KORELASI EKSPRESI HER-2/neu DENGAN TIPE HISTOLOGIK DAN DERAJAT DIFERENSIASI KARSINOMA OVARIUM

N.P. Sriwidyani
I.G.A Sri Mahendra Dewi

Departemen Patologi Anatomik
Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana, Denpasar

ABSTRAK

Latar Belakang

HER-2/neu merupakan suatu reseptor transmembran yang memiliki aktivitas tirosin kinase intrinsik. HER-2/neu diekspresikan pada 20-30% kasus karsinoma ovarium. Karsinogenesis karsinoma ovarium belum jelas. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui korelasi antara ekspresi HER-2/neu dengan tipe histologik dan derajat diferensiasi karsinoma ovarium

Cara

Penelitian potong lintang dilaksanakan di Bagian/SMF Patologi Anatomi FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar. Sampel penelitian yaitu penderita karsinoma ovarium yang melakukan pemeriksaan patologik di Bagian/ SMF Patologi Anatomi FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar dari tanggal 1 Januari 2006 sampai 31 Desember 2007 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sediaan blok parafin direevaluasi, dinilai tipe histologik dan derajat diferensiasi. Pemeriksaan imunohistokimia HER-2/neu dilakukan dengan metode SBC dan interpretasi dilakukan dengan menilai persentase sel yang terpulas dan intensitas pewarnaan. Analisis korelasi antara ekspresi HER-2/neu dengan tipe histologik tumor dengan uji statistik Kendall's Tau-b, sedangkan korelasi antara HER-2/neu dengan derajat diferensiasi tumor dengan uji Spearman's.

Hasil

Selama periode dua tahun diperoleh 32 kasus. Rata-rata umur penderita 43,13 tahun (rentang umur 32–70 tahun). Empat belas (43,8%) dari 32 kasus menunjukkan ekspresi HER-2/neu. Hanya 9 kasus (28,1%) yang menunjuk-kan pulasan HER-2/neu dengan intensitas sedang (skor 2+) atau kuat (skor 3+). Terdapat korelasi antara tipe histologik dan ekspresi HER-2/neu (koefisien korelasi 0,316; p=0,034). Tidak terdapat korelasi antara derajat diferensiasi tumor dan ekspresi HER-2/neu (koefisien korelasi = 1; p = 0.401).

Untuk setiap kasus karsinoma ovarium yang akan diterapi spesifik yang bertarget HER-2/neu harus dilakukan pemeriksaan imunohistokimia atau hibridisasi in situ HER-2/neu.

Kesimpulan

Ekspresi HER-2/neu pada karsinoma ovarium berkorelasi dengan type histologik tetapi tidak berkorelasi dengan derajat differensiasi.

Kata kunci: karsinoma ovarium, HER-2/neu, tipe histologik, derajat diferensiasi

ABSTRACT

Background

HER-2/neu is a trans-membrane receptor with intrinsic tyrosine kinase activity. Twenty-thirty percent cases ovarian carcinoma showed HER-2/neu overexpression. The ovarian carcinogenesis is not clear. The aim of this study is to determine the correlation between HER-2/neu expression with histology type and grade of ovarian carcinoma in Bali.

Method

This is a cross-sectional study and conducted in Pathology Department Faculty of Medicine Udayana University – Sanglah Hospital from 1 March 2008 until 31 August 2008. Sample is a nested population of ovarian carcinoma patients which pathologic examination were performed in Pathology Department Faculty of Medicine Udayana University – Sanglah Hospital during 1 January 2006 to 31 December 2007 that fulfill inclusion and exclusion criteria. Clinical parameters were collected from medical record. Block paraffin section reevaluated to determine histology type, grade, and stage. HER-2/neu staining performed with SBC method and interpreted based on percentage of stained-cells and staining intensity. Correlation between HER-2/neu expression with histology type analyzed with Kendall's Tau-b test, and correlation between HER-2/neu with tumor grade analyzed with Spearman's test. The analysis was performed by SPSS 15.0.

Results

During 2006-2007, there were 32 cases with mean of age was 43,13 years (range 32–70 years). Fourteen cases (43,8%) showed HER-2/neu expression. Only 9 cases (28,1%) showed HER-2/neu expression moderately (score 2+) or strongly (score 3+). There was a correlation between histologyc type with HER-2/neu expression (Correlation coefficient 0.316; p=0.034), but there was not a correlation between tumor grade and expression HER-2/neu (correlation coefficient = 1.000; p = 0.401).

