



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EL RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO
(HER 2) COMO ONCOPROTEÍNA, SU ONCOGEN Y SU POSIBLE ROL
EN EL CÁNCER UTERINO**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

SHARON CASSANDRA SANTANA SEGOVIA

CIUDAD UNIVERSITARIA CDMX

2025





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**PROTESTA UNIVERSITARIA DE INTEGRIDAD Y
HONESTIDAD ACADÉMICA Y PROFESIONAL
(Titulación o Graduación con trabajo escrito)**

De conformidad con lo dispuesto en los artículos 87, fracción V, del Estatuto General, 68, primer párrafo, del Reglamento General de Estudios Universitarios y 26, fracción I, y 35 del Reglamento General de Exámenes, me comprometo en todo tiempo a honrar a la Institución y a cumplir con los principios establecidos en el Código de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de México, especialmente con los de integridad y honestidad académica.

De acuerdo con lo anterior, manifiesto que el trabajo escrito titulado EL RECEPTOR 2 DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (HER 2) COMO ONCOPROTEÍNA, SU ONCOGEN Y SU POSIBLE ROL EN EL CÁNCER UTERINO que presenté para obtener el título/grado de Química Farmacéutica Bióloga, es original, de mi autoría y lo realicé con el rigor metodológico exigido por la Facultad de Química, citando las fuentes de ideas, textos, imágenes, gráficos u otro tipo de obras empleadas para su desarrollo.

En consecuencia, acepto que la falta de cumplimiento de las disposiciones reglamentarias y normativas de la Universidad, en particular las ya referidas en el Código de Ética, llevará a la nulidad de los actos de carácter académico administrativo del proceso de titulación/graduación.

Atentamente



Sharon Cassandra Santana Segovia
315155747

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: FRANCISCO HERNANDEZ LUIS
VOCAL: Profesor: FRANCISCO JAVIER PLASENCIA DE LA PARRA
SECRETARIO: Profesora: VALERIA ITZEL REYES PEREZ
1er. SUPLENTE: Profesor: ULISES MARTINEZ ORTEGA
2° SUPLENTE: Profesor: FELIPE CRUZ GARCIA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUIMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:



FRANCISCO HERNANDEZ LUIS

SUSTENTANTE:



SHARON CASSANDRA SANTANA SEGOVIA

CONTENIDO

| | |
|--|----|
| Resumen..... | 1 |
| 1. Antecedentes | 2 |
| 1.1 Tipos de cáncer de cuello uterino..... | 5 |
| 1.2 Receptor HER 2 | 6 |
| 1.3 Pruebas de detección de HER 2 | 10 |
| 2. Metodología..... | 13 |
| 2.1 Estrategia de búsqueda para la selección de estudios | 13 |
| 2.2 Método de búsqueda..... | 14 |
| 2.3 Criterios de selección..... | 14 |
| 2.4 Análisis de datos | 14 |
| 3. Resultados | 15 |
| 3.1 Estudios incluidos..... | 22 |
| 4. Discusión de resultados. | 23 |
| 5. Conclusiones..... | 33 |
| 6. Referencias | 36 |

Resumen

En escala mundial, el cáncer de cuello uterino, el cual tiene su origen en las células del cuello del útero, ocupó el cuarto lugar de mayor incidencia en el 2022 con 600 000 nuevos casos, aproximadamente.

Las neoplasias malignas del cuello del útero se van formando lentamente a lo largo del tiempo; las células sufren ciertos cambios conocidos como hiperplasia y displasia que las convierten en células anormales. Con el tiempo, si estas células anormales no mueren por apoptosis, pueden convertirse en cancerosas, multiplicarse y diseminarse a partes más profundas del cuello uterino y a las áreas que lo rodean.

Existe un receptor denominado Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2), el cual pertenece a la familia de receptores tirosina cinasa. Cuando ocurre una mutación de su oncogen (denominado *ERBB2*), ocasiona una serie de anomalías en su amplificación, provocando una sobreexpresión de la oncoproteína HER 2; esto ocasiona la proliferación celular descontrolada de hasta 2 millones de receptores HER 2 por célula en un tejido neoplásico, en vez de un número de 20 mil moléculas de este receptor en una célula de tejido normal.

Este comportamiento hace que este receptor sea de gran interés en diversos tipos de cáncer entre los cuales se encuentra el de cuello uterino donde el número de estudios es menor con respecto a los otros padecimientos. Por lo tanto, en este trabajo monográfico de actualización se busca destacar al HER 2 como biomarcador de neoplasias malignas de cáncer uterino.

Como resultado de los análisis de los artículos estudiados, se determinó que la sobreexpresión de HER 2 va en aumento con el avance del grado y etapa de las lesiones malignas; se mostró que, con respecto al tipo de cáncer estudiado, hay diferencias en la positividad de sobreexpresión y que, en algunos casos, el oncogen HER 2 no se encuentra amplificado. Además, se mostraron discordancias en los criterios y sistemas de puntuación que son utilizados para la evaluación del biomarcador cancerígeno HER 2.

En conclusión, se sugiere que la sobreexpresión y la amplificación de HER 2 es un factor de pronóstico malo, por lo que la detección temprana puede guiar el curso de la enfermedad. También, se sugiere realizar propuestas para poder elaborar un protocolo de prueba de HER 2 para cáncer uterino, con sus propios criterios y sistemas de puntuación e inducir a que se realicen estudios de diagnóstico más precisos, así como para posibles terapias moleculares que puedan ayudar a disminuir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con cáncer de cuello uterino.

1. Antecedentes

En una escala mundial, el cáncer de cuello uterino se ha convertido en el cuarto tipo de cáncer más común, con una incidencia de aproximadamente 600 000 nuevos casos anuales (WHO, 2024). El diagnóstico de este tipo de cáncer resulta de la evolución de la enfermedad y se toman en cuenta varios factores entre los que se encuentran:

- Etapa del cáncer (tamaño del tumor presentado y si hay posible metástasis).
- El tipo de cáncer de cuello uterino.
- Edad.
- Estado general de salud.

El pronóstico estimado del cáncer de cuello uterino se valoró mediante datos estadísticos que se recopilaron durante varios años de estudio en personas con este padecimiento a nivel mundial. La tasa relativa de supervivencia a 5 años es del 91 % cuando se detecta el cáncer de cuello uterino en estadio temprano; mientras que el pronóstico de cáncer de cuello uterino en una etapa donde se va diseminando a los órganos vecinos, es el del 60 %. La tasa relativa de supervivencia con un pronóstico de metástasis es del 19 % (NCI, 2023).

Con base en la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC), la tasa de incidencia en mujeres en el año 2022, indica que de cada 60, 230 diagnósticos con cáncer de cuello uterino en Latino América, son 10, 348 (17.2 %) las mujeres mexicanas que se ven afectadas por este padecimiento.

Absolute numbers, Incidence, Females, in 2022
Cervix uteri
Latin America Hub

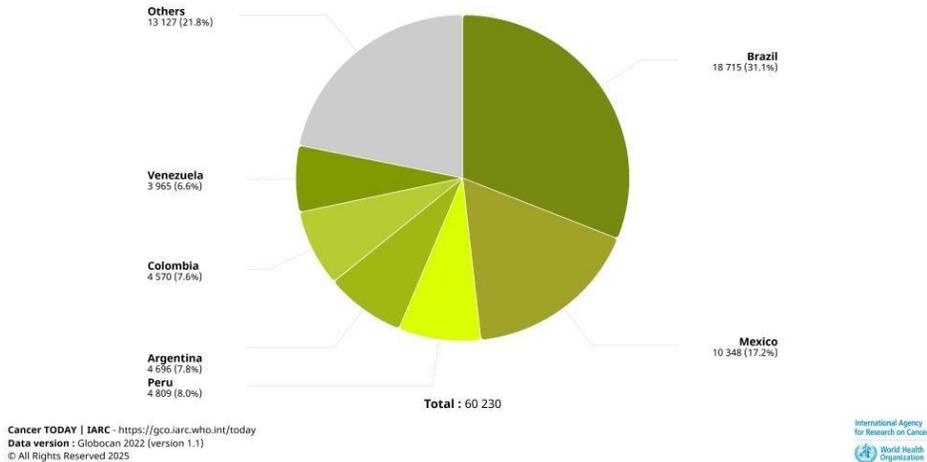


Figura 1. Tasa de incidencia de cáncer de cuello uterino en Latino América (IARC, 2022)

Ahora bien, la tasa de mortalidad en mujeres en el año 2022, indica que de cada 31, 770 diagnósticos con cáncer de cuello uterino en Latino América, son 4, 909 (15.5 %) las defunciones de mujeres mexicanas que se vieron afectadas por este padecimiento, siendo el segundo país con un alto índice de mortalidad.

Absolute numbers, Mortality, Females, in 2022
Cervix uteri
Latin America Hub

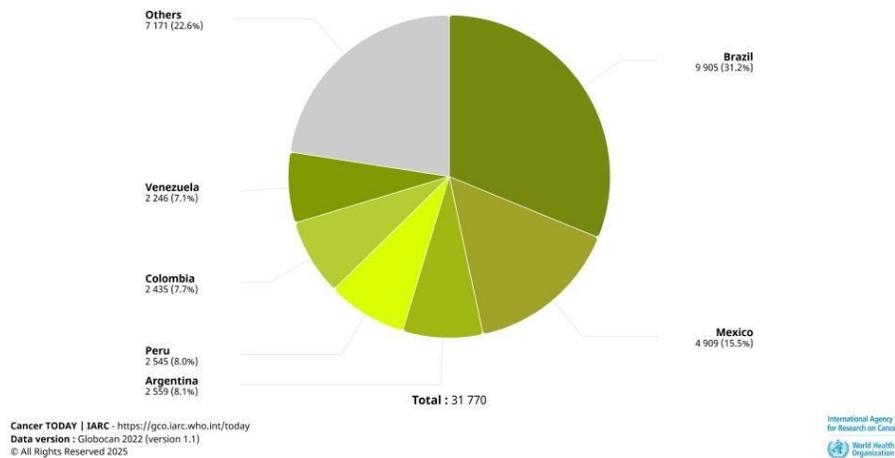


Figura 2. Tasa de mortalidad de cáncer de cuello uterino en Latino América (IARC, 2022)

El cáncer de cuello uterino, también conocido como cáncer de cérvix o cervicouterino, es un tipo de cáncer que tiene origen en las células del cuello del útero. El cuello uterino es la porción final inferior y estrecha del útero que conecta el útero con la vagina.

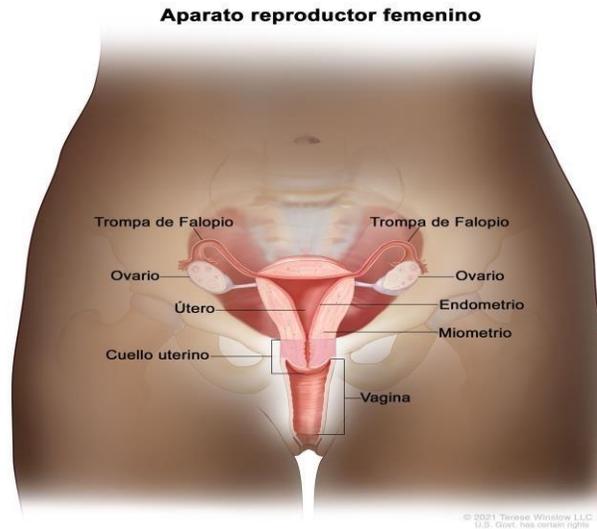


Figura 3. Aparato reproductor femenino (NCI, 2023)

Este cáncer se va formando lentamente a lo largo del tiempo; las células del cuello uterino sufren ciertos cambios denominados como hiperplasia y displasia, conocidas también como lesiones premalignas. Con el tiempo, si estas células anormales no mueren mediante apoptosis, pueden llegar a ser cancerosas. En este sentido se multiplican y diseminan a partes más profundas del cuello uterino y a las áreas que lo rodean (NCI, 2023).

