

Expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico en cáncer de ovario

Expression of the epidermal growth factor receptor in ovarian cancer

Maité Pérez Cutiño,^I Alain Alonso Remedios,^{II} Elizabeth González Ortega^{III}

I Hospital Pediátrico Docente Cerro. Dpto. Morfofisiología de la Facultad "Salvador Allende". La Habana. Cuba.

II Hospital General "Gustavo Aldereguía Lima". Dpto. Morfofisiología Universidad de Ciencias Médicas Raúl Dorticós Torrado. Cienfuegos. Cuba. III Hospital Pediátrico Docente Cerro. La Habana. Cuba.

RESUMEN

El cáncer de ovario es una de las neoplasias más letales dentro de los cánceres ginecológicos con altos niveles de resistencia a los tratamientos habituales. La identificación de blancos tumorales para terapias biológicas responde a la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas contra este tipo de tumor. Diferentes estudios han demostrado que existe asociación entre la expresión del ligando de EGF, así como sus receptores y el pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario. Altos niveles de EGFr se asocian a proliferación, invasión, metástasis y resistencia a la quimioterapia. El uso de productos anti-EGF, como la vacuna CIMAvax-EGF, podría resultar beneficioso en el tratamiento del cáncer de ovario, lo que constituye una opción terapéutica para estas pacientes.

Palabras clave: cáncer de ovario; factor de crecimiento epidérmico; tratamiento del cáncer.

ABSTRACT

Ovarian cancer is one of the most lethal neoplasms in gynecological cancers having high levels of resistance to the usual treatments. Identifying tumor targets for biological therapies

responds to the need to develop new therapeutic strategies against this type of tumor. Different studies have shown that there is an association between EGF ligand expression, as well as receptors and prognosis of patients with ovarian cancer. High levels of EGFr are associated with proliferation, invasion, metastasis and resistance to chemotherapy. High levels of EGFr are associated with proliferation, invasion, metastasis and resistance to chemotherapy. The use of anti-EGF products, such as the CIMAvax-EGF vaccine, could be beneficial in the treatment of ovarian cancer, which constitutes a therapeutic option for these patients.

Keywords: ovarian cancer; epidermal growth factor; cancer treatment.

INTRODUCCIÓN

En el mundo desarrollado el cáncer constituye una de las primeras causas de muerte y en Cuba se comporta de manera similar. Algunas estadísticas reportan que las neoplasias malignas como causa de muerte sólo son precedidas por las enfermedades cardíacas y representan 22 % de todas las muertes. Este grupo de enfermedades es considerado como propio del anciano, pues más del 65 % de todas las neoplasias malignas ocurre en este grupo, el cual representa algo más del 12 % de la población cubana.¹

El cáncer de ovario es una anomalía caracterizada por una proliferación incontrolada y desorganizada del tejido ovárico. Su origen es aún desconocido y los investigadores sólo han comenzado a dilucidar los mecanismos moleculares involucrados en su origen.² La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó, que de los 57 millones de muertes; 7,6 corresponden a las muertes por cáncer (13 %). El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte en mujeres.³ En 2012, en Estados Unidos se estimaron 15 500 muertes debido a este cáncer y se catalogó como el cáncer más letal de todos los tumores ginecológicos.⁴ Mientras que la incidencia en ese país en el 2015 ascendió a 21 290 nuevos casos.⁵

En Cuba, la incidencia de cáncer de ovario en 2014 fue de 11,2 por cada 100 000 habitantes y fue mayor en la población de más de 55 años.⁶ Estudios epidemiológicos hechos en pacientes con tumores anexiales mostró que en las pacientes mayores de 60 años predominan los tumores malignos de ovario.⁷

Los tumores de ovario no son una matriz sólida de las células epiteliales, sino una mezcla de células estromales, endoteliales, epiteliales y del sistema inmune.³ Este complejo microambiente tumoral (MAT) incluye el tumor primario con las células del estroma asociados a tumores (fibroblastos, células mesoteliales) y células inflamatorias (macrófagos, linfocitos, células mieloides supresoras). Las células no adherentes suspendidas en la ascitis con células inflamatorias y mesoteliales; crean un ambiente favorable para el desarrollo de metástasis en la cavidad peritoneal en contacto con las células mesoteliales, adipocitos y fibroblastos.⁸