Conclusion

HER-2/neu examination, with immunohistochemical or in situ hybridization, is necessary to treat ovarian carcinoma patient with HER-2/neu-targeted therapy.

Key words: ovarian carcinoma, HER-2/neu, histology type, grade.

PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan keganasan keenam tersering pada wanita di seluruh dunia.[1] Berdasarkan tipe histologik tumor, kasus kanker ovarium terbanyak adalah keganasan yang berasal dari epitel (karsinoma). Pada saat ditemukan dan terdiagnosis, sekitar 70% kasus keganasan epitelial ovarium telah menyebar keluar ovarium, dan pada kasus-kasus seperti ini jarang bisa disembuhkan dengan operasi dan kemoterapi serta radiasi paska operasi.[2]

HER-2/neu merupakan suatu protein yang diekspresikan pada membran sel, yang berfungsi sebagai reseptor yang memiliki aktivitas tirosin kinase intrinsik. Reseptor ini termasuk kelompok yang sama dengan EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). HER-2/neu mulai diteliti dan ditemukan pada beberapa jenis kanker pada manusia, diantaranya karsinoma payudara, kolon, dan ovarium.[3] Dua puluh lima sampai tiga puluh persen kasus karsinoma ovarium menunjukkan overekspresi HER-2/neu dengan pemeriksaan imunohistokimia.[4,5]

Pada kanker payudara, HER-2/neu telah terbukti berperan pada karsinogenesis karsinoma payudara dan telah dikembangkan pula suatu metode terapi dengan target HER-2/neu. Terapi ini telah mulai dipergunakan untuk manajemen terapi penderita karsinoma payudara yang menunjukkan overekspresi HER-2/neu. HER-2/neu juga berperan dalam prognosis karsinoma payudara.[4] Pada karsinoma ovarium, peranan HER-2/neu pada karsinogenesis belum banyak diteliti. Peranan HER-2/neu dalam prognosis masih kontroversi. Terapi dengan target HER-2/neu masih dalam penelitian uji klinik.

Angka kelangsungan hidup lima tahun penderita karsinoma ovarium antara 30 dan 40%.[2] Faktor-faktor yang berperan pada prognosis secara independen adalah stadium tumor, derajat diferensiasi tumor, dan ploidisitas DNA. Sedangkan faktor-faktor lain seperti volume residual tumor setelah sitoreduksi, asites, ruptur, adesi tumor, peningkatan usia, dan kadar CA125 serum, merupakan faktor yang mempengaruhi prognosis secara independen.[1] Pada karsinoma ovarium, ekspresi pemeriksaan patologik harus mencantumkan derajat diferensiasi dan stadium patologi tumor. Namun belum ada penelitian yang mencari hubungan antara ekspresi HER-2/neu dengan faktor–faktor independen, khususnya derajat diferensiasi tumor, yang telah terbukti berperan pada prognosis.

Karsinoma ovarium diklasifikasikan menjadi beberapa tipe menurut klasifikasi WHO. Setiap tipe tersebut memiliki gambaran klinik, patologik, dan perangai biologik tertentu. Sampai saat ini belum ada penelitian yang mencari apakah terdapat perbedaan ekspresi HER-2/neu pada masing-masing tipe tersebut.

BAHAN DAN CARA

Penelitian potong lintang dilaksanakan di Bagian/SMF Patologi Anatomi FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar. Sampel penelitian yaitu penderita karsinoma ovarium yang melakukan pemeriksaan patologik di Bagian/SMF Patologi Anatomi FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar dari tanggal 1 Januari 2006 sampai 31 Desember 2007 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sediaan blok parafin direevaluasi, dinilai tipe histologik dan derajat diferensiasi. Pemeriksaan imunohistokimia HER-2/neu dilakukan dengan metode SBC dan interpretasi dilakukan dengan menilai persentase sel yang terpulas dan intensitas pewarnaan. Analisis korelasi antara ekspresi HER-2/neu dengan tipe histologik tumor dengan uji statistik Kendall's Tau-b, sedangkan korelasi antara HER-2/neu dengan derajat diferensiasi tumor dengan uji Spearman's. Analisis menggunakan program SPSS 15.0.

