UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

“RELACIÓN DE HER-2 LOW CON EL CARCINOMA SEROSO DE OVARIO (BAJO Y ALTO GRADO) Y SU CORRELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS”

Por

DRA. JESSICA ALEJANDRA ORTEGA BALDERAS

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA

MAYO, 2026

"RELACIÓN DE HER-2 LOW CON EL CARCINOMA SEROSO DE OVARIO (BAJO Y ALTO GRADO) Y SU CORRELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS"

Aprobación de la tesis:



Dr. Med. Gabriela Sofía Gómez Macías
Directora de la tesis



Dr. Natalia Vilches Cisneros
Coordinadora de Enseñanza



Dr. Med. Juan Pablo Flores Gutiérrez
Coordinador de Investigación



Dr. Med. Oralia Barboza Quintana
Profesora Titular del Programa



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

AGRADECIMIENTOS

Agradezco siempre a mi familia: mis papás, mis hermanos y mis abuelos por apoyarme en todas mis decisiones y porque sin ellos este camino no sería posible.

Agradezco la compañía de mi familia, mis gatos, mis amigos y mis compañeros para sobrellevar la carga del trabajo.

Agradezco a cada profesor, que me impulsaron para realizar mi trabajo con dedicación. Agradezco al personal técnico y administrativo por ser la base del trabajo diario.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I Página

1. RESUMEN 1

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN 3

Capítulo III

3. HIPÓTESIS 5

Capítulo IV

4. OBJETIVOS 6

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS 7

Capítulo VI

6. RESULTADOS. 11

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN 13

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN 22

Capítulo IX

9. ANEXOS 23

9.1 Declaraciones éticas. 23

9.2 Figuras 25

9.3. Tablas 27

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA 36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla **Página**

1.Características clinicopatológicas según las categorías de HER2 evaluadas por IA y patólogos …….. 27

2. Concordancia interobservador en la puntuación de HER2 entre la IA y dos patólogos expertos ……. ……. 33

3. Tiempo a la recurrencia a través del espectro de HER2 en carcinomas serosos ováricos primarios de alto grado según la puntuación de IA y patólogos ……. …….. 34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura **Página**

1.Evaluación del espectro de inmunohistoquímica HER 2 ……. 25

2. Distribución de los meses a la recurrencia según la clasificación de HER2 entre observadores…….. 26

LISTA DE ABREVIATURAS

HER2: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2).

IHQ: Inmunohistoquímica .

HGSC: Carcinoma seroso de alto grado (High-Grade Serous Carcinoma).

LGSC: Carcinoma seroso de bajo grado (Low-Grade Serous Carcinoma).

IA: Inteligencia Artificial.

FISH: Hibridación fluorescente in situ (Fluorescence In Situ Hybridization).

ICC: Coeficiente de correlación intraclase (Intraclass Correlation Coefficient).

T-DXd: Trastuzumab deruxtecan.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica.

CAP: Colegio de Patólogos Americanos (College of American Pathologists).

ISH: Hibridación in situ (In Situ Hybridization).

ROI: Región de interés (Region of Interest).

RECIST: Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos.

H&E: Hematoxilina y eosina.

DS: Desviación estándar (Standard Deviation).

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

κw: Kappa de Cohen ponderado cuadrático.

IQR: Rango intercuartílico (Interquartile Range).

TC: Tomografía computarizada (Computed Tomography).

Capítulo I

I. RESUMEN

Antecedentes: Los factores biológicos y las opciones terapéuticas en el espectro de expresión de HER2 en el carcinoma ovárico continúan siendo objeto de investigación. Se evaluó la expresión inmunohistoquímica (IHQ) de HER2 en carcinomas serosos ováricos primarios de bajo grado (LGSC) y alto grado (HGSC), así como su correlación con parámetros clínicos. Además, se describió la concordancia interobservador en la clasificación de HER2 entre patólogos e inteligencia artificial (IA).

Métodos: Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó 88 bloques de parafina procedentes de resecciones de carcinomas serosos primarios (73 HGSC, 15 LGSC) entre 2013 y 2024. La puntuación IHQ de HER2 se clasificó conforme a los criterios CAP/ASCO 2025 para carcinoma de mama. Dos patólogos puntuaron de forma independiente todos los casos, y los resultados se compararon con el análisis basado en IA. Se realizó FISH en los casos HER2 2+ (n=7). Las correlaciones clinicopatológicas y la concordancia interobservador se evaluaron mediante el coeficiente de correlación intraclase.

Resultados: La edad media para HGSC fue de 52.9 ± 9.9 años y para LGSC de 38.8 ± 11.1 años. El fenotipo predominante fue HER2-nulo. Se detectó amplificación de HER2 en un caso. Se observó concordancia moderada entre los tres evaluadores (ICC: 0.540; IC 95%: 0.390–0.666). Las discordancias entre la IA y los patólogos se encontraron principalmente en puntuaciones agrupadas en las categorías 0-nulo, 0-ultralow y baja. La mayoría de los casos con positividad ganglionar, extensión a otros órganos, ruptura del espécimen e invasión linfovascular se observaron dentro del fenotipo HER2 0-nulo. Se observó un patrón de menor tiempo a la recurrencia en el grupo HER2 0-nulo (mediana 8.5

meses, IQR 5.5–15 para puntuación por IA), dado el seguimiento limitado disponible (n=30 con eventos de recurrencia) y la ausencia de un análisis formal de supervivencia.

Conclusiones: La sobreexpresión de HER2 es infrecuente en los carcinomas serosos ováricos. La subclasificación del espectro HER2 negativo es factible, aunque la reproducibilidad es moderada. Se requieren estudios adicionales con cohortes más grandes, refinamiento del espectro HER2-low en carcinomas ováricos y mejora de las guías de algoritmos, los cuales pueden tener implicaciones biológicas y terapéuticas.

Capítulo II

II. INTRODUCCIÓN

Los tumores serosos son los tumores más comunes del tracto genital femenino extrauterino (1). El carcinoma seroso ovárico de alto grado (HGSC) es el subtipo predominante, (2,3) mientras que el carcinoma seroso de bajo grado (LGSC) representa el 5% de los carcinomas epiteliales ováricos (4). Aunque ambos exhiben morfología serosa, difieren en patogénesis, perfil molecular, comportamiento clínico y pronóstico (2,4). A pesar de la cirugía de citorreducción estándar seguida de quimioterapia, el pronóstico sigue siendo desfavorable debido a la presentación inicial avanzada, la falta de estrategias de detección eficaces, las altas tasas de recurrencia, la resistencia a la quimioterapia, la baja respuesta a los tratamientos de segunda línea y los graves efectos secundarios asociados (2,5–7).

La prueba de IHQ para HER2 tiene relevancia pronóstica, ya que los carcinomas con sobreexpresión de HER2 se asocian con un curso agresivo y peores tasas de supervivencia (6,8). La expansión reciente de la clasificación de HER2 incluye HER2-low (IHQ 1+ o 2+ sin amplificación); la categoría HER2-negativo se subdivide a su vez en 0-nulo (sin tinción) y 0-ultralow (tinción apenas perceptible en ≤10% de las células tumorales). Estas categorías tienen implicaciones clínicas, ya que trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) ha demostrado eficacia terapéutica en la mejora de los resultados del carcinoma de mama metastásico HER2-low (9,10). Aunque la expresión de HER2 se ha descrito en diversas neoplasias malignas sólidas (11,12), su caracterización y relevancia clínica en el carcinoma ovárico no están del todo definidas, lo que limita la extrapolación de la terapia dirigida (13,14). La mayoría de los carcinomas ováricos carecen de sobreexpresión de HER2, y las frecuencias varían entre cohortes, alcanzando hasta el 66% (15,16).

Actualmente, la expresión IHQ de HER2 es evaluada visualmente por patólogos, siendo susceptible de variabilidad interobservador sustancial; además, no existen criterios establecidos para garantizar un desempeño confiable (17,18). En este contexto, la inteligencia artificial (IA) ha surgido como una herramienta prometedora para reducir la subjetividad en la evaluación de HER2 (19). Dada la respuesta limitada a la terapia anti-HER2 en carcinomas ováricos, la respuesta insatisfactoria a la quimioterapia convencional, la baja frecuencia de sobreexpresión de HER2 y la evidencia de eficacia del T-DXd en este contexto, (4,16,20,21,22) se justifica una exploración más profunda del espectro HER2 (4,23–25).

Nuestro objetivo fue caracterizar la distribución del espectro HER2 en carcinomas serosos ováricos y evaluar la concordancia interobservador con la puntuación basada en IA. Este objetivo está respaldado por la creciente relevancia de la categorización de HER2 y sus posibles implicaciones para la selección de pacientes en ensayos clínicos (26).

Capítulo III

III. HIPÓTESIS

Hipótesis nula

No existe concordancia significativa entre la evaluación de HER2 realizada por patólogos expertos y el análisis basado en inteligencia artificial en carcinomas serosos de ovario de alto y bajo grado. La subclasificación del espectro HER2 negativo (0-nulo y 0-ultralow) no se asocia con diferencias clinicopatológicas ni con el tiempo a la recurrencia en esta población.

Hipótesis alterna

Existe concordancia moderada entre la evaluación de HER2 por patólogos expertos y el análisis basado en inteligencia artificial. La subclasificación del espectro HER2 negativo (0-nulo y 0-ultralow) se asocia con diferencias en características clinicopatológicas adversas y con un menor tiempo a la recurrencia en carcinomas serosos ováricos primarios.

