que HER2 sea un factor pronóstico importante y posible diana terapéutica (2, 12, 15).

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo del presente estudio fue buscar la relación entre la presencia de la sobreexpresión del oncogén HER2 con la presentación del carcinoma seroso ovárico de alto grado de acuerdo con su estadio patológico. Se realizó una búsqueda en el sistema Pathox para localizar todos los casos con diagnóstico de carcinoma seroso ovárico de alto grado durante el periodo 2019-2023 en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, estableciendo una población de estudio de 26 casos. Se revisó cada uno de los casos para corroborar su diagnóstico y estadio patológico. Posteriormente se realizó la evaluación de la expresión y/o amplificación del oncogén HER2 por medio de inmunohistoquímica e hibridación fluorescente in situ de acuerdo con el caso. Finalmente se comparó dicha expresión con el estadio patológico establecido para cada caso de acuerdo con las clasificaciones pTNM (AJCC 8va Ed.) y FIGO 2018.

RESULTADOS

La población estudiada tuvo un promedio de edad de 53 (± 9.2) años. La mayoría de las pacientes estudiadas se encontraban en estadios clínico-patológicos avanzados. Por medio de la comprobación con la prueba estadística chi al cuadrado (X^2) no se encontró relación entre el grado de expresión del oncogén HER2 con el estadio clínico-patológico de acuerdo con las clasificaciones pTNM (AJCC 8va Ed.) y FIGO 2018 ($X^2=5.433$, $p=0.246$; $X^2=7.322$, $p=0.292$ respectivamente). Por medio de la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) para detectar la sobreexpresión del anticuerpo HER2 se registró un caso con expresión 2+, al cual se le realizó la búsqueda de amplificación del mismo gen por medio de la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH), resultando negativo. La mayoría de los casos con expresión de HER2 fueron registrados como 1+.

CONCLUSIONES

En este estudio no se encontró relación entre la sobreexpresión o amplificación de HER2 y el estadio patológico de las pacientes con carcinoma seroso ovárico de alto grado. Tampoco el estado de neoadyuvancia tuvo relación con la expresión de HER2. Con el hallazgo de la expresión baja de HER2 en la mayoría de los casos con expresión incluidos en este protocolo, este trabajo podría contribuir al estudio actual de la aplicación terapéutica de los agentes anti-HER2 en los casos de sobreexpresión o expresión baja de este oncogén en el carcinoma seroso ovárico de alto grado.

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas ováricos son la séptima causa de cáncer ginecológico a nivel mundial y la octava causa de muerte; cada año se diagnostican alrededor de 313, 595 casos nuevos, de los cuales mueren aproximadamente 207, 252 mujeres (1, 4, 13). En México se posicionan en el tercer lugar de las causas de cáncer en mujeres; anualmente se diagnostican 4, 963 casos nuevos, y la mortalidad es de 3, 038 mujeres. El 60% de las pacientes se encuentra entre los 40 y 59 años; el promedio de edad es de 50 años (18). La tasa de supervivencia estimada a 5 años es del 15 al 55% (1, 3, 13).

Las neoplasias ováricas de origen epitelial son las más frecuentes, representando más del 90% de los casos (14). Dentro de esta categoría histológica los carcinomas serosos de alto grado son los de mayor incidencia, así como los más agresivos (1, 3, 14). A pesar de las opciones de tratamiento y los avances recientes, las tasas de recurrencia siguen siendo elevadas, por estas razones es de gran valor continuar en la búsqueda de biomarcadores aplicables al pronóstico y terapias dirigidas eficaces y menos tóxicas para las pacientes (13).

En estudios previos se ha demostrado que la sobreexpresión y/o amplificación del oncogén HER2 se presenta en un rango del 2 al 10% de los carcinomas serosos ováricos de alto grado, siendo su variabilidad atribuida a diferencias en la población estudiada, métodos de detección y umbrales de interpretación. Además, se considera relacionado con estadios avanzados de la enfermedad y reducción de la supervivencia global y libre de enfermedad de las pacientes, por lo que se propone que HER2 sea un factor pronóstico importante y posible diana terapéutica (2, 12, 15).

MARCO TEÓRICO

INCIDENCIA Y MORTALIDAD

De acuerdo con la base de datos del GLOBOCAN 2020 los carcinomas ováricos son la séptima causa de cáncer ginecológico a nivel mundial y la octava causa de muerte; cada año se diagnostican alrededor de 313, 595 casos nuevos, de los cuales mueren aproximadamente 207, 252 mujeres (1, 4, 13). El rango de edad es amplio, con un promedio de 65 años (3). La tasa de supervivencia estimada a 5 años es del 15 al 55% (1, 3, 13).

En México, de acuerdo con la actualización del GLOBOCAN 2021, los carcinomas ováricos se posicionan en el tercer lugar de las causas de cáncer en mujeres; anualmente se diagnostican 4, 963 casos nuevos, y la mortalidad es de 3, 038 mujeres. El 60% de las pacientes se encuentra entre los 40 y 59 años; el promedio de edad es de 50 años (18).

Es interesante el factor protector de los anticonceptivos orales combinados, a los cuales se les ha atribuido una disminución en la incidencia de los carcinomas ováricos del 30 al 50% con al menos 5 años de uso y protección conferida estimada con duración de 10 a 15 años desde el último uso (3, 4); además de la multiparidad, lactancia materna, menarca tardía y menopausia temprana.

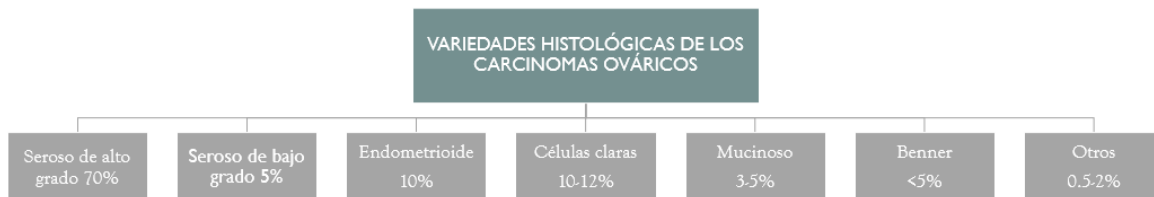
Como factores de riesgo se encuentran edades mayores a 60 años, historia familiar de cáncer de mama y ovario, mutaciones de línea germinal o somáticas en BRCA1/2, infertilidad, tabaquismo y obesidad (3).

Dentro las neoplasias ováricas el origen epitelial representa aproximadamente el 90% de los casos (14). El subtipo histológico de carcinoma más común es el carcinoma seroso de alto grado (>70%). Cabe destacar que no es una forma avanzada del carcinoma seroso de bajo grado o del tumor limítrofe

(borderline), ya que son entidades distintas desde el punto de vista morfológico, patogénesis, eventos moleculares y pronóstico (3, 14).



Basado en la WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4).



Basado en la WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4).