Para el diagnóstico del cáncer de ovario, la ecografía Doppler en combinación con la ecografía transvaginal, la tomografía axial computarizada, así como la evaluación de los biomarcadores constituyen estándares para el diagnóstico de esta enfermedad.⁹ La detección temprana de esta entidad nosológica es necesaria para mejorar la supervivencia, ya que sólo 25 % de las neoplasias de ovario se detectan en la etapa I.⁹ El uso de marcadores tumorales ha permitido

el diagnóstico de los pacientes en etapas preclínicas.¹⁰ El CA-125 es una molécula considerada como el marcador tumoral más valioso para el cáncer de ovario. De acuerdo con *Bruchim* y otros, un nivel de CA-125 >170 U/mL predijo el cáncer de ovario primario en más del 95 % de los pacientes.¹¹ Por lo cual es necesario evaluar los biomarcadores para lograr mayores niveles de diagnóstico, sensibilidad y especificidad. En la actualidad, más de 30 biomarcadores son analizados solos y/o en combinación con CA-125, por ejemplo, la mesotelina, osteopontina o calicreína.¹¹ Se ha demostrado que el valor de diagnóstico para predecir la malignidad es más alto cuando se usa una combinación de biomarcadores, como por ejemplo, el CA-125 y el antígeno carcinoembrionario (CEA).¹² El tratamiento habitual de esta enfermedad incluye el uso de platino y paclitaxel, sin embargo, la supervivencia libre de síntomas es del 20-30 % de las pacientes a los 12 meses de administrado el tratamiento con platino. La combinación de estos citostáticos eleva la respuesta entre un 60 y 80 % de las pacientes.¹³ No obstante, la mayoría de las pacientes experimentan recurrencia de la enfermedad en los tres primeros años del tratamiento. Esto es consecuencia de que la mayor parte de los diagnósticos se hacen en estadios avanzados de la enfermedad.¹⁴ Diferentes estudios mostraron que la sobre-expresión del receptor del factor del crecimiento epidérmico (EGFr) se asocia con un reducido tiempo de recurrencia o sobrevida en un 70 % de los estudios realizados en cáncer de cabeza y cuello, ovario, cérvix y de vejiga, glioblastomas y astrocitomas.^{15,16}

Por esta razón decidimos realizar la presente revisión bibliográfica con el propósito de buscar las evidencias publicadas sobre la relación entre el cáncer de ovario y el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF). De ser evidente una relación entre este factor de crecimiento y el cáncer de ovario se justifica así el uso de terapias dirigidas contra el EGF como otra opción terapéutica en este tumor. En ese sentido Cuba ha desarrollado terapias como la vacuna CIMAvax-EGF,^{17,18} dirigida a evitar la unión del ligando EGF al receptor.¹⁹ El otro producto biotecnológico cubano es el *Nimutuzumab*, anticuerpo monoclonal contra el receptor de EGF.²⁰ En el caso de este último, existe el precedente de un ensayo clínico en cáncer cervical.²¹ Estas terapias podrían ensayarse en el tratamiento de tumores de ovario en combinación con los tratamientos habituales.

Marco Teórico

Para el desarrollo de esta investigación Se realizó una revisión bibliográfica donde se emplearon los descriptores: *ovarian cancer, epidermal growth factor y Epidermal Growth Factor receptors*. La búsqueda se realizó en la base de datos *PubMed*. Se incluyeron aquellos artículos de acceso abierto cuya fecha de publicación no precediera al año 2000. También se realizó la búsqueda de artículos publicados en revistas científicas cubanas donde se empleó el descriptor *Cáncer de ovario*. La fuente original se encontraba mayoritariamente en idioma inglés por lo cual se realizó la traducción de los artículos para su posterior análisis y uso en la actual publicación. Clasificación histológica del cáncer de ovario En el pasado, el carcinoma de ovario (OC) se consideró como una sola enfermedad. Sin embargo, hoy se conoce que esta neoplasia comprende una variedad de tumores con diversas características histopatológicas que expresan diferentes comportamientos biológicos. Los sitios posibles incluyen el peritoneo abdominal y las fimbrias de las trompas de Falopio, así como el epitelio de la superficie del ovario.²² Actualmente, la terapia contra esta enfermedad depende de la etapa en que se encuentre el tumor y del tipo histológico.^{2,3} Esto permite tener un enfoque individual para el tratamiento del carcinoma de ovario y para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.²³ Existen varios criterios de clasificación clínica de la enfermedad; la Sociedad Americana de Cáncer plantea que se pueden diferenciar cinco estadios, comenzando por el cero y aumentando en severidad (American Cancer Society, 2007). Otros autores describen desde el estadio IA (mejor pronóstico) hasta el IV (de peor pronóstico) teniendo en cuenta el grado de diseminación del tumor; lo cual relacionan con el pronóstico y el posible tratamiento.²⁴ La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los tumores de ovario según su tipo histológico en neoplasias de células epiteliales, estromales y de células germinales.²⁵ Los tumores de ovario de origen epitelial representan el grupo más grande y son básicamente subdivididos en seroso,