Las infecciones en el área genital son muy comunes y el Virus del Papiloma Humano (VPH) es una de ellas. Alrededor de la mitad de estas infecciones aparecen por un tipo de VPH denominado de riesgo alto (HR-HPV). Este tipo de virus causa lesiones menos evidentes y son clasificados como potencialmente cancerígenos, ya que están asociados con más del 99% de los cánceres del cuello del útero. Cuando el HR-HPV logra penetrar a una célula huésped, inicia la expresión de sus genes. El virus genera unas oncoproteínas denominadas E6 y E7, las cuales inactivan de manera funcional los productos de genes supresores de tumores, induciendo la transformación maligna de células infectadas (Zaldívar et al., 2012).

La mayoría de las infecciones por el HR-HPV desaparecen y el cuerpo las elimina en 1 o 2 años. Sin embargo, el 15% de las pacientes no pueden eliminar el virus. Cuando este dura muchos años y sin un tratamiento, la infección empeora con el tiempo y se puede convertir en cáncer del tracto genital inferior (NCI, 2023).

1.1 Tipos de cáncer de cuello uterino

Se distinguen tres tipos de cáncer de cuello uterino nombrados de acuerdo al tipo de célula en donde inició el cáncer.

Carcinoma de células escamosas se origina en el ectocérvix, que es la parte externa del cuello uterino y está cubierto de las células mencionadas anteriormente. Es el tipo más común y representa el 70 % de las neoplasias malignas cervicales. La literatura menciona que cuando se está atravesando por un proceso de displasia, ocurren una variedad de mutaciones genéticas que eventualmente conducen al desarrollo de carcinoma de las células escamosas. Estos cambios pueden provocarse a las alteraciones en el ciclo celular que puede llegar a producir el VPH denominado de riesgo alto; generalmente invade la pared uterina y se va extendiendo de manera directa y rara vez puede propagarse de manera superficial (Alameda et al., 2007; Muthusamy et al., 2017).

Adenocarcinoma representa entre un 5–10 % de neoplasias en el útero, donde las llamadas células claras constituyen entre 4–9 % de los casos. El pronóstico se estima como peligroso, siendo más grave la variante donde predominan las células claras que los otros tipos de adenocarcinomas. Se originan en el epitelio del revestimiento superficial, mediante neoplasias epiteliales de la mucosa endocervical. Cuando hay alteraciones celulares, se genera la displasia que puede llegar a convertirse en carcinoma (Grases, 2010; Zapardiel et al., 2010).

Carcinosarcoma, que se clasifica como una neoplasia mesodérmica mixta tipo mülleriano. Es una neoplasia rara con características de un carcinoma (células epiteliales) y sarcoma (células mesenquimales); tiene una baja frecuencia de desarrollo en el cuello uterino. El número de pacientes que llegan a presentar este tipo de neoplasia, es muy bajo y como tal, no se tiene una estimación para la

descripción del tumor. Se requiere mayor investigación en colaboración con más estudios y hallazgos para el manejo óptimo, incluyendo las terapias dirigidas (Pérez et al., 2018; Vargas et al., 2018).

En los últimos años han sido identificados una gran variedad de biomarcadores implicados en el desarrollo de cáncer de cuello uterino, debido a la agresividad y al pronóstico de los tipos de cáncer previamente mencionados. Uno de estos biomarcadores estudiados es el receptor HER 2.

1.2 Receptor HER 2

Existen receptores en la superficie de la membrana celular que participan en la transducción de señales y las vías de señalización desde el entorno externo hacia el interior de la célula, los cuales son importantes para la actividad y la homeostasis tisular (Rajaram et al., 2017). La unión de ligandos a estos receptores genera cambios a nivel bioquímico en el interior de la célula, que producen una respuesta específica para el estímulo de la misma. Existen diversos tipos de receptores de la membrana que se diferencian por sus mecanismos de transducción de señales; este trabajo se enfocará solamente en uno de ellos el cual pertenece al grupo de los receptores tirosina cinasa.

Los receptores tirosina cinasa son proteínas de membrana con un dominio transmembranal y con dominios intracelulares catalíticos con actividad de cinasa. Al realizar esta reacción con la tirosina se inician cascadas de señalizaciones que regulan la transcripción de vías de diferenciación celular, proliferación, y apoptosis celular. La región del amino terminal de estas proteínas, que se orienta en el lado extracelular, tiene sitios de glicosilación que pueden regular la unión del ligando al receptor. Por su parte, la región del carboxilo terminal se orienta hacia el lado intracelular, posee dos componentes que intervienen en la cascada de señalización intracelular; uno de ellos es el dominio con actividad de tirosina cinasa, y el otro es el dominio que contiene residuos de tirosina (Sánchez et al., 2004; Bielski et al., 2016).

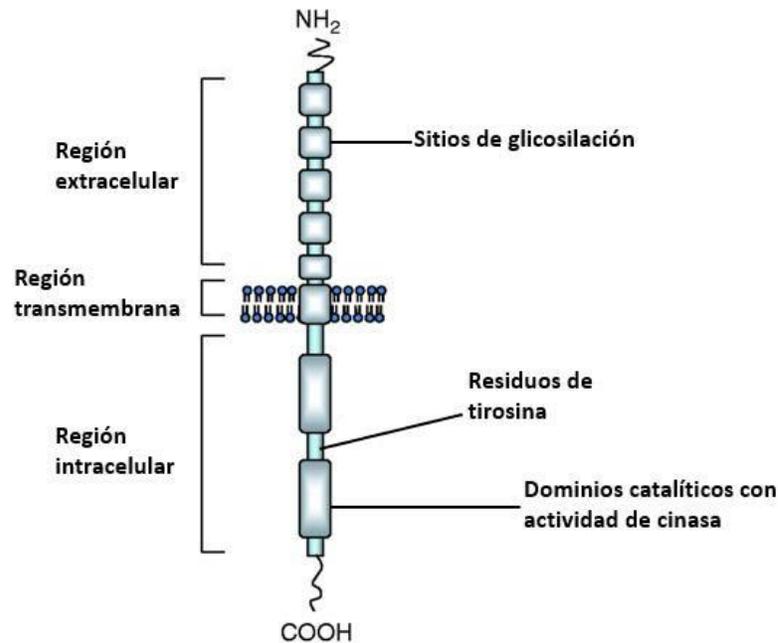


Figura 4. Estructura de los receptores tirosina cinasa
(Adaptado de Bielski *et al.*, 2016)

Cuando la regulación de la señalización de los receptores tirosina cinasa se altera, se pueden generar la patogénesis de múltiples neoplasias de carácter maligno. La forma activa del dominio enzimático puede causar un incremento de la proliferación de células tumorales, generar efectos anti-apoptóticos, así como, promover la angiogénesis e incluso el desarrollo de metástasis (Bielski *et al.*, 2016).

En este grupo de receptores tirosina cinasa existe uno denominado Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2), también conocido como HER 2/neu o c-ERBB2. Es una glicoproteína de 185 kD codificada por el gen *ERBB2*, localizado en el cromosoma 17. La expresión del gen *ERBB2* conlleva una menor producción de receptores HER 2 y una señalización celular deficiente. En respuesta a la unión de un ligando con el receptor HER 2, ocurre la activación de las cascadas de señalización intracelular, que regulan el crecimiento, supervivencia, adhesión, migración y la diferenciación celular.

Cuando ocurre una mutación del oncogén *ERBB2* por un error en el proceso de replicación del ADN o en la división celular, se generan múltiples copias del gen

dentro del núcleo celular lo que ocasiona una serie de anomalías en su amplificación, provocando una sobreexpresión de la oncoproteína HER 2. Esto ocasiona una proliferación celular sin control, provocando una sobreexpresión de hasta 2 millones de receptores HER 2 por célula en un tejido neoplásico, en comparación con un tejido normal en el que se estiman alrededor de 20 mil moléculas de receptores HER 2 por célula (Fernández et al., 2014; Navarro et al., 2023).

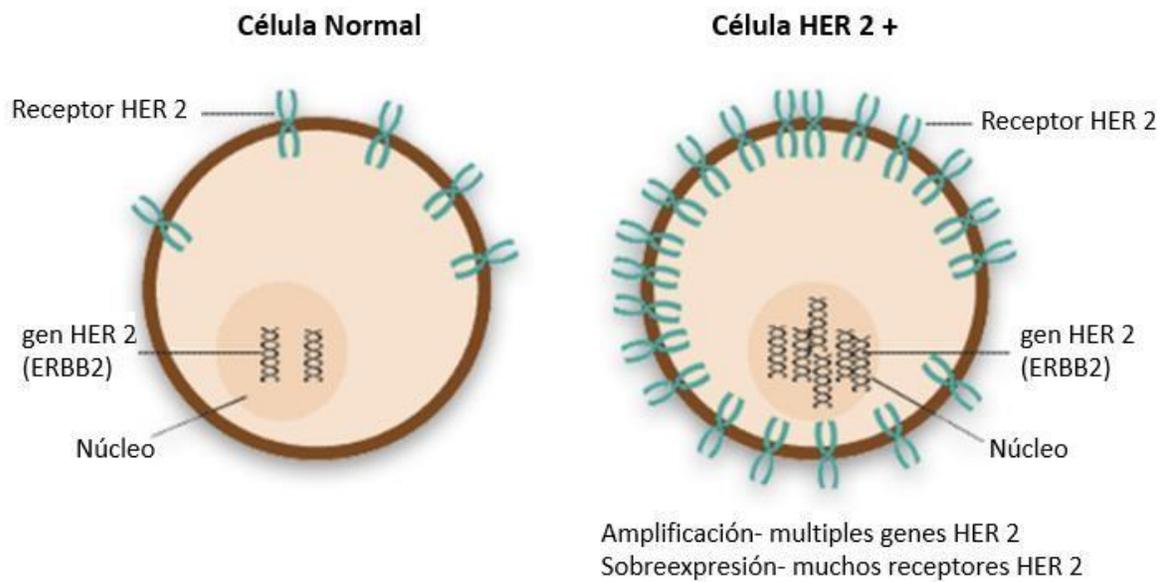


Figura 5. Célula normal con expresión de receptores HER 2; célula tumoral con sobreexpresión de receptores HER 2. (Adaptado de Chagas, 2018)

La oncoproteína HER 2 se ha encontrado sobreexpresada en cáncer uterino en niveles que van del 10–30% de aumento con respecto a células no tumorales. Se ha identificado también en otro tipo de tumores, según el tipo de cáncer, por lo que se ha considerado un biomarcador de pronóstico. Estudios mencionan que contribuye directamente en la patogénesis y en la agresividad de los tumores que lo sobreexpresan (García et al., 2012; Navarro et al., 2023).