HASIL

Selama periode 01 Januari 2006 sampai 31 Desember 2007, terdapat 35 kasus karsinoma ovarium yang diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar. Tiga puluh dua kasus diikutkan pada penelitian ini, sedangkan 3 kasus dikeluarkan karena blok tidak ditemukan (2 kasus) dan hanya ada biopsi omentum saja (1 kasus).

Rata-rata umur penderita 43,13 tahun dengan rentang umur 32 – 70 tahun. Distribusi umur kasus terbanyak pada dekade keempat.

Tujuh kasus (21,9%) adalah nulipara. Dua puluh pasien (62,4%) datang pada stadium lanjut (stadium III dan IV), sehingga operasi yang dilakukan tidak optimal (operasi *debulking*). Tiga belas kasus (40,6%) dengan asites.

Tabel 1. Distribusi kasus berdasarkan data klinis

Kasus karsinoma ovarium	Jumlah	Persentase
Umur		
- < 45 tahun	17	53,1
- > / = 45 tahun	15	46,9
Paritas		
- Nulipara	7	21,9
- Para	25	78,1
Stadium menurut FIGO		
- I	12	37,5
- II	1	3,1
- III	18	56,3
- IV	1	3,1
Jenis operasi		
- Kistektomi	12	37,5
- *Debulking*	20	62,5
Asites		
- Ada	13	40,6
- Tidak ada	19	59,4

Tipe histologi terbanyak adalah tipe serus (40,6%), diikuti oleh tipe sel jernih (31,3%), musinus (21,9%), dan endometrioid (6,3%). Pada karsinoma ovarium tipe serus dan sel jernih lebih banyak menunjukkan derajat diferensiasi tumor yang jelek (53,8% dan 50%), sedangkan sebaliknya pada tipe musinus dan endometrioid lebih banyak menunjukkan diferensiasi tumor yang baik (57,1% dan 50%). (Tabel 2).

Tabel 2. Distribusi kasus berdasarkan hasil pemeriksaan histologik karsinoma ovarium

Tipe histologik		Derajat diferensiasi			Total
		Baik	Sedang	Jelek	
Serus	N	4	2	7	13
	%	30,8	15,4	53,8	100
Musinus	N	4	1	2	7
	%	57,1	14,3	28,6	100
Endometrioid	N	1	1	0	2
	%	50	50	0	100
Sel jernih	N	0	5	5	10
	%	0	50	50	100
Total	N	9	9	14	32
	%	28,1	28,1	43,8	100

Empat belas (43,8%) dari 32 kasus menunjukkan ekspresi HER-2/neu. Hanya 9 kasus (28,1%) yang menunjukkan pulasan HER-2/neu dengan intensitas sedang (skor 2+) atau kuat (skor 3+).

HER-2/neu diekspresikan pada berbagai tipe histologik karsinoma ovarium pada proporsi yang bervariasi. Berdasarkan perhitungan

statistik menggunakan metode perhitungan korelasi Kendall's tau b, terdapat korelasi antara tipe histologik dan ekspresi HER-2/neu (Kendall's Tau-b = 0,316) dan bermakna secara statistik (x = 18,07; df = 9; p = 0,034). (Tabel 3).

Tabel 3. Ekspresi HER-2/neu pada berbagai tipe histologik karsinoma ovarium.

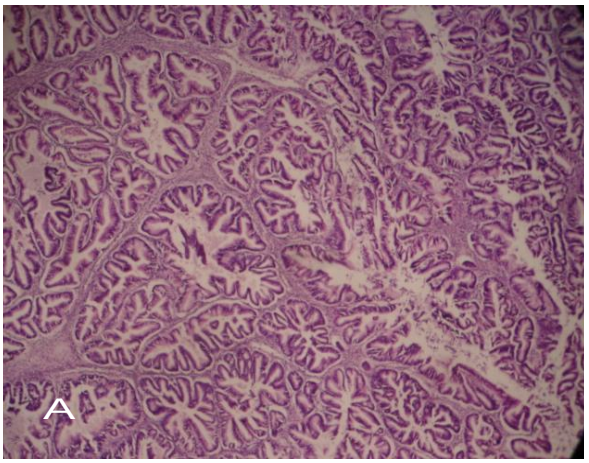
Ekspresi HER-2/neu		Tipe histologik				Total
		Serus	Musinus	Endometrioid	Sel jernih	
0	N	9	4	2	3	18
	%	50	22,2	11,1	16,7	100
1+	N	4	0	0	1	5
	%	80	0	0	20	100
2+	N	0	1	0	5	6
	%	0	16,7	0	83,3	100
3+	N	0	2	0	1	3
	%	0	66,7	0	33,3	100
Total	N	13	7	2	10	32
	%	40,6	21,9	6,2	31,3	100