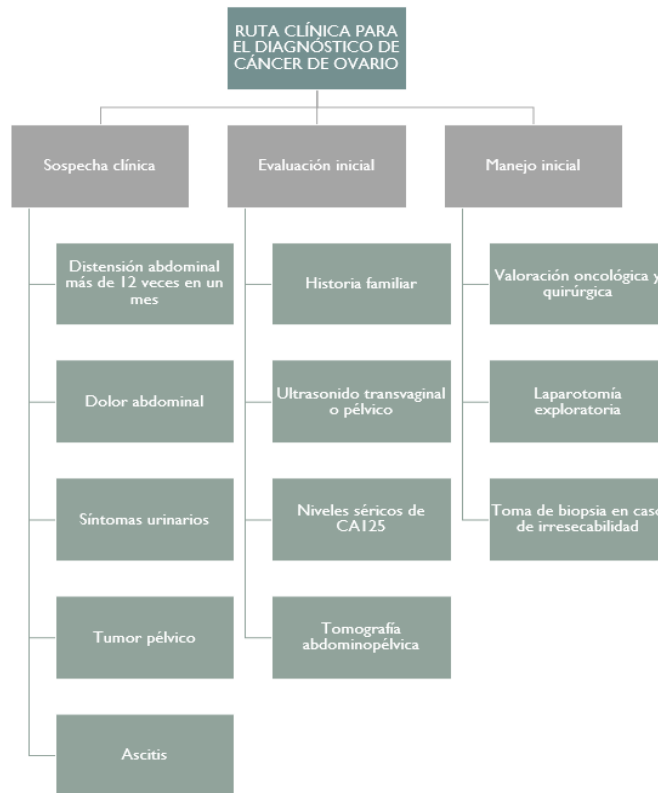
PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Aproximadamente el 80% de las pacientes se presentan en estadio clínico-patológico III o IV de acuerdo con las clasificaciones de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8va edición y de la FIGO 2018 (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) al momento del diagnóstico, con elevación sérica del marcador CA125 (>35 U/ml) en el 90% de los casos. Los síntomas presentados son inespecíficos, o relacionados con el involucro de órganos abdominopélvicos (3, 13).

Resumen de la estadificación del cáncer de ovario (Estadios de la FIGO 2018)	
I	Tumor limitado a los ovarios o las trompas uterinas.
II	Tumor afecta a uno o ambos ovarios con extensión a órganos o estructuras de la pelvis o cáncer primario peritoneal.
III	Tumor en uno o ambos ovarios o trompas, con implantes fuera de la pelvis y/o en los ganglios linfáticos retroperitoneales pélvicos o paraaórticos.
IV	Presencia de metástasis a distancia, incluye derrame pleural, parénquima hepático o de bazo, ganglios inguinales o extraabdominales, invasión transmural del intestino.

Basado en Bhatla N, Denny L. eds. FIGO Cancer Report 2018. Int J Gynaecol Obstet. 2018;143.

No existe actualmente un método de tamizaje o de detección temprana específico para el diagnóstico de los carcinomas ováricos. Se ha propuesto en diversas guías internacionales el seguimiento cada 6 meses por medio de ultrasonido transvaginal a las mujeres que presenten en un mes 12 eventos o más de distensión abdominal, dolor abdominal o pélvico, colitis y urgencia o aumento en la frecuencia urinaria, ya que dichos síntomas pueden ser sugestivos de neoplasias ováricas, además de la palpación de una tumoración pélvica y/o la presencia de ascitis (18).

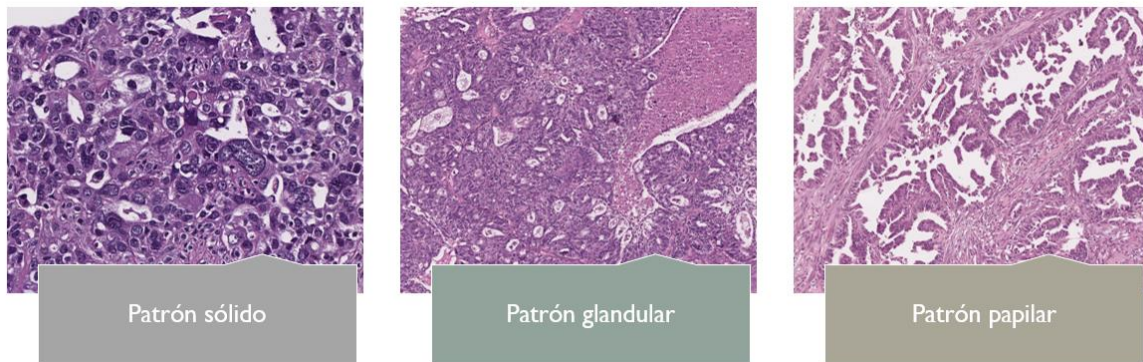


Basado en la Oncoguía de cáncer de ovario 2020. Lat Am J Clin Sci Med Technol. 2020 Nov; 2: 225-241. Gallardo Rincón D, Alamilla García GC, Salcedo Hernández RA, Bahena González A, Álvarez Gómez RM, Arango Bravo EA, et al.

Dentro del abordaje diagnóstico en pacientes con síntomas sugestivos de una neoplasia ovárica se encuentran el interrogatorio de antecedentes familiares de carcinoma mamario y ovárico, ultrasonido transvaginal (estudio de elección) o pélvico, niveles séricos de CA125 (aunque en etapas tempranas su utilidad es limitada), tomografía abdominopélvica, evaluación oncológica y quirúrgica para la realización de laparotomía exploratoria y toma de biopsia en caso de irsecabilidad (3, 18).

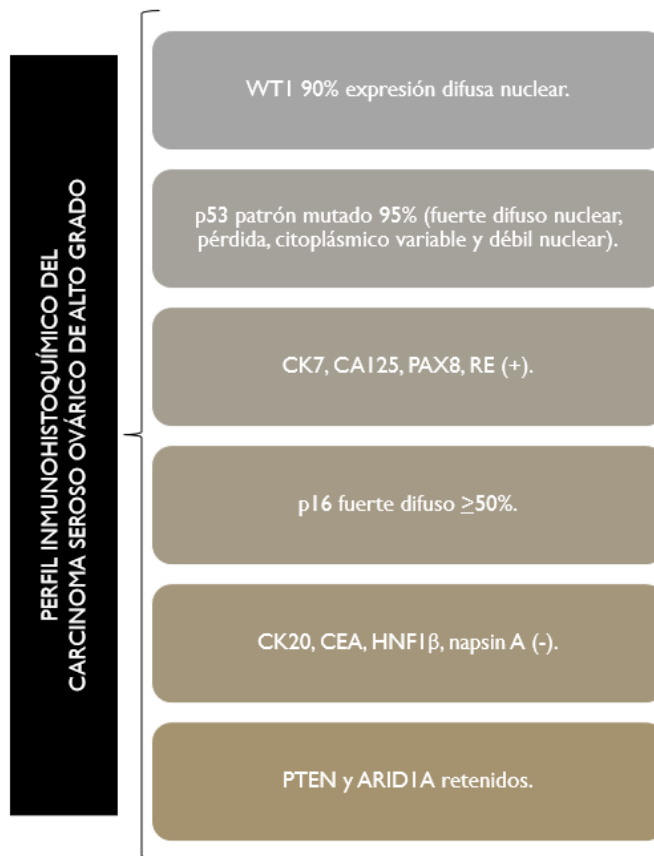
Los carcinomas serosos ováricos de alto grado tienen su origen en el epitelio de tipo tubárico de las fimbrias en la parte distal de la salpinge, y menos frecuentemente en la superficie ovárica o dentro de los quistes de inclusión epitelial del ovario; su lesión precursora se denomina carcinoma seroso intraepitelial tubárico (*STIC*, por sus siglas en inglés) (3).

Macroscópicamente suelen ser tumores bilaterales, grandes y exofíticos de crecimiento sólido o papilar color café claro a blanquecino alternando con áreas de formación quística y necrosis; además de presentar la salpinge embebida dentro de la neoplasia. Su histología clásica se caracteriza por arquitectura sólida, papilar, con hendiduras, glandular o cribiforme; con núcleos grandes, marcadamente atípicos, abundantes figuras mitóticas, ocasionales células multinucleadas y necrosis (3).



La morfología sigue siendo el pilar diagnóstico, aunque la inmunohistoquímica y las pruebas moleculares como la secuenciación de siguiente generación son utilizadas como auxiliares para la clasificación de los carcinomas ováricos (3).