El término *ERBB2* se utiliza para referenciar el gen humano y el término *neu* se utiliza para referenciar al homólogo perteneciente al roedor. El oncogén *ERBB2* fue descrito por primera vez en 1984 mientras se estudiaban tumores cerebrales

inducidos por carcinógenos en ratas y se caracterizó por presentar una mutación en la zona que correspondía al dominio transmembranal del receptor. Un año después, identificaron el mismo gen en células cancerígenas humanas; al oncogén lo denominaron *ERBB2* (Colomer et al., 2001).

A partir de lo mencionado anteriormente, se han realizado estudios de tumores de modelos de roedor así como estudios con células cancerosas humanas. Se ha llevado a cabo una descripción de variantes y mutaciones del oncogén *ERBB2* y *neu*. A pesar de que no se han observado mutaciones somáticas en el dominio transmembranal del receptor HER 2 semejantes al oncogén *neu* en tumores humanos, se ha descrito un posible polimorfismo en esta porción proteica, el cual fue descubierto en un modelo de tumor inducido por carcinógenos en ratas (Colomer et al., 2001; Moasser, 2007).

Los modelos propuestos de diversos estudios indican que la sobreexpresión de HER 2 puede alterar la señalización y promover la formación de tumores; sin embargo, las vías que llevan hacia esta formación todavía requieren de mayor investigación.

Un modelo mecanicista planteado propone que el receptor HER 2, cuando hay una unión del ligando al receptor, provoca una heterodimerización o bien, una homodimerización provocando una activación en las vías de señalización por medio de la autofosforilación en los residuos de tirosina, lo que genera la activación de determinados sustratos, modulando las señales de crecimiento y regulación celular. Cuando ocurre una sobreexpresión de HER 2 provoca una mayor actividad cinasa y autofosforilación así como de su sustrato, con el consecuente aumento de la actividad celular tales como proliferación celular, supervivencia y metástasis. (Andrechek et al., 2000; Moasser, 2007).

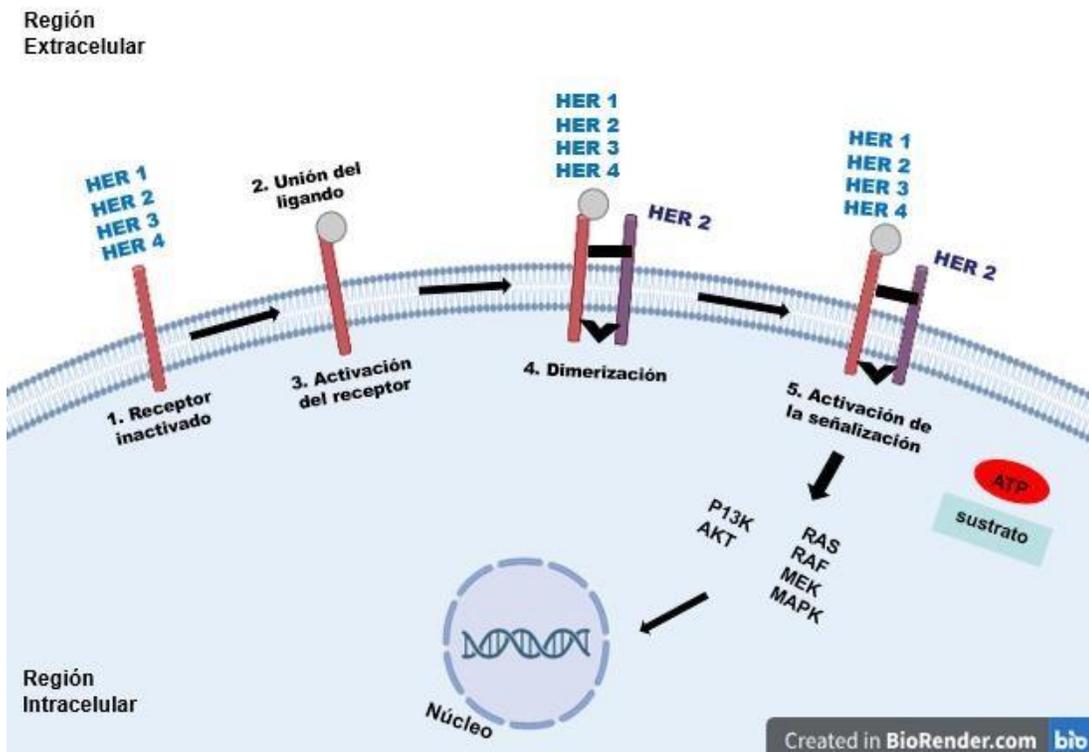


Figura 6. Esquema de pasos de activación del receptor HER 2. Se muestra la unión del ligando al receptor, provocando la activación y formación de una dimerización, activando las vías de señalización.

Cuando se estudia el cáncer por amplificación de HER 2, las anomalías genómicas relacionadas con los genes ubicados dentro del cromosoma 17q12, son alteraciones que muestran características diferentes para cierto tipo de tumor. Estas áreas del cromosoma, también contienen otros genes que mediante ganancia o pérdida de alguna función podrían cooperar para generar una amplificación y por consecuencia, una formación de tumor (Isola et al., 1999; Moasser, 2007).

1.3 Pruebas de detección de HER 2

Existen diversos criterios para evaluar la sobreexpresión y la amplificación de HER 2 en neoplasias. Sin embargo, no hay un método que se encuentre estandarizado ni un sistema de puntuación fijo para poder evaluar las neoplasias uterinas. Las alternativas para su diagnóstico son los ensayos de inmunohistoquímica que pueden estimar un número de células tumorales positivas

por la intensidad de la tinción de membrana celular (IHC) así como ensayos de hibridación *in situ* mediante fluorescencia (FISH) o por ensayos de secuenciación de próxima generación (NGS) (McNamara et al., 2023).

La prueba de inmunohistoquímica (IHC) es utilizado en histología para la detección de marcadores proteicos, los cuales son específicos, que estén presentes en muestras de tejido de estudio con el fin de clasificar y diagnosticar de manera precisa un tumor. Es un método en el que se utiliza un anticuerpo primario que se une directamente a la parte específica de la proteína que se quiere detectar. Posteriormente se utiliza un anticuerpo secundario, el cual puede estar conjugado a una enzima o un tinte fluorescente, que se une al anticuerpo primario y permite determinar si hay ciertos antígenos (marcadores proteicos específicos) en una muestra de tejido. Si se genera una unión de los anticuerpos con el antígeno, se puede cuantificar mediante medición, análisis de intensidad y distribución de las señales específicas, que es posible interpretar mediante el microscopio o el uso de software especializados (Anderson et al., 2025).

El ensayo de hibridación *in situ* mediante fluorescencia (FISH) es una técnica que se utiliza para la detección y localización en una secuencia de ADN. Se utiliza una preparación celular del tejido de estudio y posteriormente se expone a una sonda que está marcada con ADN purificado con una sustancia fluorescente. La sonda halla una secuencia en específico y se une a ella. Finalmente, la cuantificación se realiza contando de manera manual el número de señales fluorescentes que están presentes en un determinado campo de visión, mediante el uso del microscopio o mediante software de análisis de imágenes para observar el cromosoma y la ubicación subcromosómica donde se unió la sonda (NHGRI, 2025).

El ensayo de secuenciación de nueva generación (NGS) se utiliza para la secuenciación de ADN, de ARN y poder examinar la detección de variantes o mutaciones. Se utiliza una muestra de estudio para extraer el ADN y posteriormente poder fragmentarlo, se añaden adaptadores, que contienen secuencias que permiten la identificación y el análisis de las posteriores lecturas. Después se califican las bibliotecas, esto con el fin de verificar la calidad, cantidad y composición

de la preparación de la muestra para continuar con la secuenciación paralela masiva para poder realizar el análisis bioinformático (Quin, 2019).

Los informes de sobreexpresión de HER 2 en el cáncer varía significativamente entre estudios, oscilando entre el 14% y 80% mediante el ensayo IHC y entre el 21% y 47% mediante el ensayo FISH debido a limitaciones, como que el tamaño de la muestra no sea la adecuada, que los criterios de inclusión o los criterios histológicos no avalen la prueba o que las metodologías de prueba y los sistemas de puntuación sean incorrectas (Navarro et al., 2023).

La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) y el Colegio Estadounidense de Patólogos (CAP) convocaron a un panel de expertos para una revisión sistemática de la literatura para desarrollar una guía basada en evidencia para pruebas óptimas de HER 2 (Bartley et al., 2016).

Las guías ASCO/CAP son fundamentales para la estandarización de la evaluación de biomarcadores cancerígenos; evolucionando en los últimos años para enfocarse en la oncoproteína HER 2. Estas se presentan como una herramienta fundamental para poder estandarizar el proceso de diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, promoviendo la calidad y la uniformidad en los resultados (ScienceLink, 2024).

Cabe mencionar que se ha buscado evaluar si las tasas de positividad de HER 2 difieren con el uso de varios métodos de prueba y sistemas de puntuación para detección de cáncer. Debido a que algunos estudios se encontraron por debajo de la concordancia recomendada del 95% descrita en las pautas ASCO/CAP para la puntuación de HER 2 del cáncer de mama, diversos autores han recomendado la realización de pruebas estandarizadas de IHC y FISH en todos los casos de cáncer uterino hasta encontrar una mejora en la concordancia de las pruebas, sin embargo, estos métodos aún no se han correlacionado con una respuesta a la terapia dirigida a HER 2 (Banet et al., 2021; McNamara et al., 2023).

La literatura etiqueta al receptor HER 2 como un mal indicador de pronóstico en el cáncer uterino. Los estudios de cohorte son de gran contribución ya que permiten

realizar un seguimiento de la incidencia de la enfermedad mediante la comparación de grupos de individuos expuestos a la enfermedad así como grupos de individuos que no presentan la enfermedad.

En este sentido, un estudio en 2005, informó que la sobreexpresión de HER 2 se asoció con malos resultados de supervivencia en una investigación de cohorte en 27 pacientes. En otro estudio, se informó una tasa de positividad de HER 2 del 26% sin diferencias significativas en términos de edad o situación personal (Santin et al., 2005; Bel et al., 2009; Banet et al., 2021).

Este trabajo tiene como objetivo resaltar el papel del receptor HER 2 como biomarcador en neoplasias malignas de cáncer uterino, centrándose en la oncoproteína y su oncogén. Se analizarán los mecanismos previamente descritos para determinar si la afección se debe a una sobreexpresión y/o amplificación de HER 2, con el propósito de estudiar, comparar y evaluar similitudes en investigaciones previas.

2. Metodología

2.1 Estrategia de búsqueda para la selección de estudios

La forma de búsqueda se realizó de acuerdo con el rastreo de artículos, seleccionando como base de datos principal PUBMED, teniendo como criterio de inclusión artículos de los últimos cinco años en relación a la fecha actual. Como base de datos secundaria, se utilizó la plataforma de Google Scholar para obtener información adicional relevante. Los artículos se seleccionaron con el mismo criterio mencionado anteriormente.

La búsqueda comenzó a partir del año 2020. Por escasez de estudios y artículos experimentales en tejidos tumorales provenientes del cuello del útero, se aprovecharon todos los artículos publicados.

2.2 Método de búsqueda

La metodología de búsqueda a través de la base de datos PUBMED y la plataforma de Google Scholar se realizó utilizando las siguientes palabras claves: “uterine cancer”, “ERBB2”, “Receptor ERBB-2”, “HER-2/NEU”, “uterine carcinoma HER 2”, “uterine serous carcinoma”.