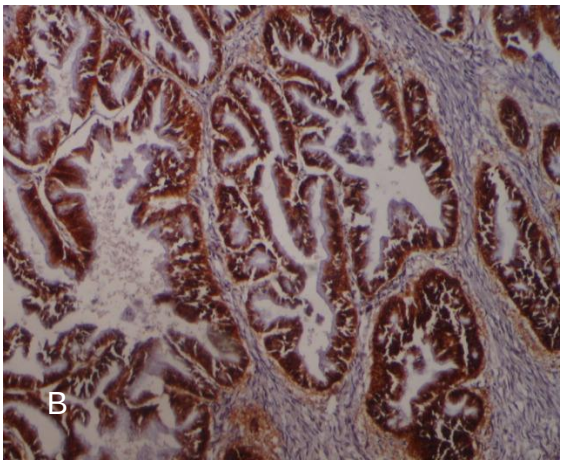
Pada karsinoma ovarium tipe sel jernih, 60% kasus menunjukkan overekspresi HER-2/neu (skor 2+ dan 3+). Pada tipe musinus overekspresi hanya ditemukan pada 42,9% kasus. Pada tipe serus dan endometrioid, seluruh kasus tidak menunjukkan adanya overekspresi HER-2/neu.

HER-2/neu juga diekspresikan pada berbagai derajat diferensiasi karsinoma ovarium pada proporsi yang bervariasi. Berdasarkan perhitungan statistik menggunakan metode perhitungan korelasi Spearman's rho, tidak terdapat korelasi antara derajat diferensiasi tumor dan ekspresi HER-2/neu (Spearman's rho = 1,000; p = 0,401) (Tabel 4).

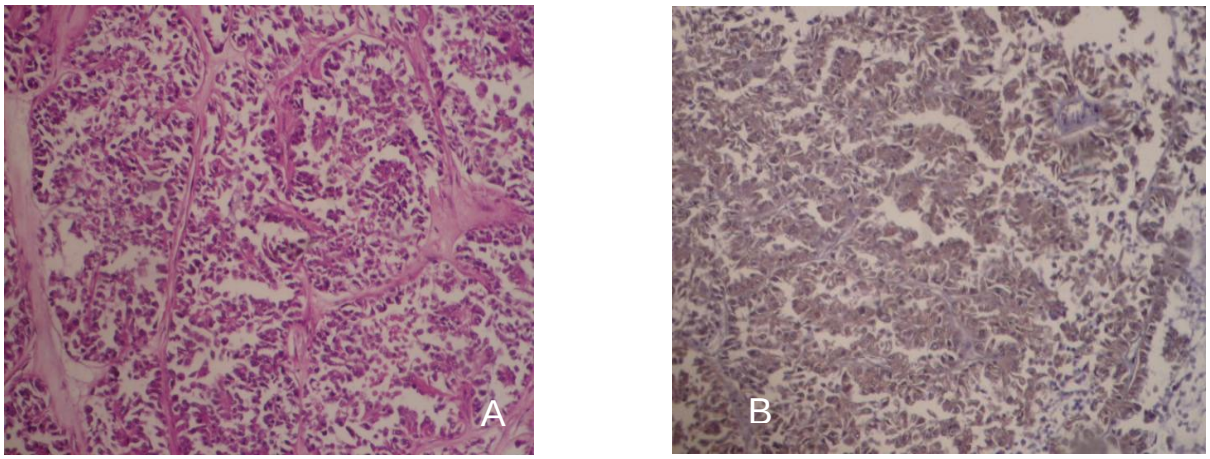
Tabel 4. Ekspresi HER-2/neu pada berbagai derajat diferensiasi karsinoma ovarium.