Capítulo IV

IV. OBJETIVOS

Objetivo General

Caracterizar la distribución del espectro de expresión de HER2 en carcinomas serosos ováricos primarios y evaluar la concordancia interobservador entre patólogos expertos y análisis basado en inteligencia artificial, así como sus correlaciones clinicopatológicas.

Objetivos Específicos

1. Describir la distribución de las categorías de expresión IHQ de HER2 (0-nulo, 0-ultralow, 1+, 2+ y 3+) según los criterios ASCO/CAP 2025 en carcinomas serosos ováricos primarios de alto grado (HGSC) y bajo grado (LGSC).

2. Evaluar la concordancia interobservador en la clasificación de HER2 entre dos patólogos expertos y un sistema de análisis basado en inteligencia artificial, utilizando el coeficiente de correlación intraclase (ICC) y el kappa de Cohen ponderado cuadrático.

3. Analizar las asociaciones entre las categorías de expresión de HER2 y las características clinicopatológicas, incluyendo lateralidad tumoral, estado ganglionar, estadio FIGO, invasión linfovascular y extensión a otros órganos.

4. Describir el patrón de tiempo a la recurrencia según las categorías de HER2 en los casos con seguimiento disponible, de manera exploratoria y descriptiva.

6. Identificar las discordancias más frecuentes entre los evaluadores (IA, Observador 1 y Observador 2) y describir los patrones de desacuerdo entre categorías de HER2.

Capítulo V

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Este estudio retrospectivo fue realizado en el Departamento de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario Jose Eleuterio Gonzalez de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, previa aprobación del Comité de Revisión Institucional (AP-24-0002) y en conformidad con la Declaración de Helsinki.

5.2 Selección de casos

Se seleccionaron un total de 88 casos de carcinomas serosos primarios (73 HGSC y 15 LGSC) resecados entre 2013 y 2024. El diagnóstico de LGSC y HGSC se estableció conforme a la Clasificación de Tumores de Órganos Genitales Femeninos de la Organización Mundial de la Salud, 5ª Edición. Solo se incluyeron carcinomas serosos primarios, para evitar la conversión de HER2 asociada con la progresión de la enfermedad o el tratamiento previo, como se ha demostrado en el carcinoma de mama (27).

Se recuperaron de manera consecutiva bloques de tejido fijado en formalina e incluido en parafina, así como laminillas teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) de nuestra base de datos institucional. No se realizó cálculo del tamaño de muestra, ya que se recuperaron todos los casos consecutivos disponibles. Tras una evaluación cuidadosa de los bloques y las laminillas de H&E, se excluyeron las laminillas de H&E subóptimas y los bloques de tejido en parafina no disponibles o dañados.

5.3 Datos clinicopatológicos

Los datos demográficos y clinicopatológicos se obtuvieron de los expedientes médicos electrónicos, incluyendo edad al diagnóstico, lateralidad tumoral, estado ganglionar, compromiso de la superficie ovárica, estadio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y seguimiento (en meses) (Tabla 1).

Los análisis de eventos se centraron en la supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo (en meses) desde la fecha de la cirugía hasta la recurrencia radiológica identificada por tomografía computarizada (TC) según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) 1.1.

5.4 Evaluación de HER2 y H&E

La IHQ para HER2 se realizó en cada sección de laminilla completa, considerando la heterogeneidad intratumoral conocida de HER2, y de acuerdo con el protocolo del fabricante, utilizando el anticuerpo monoclonal VENTANA anti-HER2/neu (4B5). La hibridación fluorescente in situ (FISH) en 7 casos se realizó con el VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail Assay (Roche Diagnostic International, Rotkreuz, Suiza). Se incluyeron controles positivos y negativos en cada laminilla de tejido de carcinoma de mama con HER2/neu positivo conocido.

Dos patólogos con experiencia revisaron de forma independiente las laminillas de H&E y los resultados de IHQ de HER2, bajo examinación a gran aumento (×40), con un período de un mes entre las evaluaciones de H&E y HER2. Excluyeron laminillas con artefactos de retracción, bordes entintados y controles de IHQ inadecuados. Los revisores también descartaron cualquier tinción inespecífica basal, citoplasmática, nuclear o granular que impidiera la evaluación y el discernimiento de la tinción membranosa verdadera (28).

Todos los patólogos recibieron entrenamiento basado en las guías ASCO/CAP 2025. Se definieron las categorías para el análisis estadístico de la siguiente manera: HER2 3+; HER2-low (2+ con ISH negativo y 1+); y HER2 (0), subdividido en HER2-nulo (sin tinción membranosa) y HER2-ultralow (tinción membranosa incompleta y tenue en ≤10% de las células tumorales). Además de asignar puntuaciones IHQ (0/1+/2+/3+), los patólogos reportaron el porcentaje de células tumorales con tinción membranosa para diferenciar HER2-nulo de HER2-ultralow.

5.5 Análisis por inteligencia artificial

Las laminillas IHQ de HER2 se digitalizaron utilizando un escáner VENTANA DP200 (Roche Diagnostic International, Rotkreuz, Suiza) y se analizaron con el algoritmo HER2 (clon 4B5) en la plataforma QuPath, que generó clasificaciones automatizadas de puntuación HER2. Sin embargo, el algoritmo de IA QuPath ha sido entrenado y validado específicamente para especímenes de carcinoma de mama y actualmente no cuenta con aprobación de la FDA ni validación independiente para su uso en carcinomas ováricos. Su aplicación en este estudio es por tanto exploratoria, lo que representa una limitación metodológica que debe considerarse al interpretar los resultados derivados de la IA.

Al menos tres regiones de interés (ROI) fueron seleccionadas por laminilla por un patólogo designado, incluyendo una ROI más grande que abarcaba el área del tumor principal y ROI más pequeñas en áreas espacialmente distintas que contenían un mínimo de 100 células tumorales, excluyendo células estromales e inflamatorias, tal como lo describieron Palm et al. (29). Las ROI se seleccionaron manualmente, y la puntuación HER2 promedio entre ROI fue calculada automáticamente por la plataforma. La selección manual de ROI por el patólogo introduce un sesgo de selección potencial, ya que el patólogo determina qué áreas analiza el algoritmo; la salida de la IA no es completamente independiente del juicio de los observadores. Esto representa una limitación inherente, y la puntuación de HER2 por IA

debe considerarse como un comparador semi-independiente en lugar de una evaluación completamente autónoma.

5.6 Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS (versión 25; IBM Corp.) y el software JASP. Dado el diseño retrospectivo de una sola institución y el tamaño de muestra de 88 casos, todos los análisis fueron descriptivos. Las variables continuas se presentan en media ± desviación estándar (DE), y las variables categóricas como frecuencia y porcentajes. Se realizó una prueba de normalidad para determinar la distribución de los datos. Las asociaciones exploratorias entre las características clinicopatológicas y las categorías de HER2 se evaluaron mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Los tamaños del efecto para las asociaciones categóricas se estimaron mediante la V de Cramér. Se utilizó ANOVA de una vía para variables continuas paramétricas y la prueba H de Kruskal-Wallis para variables no paramétricas. La concordancia interobservador entre patólogos y la IA se evaluó usando dos métricas complementarias: (1) el coeficiente de correlación intraclase (ICC) basado en un modelo de efectos aleatorios de dos vías con definición de acuerdo absoluto, reportando medida única (ICC[2,1]) y medida promedio (ICC[2,k]) con intervalos de confianza del 95%; y (2) el kappa de Cohen ponderado cuadrático (κw) para cada par de evaluadores, con intervalos de confianza del 95%. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Capítulo VI

VI. RESULTADOS

6.1 Datos demográficos

Nuestra cohorte de estudio incluyó 88 casos (73 HGSC y 15 LGSC). Los pacientes con LGSC fueron significativamente más jóvenes en comparación con los de HGSC (38.80 ± 11.80 años vs. 52.93 ± 9.85 años; p <0.001) (Tabla 1).

6.2 Distribución clinicopatológica de HER2

Se evaluó la asociación entre la expresión de HER2 y las características clinicopatológicas. La distribución de las categorías de HER2, estratificada por cada evaluador (IA, Observador 1 y Observador 2) se muestra en la Tabla 1. Solo un caso fue clasificado como HER2 3+ por la IA y el Observador 1; ningún caso HER2 3+ fue identificado por el Observador 2.

En todos los evaluadores, HER2 0-nulo fue el fenotipo predominante, ocurriendo principalmente en casos de HGSC. Sin embargo, al estratificar en categorías de expresión de HER2 (HER2 0-nulo, HER2 0-ultralow, 1+, 2+ y 3+), se demostraron asociaciones significativas con la extensión a otros órganos para el Observador 1 (p=0.030). El menor tiempo a la recurrencia se correlacionó con la categoría de HER2 entre los observadores humanos (p=0.024 y p=0.028), pero no en la evaluación por IA (p=0.375). La edad no difirió significativamente entre los grupos de expresión de HER2 (Tabla 1).

Los datos de seguimiento estuvieron disponibles para 30 pacientes elegibles para análisis de supervivencia. La mediana de seguimiento fue de 22.3 meses (rango: 1 a 88 meses). Se documentó una muerte relacionada con la enfermedad en un paciente con HGSC. Se realizó un análisis descriptivo exploratorio del tiempo a la recurrencia para los 30 pacientes con datos de seguimiento disponibles que experimentaron recurrencia (mediana de

seguimiento 22.3 meses, rango 1–88 meses). Dado el número limitado de eventos y la ausencia de potencia estadística adecuada, no se realizaron análisis formales de Kaplan-Meier ni pruebas de log-rank. De manera descriptiva, los casos HER2 0-nulo mostraron un menor tiempo mediano a la recurrencia (IA: 8.5 meses, IQR 5.5–15.0; Observador 1: 10.0 meses, IQR 7.0–24.5) en comparación con los casos HER2 1+ (IA: 32.0 meses, IQR 22.0–62.0; Observador 1: 22.0 meses, IQR 13.5–30.5). Se realizó FISH en siete casos correspondientes a HER2 2+ y 3+. Un patólogo del equipo revisó los resultados de FISH de manera ciega a la puntuación de HER2. De estos casos, seis fueron HGSC y uno fue LGSC. Solo un caso demostró amplificación de HER2, correspondiente a la categoría HER2 3+ según la IA y el Observador 1. La Figura 2 muestra un caso representativo con amplificación de HER2 confirmada por FISH, pero puntuado de manera diferente por los observadores y la IA (2+ vs. 3+).