Aproximadamente el 90% de los carcinomas serosos de alto grado presentan positividad nuclear para WT1 y aproximadamente el 95% presenta expresión anormal para p53, con tres patrones descritos: fuerte y difuso (>80% de las células), nulo, citoplasmático difuso y nuclear débil. CK7, CA125 y PAX8 suelen ser positivos. Frecuentemente se expresa positividad para receptores de estrógenos y más del 50% de los casos presentan inmunorreactividad fuerte y difusa para p16. CK20, ACE, HNF1 β y Napsin A suelen ser negativos. PTEN y ARID1A se encuentran retenidos (3, 8, 14).



Basado en la WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4).

MANEJO Y TRATAMIENTO

La cirugía es la base del tratamiento de los carcinomas ováricos, sobre todo en etapas tempranas (estadios I-II). Más del 95% de las pacientes tienen enfermedad extra-ovárica al momento del diagnóstico, siendo el estadio y la resección quirúrgica los factores pronósticos más importantes (3, 12, 18).

Durante la cirugía estadificadora se debe realizar también un lavado peritoneal o aspiración del líquido de ascitis para ser estudiado, además de la inspección y palpación de la cavidad abdominal; la resección del tumor se acompaña de estudio transoperatorio para determinar el diagnóstico de carcinoma, continuando con histerectomía, salpingooforectomía contralateral, omentectomía infracólica, biopsias del fondo de saco, peritoneo vesical, parietal y

diafragmático. La linfadenectomía pélvica y paraaórtica (hasta los vasos renales, ya que la afección ganglionar paraaórtica por arriba de la arteria mesentérica superior es del 32%) adecuada puede incrementar la etapa clínica en el 33% de los casos. Se considera citorreducción óptima cuando la enfermedad residual es menor a 1 cm (18, 21, 22).

Realizar una cirugía en cáncer de ovario avanzado requiere de un equipo quirúrgico ampliamente entrenado en la realización de este procedimiento, ya que de esto dependerá el éxito de la citorreducción, el cual se alcanza en un 25-75%, dependiendo del centro (18). En pacientes con enfermedad irreseccable o con mal estado funcional no es conveniente realizar una cirugía. En ellas está indicado dar quimioterapia neoadyuvante (QTNA) con el objetivo de disminuir la carga tumoral, permitir la reseccabilidad y realizar una cirugía citorreductora de intervalo después de tres o cuatro ciclos de quimioterapia a base de carboplatino/paclitaxel (18, 21, 22).

El uso de quimioterapia adyuvante a base de platinos ha demostrado aumento en la supervivencia global y libre de enfermedad. Debido a que la mayoría de las recurrencias ocurren en la cavidad abdominal, la quimioterapia intraperitoneal es considerada la opción de tratamiento, ya que aumenta la concentración del fármaco en la superficie peritoneal con un mayor beneficio. Sin embargo, es asociada también a mayor toxicidad, incluyendo falla renal, neuropatía e infecciones, por lo que no todas las pacientes logran completar los 6 ciclos de tratamiento óptimo (18, 21, 22).

A pesar de la buena respuesta inicial con quimioterapia, aproximadamente 65% de las pacientes presenta recurrencias, sensible a platinos cuando ocurren en más de 6 meses (pronóstico favorable) o resistente a platinos cuando ocurren en menos de 6 meses (pronóstico desfavorable) (3, 14, 18). Platino-refractaria es la progresión durante la administración de la quimioterapia o en las primeras cuatro semanas posteriores a haberla concluido (18, 22).

Se ha propuesto el tratamiento de mantenimiento posterior a la quimioterapia con inhibidores de la enzima PARP (poli ADP ribosa polimerasa) en algunos subgrupos de pacientes portadoras de mutaciones en BRCA1/2 o con deficiencia de recombinación homóloga (3, 14, 18). Hay cuatro inhibidores de PARP que han sido evaluados en ensayos clínicos para cáncer de ovario (olaparib, niraparib, rucaparib y veliparib). En México, olaparib es el único que está aprobado para enfermedad recurrente platino-sensible con mutación en BRCA 1/2, con eficacia y seguridad comprobada. Los efectos adversos más comunes fueron náusea, fatiga, vómito, diarrea y anemia (18).

Otro grupo de fármacos utilizados para mantenimiento son los antiangiogénicos, como Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Con duración del periodo de mantenimiento de 12 a 15 meses ha cumplido su objetivo de aumentar el periodo de supervivencia libre de progresión de la enfermedad, sobre todo al ser incluido en la primera línea de tratamiento para pacientes en etapas III y IV. Los principales eventos adversos que se presentaron fueron hipertensión arterial sistémica, eventos tromboembólicos, sangrado mucocutáneo y perforación gastrointestinal (18).

El uso de inmunoterapia con agentes anti PD-1 como nivolumab, avelumab o pembrolizumab en pacientes platino-resistentes en estudios clínicos solos o combinados con otros agentes quimioterapéuticos no han alcanzado resultados estadísticamente significativos.

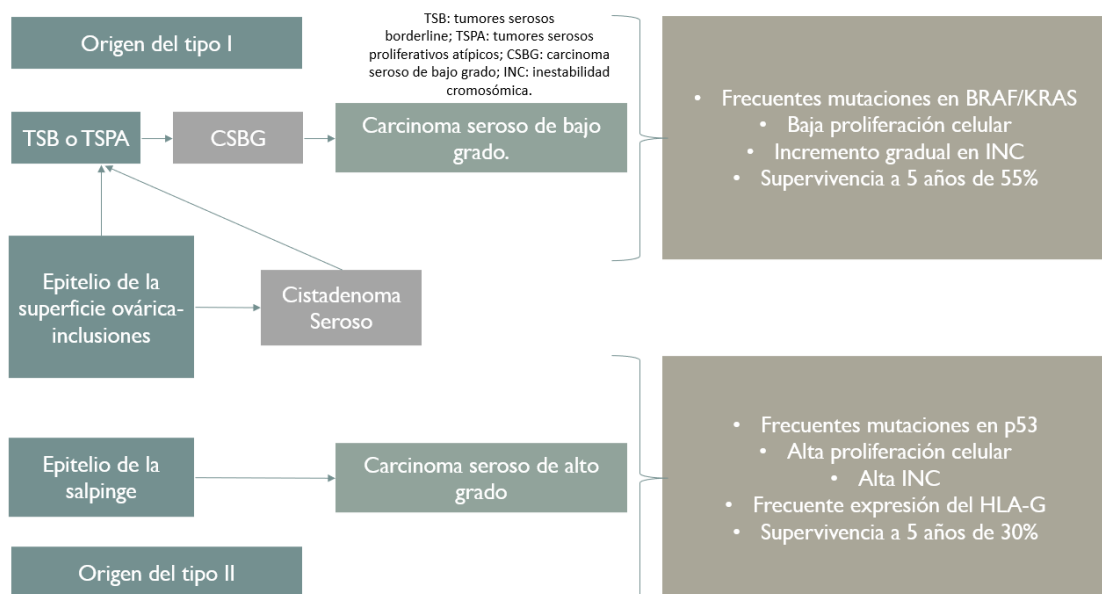
Por estas razones es de gran valor continuar en la búsqueda de biomarcadores aplicables al pronóstico y terapias dirigidas eficaces y menos tóxicas para las pacientes (13).

ANTECEDENTES

Desde 2004 se propuso que las características histopatológicas y moleculares de los carcinomas ováricos epiteliales los dividen en dos grandes categorías: tipo I y tipo II (6).

Los tumores de tipo I tienden a ser de bajo grado e incluyen principalmente a los carcinomas de células claras, mucinosos, seroso de bajo grado y endometriode, presentando alteraciones moleculares asociadas en los genes HER2, KRAS, BRAF, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, ARID1A y PPPR1A (5, 6).

En cuanto al grupo II se ha intentado su subclasificación en base a subtipos moleculares, siendo el prototipo el carcinoma seroso ovárico de alto grado con mutaciones en los genes p53 y BRCA, sin embargo, se registran también amplificaciones en HER2 en este segundo grupo de carcinomas (5, 6, 14).