Ekspresi HER-2/neu		Derajat diferensiasi			Total
		Baik	Sedang	Jelek	
0	N	5	4	9	18
	%	27,8	12,2	50	100
1+	N	1	2	2	5
	%	20	40	40	100
2+	N	1	2	3	6
	%	16,7	33,3	50	100
3+	N	2	1	0	3
	%	66,7	33,3	0	100
Total	N	9	9	14	32
	%	25	25	50	32

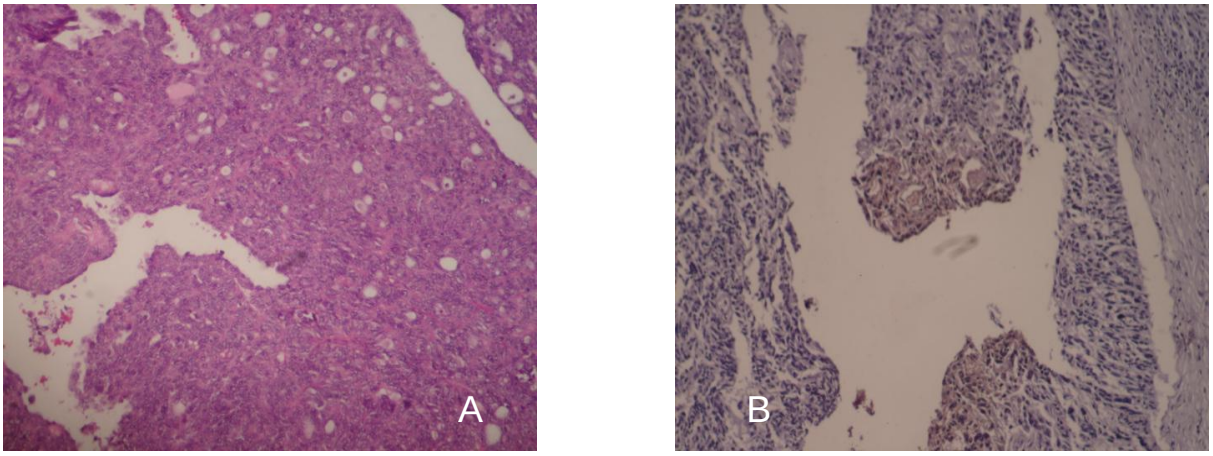




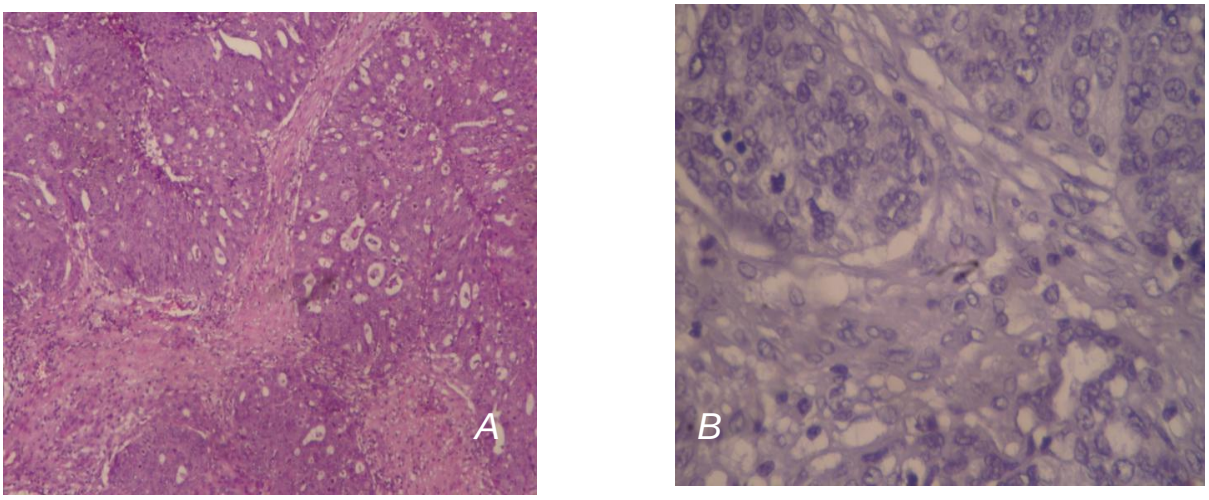
Gambar 1. Kasus No. 16 (0037PP06). Adenokarsinoma tipe musinus, derajat diferensiasi baik, ekspresi HER-2/neu dengan skor 3+ (A. H&E, B. IHK HER-2/neu; 100X).