6.3 Concordancia interobservador y evaluación basada en IA

La concordancia ICC global fue moderada (ICC[2,1]: 0.540; IC 95%: 0.390–0.666; ICC[2,k]: 0.779; IC 95%: 0.663–0.857). El kappa ponderado cuadrático por pares demostró concordancia moderada entre la IA y el Observador 1 (κw = 0.513; IC 95%: 0.299–0.703) y entre la IA y el Observador 2 (κw = 0.420; IC 95%: 0.228–0.588), y concordancia sustancial entre los Observadores 1 y 2 (κw = 0.624; IC 95%: 0.481–0.754). La mayor concordancia por pares se observó entre los dos patólogos expertos, mientras que la menor fue entre la IA y el Observador 2. El acuerdo exacto por categoría osciló entre el 50.6% (IA vs. Observador 2) y el 63.5% (Observadores 1 y 2). Las discrepancias fueron más frecuentes entre las categorías HER2 0-ultralow y HER2 1+, particularmente entre la IA y el Observador 1 (9 casos discordantes), y entre HER2 0-nulo y HER2 0-ultralow, particularmente entre la IA y el Observador 2 (14 casos discordantes) (Tabla 3).

Capítulo VII

VII. DISCUSIÓN

7.1 Hallazgos principales

Este estudio se encargó de caracterizar las características clinicopatológicas de los carcinomas serosos ováricos primarios según las categorías IHQ de HER2, comparando la interpretación de patólogos expertos con el análisis asistido por IA. De acuerdo con reportes previos (30,31) los casos de HGSC con expresión HER2 0-nulo y HER2 0-ultralow fueron los fenotipos más comunes y la amplificación de HER2 por FISH fue infrecuente (32). Estos hallazgos refuerzan que HER2 está sobreexpresado en la minoría de los carcinomas serosos ováricos.

También identificamos concordancia moderada en la interpretación de HER2 entre patólogos y análisis basado en IA. El Observador 2 categorizó la mayoría de los casos como HER2 0 (69.3% 0-nulo y 25% 0-ultralow), demostrando un patrón más conservador. La IA mostró tendencia a asignar puntuaciones HER2-low (1+), y el Observador 1 demostró una distribución intermedia. La evaluación por IA también mostró concordancia fuerte con el Observador 2 (Tabla 2). Destacablemente, demostramos una tendencia hacia recurrencia más temprana en los casos HER2 0-nulo y 0-ultralow, y de manera interesante, la recurrencia se asoció significativamente con la categoría de HER2 solo en los observadores humanos, lo que sugiere posibles diferencias en la interpretación del umbral (Tabla 3).

Aunque la sobreexpresión de HER2 se asocia con peores resultados clínicos,2 la relevancia biológica y terapéutica del espectro HER2-low en los carcinomas serosos ováricos permanece indefinida (11). En esta cohorte exploratoria, la IA demostró un desempeño ampliamente comparable al de los patólogos expertos. Sin embargo, dado que la selección de ROI para el análisis de IA fue realizada por un patólogo designado, las comparaciones

directas de desempeño deben interpretarse con cautela. Estos hallazgos sugieren que la puntuación asistida por IA puede contribuir a la reproducibilidad en la evaluación de HER2, pero requiere validación en estudios más grandes con diseño prospectivo.

7.2 Espectro de HER2 en carcinomas serosos ováricos

En nuestro estudio, los patólogos conocían el objetivo del estudio y el requisito de cuantificar el porcentaje de positividad de HER2, lo que probablemente mejoró la concordancia y la precisión de puntuación de los patólogos (28). Todas las laminillas fueron examinadas a gran aumento como se recomienda (28).

Un hallazgo notable en nuestro estudio fue la diferencia en el tiempo a la recurrencia entre los grupos 0-nulo y 0-ultralow. Aunque la positividad por debajo del 10% de las células tumorales no se incorpora formalmente en los reportes clínicos, observamos que los tumores 0-nulo tendieron a recurrir más temprano. Este hallazgo sugiere que distinguir el espectro HER2-low en tumores ováricos puede tener significado biológico subyacente (24). Dado el pequeño tamaño de nuestra muestra, este hallazgo debe interpretarse con cautela y podría validarse en cohortes más grandes (33). Distinguir los fenotipos HER2 0-nulo de HER2 0-ultralow podría contribuir a estandarizar los protocolos de puntuación y potencialmente facilitar el acceso a terapia dirigida (33). Como se ha demostrado en el carcinoma de mama, dicha validación en tumores ováricos podría hacer que los pacientes sean elegibles para inscripción en ensayos clínicos de terapia dirigida HER2-low (24).

La expresión de HER2, cuando se analiza como variable continua o dicotomizada (negativo vs. positivo), no produjo asociaciones estadísticamente significativas con el grado tumoral, la integridad de la superficie ovárica, el estado ganglionar o el tiempo a la recurrencia en nuestra cohorte. Sin embargo, cuando los casos se estratificaron a través del espectro completo de HER2 (0-nulo, 0-ultralow, 1+, 2+), se observó un patrón descriptivo en el que

los subgrupos 0-nulo y 0-ultralow mostraron una mayor proporción de casos con características clinicopatológicas adversas, incluyendo positividad ganglionar, extensión a otros órganos y menor tiempo a la recurrencia.

7.3 Concordancia de IHQ de HER2 y evaluación basada en IA

La clasificación precisa de HER2 sigue siendo desafiante en patología diagnóstica, especialmente en tumores ováricos, donde actualmente carecen de criterios de puntuación estandarizados específicos para el ovario. En ausencia de guías validadas de puntuación de HER2 ovárico, aplicamos los criterios ASCO/CAP 2025 desarrollados para el carcinoma de mama. Sin embargo, esta extrapolación conlleva limitaciones inherentes. En primer lugar, el umbral del 10% para la categoría HER2-ultralow fue establecido y validado en células epiteliales de mama y si este umbral es biológicamente equivalente en el patrón de tinción membranosa e intensidad de las células de carcinoma seroso ovárico no ha sido formalmente validado. Una contribución clave es precisamente comenzar a documentar si los umbrales de puntuación de mama producen resultados reproducibles y significativos en el contexto del carcinoma ovárico. Nuestra concordancia interobservador moderada (ICC 0.540; KW IA vs. Observador 1: 0.451) es consistente con datos publicados usando los mismos criterios, lo que sugiere que los desafíos de reproducibilidad son en parte inherentes al sistema de puntuación en sí (34,35). Los esfuerzos multidisciplinarios apuntan a definir el espectro de HER2 en tumores ováricos y la mayoría adopta y recomienda el sistema de carcinoma de mama según las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica/Colegio de Patólogos Americanos (ASCO/CAP) para la interpretación de HER2 (11,24) mientras que otros aplican los criterios de puntuación gastroesofágico (36,37) a pesar de las conocidas diferencias en la heterogeneidad intratumoral en tumores gástricos (15). Esta disputa refleja la ausencia de un modelo de consenso para los carcinomas ováricos.

La evaluación de IHQ de HER2 es susceptible de baja reproducibilidad en tumores sin sobreexpresión, (11,38) especialmente para discriminar entre casos 0+ y 1+.11 Las inconsistencias metodológicas contribuyen aún más a la clasificación errónea, (34) resultando en concordancia interobservador baja a moderada. El análisis basado en IA es una herramienta prometedora para mejorar la puntuación de IHQ dado la dificultad de categorizar tumores HER2-ultralow (39,40). Sin embargo, el papel de los patólogos sigue siendo crítico para la identificación de HER2 y para reducir la variabilidad interobservador, particularmente en los casos HER2-low. La diversidad de ensayos de HER2 y la consistencia interobservador limitada son desafíos adicionales para la interpretación (41-43).

Estudios anteriores (40) abordaron la inconsistencia en la subclasificación HER2-low (0-nulo, 0-ultralow y HER2-nulo vs. categorías HER2 no-nulo), y la heterogeneidad de HER2 —descrita en hasta el 40% de los carcinomas de mama (44)— impulsó la utilización de sistemas de puntuación automatizados que pueden impactar la elegibilidad terapéutica (40,44). Modi et al. señalaron respuestas tumorales comparables a T-DXd en los subgrupos 1+ y 2+, lo que sugiere que el umbral del 10% para el umbral ultralow puede no reflejar adecuadamente la biología tumoral. Por tanto, se necesitan métodos de cuantificación de HER2 más eficientes, ya que el sistema categórico actual puede no traducirse en respuesta tumoral. Las revisiones sistemáticas y estudios han evaluado las fortalezas y limitaciones de los algoritmos de puntuación. Uno de estos algoritmos es el algoritmo de puntuación automatizada IHQ VENTANA Pathway HER2/neu 4B5 desarrollado por Roche Diagnostic International (39) actualmente aprobado como diagnóstico complementario para seleccionar pacientes con carcinoma de mama HER2-low para tratamiento con T-DXd (42).