2.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Estudios que analizan la proteína HER 2 y su papel en el cáncer uterino.
- Estudios del papel de la proteína HER 2 como biomarcador y su expresión.
- Estudios que se enfocan en la sobreexpresión de la proteína HER 2.
- Estudios de amplificación positiva del gen *ERBB2*.
- Estudios que analizan la sobreexpresión positiva de la proteína HER 2 y amplificación negativa del gen *ERBB2*.
- Estudios de cohorte en las diferentes etapas de cáncer uterino.

Criterios de exclusión:

- Estudios de terapias anti-HER 2 en ensayos preclínicos.
- Estudios de mecanismos de resistencias en terapias.
- Artículos de revisión.

2.4 Análisis de datos

Una vez que se obtuvieron los artículos destacados para la revisión sistemática, se tabularon únicamente con los datos extraídos más relevantes de cada artículo, resumiendo los parámetros a evaluar y los resultados que se obtuvieron de cada uno de los artículos, con el fin de enfocarse en los objetos de estudio mencionados anteriormente.

3. Resultados

Los criterios de selección y exclusión de los artículos seleccionados fueron revisados y se resumen en la Figura 7. La estrategia de búsqueda identificó estudios que evaluaron la actividad del receptor HER 2 como oncoproteína y su oncogen en el cáncer de útero. La descripción de los estudios incluidos se muestra en la Tabla 1.

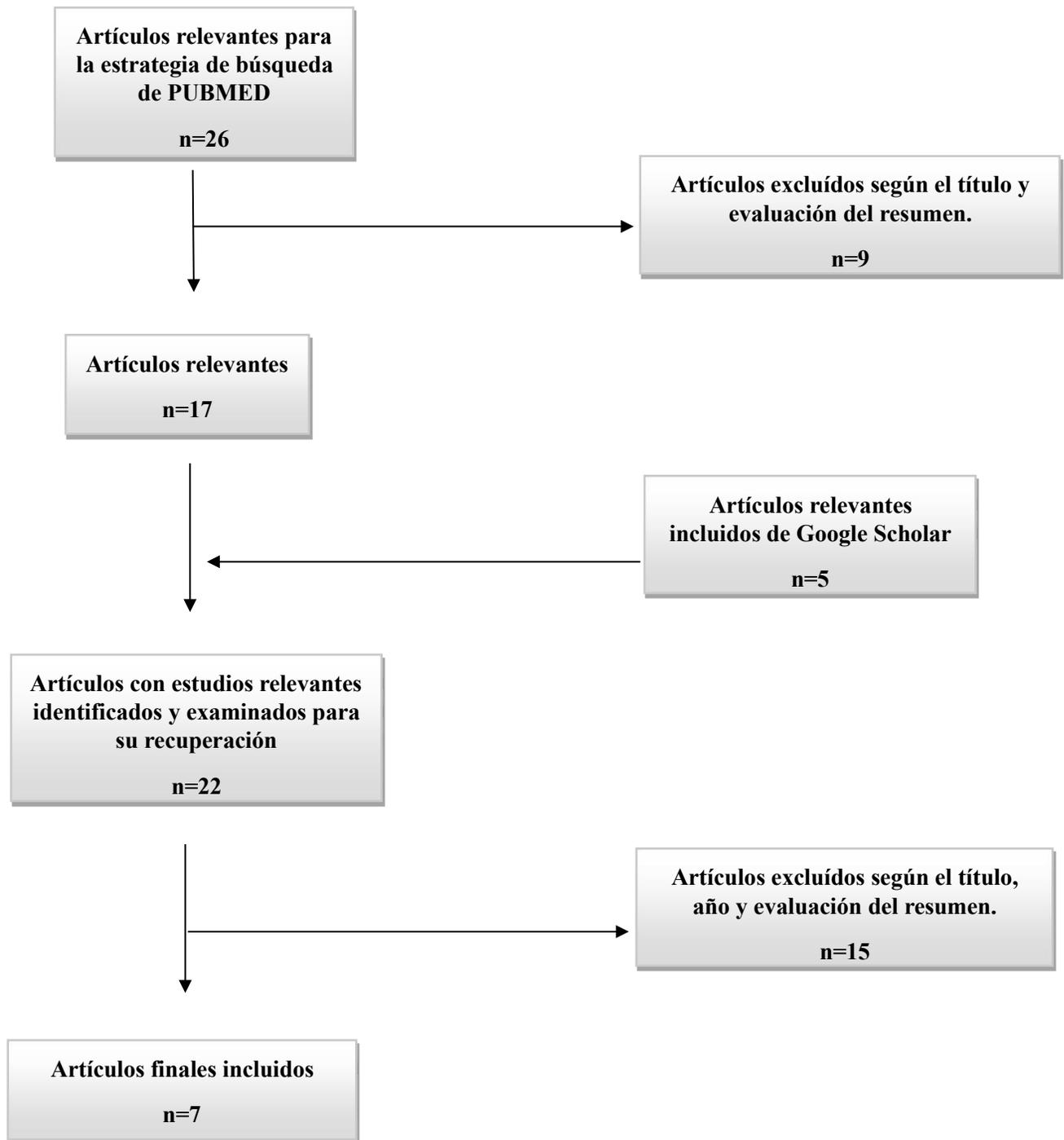


Figura 7. Diagrama de flujo de búsqueda de artículos seleccionados.

Tabla 1. Descripción de los estudios incluidos en el orden cronológico de publicación.

| No. | Autor y año de publicación | Tipo de estudio | Agente de estudio | Tipo de tejido celular | Parámetros evaluados | Resultados |
|-----|----------------------------|---|----------------------|--|--|--|
| 1 | Ranjan et al., 2024 | <i>In vitro</i> Estudio de observación | Sobreexpresión HER 2 | Tejidos con lesiones epiteliales premalignas y malignas de cuello uterino. | <p>Guía ASCO/CAP de 2014</p> <p><u>IHC</u></p> <p>(0) Sin tinción; <10% de las células tumorales.</p> <p>(+1) Tinción de membrana incompleta; >10% de las células tumorales.</p> <p>(+2) Tinción intensa completa; < 10% de las células tumorales.</p> <p>(+3) Tinción intensa de la membrana circunferencial completa con > 10% de las células tumorales.</p> | <p><u>IHC</u></p> <p>(0) 51</p> <p>(+1) 9</p> <p>(+2) 8</p> <p>(+3) 4</p> <p><u>IHC</u></p> <p><u>(lesiones premalignas)</u></p> <p>(0) 6</p> <p>(+1) 2</p> <p>(+2) 1</p> <p>(+3) 0</p> <p><u>IHC</u></p> <p><u>(lesiones malignas)</u></p> <p>Carcinoma de células escamosas</p> <p>(0) 41</p> <p>(+1) 6</p> <p>(+2) 7</p> <p>(+3) 3</p> <p>Adenocarcinoma</p> <p>(0) 4</p> <p>(+1) 1</p> <p>(+2) 0</p> <p>(+3) 1</p> |

| | | | | | | |
|---|----------------------|--|---|---|---|--|
| 2 | Semiz et al., 2022 | <p><i>In vitro</i> Estudio de observación</p> <p><i>In situ</i> Estudio de observación</p> | <p>Sobreexpresión HER2</p> <p>Amplificación HER2</p> | Muestras de histerectomía de pacientes con carcinosarcoma uterino | <p>Guía ASCO/CAP 2018 para el cáncer de mama</p> <p><u>IHC</u> (+3) células tumorales positivas para sobreexpresión HER 2. (+2) células tumorales positivas para sobreexpresión HER 2. (0, +1) células tumorales negativas</p> <p><u>FISH</u> Casos que obtuvieron una puntuación (+3), (+2).</p> | <p><u>IHC células epiteliales</u> (0)33 (+1) 9 (+2) 7 (+3) 2</p> <p><u>IHC células mesenquimales</u> No hay expresión de HER 2</p> <p><u>FISH</u> No hay amplificación del gen HER-2 .</p> |
| 3 | Yoshida et al., 2021 | <p><i>In vitro</i> Estudio de observación</p> <p><i>In situ</i> Estudio de observación</p> | <p>Sobreexpresión HER2</p> <p>Amplificación HER 2</p> | Tejidos de muestras de tumor de carcinosarcoma uterino | <p>Guía ASCO/CAP de 2016 para cáncer gástrico/EGJ</p> <p><u>IHC</u> (0)Sin reactividad o reactividad; <10% de las células cancerosas. (+1)Reactividad apenas perceptible; ≥10% de las células cancerosas. (+2)Débil a moderada, basolateral, o reactividad membranosa lateral; ≥10% de células tumorales. (+3) Fuerte, completo, reactividad membranosa; ≥10% de las células cancerosas</p> | <p><u>IHC</u> (0)31 (+1) 26 (+2) 22 (+3) 10</p> <p><u>FISH</u></p> <p><u>ASCO/CAP de 2016 para cáncer gástrico/EGJ</u> HER2/CEP17≥2.0 positivo (+1) (N=12) 1 (+2) (N=22) 2 (+3) (N=10) 7 HER2/CEP17<2.0 Negativo (+1) (N=12) 11 (+2) (N=22) 20 (+3) (N=10) 3</p> |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | <p>Guía ASCO/CAP 2018 para el cáncer de mama</p> <p><u>IHC</u></p> <p>(0) Sin tinción de membrana; tinción incompleta; ≤10% de las células tumorales</p> <p>(+1) Tinción de membrana incompleta; >10% de las células tumorales</p> <p>(+2) Tinción de membrana débil completa a moderada; >10% de las células tumorales. Tinción intensa completa de la membrana; ≤10% de células tumorales.</p> <p>(+3) Tinción completa de la membrana que es intensa; >10% de las células tumorales</p> <p><u>FISH</u></p> <p>Casos que obtuvieron una puntuación en áreas tumorales que mostraban positividad de expresión de HER 2.</p> | <p><u>ASCO/CAP 2018 para el cáncer de mama</u></p> <p>HER2/CEP17≥2.0 positivo</p> <p>(+1) (N=30) 2</p> <p>(+2) (N=11) 5</p> <p>(+3) (N=3) 3</p> <p>HER2/CEP17<2.0 Negativo</p> <p>(+1) (N=30) 28</p> <p>(+2) (N=11) 6</p> <p>(+3) (N=3) 0</p> |
|--|--|--|--|--|---|--|

| | | | | | | |
|---|--------------------------|--|--|--|--|--|
| 4 | Kim et al., 2021 | <p><i>In vitro</i> Estudio de observación</p> <p><i>In situ</i> Estudio de observación</p> | <p>Sobreexpresión HER 2</p> <p>Amplificación HER 2</p> | Tejidos de tumores de adenocarcinoma mesonéfrico | <p><u>IHC</u> (0, +1) Negativa; débil. (+2) Moderada; confirmación de la amplificación del gen HER2 mediante FISH. (+3) Fuerte</p> <p><u>FISH</u> Relación HER2 /área centrosomal del cromosoma 17 (CEP17) ≥2,0</p> | <p><u>IHC</u> (0,+1) 20 (+2) 5 (+3) 0</p> <p><u>FISH</u> Ninguno de estos tumores exhibió amplificación del gen HER2</p> |
| 5 | Varshney et al., 2020 | <p><i>In vitro</i> Estudio de observación</p> | Sobreexpresión HER 2 | Tejidos de lesiones premalignas y lesiones malignas de cuello uterino. | <p>Guía ASCO/CAP 2007 para el cáncer de mama</p> <p><u>IHC</u> (0) Ausencia de la reacción/ reacción de membrana, en < 10% de las células. (+1) Reacción débil o incompleta, en > 10% de las células. (+2) Reacción débil o moderada y completa, en > 10% de las células pero < 30% (+3) Reacción intensa y completa, en > 30% de las células</p> | <p><u>IHC</u> LSIL (0)2 (+1)3 (+2)1 (+3)0</p> <p>HSIL (0)2 (+1)0 (+2)1 (+3)3</p> <p>Carcinoma de células escamosas (0)9 (+1)6 (+2)11 (+3)4</p> <p>Adenocarcinoma (0)2 (+1)0 (+2) 2 (+3)4</p> |