Gambar 2. Kasus No. 13 (0096PP07). Adenokarsinoma tipe sel jernih, derajat diferensiasi jelek, ekspresi HER-2/neu dengan skor 2+ (A. H&E, B. IHK HER-2/neu; 100X)



Gambar 3. Kasus No. 24 (2854PP07). Adenokarsinoma tipe sel jernih, derajat diferensiasi jelek, ekspresi HER-2/neu dengan skor 1+ (A. H&E, B. IHK HER-2/neu; 100X).



Gambar 4. Kasus No. 29 (3535PP07). Adenokarsinoma tipe serus, derajat diferensiasi jelek, ekspresi HER-2/neu dengan skor 0 (A. H&E, B. IHK HER-2/neu; 100X).

Etiologi karsinoma ovarium sampai saat ini masih belum jelas. Banyak penelitian epidemiologi yang telah dilakukan untuk mencari faktor resiko terjadinya karsinoma ovarium. Riwayat keluarga pernah menderita karsinoma ovarium, umur, usia menars yang dini, dan nuliparitas tampaknya secara konsisten merupakan faktor resiko karsinoma ovarium. Sebaliknya, kehamilan, pemakaian kontrasepsi oral, ligasi tuba dan histerektomi merupakan faktor protektif.[6]

Insiden karsinoma ovarium meningkat secara eksponensial sesuai peningkatan umur. Di Amerika Serikat, resiko karsinoma ovarium kurang dari 3 per 100.000 wanita dibawah usia 30 tahun, diatas usia 30 tahun insidennya terus meningkat, dan menjadi plateau 54 per 100.000 wanita pada kelompok usia 75-79 tahun. Rata-rata umur wanita dengan karsinoma ovarium sekitar 60 tahun.[1] Pada wanita usia reproduktif (< 45 tahun) kejadian karsinoma ovarium jarang.[7] Pada penelitian ini, rentang usia penderita karsinoma ovarium antara 22 sampai 70 tahun, dengan rata-rata umur 43,1 tahun. Kasus terbanyak pada dekade keempat. Belum ada penelitian epidemiologi karsinoma ovarium di Indonesia yang dapat menjelaskan perbedaan kelompok umur penderita karsinoma ovarium di Indonesia dibandingkan data di literatur yang terutama berdasarkan kasus karsinoma ovarium di Amerika Serikat dan di Eropa. Pada penelitian ini jumlah kasus hanya sedikit untuk suatu penelitian epidemiologi dengan kemungkinan distribusi umur yang tidak merata.

Karsinoma ovarium memiliki banyak tipe histologik yang masing-masing memiliki perangai biologik yang berbeda pula. Berdasarkan literatur, distribusi karsinoma ovarium menurut tipe histologiknya yaitu tipe serus 50,6%, musinus 11,0%, endometrioid 17,5%, tipe sel jernih 7,4%, dan tipe *undifferentiated* 6,4% dan tipe campuran 5,5% (Seidman dkk., 2000). Pada penelitian ini tipe histologi terbanyak adalah tipe serus (40,6%), diikuti oleh tipe sel jernih (31,3%), musinus (21,9%), dan endometrioid (6,3%).

Banyak penelitian untuk menilai derajat diferensiasi tumor pada karsinoma ovarium. Ada yang membagi menjadi dua (*two tier system*), ada pula yang membagi menjadi tiga katagori (*three tier system*). Kriteria yang dipergunakan-pun tidak sama. Meskipun demikian *three tier system* lebih direkomendasikan karena derajat diferensiasi memiliki implikasi prognosis dan terapi yang penting. Karsinoma tipe serus dan sel jernih lebih sering ditemukan dengan derajat diferensiasi yang jelek dan pada stadium lanjut, sedangkan pada tipe musinus dan endometrioid lebih sering ditemukan dengan derajat diferensiasi baik dan pada stadium awal.[8] Pada penelitian ini karsinoma ovarium tipe serus dan sel jernih lebih banyak menunjukkan derajat diferensiasi tumor yang jelek (53,8% dan 50%) sedangkan sebaliknya pada tipe musinus dan endometrioid lebih banyak menunjukkan diferensiasi tumor yang baik (57,1% dan 50%).