En la práctica rutinaria, los patólogos seleccionan las regiones de interés (ROI) para el análisis y aunque se recomienda incluir todas las células tumorales para el análisis, esto

requiere más tiempo (45). Kwangil Yim et al. encontraron que evaluar 1000 células tumorales en el área de tinción más intensa utilizando un método de puntuación manual representa un enfoque potencialmente ahorrador de tiempo. En nuestro estudio, la discordancia ocurrió principalmente en los casos equívocos (2+) que requirieron confirmación por ISH, lo que sugiere que la IA puede ser más útil en estos escenarios.

Sin embargo, la IA todavía no es un sustituto para la interpretación experta. La integración de protocolos estandarizados y guías de IA claramente definidas puede mejorar la reproducibilidad de HER2 (35,46). Hasta que se desarrollen métodos biológicamente más precisos, la prueba de IHQ seguirá siendo el estándar para determinar la elegibilidad del paciente para T-DXd (47).

7.4 Comparación con estudios previos

Estudios previos en carcinomas ováricos apoyan nuestros hallazgos. Los estudios de carcinoma de mama también reportan menor concordancia interobservador en casos HER2 0+, con mayor concordancia cuando la expresión de HER2 se dicotomiza (3+ vs. no-3+) (48,49) lo que subraya la importancia de una evaluación estandarizada de alta resolución para garantizar una clasificación precisa y una estratificación terapéutica apropiada (30).

Wu et al. (2025) reportaron menor concordancia cuando HER2 se clasificó en cuatro grupos (nulo/ultralow/1+/2+) (Fleiss κ 0.230) (40) Palm et al. (29) observaron concordancia interobservador moderada (κ de Cohen 0.59) entre patólogos y sistemas de IA, y una tasa general de positividad de HER2 del 15%. En nuestro estudio, la concordancia fue moderada, con la mayoría de las discrepancias entre 0+ y 1+. Siguiendo a Wu et al., (46) subdividimos los tumores HER2 0 en 0-nulo y 0-ultralow. Una fortaleza de nuestro estudio radica en la integración de la IA (aunque no aprobada por la FDA) como comparador posterior a la puntuación independiente por dos patólogos expertos. Sin embargo, se

reconoce que la selección de ROI realizada por un patólogo designado introduce una dependencia parcial que limita la independencia total de la IA; los estudios futuros deberían implementar análisis de IA ciego de laminilla completa para eludir esta limitación (42). No se intentó reconciliar los valores discordantes, reflejando así la variabilidad del mundo real. En contraste, Verri et al.50 encontraron menor supervivencia en los casos HER2-positivos (2+ o 3+) en comparación con los tumores HER2-negativos (0+ o 1+). También reportaron el estadio FIGO, el grado tumoral y la enfermedad residual como predictores independientes de progresión y muerte en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad (I y II).

7.5 Implicaciones clínicas y terapéuticas

Los factores pronósticos establecidos incluyen el estadio FIGO, el tamaño tumoral, el grado tumoral, la extensión de la enfermedad, la edad al diagnóstico, el estado funcional e integridad de la superficie (2,26). La sobreexpresión de HER2 se asocia con comportamiento agresivo en varios carcinomas (51) y en el carcinoma ovárico se vincula con estadio avanzado y peor pronóstico (6,32). La amplificación de HER2 también se ha asociado con estadio avanzado, aunque la evidencia sobre la relación con la supervivencia global sigue siendo inconclusa (32). La citorreducción óptima (enfermedad residual <1 cm) sigue siendo la piedra angular en el carcinoma ovárico, particularmente en el LGSC, lo que limita la capacidad de los ensayos clínicos para establecer enfoques basados en evidencia (52).

La evidencia que respalda el uso de conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos a carcinomas ováricos HER2-low sigue siendo limitada (53). Esta urgencia clínica se deriva del uso creciente de T-DXd, un conjugado anticuerpo-fármaco de nueva generación dirigido a HER2, que ha demostrado eficacia en tumores sólidos (carcinoma de mama HER2-positivo y HER2-low, carcinoma de pulmón de células no pequeñas con mutación HER2 y

adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo (54,55,56), destacando la relevancia clínica de distinguir HER2 (0+) de HER2 (1+) (47,11,57). En nuestra cohorte, mostramos una tendencia hacia recurrencia más temprana en los carcinomas HER2 0-nulo y 0-ultralow. Sin embargo, la heterogeneidad en el análisis de supervivencia y las asociaciones clinicopatológicas limita el poder para extraer conclusiones definitivas (8).

El ensayo DESTINY-PanTumor02 demostró beneficios en la supervivencia en neoplasias ginecológicas avanzadas HER2 (IHQ 2+ o 3+), incluyendo el carcinoma ovárico (58,59) y el ensayo DESTINY-Breast04 (DB-04) demostró mejores resultados en el carcinoma de mama HER2-low previamente tratado (33). DESTINY-Breast06 también demostró mejoría en pacientes con cáncer de mama HER2-ultralow. Sin embargo, el efecto clínico del T-DXd en los tumores HER2-0 no está claro. Los reportes de respuesta modesta en HGSC, (15) la variabilidad en la exposición a quimioterapia, los subtipos de carcinoma ovárico, la heterogeneidad pronóstica (37) y los reportes de casos incluyendo carcinosarcoma ovárico (54) y carcinoma neuroendocrino de células grandes (60), destacan la naturaleza prometedora pero incierta de aplicar la terapia con T-DXd en este entorno desfavorable (24).

7.6 Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo de una sola institución, el pequeño tamaño de muestra y la información clínica incompleta, en particular los datos de seguimiento faltantes, que limitaron la potencia estadística del análisis. Aunque no estadísticamente significativo, nuestro estudio proporciona datos exploratorios sobre las asociaciones entre características clinicopatológicas clave y el estado HER2-low.

La inclusión simultánea de LGSC (n=15, 17.0%) y HGSC (n=73, 83.0%) representa una consideración metodológica importante. El LGSC y el HGSC son entidades de enfermedad biológicamente distintas con diferentes vías patogenéticas (mutaciones KRAS/BRAF en LGSC vs. alteraciones TP53 en HGSC), perfiles moleculares distintos y diferentes comportamientos clínicos, como se refleja en la edad al diagnóstico significativamente menor en nuestra cohorte LGSC (38.8 ± 11.8 años) en comparación con HGSC (52.9 ± 9.9 años; $p<0.0001$). La justificación para incluir ambos subtipos fue proporcionar una caracterización integral de la expresión de HER2 en todo el espectro de carcinomas serosos primarios, particularmente dado el interés terapéutico emergente en la expresión HER2-low para conjugados anticuerpo-fármaco, y porque los datos publicados que evalúan específicamente las categorías HER2-low y HER2-ultralow en LGSC siguen siendo escasos. Sin embargo, dadas estas diferencias biológicas, todos los análisis primarios también se evaluaron por separado para HGSC (n=73) y LGSC (n=15). En el HGSC, HER2 0-nulo fue el fenotipo predominante en todos los evaluadores (IA: 52.1%; Observador 1: 53.4%; Observador 2: 67.1%), y los patrones clinicopatológicos descriptivos observados en la cohorte completa fueron consistentes con el subgrupo solo de HGSC. El subgrupo LGSC fue demasiado pequeño para el análisis estadístico independiente y debe considerarse solo descriptivo.

Las limitaciones técnicas incluyen la fijación en formalina, la sensibilidad de la IHQ en la detección de niveles bajos de HER2, las condiciones de almacenamiento de los bloques de parafina y los artefactos de decoloración de las laminillas. Sin embargo, se realizó nueva tinción IHQ para minimizar estas limitaciones, dado que la prueba de IHQ de HER2 no se requiere de rutina para los carcinomas ováricos (47).

El análisis del tiempo a la recurrencia debe interpretarse con extrema precaución. Los datos de seguimiento estuvieron disponibles para solo 73 de 88 casos (83.0%), con eventos de

recurrencia documentados en 30 pacientes y una sola muerte relacionada con la enfermedad. Este número de eventos es insuficiente para respaldar el análisis formal de supervivencia Kaplan-Meier o pruebas de log-rank con potencia estadística adecuada; en consecuencia, tales análisis no se realizaron, y los datos de recurrencia presentados son puramente descriptivos e hipotético-generadores. Las limitaciones relacionadas con la IA incluyen variables preanalíticas, la heterogeneidad intratumoral (descrita en carcinoma de mama en patrones agrupados y mosaico), la resolución de imágenes, la variabilidad interobservador y el alcance restringido de la validación por FISH. El FISH se realizó solo en casos puntuados como HER2 2+ (n=7), siguiendo la práctica clínica estándar. Sin embargo, este enfoque no aborda los casos con puntuación discordante entre evaluadores, en particular el caso único clasificado como HER2 3+ por la IA y el Observador 1 pero puntuado de manera diferente por el Observador 2. Idealmente, el FISH debería extenderse a todos los casos con discordancia entre evaluadores de dos o más categorías en estudios futuros (15,18).

Capítulo VIII

VIII. CONCLUSIÓN

Este estudio demuestra que el carcinoma seroso ovárico cae predominantemente dentro del espectro HER2-negativo, con amplificación génica excepcional. La subcategorización de HER2 en 0-nulo, 0-ultralow y bajo es factible, aunque la reproducibilidad y la concordancia permanecen siendo moderadas. Si bien el análisis asistido por IA puede mejorar la consistencia en la puntuación, la interpretación de los patólogos expertos sigue siendo crucial. Se necesitan estudios multicéntricos más grandes que incorporen datos biológicos para determinar la relevancia terapéutica del estado HER2-low en los carcinomas serosos ováricos y en última instancia, mejorar los resultados de los pacientes.