Esquema modificado de Pérez-García GE, Sierra-Avendaño JA, Pérez-Barón MP, Álvarez-Ojeda OM. Carcinogénesis de los tumores serosos del ovario: implicaciones quirúrgicas, avances recientes y futuros retos para su diagnóstico y tratamiento. Ginecol Obstet Mex. 2018 junio;86(6):389-400.

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) localizado en el cromosoma 17q12-21 es un receptor de tirosina quinasa perteneciente a la familia ErbB que tiene un papel importante en la proliferación celular y metástasis de células tumorales. La familia de receptores de tirosina quinasa del oncogén B eritroblástico (ErbB) juega un papel importante en el desarrollo de varios tumores sólidos (15).

Se ha reportado anteriormente la expresión anormal y el aumento de la activación de miembros de la familia HER en una amplia gama de tumores malignos, y es un objetivo terapéutico importante para el tratamiento basado en anticuerpos monoclonales y diferentes formas de los inhibidores de HER como en el 15 al 20% de los carcinomas mamarios, para los cuales se utilizan tratamientos dirigidos contra HER2 como trastuzumab. Trastuzumab es el primer anticuerpo dirigido contra HER2 utilizado como terapia blanco en carcinomas ováricos, teniendo una tasa de respuesta del 7.3%, seguido en 2006 por pertuzumab con tasa de respuesta del 14.5% (5, 13, 14).

En diversos estudios se ha reportado la amplificación de estos receptores, sobre todo en el subgrupo histológico de carcinomas serosos ováricos, en un rango del 2 al 10% (12, 16), el cual se encuentra relacionado con pobre pronóstico, por lo que puede ser utilizado como biomarcador predictivo (12, 13).

Como parámetro se ha utilizado el carcinoma seroso del cuerpo uterino, con altas tasas de sobreexpresión/amplificación de HER2 (29 al 32%). La adición de trastuzumab a la terapia de carboplatino/paclitaxel ha incrementado la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con enfermedad avanzada o recurrente. De manera más reciente se han iniciado estudios para la aplicación de afatinib en pacientes con estas características (12).

Su detección es posible a través de diversos métodos como tinciones de inmunohistoquímica (IHQ), hibridación fluorescente in situ (FISH), hibridación

cromogénica in situ (CISH), ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), reacción en cadena de polimerasa (PCR) y southern blot (7). Debido a la relación de la red de receptores y ligandos de la familia ErbB con el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales se sugiere que se vea afectada la respuesta a terapias blanco (16).



Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Equipo para hibridación fluorescente in situ (FISH).

Se ha demostrado que existe correlación a través de los métodos por inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación in situ por inmunofluorescencia (FISH) para la detección de sobreexpresión/amplificación de HER2 en el carcinoma seroso ovárico de alto grado, por lo que las guías de la ASCO/CAP HER2 2018 diseñadas para cáncer de mama pueden utilizarse para su evaluación (12, 19).

A pesar de que HER2 es un importante objetivo terapéutico basado en anticuerpos monoclonales y diferentes formas de inhibidores en una amplia gama de cánceres, ninguno de ellos ha sido aprobado todavía para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario. Esto puede deberse a la falta de estudios que

examinen la expresión relativa, la ubicación celular, la importancia pronóstica y el valor predictivo de todos los miembros de las proteínas de la familia HER en pacientes con cáncer de ovario (12, 13).

Se ha probado la combinación de tecnologías de secuenciación de siguiente generación en conjunto con xenoinjertos derivados de las pacientes, lo que permite el diseño de terapias dirigidas individualizadas y con eso se ha registrado una respuesta con mayor efectividad a trastuzumab combinado con pertuzumab además de la regresión tumoral posterior a 6 semanas utilizando la combinación de quimioterapia con terapia dirigida contra HER2 en comparación con la administración de quimioterapia por sí sola (5, 13, 17).

Otro objeto de estudio son las alteraciones del número de copias también presentes en el carcinoma seroso ovárico de alto grado. Estas alteraciones del número de copias incluyen la delección de supresores tumorales y la amplificación de oncogenes *driver*. Dadas sus funciones oncogénicas clave, los genes *driver* amplificados a menudo se proponen como objetivos terapéuticos. Se ha descubierto que cuarenta y cuatro genes tienen potencial de ser blancos terapéuticos amplificados. Los cinco genes con mayor relevancia parecen ser CCNE1, PAX8, URI1, PRKCI y FAL1 (14).

Con las más recientes investigaciones sobre los expresores bajos de HER2 (HER2 low) en el contexto del cáncer de mama se ha propuesto como alternativa terapéutica la adición del agente deruxtecan a las terapias convencionales anti-HER2, como trastuzumab. Deruxtecan es un inhibidor de la topoisomerasa I, asociado a las enzimas lisosomales en los endosomas y en el microambiente tumoral liberando el agente quimioterapéutico en el espacio extracelular y en las células con expresión baja de HER2 o incluso en las que no lo expresan. Actualmente se estudia su aplicación en carcinomas con expresión de HER2 en distintas localizaciones como lo son estómago, esófago, pulmón, urotelio, endometrio y ovario, sobre todo en casos de enfermedad avanzada (23, 24).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los carcinomas ováricos son una de las principales causas ginecológicas de muerte a nivel mundial y en México (3, 4, 18). La mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad, con recidiva tumoral y quimiorresistencia a platinos como las principales causas de fracaso del tratamiento (13, 14, 17).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre la sobreexpresión del oncogén HER2 en el carcinoma seroso ovárico de alto grado y su estadio patológico?

JUSTIFICACIÓN

Es de gran importancia la identificación de biomarcadores para el diagnóstico precoz y determinación del pronóstico, así como la predicción de la respuesta al tratamiento y el desarrollo de terapias dirigidas menos tóxicas para las pacientes con esta enfermedad. A nuestro conocimiento, no existe actualmente en México un estudio publicado con el enfoque de este trabajo.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA

Existe relación de la sobreexpresión del oncogén HER2 en el carcinoma seroso ovárico de alto grado de acuerdo con su estadio patológico.

HIPÓTESIS NULA

No existe relación de la sobreexpresión del oncogén HER2 en el carcinoma seroso ovárico de alto grado de acuerdo con su estadio patológico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

El objetivo del presente estudio es buscar la relación entre la presencia de la sobreexpresión del oncogén HER2 con la presentación del carcinoma seroso ovárico de alto grado de acuerdo con su estadio patológico en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo 2019-2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Valorar la presencia de la sobreexpresión de HER2.
- Confirmar el estadio patológico de la paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO

Descriptivo, retrospectivo y observacional.

TIPO DE ESTUDIO

Cohorte transversal.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio será llevado a cabo sobre el material histológico preservado en bloques de parafina pertenecientes a pacientes evaluados en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo 2019-2023.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico establecido de carcinoma seroso ovárico de alto grado.
- Casos con bloques celulares para evaluación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin diagnóstico establecido de carcinoma seroso ovárico de alto grado.
- Casos sin bloques celulares para evaluación.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes en los que cambie el diagnóstico de carcinoma seroso de alto grado a otro diagnóstico distinto durante el proceso de evaluación del material histológico y realización de marcadores de inmunohistoquímica.
- Pacientes en los que no sea posible establecer con certeza el estadio patológico para su comparación con la sobreexpresión del oncogén HER2.
- Casos con bloque celular con tejido mal preservado o insuficiente para la realización de los estudios por inmunohistoquímica y/o FISH.



Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología
del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Ejemplo de bloque de parafina con tejido suficiente para
la realización del estudio.