| | | | | | | |
|---|-----------------------|--|--|---|---|---|
| 6 | Robinson et al., 2021 | <p><i>In vitro</i> Estudio de observación</p> <p><i>In situ</i> Estudio de observación</p> | <p>Sobreexpresión HER 2</p> <p>Amplificación HER 2</p> | Tejidos de muestras de histerectomía de pacientes con carcinoma | <p>Guía ASCO/CAP 2018 para el cáncer de mama</p> <p><u>IHC</u> (+3) células tumorales positivas. (+2) población tumoral espacialmente discreta. (0, +1) células tumorales negativas</p> <p><u>FISH</u> Casos que obtuvieron una puntuación de +2 (equivoco) mediante IHC.</p> | <p>Número de copia ERBB2 por NGS <6</p> <p><u>IHC</u> (0)44 (+1)25 (+2) 16 (+3) 0</p> <p><u>FISH</u> (+)18 (-)0</p> <p>Número de copia ERBB2 por NGS ≥ 6</p> <p><u>IHC</u> (0)0 (+1)1 (+2)3 (+3)4</p> <p><u>FISH</u> (+)0 (-)6</p> <p>Interpretación combinada de HER2 IHC/FISH (+)8 (-)85</p> |
|---|-----------------------|--|--|---|---|---|

| | | | | | | |
|---|-----------------------|--|--|--|---|--|
| 7 | Erickson et al., 2020 | <p><i>In vitro</i></p> <p>Estudio de observación</p> <p><i>In situ</i></p> <p>Estudio de observación</p> | <p>Sobreexpresión HER 2</p> <p>Amplificación HER 2</p> | Tejidos de muestras de histerectomía de pacientes con carcinosarcoma | <p><u>IHC</u></p> <p>(0, +1) Negativo.</p> <p>(+2) Realizar técnica FISH.</p> <p>(+3) Positivo.</p> <p><u>FISH</u></p> <p>Casos que obtuvieron una puntuación de (+2)</p> | <p><u>IHC</u></p> <p>(0, +1) 99</p> <p>(+2) 42</p> <p>(+3) 28</p> <p><u>FISH</u></p> <p>(+) 16; amplificación HER 2.</p> |
|---|-----------------------|--|--|--|---|--|

3.1 Estudios incluidos

La estrategia de búsqueda incluyó 7 artículos potencialmente relevantes para su revisión. Se analizaron 7 estudios *in vitro* e *in situ*. Los parámetros en los que se basaron para cada estudio fueron diferentes, ya que cada grupo de autores se basó en un criterio con respecto a su análisis de estudio. La mayoría de los estudios midieron la sobreexpresión de la oncoproteína HER 2 mediante los ensayos IHC con muestras de biopsias e histerectomías en diversos grupos de pacientes con diferentes rangos de edades y diferentes grados de cáncer uterino. También se evaluaron en algunos estudios, la amplificación del oncogen *ERBB2* mediante el ensayo FISH, con respecto a los resultados obtenidos e interpretados como positivos a sobreexpresión de HER 2.

4. Discusión de resultados

La presente revisión sistemática analiza los diversos estudios que han evaluado la sobreexpresión de la oncoproteína HER 2 y la amplificación de su oncogén *ERBB2* en diferentes células y tejidos anormales, de los cuales son estudios de observación mediante pruebas *in vitro* e *in situ*.

Ranjan et al., (2024) realizaron un estudio de 72 casos de pacientes con lesiones cervicales, con edades que oscilaban entre 26–78 años. De esta muestra, la población de 41–50 años presentaba lesiones premalignas y la población con edades de 51–60 años contaba con lesiones malignas. Mediante el ensayo IHC, los resultados mostraron que de los 72 casos de estudio:

- a) En 21 casos se detectó la sobreexpresión de HER 2.
- b) En 9 lesiones premalignas, se observó la sobreexpresión de HER 2 en 3 pacientes.
- c) En 63 lesiones malignas, la sobreexpresión de HER 2 se observó en 18 casos, en donde se tienen que 16 casos correspondían a carcinoma de células escamosas.
- d) En 6 casos de adenocarcinoma, 2 mostraron sobreexpresión de HER 2.

Los autores reportaron que, en las lesiones premalignas, la expresión de HER 2 aumentó a medida que fue progresando la lesión y dependía del estadio de las lesiones. A su vez, cuando la sobreexpresión de HER 2 fue correlacionada con los tipos histológicos de neoplasias malignas cervicales, indicó una función potencial para HER 2 en la carcinogénesis.

Como se puede notar en el inciso c, la sobreexpresión de HER 2 en las lesiones de adenocarcinoma es baja en comparación con las lesiones de células escamosas. Esto puede deberse a que la muestra del estudio fue más pequeña y con un período de tiempo limitado. Dado que cada estudio revela un patrón distinto, es necesario continuar rastreando estas tendencias con números de muestra más grandes. Los autores han sugerido que la sobreexpresión de HER 2 es un factor de mal pronóstico

ya que, con base a sus resultados, la detección temprana puede guiar el curso de la enfermedad y su progresividad.

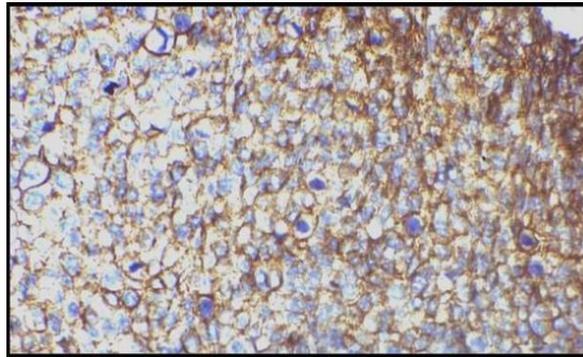


Figura 8. Sección teñida de carcinoma de células escamosas que muestra un resultado IHC (+3) (Ranjan et al., 2024)

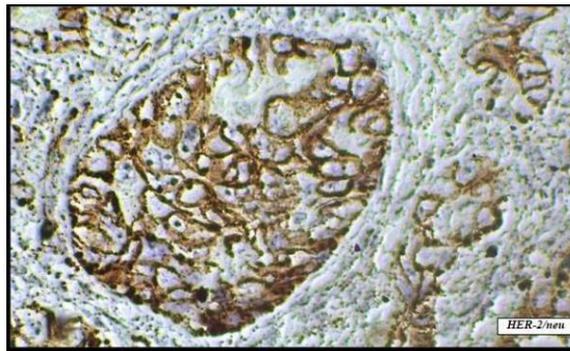


Figura 9. Sección teñida de adenocarcinoma que muestra un resultado IHC (+3) (Ranjan et al., 2024)

Semiz et al., (2022) realizaron pruebas IHC y FISH de 51 pacientes en áreas tumorales bifásicas. Las áreas tumorales bifásicas se caracterizan por ser tejido neoplásico conformado por dos elementos celulares diferentes.

Las áreas de puntuación de la expresión de la proteína HER 2 en células epiteliales fue (0) en 33, puntuación (+1) en 9, puntuación (+2) en 7, y puntuación (+3) en 2 casos mediante la utilización de un anticuerpo policlonal A0485. La sobreexpresión de HER 2 en áreas mesenquimales fue negativo según el ensayo de IHC en todos los casos.

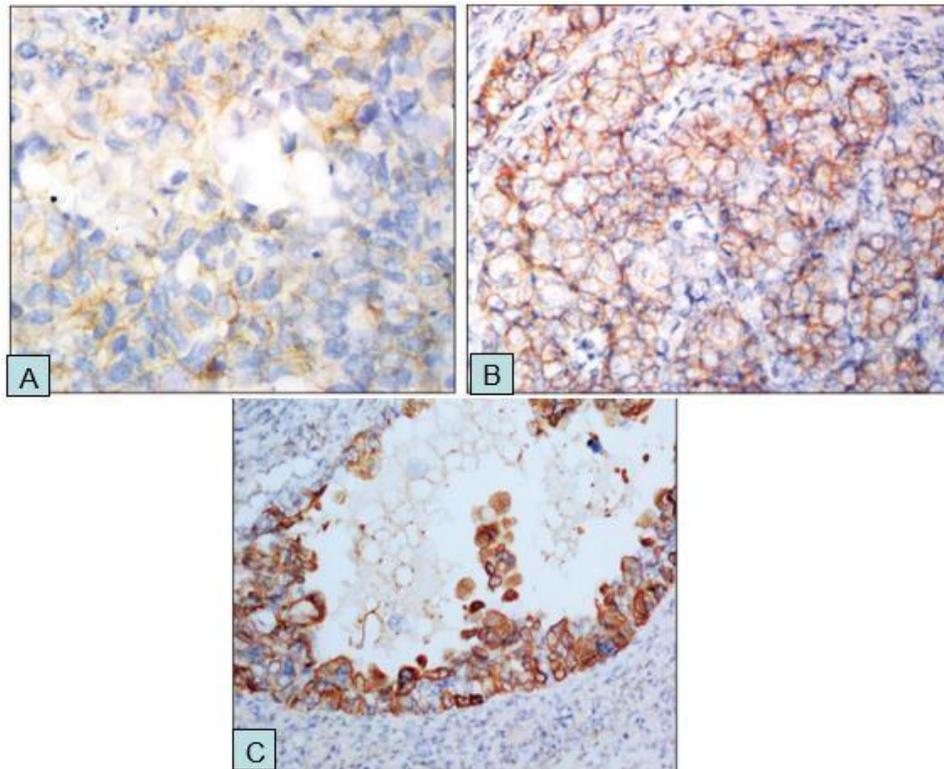


Figura 10. (A) Muestra de tinción de carcinosarcoma de componente epitelial que muestra un resultado IHC (+1); (B) Muestra de tinción de carcinosarcoma de componente epitelial que muestra un resultado IHC (+2); (C) Muestra de tinción de carcinosarcoma de componente epitelial que muestra un resultado IHC (+3) (Adaptado de Semiz et al., 2022).

Ninguno de los casos mostró amplificación del oncogen *ERBB2* en áreas epiteliales o mesenquimales según el ensayo FISH. En sus resultados no hubo ninguna expresión de HER 2 en células mesenquimales por lo cual, reportaron que el estudio presentó algunas limitaciones que pudieron contribuir en los resultados obtenidos. Sin embargo, la literatura menciona que este tipo de tumoración mesenquimal tiene una imprecisión en su comportamiento ya que tienden a comportarse como neoplasias benignas y, es por ello, que se enfatiza en la importancia de un seguimiento cercano. En consecuencia, se denominan una entidad de diagnóstico difícil debido a sus características particulares, que engloban un amplio espectro de lesiones. A su vez, se menciona que los carcinosarcomas son mucho menos comunes que otros tumores malignos uterinos y contienen componentes muy heterogéneos. Por estas razones, mencionan lo complicado que es obtener grandes series de casos y garantizar un estudio uniforme (Gavilanes et al., 2024).