Capítulo IX

IX. ANEXOS

9.1 Declaraciones éticas

El estudio se realizó en adhesión a las directrices del comité de ética institucional (Hospital Universitario Dr. Jose Eleuterio Gonzalez). El estudio está basado en muestras de tejido y fue registrado en el comité de ética conforme a las directrices institucionales, con el Consejo de Revisión Institucional AP24-00002. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, y los autores se adhirieron a las guías de seguridad y protocolos éticos durante cada etapa de este trabajo.

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 la investigación sin necesidad de utilizar información personal del paciente. Todas las muestras recibidas son manejadas exclusivamente por el personal interno, con lo cual se asegura que ningún dato 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 se utilizarán técnicas y métodos de investigación 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 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 los principios de Autonomía, Justicia, Benevolencia y No maleficencia.

Consentimiento informado

Se obtuvieron consentimientos informados escritos previo a la hospitalización del paciente, de acuerdo con las directrices del hospital. El presente trabajo siempre hace el esfuerzo de mantener la confidencialidad del paciente.

Financiamiento

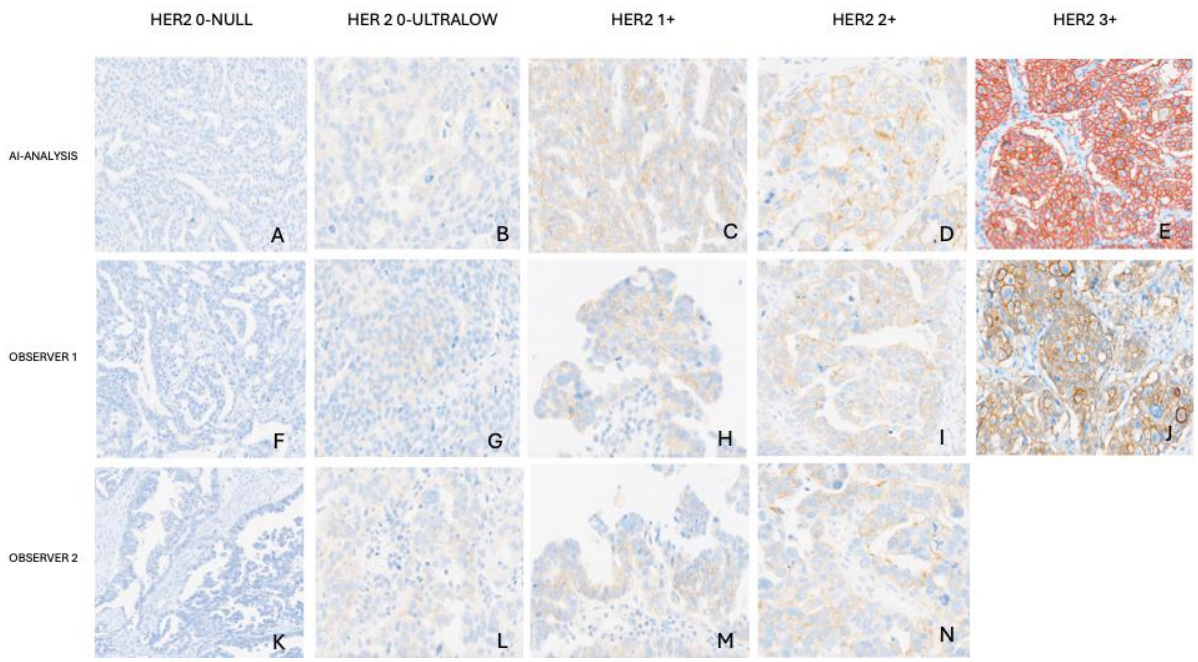
Los autores declaran que no tienen intereses financieros ni relaciones personales conocidos que pudieran haber influido en el trabajo reportado en este artículo.

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles del autor correspondiente bajo solicitud razonable.

9.2 Figuras

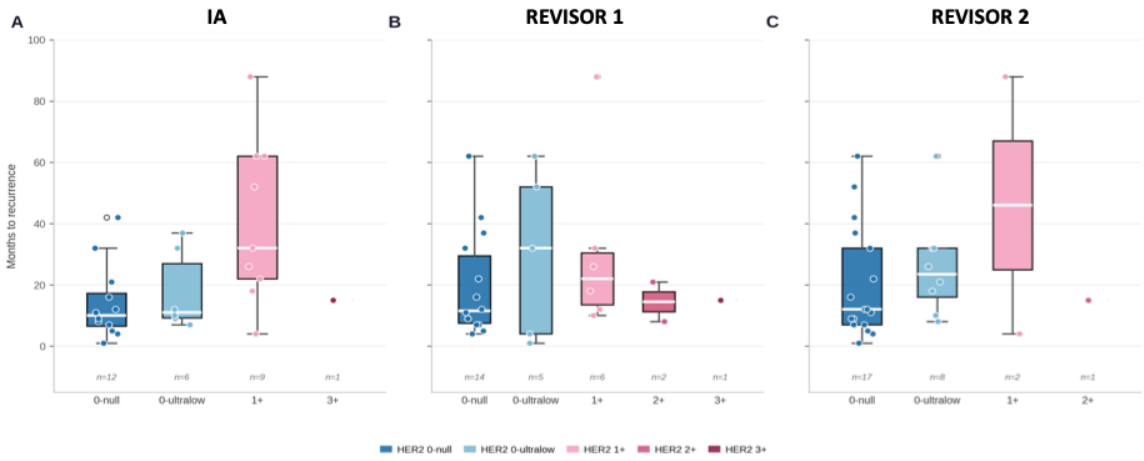
Figura 1. Evaluación del espectro de inmunohistoquímica de HER2.



Imágenes representativas de la evaluación de IHQ de HER2 por tres revisores independientes en las cinco categorías. Las imágenes muestran los criterios aplicados por cada revisor, permitiendo la comparación visual de la concordancia interobservador entre categorías. El Observador 2 no incluyó ningún caso como HER2 3+.

Figura 2. Distribución de los meses a la recurrencia según la clasificación de HER2 entre observadores.

Figura 2. Tiempo a la recurrencia a través del espectro de HER2 en carcinomas serosos ováricos primarios de alto grado



Abreviaturas: IA, inteligencia artificial; HER2, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2; HGSC, carcinoma seroso de alto grado.
Los datos son exclusivamente descriptivos. No se realizó análisis de supervivencia de Kaplan-Meier debido a la potencia estadística insuficiente (30 eventos de recurrencia, 1 muerte relacionada con la enfermedad).

Distribución descriptiva del tiempo a la recurrencia por categoría de HER2 (n=30 eventos de recurrencia) según la clasificación de HER2 de acuerdo con 3 observadores. Los paneles corresponden a las clasificaciones basadas en IA, Observador 1 y Observador 2.

9.3 Tablas

Tabla 1. Características clinicopatológicas según las categorías de HER2 evaluadas por IA y patólogos.

Variable clinicopatológica	Total	HER2 0-null	HER2 0-ultralow	HER2 1+	HER2 2+	HER2 3+	Valor p
Carcinoma Seroso de Alto Grado (HGSC, n=73)							
IA (n=73)		**n=38**	**n=7**	**n=23**	**n=4**	**n=1**	
Edad al diagnóstico, media±DE (años)	52.9±9.9	53.2±10.9	52.9±11.6	51.5±8.1	57.5±8.3	56	0.596
Lateralidad, n= 69 (%)							
Bilateral	40 (58%)	14 (36.8%)	5 (71.4%)	18 (78.3%)	3 (75%)	0 (0.0%)	*0.037*
Unilateral	29 (42.0%)	20 (52.6%)	2 (28.6%)	5 (21.7%)	1 (25%)	1 (100%)	
Estado de la cápsula, n=68 (%)							
Rota	47 (69.1%)	24 (61.5%)	6 (85.7%)	15 (65.2%)	2 (50%)	1 (100%)	0.404
Íntegra	21 (30.9%)	12 (31.6%)	0 (0.0%)	7 (30.4%)	2 (50%)	0 (0.0%)	
Estado ganglionar, n=25 (%)							
Positivo	8 (32%)	3 (7.9%)	1 (14.3%)	4 (17.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0.107
Negativo	17 (68%)	12 (31.6%)	0 (0.0%)	3 (13.0%)	2 (50%)	0 (0.0%)	
Extensión a otros órganos, n=62 (%)							
Presente	43 (69.4%)	20 (52.6%)	4 (57.1%)	17 (73.9%)	2 (50%)	0 (0.0%)	0.019
Ausente	19 (30.6%)	16 (42.1%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	1 (100%)	
Invasión linfovasular, n=29 (%)							
Presente	28 (96.6%)	13 (34.2%)	5 (71.4%)	9 (39.1%)	0 (0.0%)	1 (100%)	0.775
Ausente	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Recurrencia, n=61 (%)							
Sí	30 (49.2%)	14 (36.8%)	6 (85.7%)	9 (39.1%)	0 (0.0%)	1 (100%)	0.054