mucinoso y endometriode, de células claras y los tumores de células de transición.²⁶ Entre estos grupos de tumores, se distinguen tres categorías de acuerdo con el comportamiento biológico: los benignos, los dudosos y los malignos. Dentro de los tumores malignos y de la categoría de tumores epiteliales de ovario, se encuentran el carcinoma mixto, el carcinosarcoma y el carcinoma indiferenciado.²⁵ En la categoría de tumores dudosos, se encuentran el tipo seroso y el tipo mucinoso, el cual se puede presentar en etapas avanzadas II y III.²⁷ Los carcinomas serosos son la categoría más frecuente y abarca más del 50 % de los tumores ováricos. Se clasifican actualmente en dos subtipos histológica y biológicamente: bajo y alto grado, basado en el grado de atipia nuclear y la cantidad de mitosis.²⁷ Actualmente, el diagnóstico diferencial de los carcinomas de ovario ha sido apoyado por técnicas de Inmunohistoquímica a partir de una selección de anticuerpos extraídos de la tumorigénesis molecular. En particular, los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (PR), así como otras moléculas como la proteína p53, PTEN y la proteína del tumor de *Wilms* pueden ser útiles para describir los tumores con características histológicas indefinidas.²⁸ Los carcinomas serosos muestran una difusa e intensa inmunoreactividad. Esta inmunoreactividad para estrógeno y progesterona es típica para neoplasias de células endometrioides y carcinomas serosos y menos intensa o ausente en carcinomas de células claras y carcinomas mucinosos. La proteína p53, llamada guardián del genoma por ser una proteína reguladora del ciclo celular, es típicamente débil o negativa en carcinoma de células claras, aunque puede ser positivo en un subconjunto de células claras y en carcinomas endometrioides pobremente diferenciado.²⁸ **Factor de crecimiento epidérmico**

El receptor de factor epidérmico, también conocido como Her o Erb B, es una familia de receptores tirosina quinasa.²⁹ En mamíferos, están descritos cuatro miembros estructuralmente relacionados de esta familia: el receptor del EGF (HER1/ErbB1), el ErbB2 (HER2/neu), el ErbB3 (HER3) y el ErbB4 (HER4).³⁰ Uno de los principales miembros de esta familia es el EGFr, el cual fue el primer receptor con actividad tirosina quinasa clonado, codificado por el proto oncogen c-erbB. Este es una glicoproteína transmembrana de 1186 aminoácidos y un peso molecular de 170 kD. Su estructura consta de un dominio extracelular de 621 aminoácidos, un dominio transmembrana α -helicoidal de 25 aminoácidos fundamentalmente hidrofóbico y un dominio citoplasmático de 542 aminoácidos, con residuos tirosina quinasa altamente conservados ³¹ (Figura 1).