Yoshida et al., (2021) realizaron un estudio de 84 pacientes con un rango de edades de 44–82 años con recurrencia a metástasis. Se hizo una comparación de la puntuación obtenida de la sobreexpresión de HER 2 de 89 muestras por IHC, con los criterios de cáncer gástrico de ASCO/CAP de 2016 y los criterios de cáncer de mama ASCO/CAP de 2018 en donde se definió una proporción de HER 2 de células positivas entre carcinoma y elementos sarcomatosos.

En las 89 muestras en donde se realizó el ensayo IHC, los datos arrojaron la presencia de expresión de HER 2, la cual fue registrada en las siguientes puntuaciones: (0) en 31 casos, (+1) en 26 casos, (+2) en 22 casos y (+3) en 10 casos.

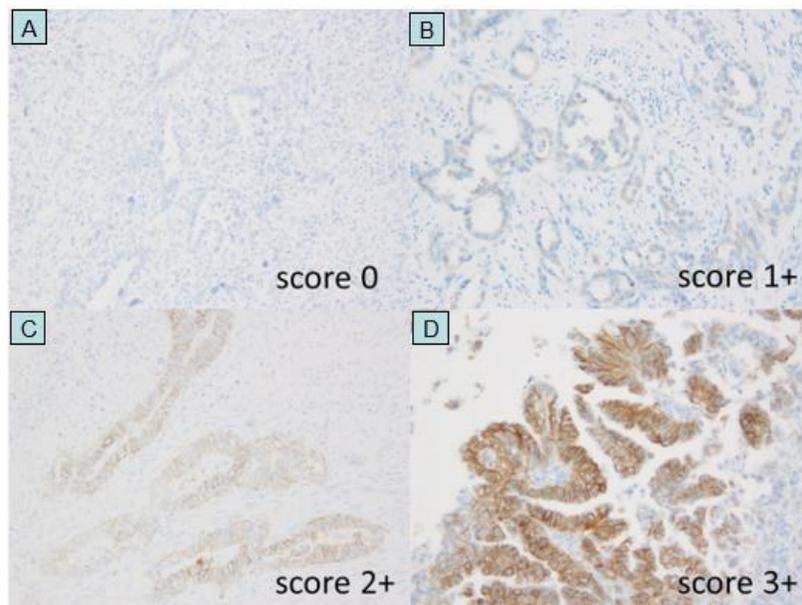


Figura 11. (A) Muestra de tinción de carcinosarcoma que muestra un resultado IHC (0); (B) Muestra de tinción de carcinosarcoma que muestra un resultado IHC (+1); (C) Muestra de tinción de carcinosarcoma que muestra un resultado IHC (+2); (D) Muestra de tinción de carcinosarcoma que muestra un resultado IHC (+3) (Adaptado de Yoshida et al., 2021).

En la interpretación de los resultados del ensayo IHC, mencionan que las células tumorales que expresan HER 2 se observaron con mayor frecuencia en los elementos del carcinoma seroso que en los elementos sarcomatosos, por lo que sugieren un nivel menos frecuente y bajo de expresión de HER 2 en estos últimos.

En el caso de los resultados del análisis de FISH, el oncogen *ERBB2* se amplificó sólo en 10 de 44 muestras. La relación HER 2/CEP17 por el ensayo FISH cuantifica el número de copias del gen *ERBB2* en el cromosoma 17 con relación al número de copias del centrómero del cromosoma 17 (CEP17) por núcleo. Para el caso de las pacientes con cáncer de mama, esta es una medida utilizada para determinar si la neoplasia que presenta es HER 2 positivo (Lander et al., 2022).

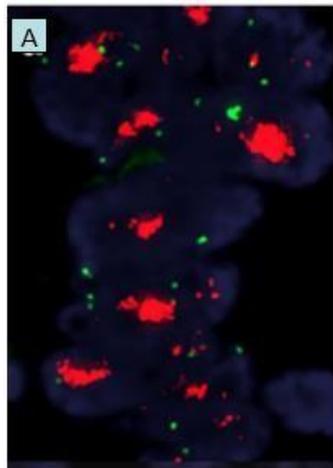


Figura 12. (A) Muestra de carcinoma seroso que muestra amplificación de HER2 en células tumorales (Adaptado de Yoshida et al., 2021).

Una de las causas que mencionan acerca de las puntuaciones discordantes de la amplificación del oncogen *ERBB2* entre los criterios de cáncer de mama ASCO/CAP 2018 y cáncer gástrico ASCO/CAP de 2016, son las tinciones de patrones laterales/basolaterales predominantes. Estudios demuestran que la prueba de amplificación de *ERBB2* con base en los criterios de cáncer gástrico difiere con respecto a la prueba de criterios de cáncer de mama debido a las diferencias inherentes en la biología del tumor y se menciona que la prueba de los criterios de cáncer gástrico muestra mayor frecuencia de heterogeneidad de HER 2 (tinción focal) y tinción de membrana (Ruschoff et al., 2012).

Kim et al., (2021) realizaron un estudio con muestras de adenocarcinoma mesonéfrico, el cual se caracteriza por neoplasias malignas raras con morfologías características y perfiles inmunohistoquímicos y alteraciones moleculares únicos. Se cree que este tipo de neoplasias surgen de los restos embrionarios de los conductos mesonéfricos o de Wolff, y frecuentemente se encuentran en el tracto ginecológico inferior, particularmente en el cuello uterino lateral y la vagina (Kezlarian et al., 2019).

Se recolectaron 25 muestras y realizaron pruebas de IHC, para realizar diagnósticos diferenciales precisos a partir de subtipos histológicos comunes de carcinomas y el objeto de estudio, HER 2. La inmunorreactividad nuclear moderada de los demás biomarcadores en las células tumorales, se expresaron y se amplificaron. La prueba de IHC de HER 2 se calificó siguiendo estrictamente las recomendaciones de la Guía ASCO/CAP 2020 el cual proporciona:

- a) Una descripción general de las características únicas de la sobreexpresión de la proteína HER 2 y la amplificación génica en el carcinoma seroso.
- b) Resume los criterios de puntuación de HER 2 utilizados.
- c) Establece los criterios de ensayo que sirvan como base para futuras recomendaciones de prueba y puntuación de HER 2 específicas para el carcinoma endometrial, para garantizar la respuesta terapéutica en nuevas cohortes de paciente.

Aunque las 20 muestras de tumor fueron negativos (0 o +1) para expresión de HER 2 y ninguna de las muestras mostró una sobreexpresión positiva (+3), solamente 5 muestras de tumor se clasificaron como equívocos, obteniendo una puntuación (+2). Con base en las recomendaciones, se realizó la prueba FISH para amplificación de *ERBB2* para los cinco tumores que mostraron inmunorreactividad equívoca, el cual confirmó que ninguno de estos tumores exhibió amplificación del oncogén *ERBB2*.

Basándose en el estudio de Buza, (2021), aproximadamente 20 % de las muestras de tumores de carcinoma uterino mesonéfrico exhibieron inmunorreactividad HER 2 equívoca. Siguiendo las recomendaciones de la Guía ASCO/CAP 2020, realizaron la prueba FISH para determinar la amplificación de *ERBB2*, confirmando que ninguno de los casos equívocos exhibió amplificación del oncogén. En este estudio se menciona que, aunque no se encontró ningún tumor con carcinoma uterino mesonéfrico con amplificación del gen *ERBB2*, se justifican en realizar más investigaciones para determinar si esto es generalmente cierto para el adenocarcinoma similar al mesonéfrico o es simplemente un resultado del tamaño de muestra el cual es relativamente pequeño.

Varshney et al., (2020) basaron su estudio en la evaluación de la presencia de expresión de HER 2. Se incluyeron 200 muestras de cuello uterino realizando la prueba de IHC. Se trataron casos con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma, donde se pudo observar una mayor expresión de HER 2 en lesiones malignas en comparación con lesiones premalignas.

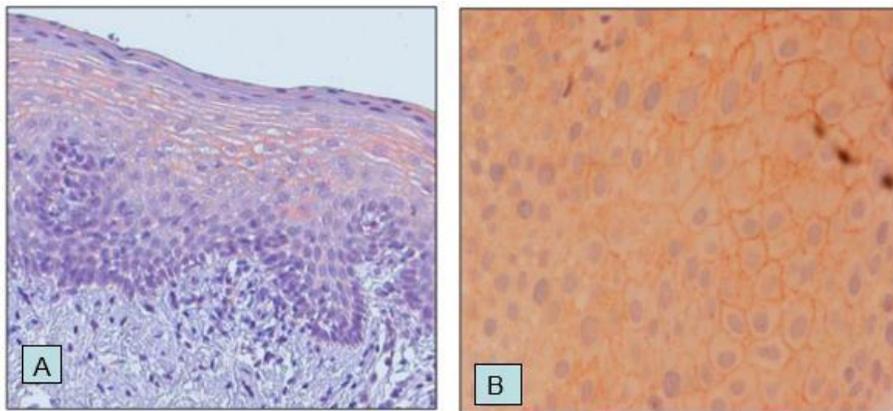


Figura 13. (A) Muestra de tinción de lesión premaligna (LSIL) que muestra un resultado IHC (+1); (B) Muestra de tinción de lesión maligna (HSIL) que muestra un resultado IHC (+2). (Adaptado de Varshney et al., 2020)

La lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL), que tuvo menor expresión, está caracterizada por ser una lesión de bajo grado en comparación con el carcinoma de células escamosas, el cual tuvo la mayor expresión de HER 2. Con

base en los resultados, la positividad va aumentando con respecto al progreso de la enfermedad, el aumento del grado y estadio de la malignidad de la neoplasia.

En los resultados de sobreexpresión de HER 2 de adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas, el primero mostró una expresión menor y con menor positividad comparándolo con la expresión de HER 2 del carcinoma de células escamosas. Los autores hacen mención a un estudio que presenta similitudes respecto a la observación del aumento en la expresión de HER 2 en un mayor número de casos, a medida que aumenta el grado de carcinoma de células escamosas. Sin embargo, no se pudo establecer una correlación estadísticamente significativa entre la positividad de HER 2 y el grado de la enfermedad. Por lo tanto, se pueden tener resultados similares en pruebas con puntuaciones que indiquen una sobreexpresión, aunque no se tiene una correlación significativa entre la positividad de HER 2 y el estadio del cáncer (Chaudhary et al., 2020).

Robinson et al., (2021) realizaron un estudio con 93 casos de carcinoma seroso uterino en donde se comparó la sobreexpresión de HER 2 por IHC, utilizando la guía de práctica clínica de ASCO/CAP de 2018 para HER 2 en el cáncer de mama y amplificación del oncogén *ERBB2* por FISH con un número de copias evaluado por NGS. La amplificación de *ERBB2* se determinó mediante el número relativo de lecturas de mapeo del oncogén *ERBB2* en el ADN tumoral en comparación con el ADN no neoplásico del control. Los casos con un número de copias por NGS ≥ 6 se consideraron amplificados y los casos con un número de copias por NGS < 6 no fueron amplificados.

Por IHC, 70 de 93 casos obtuvieron una puntuación (0 ó +1) y se consideraron negativos, 19 casos fueron equívocos, obteniendo una puntuación (+2), y 4 fueron positivos, teniendo una puntuación (+3). Los resultados con intensa tinción limitada a un área que representa $<10\%$ del tumor, fueron clasificados como equívocos (+2) y se les realizó una prueba de amplificación por el método de FISH, de los cuales se amplificaron 6 casos y 18 no fueron amplificados.