Variable clinicopatológica	Total	HER2 0-null	HER2 0-ultralow	HER2 1+	HER2 2+	HER2 3+	Valor p
No	31 (50.8%)	13 (34.2%)	1 (14.3%)	13 (56.5%)	4 (100%)	0 (0.0%)	
Observador 1 (n=73)		**n=39**	**n=10**	**n=16**	**n=6**	**n=2**	
Edad al diagnóstico, media±DE (años)	52.9±9.9	52.6±11.2	48.7±8.1	52.7±5.7	61.3±10.3	57.5±2.1	0.121
Lateralidad, n=69(%)							
Bilateral	40 (58%)	17 (43.6%)	8 (80%)	12 (75%)	2 (33.3%)	1 (50%)	0.083
Unilateral	29 (42%)	19 (48.7%)	2 (20%)	3 (18.8%)	4 (66.7%)	1 (50%)	
Estado de la cápsula, n=68 (%)							
Rota	47 (69.1%)	24 (61.5%)	6 (60%)	13 (81.2%)	3 (50%)	1 (50%)	0.235
Íntegra	21 (30.9%)	12 (30.8%)	4 (40%)	1 (6.2%)	3 (50%)	1 (50%)	
Estado ganglionar, n=25 (%)							
Positivo	8 (32%)	3 (7.7%)	1 (10%)	3 (18.8%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)	0.613
Negativo	17 (68%)	11 (28.2%)	1 (10%)	3 (18.8%)	1 (16.7%)	1 (50%)	
Extensión a otros órganos, n=62 (%)							
Presente	43 (69.4%)	19 (48.7%)	8 (80%)	12 (75%)	4 (66.7%)	0 (0.0%)	0.030
Ausente	19 (30.6%)	15 (38.5%)	0 (0.0%)	2 (12.5%)	1 (16.7%)	1 (50%)	
Invasión linfovasular, n=29 (%)							
Presente	28 (96.6%)	14 (35.9%)	5 (50%)	7 (43.8%)	1 (16.7%)	1 (50.0%)	0.915
Ausente	1 (3.4%)	1 (2.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Recurrencia, n=61 (%)							
Sí	30 (49.2%)	16 (41%)	5 (50%)	6 (37.5%)	2 (33.3%)	1 (50%)	0.870
No	31 (50.8%)	13 (33.3%)	5 (50%)	8 (50%)	4 (66.7%)	1 (50%)	
Observador 2 (n=73)		**n=46**	**n=19**	**n=3**	**n=2**	**n=0**	

Variable clinicopatológica	Total	HER2 0-null	HER2 0-ultralow	HER2 1+	HER2 2+	HER2 3+	Valor p
Edad al diagnóstico, media±DE (años)	52.9±9.9	52.3±10.8	54.1±8.5	50.3±4.0	57.5±2.1	—	0.650
Lateralidad, n=69 (%)							
Bilateral	40 (58%)	23 (50.0%)	14 (73.7%)	2 (66.7%)	1 (50.0%)	—	0.499
Unilateral	29 (42.0%)	20 (43.5%)	5 (26.3%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	—	
Estado de la cápsula, n=68 (%)							
Rota	47 (69.1%)	30 (65.2%)	14 (73.7%)	2 (66.7%)	1 (50.0%)	—	0.610
Íntegra	21 (30.9%)	14 (30.4%)	4 (21.1%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	—	
Estado ganglionar, n=25 (%)							
Positivo	8 (32.0%)	3 (6.5%)	3 (15.8%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	—	0.304
Negativo	17 (68.0%)	12 (26.1%)	2 (10.5%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	—	
Extensión a otros órganos, n=62 (%)							
Presente	43 (69.4%)	25 (54.3%)	15 (78.9%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	—	0.052
Ausente	19 (30.6%)	15 (32.6%)	1 (5.3%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	—	
Invasión linfovasular, n=29 (%)							
Presente	28 (96.6%)	18 (39.1%)	8 (42.1%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	—	0.909
Ausente	1 (3.4%)	1 (2.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	
Recurrencia, n=61 (%)							
Sí	30 (49.2%)	19 (41.3%)	8 (42.1%)	2 (66.7%)	1 (50.0%)	—	0.940
No	31 (50.8%)	18 (39.1%)	9 (47.4%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	—	
Carcinoma Seroso de Bajo Grado (LGSC, n=15)							
IA (n=15)		**n=8**	**n=2**	**n=4**	**n=1**	**n=0**	
Edad al diagnóstico, media±DE (años)	38.8±11.1	40.6±13.3	41.5±12.0	32.2±5.1	45.0±—	—	0.386

Variable clinicopatológica	Total	HER2 0-null	HER2 0-ultralow	HER2 1+	HER2 2+	HER2 3+	Valor p
Lateralidad, n=14 (%)							
Bilateral	4 (28.6%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	—	0.336
Unilateral	10 (71.4%)	6 (75.0%)	2 (100.0%)	1 (25.0%)	1 (100.0%)	—	
Estado de la cápsula, n=12 (%)							
Rota	5 (41.7%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	—	0.379
Íntegra	7 (58.3%)	3 (37.5%)	2 (100.0%)	1 (25.0%)	1 (100.0%)	—	
Estado ganglionar, n=5 (%)							
Positivo	2 (40.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	—
Negativo	3 (60.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	
Extensión a otros órganos, n=9 (%)							
Presente	4 (44.4%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	—	0.638
Ausente	5 (55.6%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	1 (25.0%)	1 (100.0%)	—	
Invasión linfovasular, n=3 (%)							
Presente	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (50.0%)	0 (0.0%)	—	—
Ausente	1 (33.3%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	
Recurrencia, n=12 (%)							
Sí	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	—
No	12 (100.0%)	7 (87.5%)	1 (50%)	4 (100.0%)	0 (0.0%)	—	
Observador 1 (n=15)		**n=11**	**n=0**	**n=3**	**n=1**	**n=0**	
Edad al diagnóstico, media±DE (años)	38.8±11.1	41.6±10.5	—	34.0±9.6	22.0±—	—	0.242
Lateralidad, n=14 (%)							
Bilateral	4 (28.6%)	1 (9.1%)	—	2 (66.7%)	1 (100%)	—	0.042

Variable clinicopatológica	Total	HER2 0-null	HER2 0-ultralow	HER2 1+	HER2 2+	HER2 3+	Valor p
Unilateral	10 (71.4%)	9 (81.8%)	—	1 (33.3%)	0 (0.0%)	—	
Estado de la cápsula, n=12 (%)							
Rota	5 (41.7%)	4 (36.4%)	—	1 (33.3%)	0 (0.0%)	—	0.598
Íntegra	7 (58.3%)	4 (36.4%)	—	2 (66.7%)	1 (100%)	—	
Estado ganglionar, n=5 (%)							
Positivo	2 (40.0%)	2 (18.2%)	—	0 (0.0%)	0 (0%)	—	1.000
Negativo	3 (60.0%)	2 (18.2%)	—	0 (0.0%)	1 (100%)	—	
Extensión a otros órganos, n=9 (%)							
Presente	4 (44.4%)	2 (18.2%)	—	1 (33.3%)	1 (100%)	—	0.455†
Ausente	5 (55.6%)	4 (36.4%)	—	1 (33.3%)	0 (0.0%)	—	
Invasión linfovasular, n=3 (%)							
Presente	2 (66.7%)	1 (9.1%)	—	1 (33.3%)	0 (0.0%)	—	—
Ausente	1 (33.3%)	1 (9.1%)	—	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	
Recurrencia, n=12 (%)							
Sí	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	—
No	12 (100%)	9 (81.8%)	—	2 (66.7%)	1 (100%)	—	
Observador 2 (n=15)		**n=12**	**n=3**	**n=0**	**n=0**	**n=0**	
Edad al diagnóstico, media±DE (años)	38.8±11.1	40.4±10.8	32.3±11.7	—	—	—	0.247
Lateralidad, n=14 (%)							
Bilateral	4 (28.6%)	2 (16.7%)	2 (66.7%)	—	—	—	0.354
Unilateral	10 (71.4%)	9 (75.0%)	1 (33.3%)	—	—	—	
Estado de la cápsula, n=12 (%)							

Variable clinicopatológica	Total	HER2 0-null	HER2 0-ultralow	HER2 1+	HER2 2+	HER2 3+	Valor p
Rota	5 (41.7%)	5 (41.7%)	0 (0.0%)	—	—	—	0.310
Íntegra	7 (58.3%)	4 (33.3%)	3 (100%)	—	—	—	
Estado ganglionar, n=5 (%)							
Positivo	2 (40%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	—	—	—	1.000
Negativo	3 (60%)	2 (16.7%)	1 (33.3%)	—	—	—	
Extensión a otros órganos, n=9 (%)							
Presente	4 (44.4%)	3 (25.0%)	1 (33.3%)	—	—	—	1.000
Ausente	5 (55.6%)	4 (33.3%)	1 (33.3%)	—	—	—	
Invasión linfovasular, n=3 (%)							
Presente	2 (66.7%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	—	—	—	—
Ausente	1 (33.3%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	—	—	—	
Recurrencia, n=12 (%)							
Sí	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	—	—	—	—
No	12 (100%)	10 (83.3%)	2 (66.7%)	—	—	—	

HGSC, carcinoma seroso de alto grado; LGSC, carcinoma seroso de bajo grado; IA, inteligencia artificial; DE, desviación estándar.

Tabla 2. Concordancia interobservador en la puntuación de HER2 entre la IA y dos patólogos expertos.

Evaluador	*κw*	*95% CI*	*Interpretación*	*Valor p*
Cohorte completa (n=88)				
Los tres evaluadores combinados	—	—	—	<0.001
IA vs Observador 1	**0.513**	0.299–0.703	Moderada	—
IA vs Observador 2	**0.420**	0.228–0.588	Moderada	—
Observador 1 vs Observador 2	**0.624**	0.481–0.754	Sustancial	—
HGSC (n=73)				
Los tres evaluadores combinados	—	—	—	<0.001
IA vs Observador 1	**0.534**	0.284–0.739	Moderada	—
IA vs Observador 2	**0.458**	0.250–0.654	Moderada	—
Observador 1 vs Observador 2	**0.636**	0.476–0.764	Sustancial	—

Abreviaturas: ICC, coeficiente de correlación intraclase; κw, kappa de Cohen ponderado cuadrático; IC, intervalo de confianza; HGSC, carcinoma seroso de alto grado; LGSC, carcinoma seroso de bajo grado; IA, inteligencia artificial.