LUGAR DE REFERENCIA Y MÉTODO DE RECLUTAMIENTO

Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

El servicio de Anatomía Patológica utiliza un sistema de numeración interna, el cual nos permite llevar a cabo la investigación sin necesidad de utilizar la información personal del paciente, todas las muestras recibidas en el departamento son manejadas exclusivamente por el personal interno, con lo cual se asegura que ningún dato personal del paciente sea mencionado en el estudio actual o cualquiera que derive de él.

VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Presencia de metástasis.
- Expresión de P53.
- Expresión de P16.
- Expresión de HER2.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Diagnóstico de carcinoma seroso ovárico de alto grado.
- Estadio patológico pTNM (AJCC 8va Ed.) y FIGO 2018.

DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Para la realización de este estudio contamos con la generación de una base de datos obtenida a través del sistema Pathox, una plataforma de uso interno en nuestro departamento de Anatomía Patológica y Citopatología, esta información es registrada en el programa Excel. Posteriormente se filtran los casos que cuentan con bloque celular en parafina con tejido suficiente para su procesamiento, siendo este tejido correspondiente al tumor primario de origen ovárico.



En el caso de la realización de la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) con los anticuerpos p16 y p53 por medio de microarreglos tisulares se evalúa el tejido teñido con la técnica de H&E para localizar el foco neoplásico de interés. Estos focos son aquellos con presencia de neoplasia sólida con características celulares de alto grado. De los bloques originales (donantes), una vez localizados los focos a adquirir, se obtienen mediante arrayer manual las biopsias de 0.6 mm de diámetro para ser integradas en el bloque receptor.

Se corrobora el diagnóstico de carcinoma seroso ovárico de alto grado con los marcadores de inmunohistoquímica p16 y p53, para después llevar a cabo la

tinción del marcador HER2 con técnica de inmunohistoquímica (IHQ). Los bloques de parafina son procesados para su tinción con un corte histológico completo con grosor de 3 a 4 micrómetros.

Los casos registrados como HER2 2+ (equivoco) son procesados posteriormente con la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH) para la búsqueda de amplificación de HER2.

La sobreexpresión y amplificación de la proteína HER2 evaluada mediante inmunohistoquímica e hibridación fluorescente in situ se califica de acuerdo con la guía de prueba de HER2 de la ASCO/CAP 2018, diseñada para cáncer de mama.

Finalmente, los resultados de sobreexpresión y/o amplificación de HER2 son comparados con el estadio patológico asignado en el diagnóstico final del caso correspondiente de acuerdo con las clasificaciones pTNM (AJCC 8va Ed.) y FIGO 2018.

Este procesamiento se lleva a cabo únicamente en aquellos bloques de parafina que tengan cantidad suficiente de muestra de tal forma que, al usarlas en este estudio no se acabe el tejido.

Las laminillas y bloques recolectados, al final de la investigación, vuelven a ser almacenados en el archivo de bloques y laminillas del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" el cual se localiza en el sótano del hospital, conforme a la NOM-037-SSA3-2016, la cual establece que un laboratorio de anatomía patológica debe contar con un archivo de laminillas y bloques de parafina. El tiempo que nuestro laboratorio las almacena es de 10 años, posteriormente estas son depuradas; en caso de que el paciente las solicite, puede llevarse su material.

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN

HER2

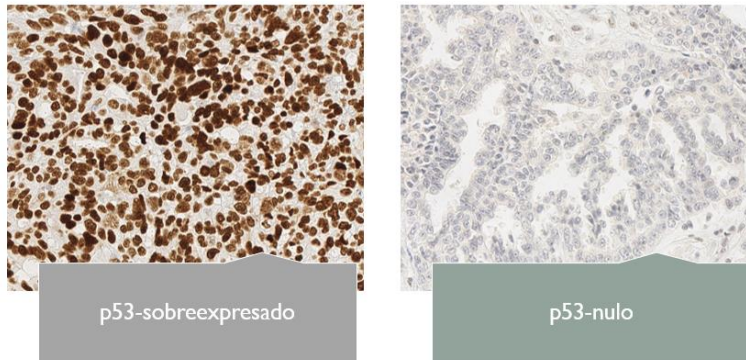
La sobreexpresión de la proteína HER2 evaluada mediante inmunohistoquímica (IHQ) se califica con una escala de 0 a 3+ de acuerdo con la guía de prueba de HER2 de la ASCO/CAP de 2018, en base al patrón de tinción de membrana en las células tumorales. El valor negativo (0) se asigna a células sin tinción; 1+ (expresor bajo) tinción membranosa incompleta y débil >10%; 2+ (equívoco) tinción membranosa completa débil a moderada >10% o membranosa intensa <10%; 3+ (positivo) tinción membranosa completa e intensa >10%.



La evaluación de la amplificación de HER2 mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) con doble sonda incluye una sonda de enumeración de cromosomas (CEP17) para determinar la proporción de señales de sonda para HER2 contra las copias del cromosoma 17. Se han establecido 5 grupos para el reporte de los resultados obtenidos: Grupo 1 = relación HER2/CEP17 $\geq 2,0$; $\geq 4,0$ señales de HER2/célula. Grupo 2 = relación HER2/CEP17 $\geq 2,0$; $< 4,0$ señales de HER2/célula. Grupo 3 = relación HER2/CEP17 $< 2,0$; $\geq 6,0$ señales de HER2/célula. Grupo 4 = relación HER2/CEP17 $< 2,0$; $\geq 4,0$ y $< 6,0$ señales de HER2/célula. Grupo 5 = relación HER2/CEP17 $< 2,0$; $< 4,0$ señales HER2/célula.

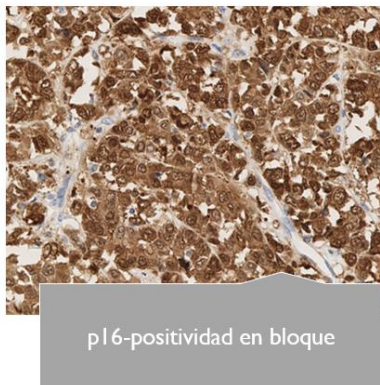
P53

Se considera normal o de tipo wildtype cuando la tinción por inmunohistoquímica es nuclear en patrón disperso. Se consideran 3 patrones anormales de expresión por IHC: 1. la sobreexpresión nuclear fuerte y difusa (>80% de las células tumorales), 2. la ausencia completa de tinción (patrón nulo), y 3. la tinción citoplasmática difusa con tinción nuclear débil (patrón más raro).



P16

Se considera positividad o sobreexpresión en bloque cuando la tinción por inmunohistoquímica es fuerte nuclear y citoplasmática en un segmento continuo de 10-20 células. La completa ausencia de la tinción también es considerada anormal, ya que se correlaciona con mutaciones que silencian al gen CDKN2A. Cuando la tinción es únicamente citoplasmática de forma difusa y débil o con patrón focal y parchado se considera negativa.



OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

DEFINICIÓN OPERACIONAL

Variable	Concepto	Indicadores	Escala
Variable independiente	HER2 (IHQ)	<p>0 negativo, células sin tinción</p> <p>1+ (expresor bajo) tinción membranosa incompleta y débil >10%</p> <p>2+ (equivoco) tinción membranosa completa débil a moderada >10% o membranosa intensa <10%</p> <p>3+ (positivo) tinción membranosa completa e intensa >10%</p>	Ordinal-H score
Variable independiente	HER2 (FISH)	<p>Grupo 1 (positivo)= relación HER2/CEP17 $\geq 2,0$; $\geq 4,0$ señales de HER2/célula</p> <p>Grupo 2 (positivo)= relación HER2/CEP17 $\geq 2,0$; $< 4,0$ señales de HER2/célula</p> <p>Grupo 3 (positivo)= relación HER2/CEP17 $< 2,0$; $\geq 6,0$ señales de HER2/célula</p>	Ordinal-H score

		<p>Grupo 4 (equivoco)= relación HER2/CEP17 <2,0; ≥4,0 y <6,0 señales de HER2/célula</p> <p>Grupo 5 (negativo)= relación HER2/CEP17 <2,0; <4,0 señales HER2/célula</p>	
Variable independiente	P53	<p>0 nulo</p> <p>1 wildtype nuclear</p> <p>2 citoplasmático</p> <p>3 nuclear fuerte y difuso</p>	Nominal
Variable independiente	P16	<p>1 positivo</p> <p>2 negativo</p>	Nominal dicotómica
Variable independiente	Metástasis	<p>1 presente</p> <p>2 ausente</p>	Nominal dicotómica
Variable dependiente	Carcinoma seroso ovárico alto grado	<p>1 diagnóstico definitivo</p> <p>2 sin diagnóstico concluyente</p>	Nominal dicotómica

Variable dependiente	Estadio patológico	pTNM (AJCC 8va Ed.) FIGO 2018	Ordinal- pTNM (AJCC 8va Ed.) / FIGO 2018
----------------------	--------------------	----------------------------------	--

DEFINICIÓN DE VARIABLES

- ✓ *HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, también llamado ERBB2 (receptor tirosina quinasa Erb-B2). Es una glicoproteína transmembrana con actividad tirosina quinasa. Pertenece a la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR/ErbB), los cuales son esenciales para el control del crecimiento de células epiteliales y su diferenciación (12, 17).*
- ✓ *P53: gen supresor tumoral, su mutación está dentro de las anomalías genéticas más frecuentemente encontradas en las neoplasias humanas. Las mutaciones sin sentido (missense) se correlacionan con tinción positiva debido a que la proteína mutante se acumula por la pérdida de la capacidad de degradación en el proteosoma. Por el contrario, si el gen contiene una mutación sin sentido (nonsense), la forma truncada resultante de la proteína no es detectada por el anticuerpo, por lo que la tinción sería totalmente negativa (1, 8).*
- ✓ *P16: inhibidor de la cinasa IV dependiente de ciclina, lleva a cabo esta función con efecto inhibitorio sobre el ciclo celular, se encuentra sobreexpresado en más de 50% de los carcinomas serosos de alto grado con patrón en bloque (8).*
- ✓ *Metástasis: propagación de un foco canceroso en un sitio distinto al que se originó.*

- ✓ *Carcinoma seroso ovárico de alto grado: neoplasia maligna de alto grado con diferenciación serosa originada del epitelio de tipo tubárico de las fimbrias, de la superficie ovárica o dentro de los quistes de inclusión epitelial del ovario (3).*
- ✓ *Estadio patológico: Escala para determinar la extensión y gravedad de una neoplasia al momento del diagnóstico de acuerdo con las clasificaciones pTNM (AJCC 8va Ed.) y FIGO 2018 (20).*



ASPECTOS ÉTICOS

Una vez que el tejido ingresa al departamento se asigna un número de folio con el cual son manejadas las muestras de tejido, no es necesario conocer la identidad de los sujetos de estudio. El servicio de Anatomía Patológica utiliza un sistema de numeración interna, el cual nos permite llevar a cabo la investigación sin necesidad de utilizar la información personal del paciente, todas las muestras recibidas en el departamento son manejadas exclusivamente por el personal interno, con lo cual se asegura que ningún dato personal del paciente sea mencionado en el estudio actual o cualquiera que derive de él.

De acuerdo con el *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*, en su artículo 17; los términos de este protocolo se consideran de “Investigación sin riesgo” para el paciente, ya que es un estudio que empleará técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos.

La Norma Oficial Mexicana (NOM-012-SSA3-2012) establece los *criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos*. Debido a que no se realizará intervención alguna con las variables de los pacientes, no será necesario acudir con cada uno de los pacientes y extenderles un consentimiento informado. De acuerdo con las normas y reglamentos anteriormente mencionados, es necesaria únicamente la aprobación por el comité de ética para poner en marcha el presente protocolo.

De acuerdo con la *Declaración de Helsinki* en materia de confidencialidad, en este protocolo se tomarán toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona relacionada con las muestras de tejido que son utilizadas en la elaboración de esta investigación y la confidencialidad de su información personal, respetando siempre lo principios de Autonomía, Justicia, Benevolencia y no maleficencia.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula de *correlación* con el objetivo de demostrar la correlación entre la presencia de la sobreexpresión del oncogén HER2 con la presentación del carcinoma seroso ovárico de alto grado de acuerdo con su estadio patológico en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo 2019-2023. Se utilizó como base el estudio previo publicado por Carvajal-Hausdorf, et al., 2017 para el cálculo del tamaño de la muestra y se quiso tener un nivel de significancia a dos colas del 0.05, y un poder estadístico del 80%; dando un total de **25 muestras** requeridas para el estudio.

Para una correlación simple, la fórmula usada es la siguiente:

$$n = 3 + \frac{K}{C^2}$$

Fórmula 8. Tamaño de muestra para una correlación simple.

Nivel significación dos colas	Poder				Nivel significación una cola
	50%	80%	90%	95%	
0.1	2.7	6.2	8.6	10.8	0.05
0.05	3.8	7.9	10.5	13.0	0.025
0.025	5.4	10.0	13.0	15.8	0.01
0.01	6.6	11.7	14.9	17.8	0.005

En donde:

$$K = (Z\alpha + Z\beta)^2$$

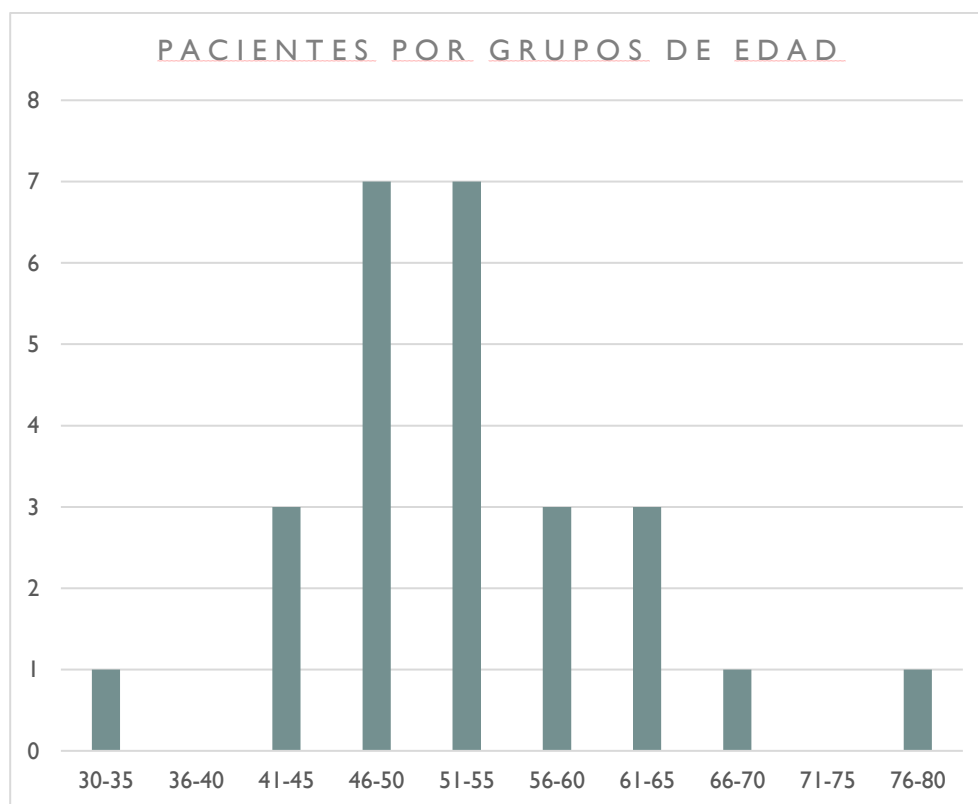
$$C = 0.5 \ln \frac{(1+r)}{(1-r)}$$

r = coeficiente de correlación esperado.