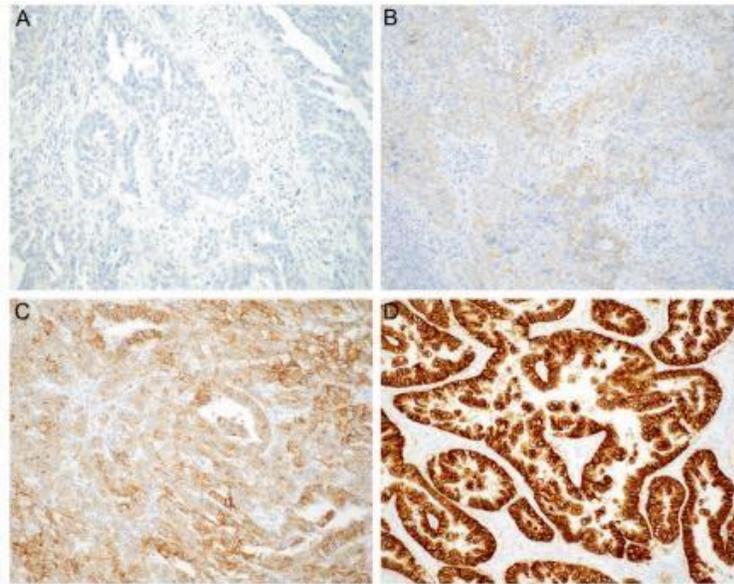


Figura 14. (A) Muestra de tinción de carcinoma seroso que muestra un resultado IHC (0); (B) Muestra de tinción de carcinoma seroso que muestra un resultado IHC (+1); (C) Muestra de tinción de carcinoma seroso que muestra un resultado IHC (+2); (D) Muestra de tinción de carcinoma seroso que muestra un resultado IHC (+3). (Robinson et al., 2021)

Utilizando la interpretación combinada de los ensayos IHC y FISH, 8 casos (9%) mostraron amplificación de *ERBB2* y 85 (91%) no estaban amplificados.

Los autores mencionan que es el primer informe, por su parte, que demuestra que la amplificación del oncogén *ERBB2* en el carcinoma uterino puede ser detectado con precisión utilizando NGS. Refieren que las frecuencias de amplificación de *ERBB2* encontradas en este estudio es de un rango más bajo y, por lo tanto, diferente con respecto a otros estudios citados por ellos o por la literatura. Estas discrepancias son probablemente debidas a un posible sesgo en la selección. Otras posibles explicaciones de la menor proporción de los casos positivos incluyen las diferencias en la población de estudio, el anticuerpo utilizado o la puntuación del sistema seleccionado.

La detección de la amplificación genética mediante NGS tiene varias ventajas. En la comparación entre la amplificación del oncogén *ERBB2* por NGS y por el método FISH, este último método sólo se realizó si el método IHC mostraba puntuación (+2),

mientras que el panel NGS es considerado cada vez más, de forma rutinaria para el estudio de carcinoma uterino en un estadio avanzado. Se plantea la posibilidad de que se pueda extraer información procesable y adicional a un ensayo NGS realizado y así, los pacientes sólo puedan recibir terapia si sus tumores muestran sobreexpresión por IHC o amplificación por FISH y, con ello la amplificación por NGS pueda establecerse como un segundo estudio confirmatorio.

Erickson et al., (2020) realizaron un estudio donde se recopilaron datos demográficos, de tratamiento, recurrencia y supervivencia. Se realizaron pruebas por el método IHC para HER 2 utilizando la guía de práctica clínica de ASCO/CAP de 2007 de cáncer de mama. Los resultados denominados como equívocos de IHC (2+), se probaron adicionalmente con hibridación fluorescente *in situ* (FISH), y la positividad para HER 2 se definió como (+3) IHC o FISH positiva.

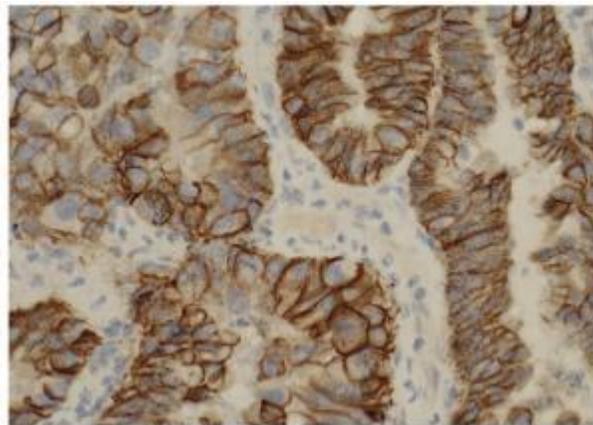


Figura 15. Muestra de tinción de carcinosarcoma que muestra un resultado IHC (+3). (Adaptado de Erickson et al., 2020)

En 169 muestras de tumores, 44 fueron positivas para HER 2, 99 obtuvieron puntuaciones IHC de 0 ó 1+ y se clasificaron como HER2 negativos, mientras que 28 pacientes tenían tumores con una puntuación IHC de (+3) y se clasificaron como HER 2 positivos. Los 42 pacientes restantes tenían tumores con puntuaciones IHC (+2) (denominadas como equívocas). La prueba del método FISH se realizó con sonda dual en estos casos, de los cuales 16 demostraron amplificación de HER 2. Los autores destacaron la importancia de mantener la coherencia con los datos limitados sobre esta enfermedad, que denominan como “rara”. Por lo tanto, validar

las pruebas de HER 2 en el cáncer de útero, requiere no sólo coherencia entre metodologías de prueba, si no también correlaciones entre las pruebas y los resultados de la terapia dirigida.

Cabe resaltar que en el presente estudio, las pacientes con carcinoma seroso uterino, las pacientes con sobreexpresión y/o amplificación genética de HER 2 experimentaron resultados de recurrencia y supervivencia significativamente peores que aquellos sin sobreexpresión/ amplificación de HER 2, por lo que proponen que la positividad de HER 2 se asocia con un riesgo tres veces mayor de recurrencia de la enfermedad, y en los análisis ajustados y no ajustados, una tasa libre de progresión significativamente peor y supervivencia general. Este es uno de los primeros estudios que sugieren que HER 2 está sobreexpresado en 1 de cada 4 mujeres con enfermedad en etapa temprana de carcinoma uterino y puede ser un biomarcador de pronóstico significativo en esta cohorte.

5. Conclusiones

En algunos estudios se determinaron que, en las lesiones premalignas, la expresión de HER 2 va aumentando a medida que avanza la lesión, lo que representa su participación en lesiones de mayor grado. La intensidad de la expresión en los ensayos IHC de HER 2 va en aumento con el avance del grado y la etapa de las lesiones malignas. Su sobreexpresión se correlacionó con los tipos histológicos de neoplasias malignas cervicales, lo que indica una función potencial de HER 2 en la carcinogénesis.

Se mostró que, en muestras de carcinoma de células escamosas, se obtuvo una sobreexpresión con mayor positividad comparándolo con la sobreexpresión de HER 2 de adenocarcinoma. Aunque se comparara con estudios en donde se muestra una similitud con el estudio y resultados, no se puede establecer una correlación estadística entre la positividad de HER 2 y el grado de este tipo de neoplasia, por lo tanto se pueden obtener resultados similares en cuenta a pruebas con puntuaciones que indiquen una sobreexpresión; sin embargo, no se tiene una correlación, de

manera estadística y significativa, entre la positividad de HER 2 y el estadio del cáncer.

Aunque en algunos estudios no se observaron expresiones de la oncoproteína HER 2, en tumoraciones de carcinosarcoma de células mesenquimales, se detectaron puntuaciones positivas de sobreexpresión en tumoraciones de carcinosarcoma de células epiteliales. Se observó que el oncogen *ERBB2* no pudo ser amplificado y que la relación entre la sobreexpresión de HER 2 y un posible pronóstico en el carcinosarcoma uterino, no se descarta la idea de realizar estudios más completos para mostrar dicha relación y poder determinar la expresión y el pronóstico.

Haciendo una comparación entre la puntuación de expresión de HER 2 según los criterios de cáncer gástrico y los criterios de cáncer de mama, se demostró una discordancia. Teniendo en cuenta la semejanza con el adenocarcinoma gástrico con sobreexpresión de HER 2, se debería aplicar un sistema de puntuación que acepte patrones de tinción característicos al carcinosarcoma uterino. Las propuestas que se realicen para poder realizar un protocolo de prueba de HER 2 para cáncer uterino, así como la selección de muestras apropiadas, sistemas de puntuación y criterios de la proporción de células HER 2 positivas, podrán generar resultados con una mayor certeza y veracidad. Una de ellas es el uso de paneles de diversos marcadores de ICH para el diagnóstico diferencial de cáncer uterino, o bien la utilización de NGS, ya que es muy específica para la amplificación génica, sin embargo, es menos sensible que los ensayos de IHC y FISH para evaluación de tumores con niveles bajos de amplificación del oncogén *ERBB2*.

Aunque se desconoce la importancia predictiva, mediante NGS se podría identificar el estado de HER 2, aunque se presente una heterogeneidad tumoral, lo que puede variar en una muestra de biopsia o de histerectomía. La prueba de NGS se puede realizar en el espécimen de histerectomía y, en dado caso que se presente un resultado no expresado y no amplificado, debería considerarse una repetición de la prueba de una metástasis. Se sugiere realizar las pruebas con metastásis si se considera a un paciente con diagnóstico de cáncer. Del mismo modo, se recomienda

que los estudios confirmatorios de ensayos IHC o FISH se realicen en el mismo bloque que la prueba de NGS. Aunque la validez analítica de esta técnica es alta en la utilidad clínica, aún se necesitan más trabajos para determinar las implicaciones predictivas y pronósticas de la expresión heterogénea de HER 2 en el cáncer uterino.

En algunos estudios, se determinó que la expresión de HER 2 en las muestras cervicales era baja y no se pudo establecer un criterio. Esto pudo deberse a que las muestras de estudio fueron pequeñas, así como debido a un período de estudio limitado. Se sugiere, con base en los estudios analizados, que la sobreexpresión de HER 2 es un factor de pronóstico malo, por lo que es necesario continuar rastreando estas tendencias con un mayor número de muestras. Por lo tanto, la detección temprana de HER 2 mediante inmunohistoquímica puede guiar el curso de la enfermedad en la etapa inicial. Además, la terapia molecular dirigida contra HER 2 puede ayudar a disminuir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con cáncer de cuello uterino.