Atendiendo a su capacidad de unirse a los diferentes receptores de la familia ErbB, los ligandos pueden clasificarse en tres grupos. El primero de ellos incluye al EGF, el factor de crecimiento transformante α (TGF- α , del inglés: transforming growth factor- α) y la anfiregulina, los cuales se unen directamente al EGFr. El segundo grupo, que incluye a la betacelulina, EGF de unión a heparina (HB-EGF, del inglés: heparin binding-EGF) y epiregulina, muestran un comportamiento dual, uniéndose tanto al EGFr como a ErbB4. En el tercer grupo se encuentran las neuregulinas, estas pueden unirse a ErbB-3 y ErbB-4 como las neuregulinas 1 y 2 o unirse solamente a ErbB-4, como es el caso de las neuregulinas 3 y 4.³² Hasta el momento, no ha sido descrito ningún ligando específico para ErbB2.³³ La unión de uno de los ligandos al dominio extracelular del EGFr desencadena la activación del mismo. Este evento causa la homodimerización o la heterodimerización del EGFr.³⁴ Seguido a la dimerización, ocurre la activación del dominio tirosina quinasa intrínseco y la autofosforilación de residuos tirosina específicos en el extremo C-terminal. Estos residuos sirven de adaptadores para proteínas que contienen dominios de homología a Src 2 (SH2, del inglés: Src Homology 2) o dominios de unión a fosfotirosina (PTB, del inglés: phosphotyrosinebinding), lo que terminó en la activación de determinados factores de transcripción.³⁵ (Figura 2)

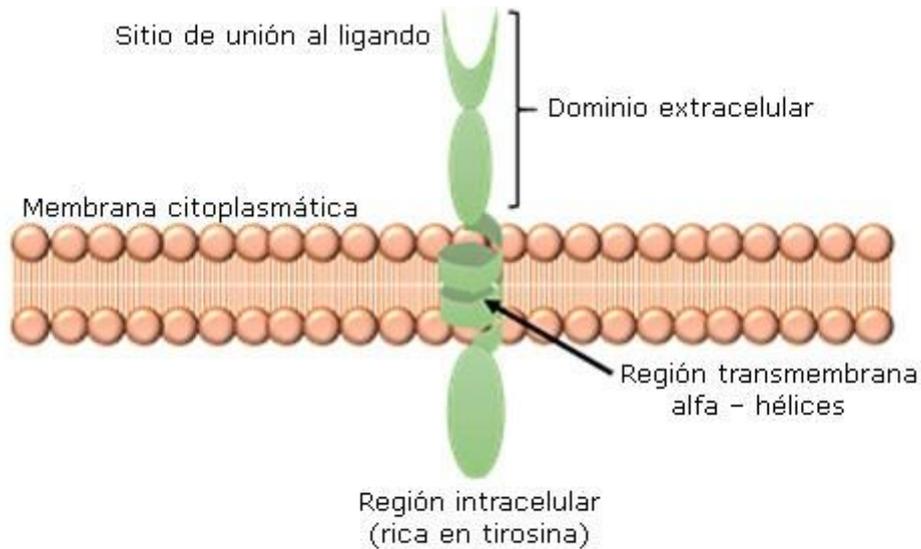


Fig. 1. Esquema de la estructura del receptor para el factor de crecimiento epidérmico.

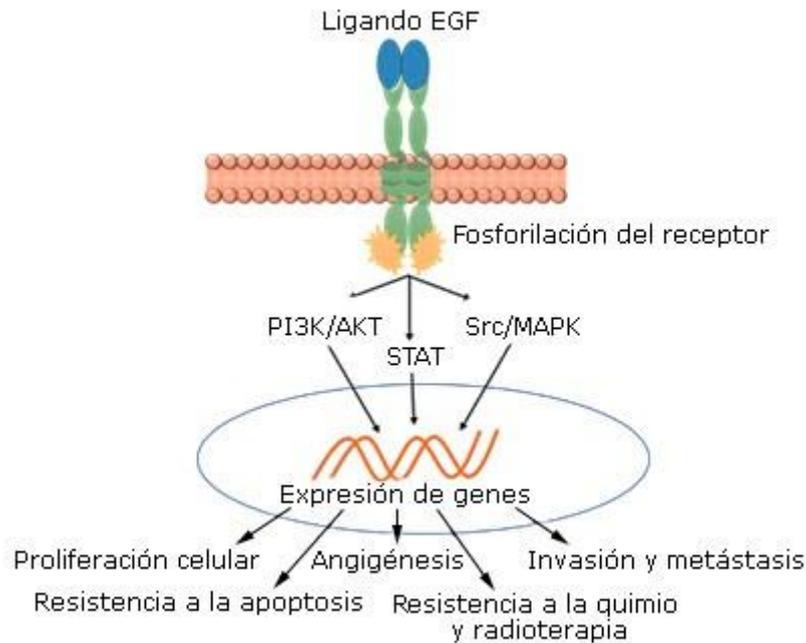


Fig. 2. Esquema de las principales vías de señalización del EGFr y sus efectos biológicos.