K	7.9	
	3	
r	0.58	
c	0.66246271	
Resultado	24.8372568	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS

La población estudiada tuvo un promedio de edad de 53 (± 9.2) años con un rango de 33 a 80 años.

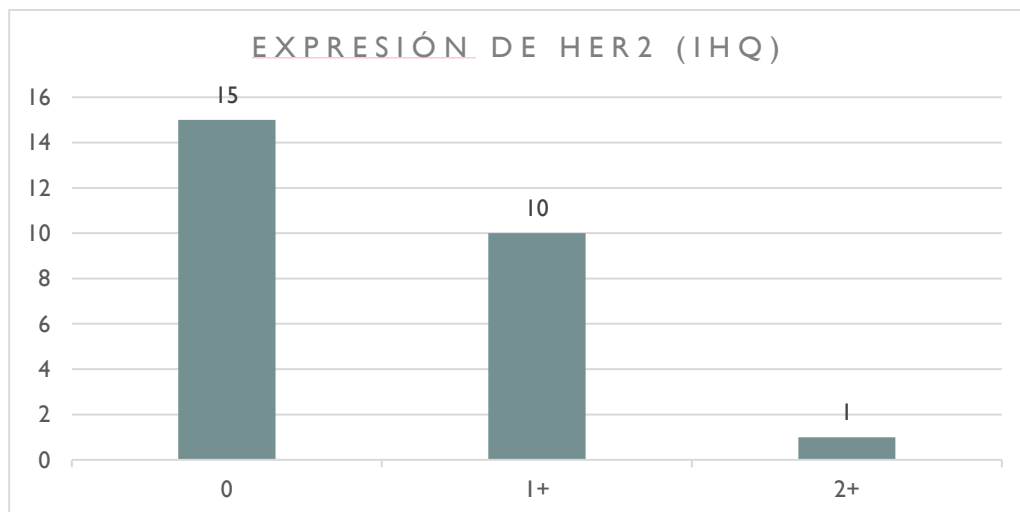


Se reportó la presencia de carcinoma seroso ovárico de alto grado bilateral en 14 casos, lateralidad izquierda en 7 casos y lateralidad derecha en 5 casos, además de involucro de salpinges en dos casos.

La mayoría de las pacientes estudiadas se encontraban en estadios clínico-patológicos (TNM y FIGO) avanzados (9 casos en etapa IIIC, 4 casos en etapa IVA, 3 casos en etapa IIIB y 2 casos en etapa IVB).

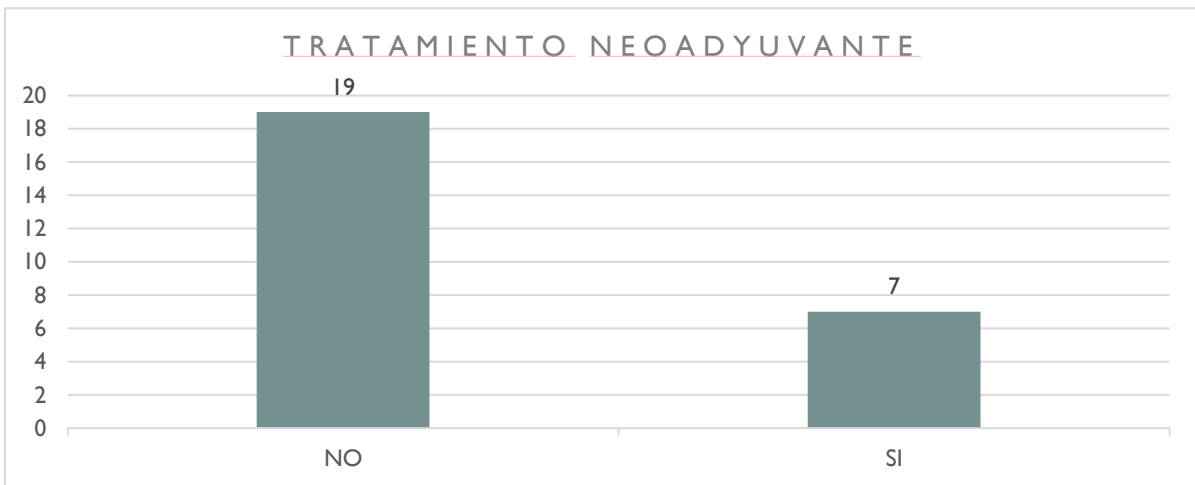


Por medio de la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) para detectar la sobreexpresión del anticuerpo HER2 se registró un caso con expresión 2+, al cual se le realizó la búsqueda de amplificación del mismo gen por medio de la técnica de hibridación fluorescente in situ (FISH), resultando negativo. 10 casos fueron registrados con expresión 1+ y 15 casos fueron registrados negativos (0) para la expresión de HER2 por inmunohistoquímica.

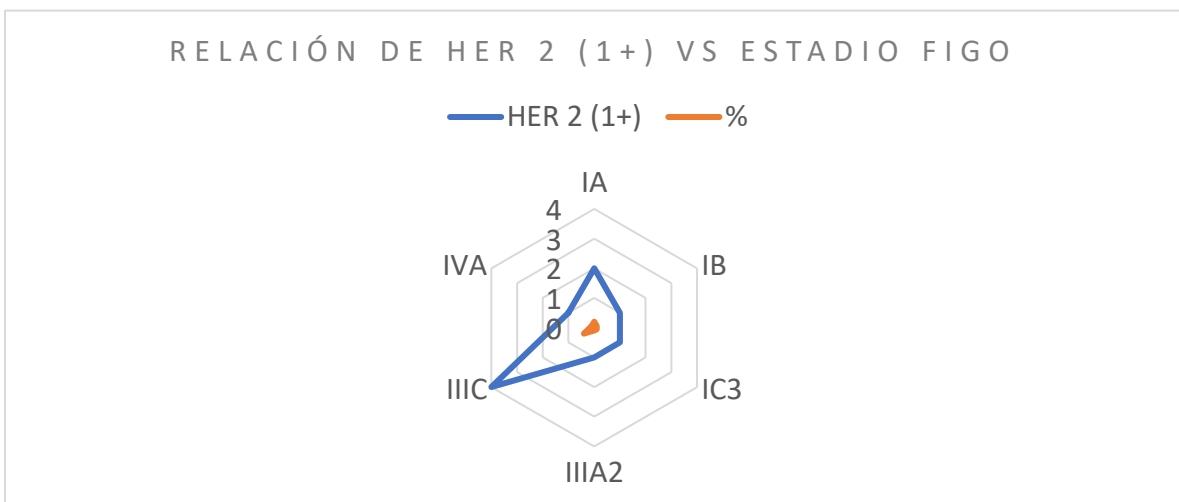


Por medio de la comprobación con la prueba estadística chi al cuadrado (X^2) no se encontró relación entre el grado de expresión del oncogén HER2 con el estadio clínico-patológico de acuerdo con las clasificaciones pTNM (AJCC 8va Ed.) y FIGO 2018 ($X^2=5.433$, $p=0.246$; $X^2=7.322$, $p=0.292$ respectivamente).

Como hallazgo adicional se registró que 7 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante, sin embargo, tampoco se encontró relación con la expresión de HER2 ($X^2=0.417$, $p=0.812$).



La mayoría de los casos con expresión de HER2 fueron registrados como 1+, de estos, la mayor proporción correspondía a pacientes en estadios clínico-patológicos avanzados.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este estudio no se encontró relación entre la sobreexpresión o amplificación de HER2 y el estadio patológico de las pacientes con carcinoma seroso ovárico de alto grado. Tampoco el estado de neoadyuvancia tuvo relación con la expresión de HER2.