κw interpretation <0.20 Leve; 0.21–0.40 Aceptable; 0.41–0.60 Moderada; 0.61–0.80 Sustancial; >0.80 Casi perfecta. El análisis del carcinoma seroso de bajo grado no se realizó debido a potencia estadística insuficiente.

Tabla 3. Tiempo a la recurrencia a través del espectro de HER2 en carcinomas serosos ováricos primarios de alto grado según la puntuación de IA y patólogos.

CATEGORÍA HER2	TOTAL	CASOS CON RECURRENCIA	TIEMPO A LA RECURRENCIA MEDIANA (IQR) EN MESES	RANGO (MESES)
IA	N=73	N=30		
HER2 0-null	38	14	8.5 (5.5–15)	3–88
HER2 0-ultralow	7	6	11 (9.2–27)	4–52
HER2 1+	23	9	32 (22–62)	13–62
HER2 2+	4	0	—	—
HER2 3+	1	1	15 (n=1)	15
Observador 1	N=73	N=30		
HER2 0-null	39	16	10 (7–24.5)	3–88
HER2 0-ultralow	10	5	32 (4–52)	4–52
HER2 1+	16	6	22.0 (13.5–30.5)	13–55
HER2 2+	6	2	14.5 (11.2–17.8)	11–18
HER2 3+	2	1	15 (n=1)	15
Observador 2	N=73	N=30		
HER2 0-null	46	19	11 (7–27)	3.0–88
HER2 0-ultralow	19	8	23.5 (16–32)	4.0–52
HER2 1+	3	2	46 (25–67)	25.0–67
HER2 2+	2	1	15 (n=1)	15.0
HER2 3+	0	0	—	—

Abreviaturas: IQR, rango intercuartílico; HGSC, carcinoma seroso de alto grado; IA, inteligencia artificial; No se realizó análisis de supervivencia de Kaplan-Meier debido a potencia estadística insuficiente (30 eventos de recurrencia en total, 1 muerte relacionada con la enfermedad).

Capítulo X

X. BIBLIOGRAFÍA

1. RJ K, ML C, CS H, RH Y. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Accessed December 10, 2025. https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Female-Reproductive-Organs-2014

2. Camilleri-Broët S, Hardy-Bessard AC, Le Tourneau A, et al. HER-2 overexpression is an independent marker of poor prognosis of advanced primary ovarian carcinoma: a multicenter study of the GINECO group. Annals of Oncology. 2004;15(1):104-112. doi:10.1093/annonc/mdh021

3. Hatano Y, Hatano K, Tamada M, et al. A Comprehensive Review of Ovarian Serous Carcinoma. Adv Anat Pathol. 2019;26(5):329-339. doi:10.1097/PAP.0000000000000243

4. Němejcová K, Šafanda A, Kendall Bártů M, et al. HER2 Status in Low-grade Serous Ovarian Tumors. Int J Gynecol Pathol. 2025;44(4):331-335. doi:10.1097/PGP.0000000000001059

5. García-Velasco A, Mendiola C, Sánchez-Muñoz A, Ballestín C, Colomer R, Cortés-Funes H. Prognostic value of hormonal receptors, p53, ki67 and HER2/neu expression in epithelial ovarian carcinoma. Clin Transl Oncol. 2008;10(6):367-371. doi:10.1007/s12094-008-0213-x

6. Luo H, Xu X, Ye M, Sheng B, Zhu X. The prognostic value of HER2 in ovarian cancer: A meta-analysis of observational studies. PLOS ONE. 2018;13(1):e0191972. doi:10.1371/journal.pone.0191972

7. Bates M, Mohamed BM, Lewis F, O'Toole S, O'Leary JJ. Biomarkers in high grade serous ovarian cancer. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2024;1879(6):189224. doi:10.1016/j.bbcan.2024.189224

8. Shang AQ, Wu J, Bi F, et al. Relationship between HER2 and JAK/STAT-SOCS3 signaling pathway and clinicopathological features and prognosis of ovarian cancer. Cancer Biol Ther. 2017;18(5):314-322. doi:10.1080/15384047.2017.1310343

9. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study. Journal of Clinical Oncology. Published online June 10, 2022. doi:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA3

10. Mosele F, Deluche E, Lusque A. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial | Nature Medicine. Accessed December 8, 2025. https://www.nature.com/articles/s41591-023-02478-2

11. Baez-Navarro X, Groenendijk FH, Oudijk L, et al. HER2-low across solid tumours: different incidences and definitions. Pathology. 2025;57(4):403-414. doi:10.1016/j.pathol.2025.02.003

12. Ismail A, Jani C, Jahan N, et al. HER2 alterations across solid tumors: implications for comprehensive testing. Oncologist. 2025;30(9):oyaf258. doi:10.1093/oncolo/oyaf258

13. Serrano-Olvera A, Dueñas-González A, Gallardo-Rincón D, Candelaria M, De la Garza-Salazar J. Prognostic, predictive and therapeutic implications of HER2 in invasive epithelial ovarian cancer. Cancer Treatment Reviews. 2006;32(3):180-190. doi:10.1016/j.ctrv.2006.01.001

14. Grover A, Mohanty M, Dash K. HER-2 neu expression in surface epithelial ovarian tumors and its relationship with clinic-pathological parameters: a pilot study. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. 2021;10(4):1363-1367. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20210960

15. Andrikopoulou A, Zagouri F, Goula K, et al. Real-world evidence of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Efficacy in HER2-expressing gynecological malignancies. BMC Cancer. 2024;24(1):1503. doi:10.1186/s12885-024-13226-1

16. Tuefferd M, Couturier J, Penault-Llorca F, et al. HER2 Status in Ovarian Carcinomas: A Multicenter GINECO Study of 320 Patients. PLOS ONE. 2007;2(11):e1138. doi:10.1371/journal.pone.0001138

17. Robbins CJ, Fernandez AI, Han G, et al. Multi-institutional Assessment of Pathologist scoring HER2 Immunohistochemistry. Mod Pathol. 2023;36(1):100032. doi:10.1016/j.modpat.2022.100032

18. Albuquerque DAN, Vianna MT, Sampaio LAF, Vasiliu A, Neves Filho EHC. Systematic review and meta-analysis of artificial intelligence in classifying HER2 status in breast cancer immunohistochemistry. NPJ Digit Med. 2025;8(1):144. doi:10.1038/s41746-025-01483-8

19. Chan RC, To CKC, Cheng KCT, Yoshikazu T, Yan LLA, Tse GM. Artificial intelligence in breast cancer histopathology. Histopathology. 2023;82(1):198-210. doi:10.1111/his.14820

20. Bookman MA, Darcy KM, Clarke-Pearson D, Boothby RA, Horowitz IR. Evaluation of monoclonal humanized anti-HER2 antibody, trastuzumab, in patients with recurrent or refractory ovarian or primary peritoneal carcinoma with overexpression of HER2: a phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 2003;21(2):283-290. doi:10.1200/JCO.2003.10.104

21. Oaknin A, Lee JY, Makker V, et al. Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Expressing Solid Tumors by Enrollment HER2 IHQ Status: Post Hoc Analysis of DESTINY-PanTumor02. Adv Ther. 2024;41(11):4125-4139. doi:10.1007/s12325-024-02975-x

22. Indini A, Rijavec E, Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4774. doi:10.3390/ijms22094774

23. Ajani MA, Lawan A, Oke T, et al. Clinicopathological pattern of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor-2 over-expression of epithelial ovarian carcinomas in Nigeria. Afr Health Sci. 2023;23(3):236-244. doi:10.4314/ahs.v23i3.29

24. Abada E, Singh K, Hansen K, Quddus MR. Low-level expression of human Epidermal growth Factor Receptor-2 (HER2) in High-Grade Mullerian Tumors: Implications for therapy decision making. Gynecologic Oncology Reports. 2023;49:101251. doi:10.1016/j.gore.2023.101251

25. MGM Journal of Medical Sciences. Accessed February 6, 2026. https://journals.lww.com/mgmj/fulltext/2024/11040/a_study_on_the_expression_of_her2_neu_in_malignant.3.aspx

26. Pankaj S, Kumari J, Choudhary V, et al. Prognostic Value of HER-2/neu Gene Amplification in Epithelial Ovarian Carcinoma. J Obstet Gynaecol India. 2019;69(Suppl 2):177-181. doi:10.1007/s13224-018-1186-5

27. Marabi M, Tse GM. Best pathology practices for HER2 testing interpretation, including HER2-low and ultralow, in the era of HER2-directed antibody drug conjugates (ADCs), aligned with the 2018 CAP/ASCO HER2 guidelines. Hum Pathol. 2025;162:105818. doi:10.1016/j.humpath.2025.105818

28. Farshid G, Armes J, Dessauvagie B, et al. Development and Validation of a HER2-Low Focused Immunohistochemical Scoring System With High-Interobserver Concordance: The Australian HER2-Low Breast Cancer Concordance Study. Mod Pathol. 2024;37(8):100535. doi:10.1016/j.modpat.2024.100535

29. Palm C, Connolly CE, Masser R, et al. Determining HER2 Status by Artificial Intelligence: An Investigation of Primary, Metastatic, and HER2 Low Breast Tumors. Diagnostics (Basel). 2023;13(1):168. doi:10.3390/diagnostics13010168