Tabel 5. Overekspresi HER-2/neu pada karsinoma ovarium pada berbagai penelitian.

Penelitian	Overekspresi	
	Jumlah kasus	Persentase
Tuefferd dkk, 2007 [10]	41/320	27,3
Verri dkk, 2005 [11]	27/194	13,9
Tomic dkk, 2003 [12]	48/80	60,0
Singleton dkk, 1994 [13]	24/112	21,4
Penelitian ini	9/32	28,1

Banyak penelitian yang menilai korelasi antara ekspresi HER-2 dengan berbagai faktor prognostik menunjukkan hasil yang tidak konsisten, termasuk korelasi dengan tipe histologik tumor dan derajat diferensiasi tumor. Ekspresi HER-2/neu pada penelitian ini memiliki korelasi yang kuat dengan tipe histologik, sebaliknya, ekspresi HER-2/neu tidak berkorelasi dengan derajat diferensiasi tumor. Pada penelitian oleh Singleton dkk. (1994), Verri dkk., Tuefferd dkk. ditemukan bahwa ekspresi HER-2/neu tidak berhubungan dengan faktor-faktor prognosis dari karsinoma ovarium, termasuk tipe histologik dan derajat diferensiasi tumor.[10,11] Sedangkan pada penelitian oleh Fujimura dkk., ditemukan bahwa ekspresi HER-2/neu pada karsinoma ovarium berkorelasi dengan tipe histologik, dan penelitian oleh Tomic dkk. ditemukan bahwa ekspresi HER-2/neu pada karsinoma ovarium berkorelasi dengan derajat diferensiasi tumor.[12,14]

Pada penelitian ini overekspresi HER-2/neu paling banyak ditemukan pada karsinoma ovarium tipe sel jernih (60% kasus). Pada tipe musinus overekspresi hanya ditemukan pada 42,9% kasus. Pada tipe serus dan endometrioid, seluruh kasus tidak menunjukkan adanya overekspresi HER-2/neu. Hasil penelitian ini hampir sama dengan hasil penelitian oleh Fujimura dkk. yang menunjukkan bahwa overekspresi HER-2/neu ditemukan pada 42,9% kasus karsinoma ovarium tipe sel

jernih, 30,0% kasus pada tipe musinus, 23,1% kasus pada tipe endometrioid, dan 20,8% kasus pada tipe serus. Penelitian oleh Fujimura dkk. ini menilai adanya overekspresi HER-2/neu pada karsinoma ovarium dengan metode IHK dan FISH. Dari hasil penelitian ini tampaknya karsinoma ovarium tipe sel jernih mempunyai kemungkinan untuk diterapi dengan anti HER-2/neu karena proporsi kasus yang menunjukkan overekspresi cukup besar dan karsinoma tipe sel jernih resisten terhadap kemoterapi konvensional.

Perbedaan hasil penelitian ini dengan penelitian-penelitian yang lain, sebagian dapat dijelaskan karena karena ketidakseragaman pada fase pra analitik, analitik, dan post analitik. Perbedaan pada fase pra analitik adalah fase yang dimulai sejak jaringan dikeluarkan dari tubuh penderita sampai saat jaringan tersebut diterima di sentra diagnostik patologik. Perbedaan jaringan yang dipergunakan (jaringan beku atau jaringan yang sudah di blok parafin), fiksasi jaringan yang dipergunakan, lama fiksasi, cara fiksasi akan mempengaruhi hasil pemeriksaan IHK. Demikian pula dengan fase analitik, fase dimana jaringan mulai diproses sampai menjadi sediaan yang siap diinterpretasi oleh ahli patologik. Metode yang dipergunakan, antibodi primer yang dipergunakan, dan lain-lain akan mempengaruhi hasil IHK. Kriteria interpretasi yang berbeda juga akan mem-pengaruhi hasil penelitian. Untuk itu perlu dibuat protokol standar untuk pembuatan sediaan histopatologi konvensional dan pemeriksaan imunohistokimia HER-2/neu mulai jaringan dikeluarkan dari tubuh penderita sampai menjadi sediaan yang siap diinterpretasi. Diperlukan pula keseragaman tehnik interpretasi sediaan konvensional, khususnya evaluasi derajat diferensiasi tumor, serta tehnik interpretasi sediaan imunohistokimia HER-2/neu. Kasus yang menunjukkan hasil ekspresi HER-2/neu yang equivokal (+2) perlu dilanjutkan dengan FISH karena tehnik ini memiliki akurasi yang lebih baik dari IHK.