A pesar de las opciones de tratamiento y los avances recientes, las tasas de recurrencia siguen siendo elevadas. La supervivencia global en pacientes con carcinoma seroso ovárico de alto grado no ha tenido mejoría significativa en los últimos 20 años, por lo que prevalece la necesidad de la identificación de biomarcadores para su uso en el diagnóstico precoz, determinación del pronóstico y predicción de la respuesta al tratamiento, además del desarrollo de tratamientos dirigidos eficaces y menos tóxicos para las pacientes.

Con el hallazgo de la expresión baja de HER2 en la mayoría de los casos con expresión incluidos en este protocolo, este trabajo podría contribuir al estudio actual de la aplicación terapéutica de los agentes anti-HER2 en los casos de sobreexpresión o expresión baja de este oncogén en el carcinoma seroso ovárico de alto grado.

REFERENCIAS

1. Lisio, M.-A., Fu, L., Goyeneche, A., Gao, Z.-hua, & Telleria, C. (2019). High-grade serous ovarian cancer: Basic Sciences, clinical and therapeutic standpoints. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 952. <https://doi.org/10.3390/ijms20040952>
2. Coronado Martín, P. J., Fasero Laiz, M., García Santos, J., Ramírez Mena, M., & Vidart Aragón, J. A. (2007). Grado de Expresión y valor pronóstico de las proteínas p53 y her2/neu en el tejido Ovárico Benigno y en el Cáncer de Ovario. *Medicina Clínica*, 128(1), 1–6. <https://doi.org/10.1157/13096935>
3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). <https://publications.iarc.fr/592>.
4. Cabasag, C. J., Fagan, P. J., Ferlay, J., Vignat, J., Laversanne, M., Liu, L., van der Aa, M. A., Bray, F., & Soerjomataram, I. (2022). Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and human development index using globocan 2020. *International Journal of Cancer*, 151(9), 1535–1541. <https://doi.org/10.1002/ijc.34002>
5. Langdon, S. P., & H Sims, A. (2016). HER2-targeted antibody treatment for ovarian cancer – future opportunities. *Journal of Molecular Pharmaceutics & Organic Process Research*, 4(1). <https://doi.org/10.4172/2329-9053.1000e125>
6. Pérez-García GE, Sierra-Avendaño JA, Pérez-Barón MP, Álvarez-Ojeda OM. Carcinogénesis de los tumores serosos del ovario: implicaciones quirúrgicas, avances recientes y futuros retos para su diagnóstico y tratamiento. *Ginecol Obstet Mex*. 2018 junio;86(6):389-400. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i6.1974>
7. Luo, H., Xu, X., Ye, M., Sheng, B., & Zhu, X. (2018). The prognostic value of her2 in ovarian cancer: A meta-analysis of observational studies. *PLOS ONE*, 13(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191972>

8. Manu, V., Hein, T. A., Boruah, D., & Srinivas, V. (2020). Serous ovarian tumors: Immunohistochemical profiling as an aid to grading and understanding tumorigenesis. *Medical Journal Armed Forces India*, 76(1), 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2018.06.014>
9. Chung, Y. W., Kim, S., Hong, J. H., Lee, J. K., Lee, N. W., Lee, Y. S., & Song, J. Y. (2019). Overexpression of HER2/her3 and clinical feature of Ovarian Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, 30(5). <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e75>
10. Carvajal-Hausdorf, D. E., Schalper, K. A., Bai, Y., Black, J., Santin, A. D., & Rimm, D. L. (2017). Objective, domain-specific HER2 measurement in uterine and ovarian serous carcinomas and its clinical significance. *Gynecologic Oncology*, 145(1), 154–158. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.002>
11. Schaefer, I.-M., Hornick, J. L., Sholl, L. M., Quade, B. J., Nucci, M. R., & Parra-Herran, C. (2017). Abnormal p53 and p16 staining patterns distinguish uterine leiomyosarcoma from inflammatory myofibroblastic tumour. *Histopathology*, 70(7), 1138–1146. <https://doi.org/10.1111/his.13176>
12. Ersoy, E., Cao, Q. J., & Otis, C. N. (2021). HER2 protein overexpression and gene amplification in tubo-ovarian high-grade serous carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*, 41(4), 313–319. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000812>
13. Puvanenthiran, S., Essapen, S., Haagsma, B., Bagwan, I., Green, M., Khelwatty, S. A., Seddon, A., & Modjtahedi, H. (2018). Co-expression and prognostic significance of the her family members, EGFRVIII, c-met, CD44 in patients with ovarian cancer. *Oncotarget*, 9(28), 19662–19674. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24791>
14. Talbot, T., Lu, H., & Aboagye, E. O. (2023). Amplified therapeutic targets in high-grade serous ovarian carcinoma – a review of the literature with quantitative appraisal. *Cancer Gene Therapy*, 30(7), 955–963. <https://doi.org/10.1038/s41417-023-00589-z>

15. Farrag, M., Emarah, Z., Elrefaie, W., Farrag, N., Hafez, M., & Abdelwahab, K. (2020). EGFR and HER2 expression in primary ovarian high-grade serous carcinoma and their prognostic value. *Research in Oncology*, 0(0), 1–8. <https://doi.org/10.21608/resoncol.2020.43021.1115>
16. Cîrstea AE;Stepan AE;Mărgăritescu C;Zăvoi RE;Olimid DA;Simionescu CE; (n.d.). *The immunoexpression of EGFR, HER2 and her3 in malignant serous ovarian tumors*. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29556616/>
17. Harris, F. R., Zhang, P., Yang, L., Hou, X., Leventakos, K., Weroha, S. J., Vasmatazis, G., & Kovtun, I. V. (2018). Targeting her2 in patient-derived xenograft ovarian cancer models sensitizes tumors to chemotherapy. *Molecular Oncology*, 13(2), 132–152. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12414>
18. Gallardo Rincón D, Alamilla García GC, Salcedo Hernández RA, Bahena González A, Álvarez Gómez RM, Arango Bravo EA, et al. Oncoguía de cáncer de ovario 2020. *Lat Am J Clin Sci Med Technol*. 2020 Nov; 2: 225-241.
19. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-CAP guideline update [published online June 7, 2023]. *Arch Pathol Lab Med*. 2023. doi:10.5858/arpa.2023-0950-SA
20. Barbara A. Crothers, DO*; Uma G. Krishnamurti, MD, PhD*; George G. Birdsong, MD; Veronica Klepeis, MD, PhD; Saeid Movahedi-Lankarani, MD; Christopher N. Otis, MD. College of American Pathologists. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Tumors of the Ovary, Fallopian Tube, or Peritoneum*. Version: 1.4.0.0. CAP; March 2023.
21. Alfonso Torres-Lobatón, Gabriela Cifuentes, Juan Carlos Oliva-Posada, Alfonso Torres-Rojo, Miguel Ángel Morales-Palomares, Fred Morgan-Ortiz. Cáncer de Ovario Avanzado (Etapa Clínica IIIC). Resultados del Tratamiento Quirúrgico en 100 Pacientes. *GAMO Vol. 12 Núm. 1*, enero –

- febrero 2013. (n.d.). <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920113933134>
22. González-Mariño MA. Carcinoma seroso de ovario. Serie de 14 casos y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex.* 2020; 88 (7): 442-449. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i7.3208>.
23. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, Corti C, Guerini-Rocco E, Viale G, Curigliano G, Criscitiello C and Fusco N (2022) HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. *Front. Mol. Biosci.* 9:834651. doi: 10.3389/fmolb.2022.834651
24. Mutlu L, Manavella D, Bellone S, *et al* EP015/#546 In vitro and in vivo efficacy of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in epithelial ovarian cancer with HER2/NEU overexpression *International Journal of Gynecologic Cancer* 2022;**32**:A54.