6. Referencias

Alameda, F., Baro, T., Mariñoso, M., Manresa, J., Costa, C., Espinet, B., Fuste, P., Mancebo, G., Carreras, R., Sole, F. y Serrano, S. (2007). Carcinoma escamoso invasor de cérvix uterino. Estudio de la expresión de p53, BCL-2, Ki-67, C-MYC y ciclina D1. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, 54(14), 150-158. <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2007/pt074b.pdf>

Anderson, J., Rolls, G. y Westra, S. (2025) *Inmunohistoquímica: Visión general y pasos a seguir para una mejor tinción IHC*. Leica Biosystems. <https://www.leicabiosystems.com/es/knowledge-pathway/immunohistochemistry-an-overview-steps-to-better-ihc-staining/>

Andrechek, E., Hardy, W., Siegel, P., Rudnicki, M., Cardiff, R. y Muller, W. (2000). Amplification of the neu/erbB-2 oncogene in a mouse model of mammary tumorigenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(7), 3444-3449. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.7.3444>

Banet, N., Shahi, M., Batista, D., Yonescu, R., Tanner, E., Fader, A. y Cimino-Mathew, A. (2021). HER-2 Amplification in Uterine Serous Carcinoma and Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*, 45(5), 708-715. doi:10.1097/PAS.0000000000001682

Bartley, A., Washington, N., Colasacco, C., Ventura, C., Ismaila, N., Belson III, A., Carrato, A., Gulley, M., Jain, D., Kakar, S., Mackay, H., Streutker, C., Tang, L., Troxell, M. y Ajani, J. (2016). HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *Journal Of Clinical Oncology*, 35(4). <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4836>

Bel, M., Inglés, M., & Piñol, J. (2009). Estudios de cohorte. *Fisioterapia*, 31(5), 218–223. doi:10.1016/j.ft.2009.03.001

Bielski, L., Orlandi, A., y Boquete, H. (2016). Inhibidores de tirosina cinasa y disfunción tiroidea. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 53(3), 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.raem.2016.07.001>

Buza, N.(2021). HER2 Testing and Reporting in Endometrial Serous Carcinoma: Practical Recommendations for HER2 Immunohistochemistry and Fluorescent In Situ Hybridization: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *International Journal of Gynecological Pathology*, 40(1), 17–23. doi: 10.1097/PGP.0000000000000711.

Chaudhary, S., Pantalón, H., Khandelwal, R., Pandey,S. y Garg, N.(2020). Her-2 neu expression in cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma of cervix. *Indian Journal of Pathology and Oncology*, 7(2),285-290. <https://doi.org/10.18231/j.ijpo.2020.054>

Colomer, R., Montero, S., Ropero, S., Menéndez, J., Cortés, H., Solanas, M., y Escrich, E. (2001). El oncogén HER2 como ejemplo del progreso diagnóstico y terapéutico en cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 14(1), 8-19.

Erickson, B., Najjar, O., Damast, S., Blakaj, A., Tymon-Rosario, J., Shahi, M., Santin, A., Klein, M., Dolan, M., Cimino-Mathews, A., Buza, N., Ferriss, J., Stone, R., Khalifa, M., y Fader, A. (2020). Human epidermal growth factor 2 (HER2) in early stage uterine serous carcinoma: A multi-institutional cohort study. *Gynecologic Oncology*, 159(1), 17-22. doi:10.1016/j.ygyno.2020.07.016

Fernández, A., Reigosa, A., Caleiras, E., Hung, M., Saldivia, F., y Gutiérrez, N. (2014). Evaluación de la amplificación del oncogén HER2 en pacientes con cáncer de mama a través de la técnica de hibridación in situ cromogénica (CISH). *Salus*, 18(1), 7-12. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382014000100003&lng=es&tlng=es

Gavilanes, V. y López, A. (2024). Tumor de estirpe mesenquimal uterino: Presentación de caso clínico y revisión bibliográfica. *MEDICIENCIAS UTA Revista Universitaria con proyección científica, académica y social*, 8(2), 102-110. <https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v8i2.2432.2024>

García, A., y Castellanos, A. (2012). Revisión sistematizada de la implicación pronóstica de la sobreexpresión de la proteína HER2/ ERBB2 en osteosarcoma pediátrico. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 11(5), 328-337.

Grases, P. (2010). Adenocarcinoma del cuello uterino y sus lesiones preinvasivas. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 70 (2), 112-115. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322010000200007&lng=es&tlng=es

Isola, J., Chu, L., DeVries, S., Matsumura, K., Chew, K., Ljung, B., y Waldman, F. (1999). Genetic alterations in ERBB2-amplified breast carcinomas. *Clinical Cancer Research*, 5(12), 4140-4145. PMID: 10632352.

Kezlarian, B., Muller, S., Werneck, V., Gonzalez, C., Fix, D. Park, K. y Murali, R. (2019). Características citológicas de los adenocarcinomas del tracto ginecológico superior que exhiben diferenciación similar a la mesonéfrica. *Cancer Cytopathology*, 127(1), 521–528.

Kim, H., Na, K., Bae, G. y Kim, H. (2021). Mesonephric-like Adenocarcinoma of the Uterine Corpus: Comprehensive Immunohistochemical Analyses Using Markers for Mesonephric, Endometrioid and Serous Tumors. *Diagnostics*, 11(11), 2042. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112042>

Lander, E., Rappazzo, K., Huang, L., Hu, J., Chen, H., Shyr, Y. y Abramson, V. (2022). Using theHER2/CEP17FISH Ratio to Predict Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Anti-HER2 Doublet Therapy in HER2+ Breast Cancer. *The Oncologist*, 28(2), 123-130. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac247>

McNamara, B., Mutlu, L., Greenman, M., Harold, J. y Santin, A. (2023). HER2 Oncogene as Molecular Target in Uterine Serous Carcinoma and Uterine Carcinosarcoma. *Cancers*, 15(16), 4085. <https://doi.org/10.3390/cancers15164085>

Moasser, M. (2007). The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, 26(45), 6469-6487. doi:10.1038/sj.onc.1210477

Muthusamy, R., y Mehta, S. (2017). Squamous Cell Carcinoma In situ of the Cervix with Superficial Intraepithelial Extension to the Endometrium of Lower Uterine Segment: A Rare Presentation. *Indian Journal Of Medical And Paediatric Oncology*, 38(1), 88-89. doi: 10.4103/09715851.203509

Navarro, J., Finkelman, B., Turner, B., Katerji, H., Wang, X., Varghese, S., Tiannan, W., Peng, Y., Hicks, D. y Zhang, H. (2023) HER2 en carcinoma seroso uterino: estado actual y perspectivas clínicas, *American Journal of Clinical Pathology*, 160(4), 341-351. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqad056>

Pérez, V., y Reyna, E. (2018). Tumor Mülleriano mixto maligno peritoneal primario. Reporte de caso. *Avances en Biomedicina*, 7(2),140-144.

Qin D. Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biol Med*. 2019 Feb;16(1):4-10. doi: 10.20892/j.issn.20953941.2018.0055. PMID: 31119042; PMCID: PMC6528456.

Rajaram, P., Chandra, P., Ticku, S., Pallavi, B., Rudresh, K., y Mansabdar, P. (2017). Epidermal growth factor receptor: Role in human cancer. *Indian Journal Of Dental Research*, 28(6), 687-694. https://doi.org/10.4103/ijdr.ijdr_534_16

Ranjan, S., Mohan, N., Arya, A., y Bisht, M. (2024). Expression of HER2/neu biomarker in premalignant and malignant epithelial lesions of uterine cervix. *Journal of Cardiovascular Disease Research*, 15(8), 1488-1496.

Robinson, C., Harrison, B., Ligon, A., Dong, F., Maffei, V., Matulonis, U., Nucci, M., y Kolin, D. (2021). Detection of ERBB2 amplification in uterine serous carcinoma by next-generation sequencing: an approach highly concordant with standard assays. *Modern Pathology*, 34(3), 603-612. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00695-5>

Ruschoff, J., Hanna, W., Bilous, M., Hofmann, M., Osamura, RY., Penault-Llorca, F., van de Vijver, M. y Viale, G. (2012). HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Modern Pathology*, 25(5):637–650. doi: 10.1038/modpathol.2011.198.

Sánchez, E. y Arias, J. (2004). Transactivación de receptores con actividad de cinasa de tirosina (RTK's) por receptores acoplados a proteínas G. *Revista Biomédica*, 15(1), 33- 48. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v15i1.371>

Santin, A., Bellone, S., Van Stedum, S., Bushen, W., Palmieri, M., Siegel, E., De Las Casas, L., Roman, J., Burnett, A. y Pecorelli, S. (2005) Amplification of c-erbB2 oncogene: a major prognostic indicator in uterine serous papillary carcinoma. *Cancer*, 104(7), 1391-1397. <https://doi.org/10.1002/cncr.21308>

Semiz, H., Pala, E., Can, B., Atag, E., Gungor, H., y Sancı, M. (2022). cERBB-2/Her-2 Neu Overexpression and Prognostic Significance in Uterine Carcinosarcoma. *Turkish Journal Of Pathology*, 39(1), 55-63. doi: 10.5146/tjpath.2022.01588

Vargas, V., Vargas-Aguilar, V., Sosa, E. y Aboharp, Z., (2018). Carcinosarcoma uterino. Neoplasia rara y mortal. *Revista Hospital Juárez de México*, 85(1), 26-38.

Varshney, S., Maheshwari, V., Aijaz, M., y Alam, K. (2020). Role and significance of HER-2/neu as a biomarker in the premalignant and malignant lesions of uterine cervix. *Annals Of Diagnostic Pathology*, 45(1), 151443. doi:10.1016/j.anndiagpath.2019.15

Yoshida, H., Nishikawa, T., Matsumoto, K., Mori, M., Hirashima, Y., Takehara, K., Ariyoshi, K., Hasegawa, K., y Yonemori, K. (2021). Histopathological features of HER2 overexpression in uterine carcinosarcoma: proposal for requirements in HER2 testing for targeted therapy. *Virchows Archiv*, 478(6), 1161-1171.

<https://doi.org/10.1007/s00428-021-03017-5>

Zaldívar, G., Martín, F., Sosa, C., Ávila, J., Lloret, M., Román, M., y Vega, G. (2012). Cáncer cérvicouterino y virus del papiloma humano. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 77(4), 315-321.

<https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262012000400014>

Zapardiel, I., Godoy, V., y Salazar, F. (2010). Adenocarcinoma cervical de células claras no relacionado con exposición a dietilestilbestrol. Reto diagnóstico. Clínica e Investigación En Ginecología y Obstetricia, 37(4), 173-176.

<https://doi.org/10.1016/j.gine.2009.02.010>

Páginas web consultadas:

- Chagas, S. (2018). HER2 – ¿Sabes qué es? <https://drasabrinachagas.com.br/1887-2/>
- International Agency for Research on Cancer. (2022). Cancer TODAY. [Gráfica]. Globocan 2022. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&populations=152_170_188_192_218_222_32_320_340_484_558_591_600_604_630_68_76_858_862&cancers=23&sexes=2&types=0
- International Agency for Research on Cancer. (2022). Cancer TODAY. [Gráfica]. Globocan 2022. https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&populations=152_170_188_192_218_222_32_320_340_484_558_591_600_604_630_68_76_858_862&cancers=23&sexes=2&types=1
- National Cancer Institute. (2023). Cervical Cancer Prognosis and Survival Rates. <https://www.cancer.gov/types/cervical/survival>
- National Cancer Institute. (2023). HPV and Cancer. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectiousagents/hpv-and-cancer>
- National Cancer Institute. (2023). What Is Cervical Cancer? <https://www.cancer.gov/types/cervical>

- National Human Genome Research Institute. (2025). Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). <https://www.genome.gov/es/geneticsglossary/Hibridaci%C3%B3n-fluorescente-in-situ-FISH>
- ScienceLink. (2024). Guías ASCO/CAP para la evaluación del HER2 en cáncer de mama [Archivo de Video]. <https://sciencelink.com/singlevideo.php?id=12060#:~:text=Los%20casos%20evaluados%20como%20%20,apoyo%20educativo%20de%20AstraZeneca%20M%C3%A9xico.>
- World Health Organization. (2024). Cervical cancer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>