Una de las vías estimuladas por el EGFr es la cascada mitogénica, activada por proteínas quinasas serina/treonina (MAPK, del inglés: Mitogen-Activated Protein Kinasa). La activación de la cascada de las MAPK está asociada con la división celular y su activación incontrolada está relacionada con un aumento de la proliferación celular, como ocurre en los tumores.³¹ (Figura 2) El EGFR también activa la quinasa lipídica fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K). La proteína quinasa B (PKB) es uno de los blancos de la PI3K y su activación se relaciona con efectos antiapoptóticos.³⁶ El EGFr está involucrado en diferentes eventos que tienen lugar en el proceso de carcinogénesis, tales como la

iniciación tumoral, angiogénesis y metástasis, por lo que representa un blanco atractivo para intervenciones terapéuticas.³⁷ (Figura 2)

Factor de crecimiento epidérmico y cáncer de ovario

De forma general, en cáncer de ovario existe desde las etapas tempranas de la enfermedad una alta expresión del EGF ligando. Los macrófagos asociados al tumor fue una de las principales fuentes de este factor de crecimiento.³⁸ La señalización por este ligando se asocia al proceso de transición epitelial mesénquimal y el desarrollo de metástasis, así como a una menor supervivencia de las pacientes afectadas.³⁹ Por su parte, EGFr está sobre expresado en 70 % de los tumores de ovario,⁴⁰ mientras que el receptor Her2 está sobre expresado en 25-30 % de los tumores de ovario. Por su parte Her3 y Her4 tienen grados variables de expresión; llegando Her4 a tener una expresión en el 93 % de los tumores de ovario serosos⁴¹. (Figura 3) La supervivencia de pacientes con tumores de ovario que son EGFr-ARNm positivos es significativamente menor, comparada con pacientes donde no existe expresión del transcripto; asociándose por tanto la presencia del receptor con un pronóstico pobre en este tipo de cáncer.⁴² En pacientes con carcinoma de ovario de estadio III-IV, la sobre-expresión del EGFr se relaciona con un menor tiempo que precede a la progresión tumoral y reducción del tiempo de sobrevida.⁴³ Por otro lado, el EGFr se encuentra frecuentemente sobre-expresado en cáncer de ovario,⁴⁴ esta sobreexpresión del receptor para el EGF se asocia con el estadio tumoral y tiene valor pronóstico en la enfermedad.⁴⁵ Además de promover la proliferación y diferenciación celular, al EGFr se le atribuyen otros roles como el de promover la intravasación y aumentar las metástasis.¹⁵ En el año 2001, fue publicado un análisis de la correlación existente entre la expresión del EGFr y el pronóstico en diversos tipos de cáncer. El resultado mostró que la sobre-expresión del EGFr se asocia con un reducido tiempo de recurrencia o sobrevida en un 70 % de los estudios realizados en cáncer de cabeza y cuello, ovario, cérvix y de vejiga, glioblastomas y astrocitomas.^{15,16} Estudios realizados con un panel de células de cáncer de ovario mostró como una gran parte de los tumores expresaban EGFr y otras moléculas relacionadas con la cascada de señalización del EGF. Adicionalmente, este estudio demostró que el bloqueo de la señalización del EGF disminuyó la tasa de crecimiento de los tumores respecto a los controles.⁴⁶ La expresión de marcadores moleculares que incrementan la actividad del receptor de EGF y su cascada de señalización, tal como el receptor de quimiocina CXCR2, resulta en una menor supervivencia y un peor pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario.⁴⁷ De igual manera, el receptor de la hormona Estimulante del Tiroide también incrementa la actividad del receptor EGF y su cascada de señalización, de ahí que esta hormona se asocia a progresión tumoral.⁴⁸ Los tumores de ovario con alta expresión del EGFr mostraron resistencia al tratamiento con cisplatino.^{49,50} Por otro lado, el bloqueo de la cascada de señalización del EGF aumenta la sensibilidad de los tumores de ovario al tratamiento con drogas citotóxicas.⁴⁶