KESIMPULAN

Ekspresi HER-2/neu dengan faktor prognostik masih kontroversi. Pada penelitian ini ekspresi HER-2/neu berkorelasi dengan tipe histologik tetapi tidak berkorelasi dengan derajat diferensiasi karsinoma ovarium. Untuk setiap kasus karsinoma ovarium yang akan diterapi spesifik yang bertarget HER-2/neu harus dilakukan pemeriksaan imunohistokimia atau hibridisasi in situ HER-2/neu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of The Ovary, Mal-developed Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. Third series. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. p.27-46, 1998.
2. Chang K, Ding I, Kern FG, Willingham MC. Immunohistochemical Analysis of p53 and HER-2/neu Proteins in Human Tumors. The Jo Histochem and Cytochem,39:1281-1287, 1991.
3. Reese DM, Slamon DJ. HER-2/neu Signal Transduction in Human Breast and Human Cancer. Stem Cell,15:1-8, 1997.
4. Hellstrom I, Goodman G, Pullman J, Yang Y, Hellstrom KE. Over-expression of HER-2 in Ovarian Carcinomas. Cancer res, 61:2420-2423, 2001.
5. Seidman JD, Rusell P, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of The Ovary. In: Kurman, R. J., editor. Blaustein's Pathology of The Female Genital Tract. 5th ed. New York: Springer. p.791-904, 2002.
6. Choi J. Ovarian Epithelial Cancer: Etiology and Pathogenesis. Biowave, 10: 1-15, 2008.
7. Chan JK, Loizzi V, Magistris A, Lin F, Rutgers J, Osann K, DiSaia PJ, Berman ML. Differences in Prognostic Molecular Markers between Women Over and Under 45 Years of Age with Advanced Ovarian Cancer. Clin Cancer Res, 10: 8538-8543, 2004.
8. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of The Ovary and Peritoneum. Lyon: IARC Press. p.113-202, 2003.
9. Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Isola J, Lebeau A, Moreno A, Penault-Llorca F, Ruschoff J, Tomasic G, Vijver M. Current Perspective s on HER2 Testing: A Review of National Testing Guidelines. Mod Pathol, 16(2): 173-182, 2002.
10. Tuefferd M, Couturier J, Penault-Liorca F, Vincent-Salomon A, Broet P, Guastalla J, Allouache D, Combe M, Weber B, Pujade-Lauraine E, Camilleri-Broet S. HER2 Status in Ovarian Carcinomas: A Multicenter GINECO Study of 320 Patients. PloS ONE, 2(11): e1138, 2007.
11. Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, Perdelli L, Papadia A, Lorenzi P, Rubagotti A, Ragni N, Boccardo F. HER2/neu Oncoprotein Overexpression in Epithelial Ovarian Cancer: Evaluation of its

Prevalence and Prognostic Significance. Oncology, 68: 154-161, 2004.
12. Tomic S, Forko JI, Babic D, Sundov D, Kuret S, Andelinovic S. c-erbB-2, p53, and nm23 Proteins as Prognostic Factors in Patients with Epithelial Ovarian Carcinoma. Croatian Med J, 44(4): 429-434, 2003.
13. Singleton TP, Perrone T, Oakly G, Niehans GA, Carson L, Cha SS, Sticker JG. Activation of c-erbB-2 and Prognosis in Ovarian Cancer. Cancer, 73: 1460-1466, 1994.
14. Fujimura M, Katsumata N, Tsuda H, Uchi N, Miyazaki S, Hidako T, Saki M, Saito S. HER2 is Frequently Over-expressed in Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma: Possible Novel Treatment Modality Using Monoclonal Antibody Against HER2, Trastuzumab. Jpn. J. Can. Res., 93: 1250-1257, 2002.