30. Shami R, Salgado R, Bardia A, et al. Analytical and clinical validation of PATHWAY HER2 (4B5) assay for assessment of HER2-low/HER2-ultralow status and eligibility for trastuzumab deruxtecan in DESTINY-Breast06. ESMO Open. 2025;10(6):105310. doi:10.1016/j.esmoop.2025.105310

31. Mohammed RAA, Makboul R, Elsers DAH, Elsaba TMAM, Thalab AMAB, Shaaban OM. Pattern of HER-2 Gene Amplification and Protein Expression in Benign, Borderline, and Malignant Ovarian Serous and Mucinous Neoplasms. Int J Gynecol Pathol. 2017;36(1):50-57. doi:10.1097/PGP.0000000000000302

32. Brożek I, Kardaś I, Ochman K, et al. HER2 Amplification Has no Prognostic Value in Sporadic and Hereditary Ovarian Tumours. Hered Cancer Clin Pract. 2006;4(1):39-42. doi:10.1186/1897-4287-4-1-39

33. Collin SM, Lam C, Sredni ST, et al. HER2 testing results, practices, and preferences among pathologists and oncologists in the US community setting: a mixed-methods study. Breast Cancer Res Treat. 2025;215(1):2. doi:10.1007/s10549-025-07832-1

34. Fusco N, Viale G. The 'lows': Update on ER-low and HER2-low breast cancer. Breast. 2024;78:103831. doi:10.1016/j.breast.2024.103831

35. Venetis K, Crimini E, Sajjadi E, et al. HER2 Low, Ultra-low, and Novel Complementary Biomarkers: Expanding the Spectrum of HER2 Positivity in Breast Cancer. Front Mol Biosci. 2022;9. doi:10.3389/fmolb.2022.834651

36. Lin SY, Wang YH, Hsu CY, Chen YJ, Lai CR, Hang JF. Analytical validation of human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemistry by the use of the A0485 antibody versus the 4B5 antibody and breast versus gastric scoring guidelines in ovarian clear cell carcinoma. Histopathology. 2021;79(5):758-767. doi:10.1111/his.14419

37. Kim YN, Chung YS, Park E, Lee ST, Lee JY. Human epidermal growth factor receptor-2 expression and subsequent dynamic changes in patients with ovarian cancer. Sci Rep. 2024;14(1):7992. doi:10.1038/s41598-024-57515-y

38. Helin HO, Tuominen VJ, Ylinen O, Helin HJ, Isola J. Free digital image analysis software helps to resolve equivocal scores in HER2 immunohistochemistry. Virchows Arch. 2016;468(2):191-198. doi:10.1007/s00428-015-1868-7

39. Dunenova G, Kalmataeva Z, Kaidarova D, et al. The Performance and Clinical Applicability of HER2 Digital Image Analysis in Breast Cancer: A Systematic Review. Cancers. 2024;16(15):2761. doi:10.3390/cancers16152761

40. Wu S, Shang J, Li Z, et al. Interobserver consistency and diagnostic challenges in HER2-ultralow breast cancer: a multicenter study. ESMO Open. 2025;10(2):104127. doi:10.1016/j.esmoop.2024.104127

41. Bannier PA, Broeckx G, Herpin L, et al. Development of a deep-learning model tailored for HER2 detection in breast cancer to aid pathologists in interpreting HER2-low cases. Histopathology. 2024;85(3):478-488. doi:10.1111/his.15274

42. Schildhaus HU, Badve S, D'Arrigo C, et al. A Global Ring Study: Concordance Between Ventana PATHWAY Anti-HER2/neu (4B5) Companion Diagnostic Assay and Comparators in Detecting HER2-Low Breast Cancer. Mod Pathol. 2025;38(11):100867. doi:10.1016/j.modpat.2025.100867

43. Farshid G, Armes J, Dessauvagie B, et al. Independent Validation of a HER2-Low Focused Immunohistochemistry Scoring System for Enhanced Pathologist Precision and Consistency. Mod Pathol. 2025;38(4):100693. doi:10.1016/j.modpat.2024.100693

44. Hou Y, Nitta H, Li Z. HER2 Intratumoral Heterogeneity in Breast Cancer, an Evolving Concept. Cancers. 2023;15(10):2664. doi:10.3390/cancers15102664

45. Yim K, Park HS, Kim DM, Lee YS, Lee A. Image Analysis of HER2 Immunohistochemical Staining of Surgical Breast Cancer Specimens. Yonsei Med J. 2019;60(2):158-162. doi:10.3349/ymj.2019.60.2.158

46. Wu S, Yue M, Zhang J, et al. The Role of Artificial Intelligence in Accurate Interpretation of HER2 Immunohistochemical Scores 0 and 1+ in Breast Cancer. Modern Pathology. 2023;36(3). doi:10.1016/j.modpat.2022.100054

47. Joaquim AC, Bazzaneze LK, Percicote AP, Sebastião APM. Interobserver variability in her2 immunohistochemistry analysis and its clinical implications with the advent of the HER2-low category. Surg Exp Pathol. 2025;8(1):24. doi:10.1186/s42047-025-00199-z

48. Fernandez AI, Liu M, Bellizzi A, et al. Examination of Low ERBB2 Protein Expression in Breast Cancer Tissue. JAMA Oncol. 2022;8(4):607-610. doi:10.1001/jamaoncol.2021.7239

49. Tomić S, Ivković TK, Periša MM, et al. Concordance of HER2-low scoring in breast carcinomas among pathologists. Sci Rep. 2025;15(1):24781. doi:10.1038/s41598-025-09839-6

50. Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, et al. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. Clinical study. Oncology. 2005;68(2-3):154-161. doi:10.1159/000086958

51. Turan G, Usta CS, Usta A, et al. The expression of HER-2/neu (c-erbB2), survivin and cycline D1 in serous ovarian neoplasms: their correlation with clinicopathological variables. J Mol Histol. 2014;45(6):679-687. doi:10.1007/s10735-014-9591-2

52. Giannecchini GV, da Silva JL, de Oliveira Bretas G, Dos Santos ALS, Baltar LFR, de Melo AC. Exploring novel approaches in the systemic therapy of low-grade serous carcinoma of the ovary: a literature review. Front Med (Lausanne). 2024;11:1366603. doi:10.3389/fmed.2024.1366603

53. Chao WR, Lee MY, Lee YJ, Sheu GT, Han CP. Comparing the 2017 ASCO/CAP guideline for gastroesophageal adenocarcinoma surgical specimen to the 2018 ASCO/CAP guideline for breast cancer in assessing the HER2 status in primary mucinous ovarian carcinoma. Virchows Arch. 2022;480(5):1023-1030. doi:10.1007/s00428-022-03285-9

54. Rose PG. Response of low HER2-expressing ovarian carcinosarcoma to trastuzumab deruxtecan, a case report. Gynecol Oncol Rep. 2023;50:101311. doi:10.1016/j.gore.2023.101311

55. Nishikawa T, Hasegawa K, Matsumoto K, et al. Trastuzumab Deruxtecan for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Advanced or Recurrent Uterine Carcinosarcoma (NCCH1615): The STATICE Trial. J Clin Oncol. 2023;41(15):2789-2799. doi:10.1200/JCO.22.02558

56. Mauricio D, Bellone S, Mutlu L, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate with Topoisomerase I Inhibitor Payload, Shows

Antitumor Activity in Uterine and Ovarian Carcinosarcoma with HER2/neu Expression. Gynecol Oncol. 2023;170:38-45. doi:10.1016/j.ygyno.2022.12.018

57. Yoon J, Oh DY. HER2-targeted therapies beyond breast cancer - an update. Nat Rev Clin Oncol. 2024;21(9):675-700. doi:10.1038/s41571-024-00924-9

58. Andrikopoulou A, Zografos E, Liontos M, Koutsoukos K, Dimopoulos MA, Zagouri F. Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a): The Latest Research and Advances in Breast Cancer. Clin Breast Cancer. 2021;21(3):e212-e219. doi:10.1016/j.clbc.2020.08.006

59. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol. 2024;42(1):47-58. doi:10.1200/JCO.23.02005

60. Xing Y, Cao Y, Wu X, Chen Y, Wang Y. Trastuzumab deruxtecan effectively controlled recurrent ovarian large-cell neuroendocrine carcinoma with low-level HER-2 expression: a case report. Front Oncol. 2024;14:1339806. doi:10.3389/fonc.2024.1339806

61. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, et al. HER-2/neu and bcl-2 in Ovarian Carcinoma: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Study in Patients With Shorter and Longer Survival. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology. 2006;14(2):181. doi:10.1097/01.pai.0000155192.94214.f9

62. Helin HO, Tuominen VJ, Ylinen O, Helin HJ, Isola J. Free digital image analysis software helps to resolve equivocal scores in HER2 immunohistochemistry. Virchows Arch. 2016;468(2):191-198. doi:10.1007/s00428-015-1868-7

63. Hartage R, Li AC, Hammond S, Parwani AV. A Validation Study of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Immunohistochemistry Digital Imaging Analysis and its

Correlation with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Fluorescence In situ Hybridization Results in Breast Carcinoma. Journal of Pathology Informatics. 2020;11(1):2. doi:10.4103/jpi.jpi_52_19

64. Roshan NM, Salehabadi S, Forooshani MK, Nikoozadeh A. Accuracy of Digital Image Analysis (DIA) of Borderline Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER2) Immunohistochemistry in Invasive Ductal Carcinoma. International Journal of Cancer Management; 2020:e101179. doi:10.5812/ijcm.101179

65. Bui MM, Riben MW, Allison KH, et al. Quantitative Image Analysis of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Immunohistochemistry for Breast Cancer. Arch Pathol Lab Med. 2019;143(10):1180-1195. doi:10.5858/arpa.2018-0378-CP