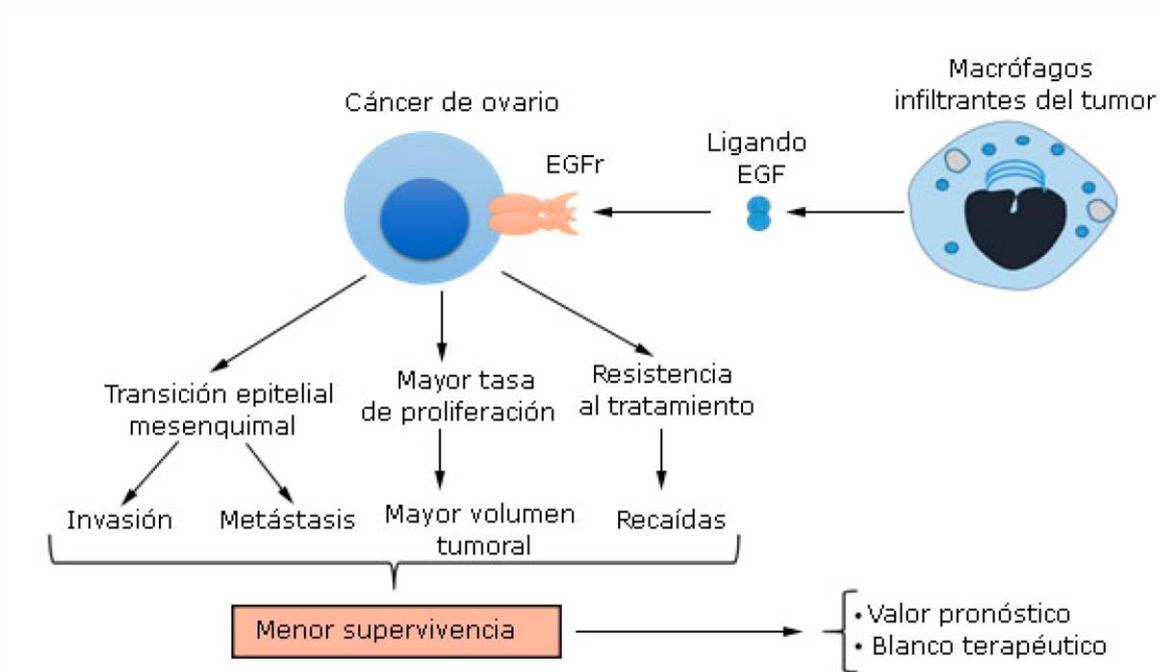


Fig. 3. Muestra el papel del factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) en el cáncer de ovario. A la derecha se ilustra cómo los macrófagos constituyen la principal fuente de EGF en esta localización tumoral. A la izquierda, se esquematizan las consecuencias biológicas del EGF en el cáncer de ovario; las cuales justifican el valor pronóstico de esta molécula y su receptor, así como su papel como posible blanco terapéutico.

Conclusiones

El cáncer de ovario es uno de los tumores más letales dentro de los cánceres ginecológicos. La caracterización de marcadores tumorales constituye una tarea fundamental para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. El factor de crecimiento epidérmico está sobrexpresado en una variedad de tumores incluido el cáncer de ovario.

Por otra parte, se ha encontrado asociación entre los miembros de la familia de receptores para el EGF y los tumores de ovario. Esto tiene una relación con el pronóstico y la supervivencia de los pacientes afectados. De ahí que el inicio de investigaciones para evaluar el efecto de las terapias anti-EGF o dirigidas a su receptor en esta localización, representan una necesidad para mejorar las opciones terapéuticas de las pacientes con cáncer de ovario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suarez García R, Pérez Martínez C, Fernández Rojas L, Pérez Pupo A. Caracterización de adultos mayores con cáncer de cabeza y cuello. CCM. 2013;17(2):1-15
2. Landen C, Birrer M, Sood A. Early events in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol. 2008;26(6):995-05.

3. Vaughn S, Coward J, Bast R, et al. Rethinking ovarian cancer: Recommendations for improving outcomes. *Nature Rev.* 2011;11:719-725.
4. Yu J, Ma Y, Drisko J, Chen Q. Antitumor Activities of Rauwolfia vomitoria Extract and Potentiation of Carboplatin Effects Against Ovarian Cancer. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2013;75:8-14.
5. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5-29.
6. Anurio Estadístico de Salud 2014. La Habana: MINSAP, Departamento de Registros Médicos y Estadística en salud; 2015.
7. Clavijo Rodríguez T, Lugones Botell M, Guevara Alfayate L, Berlán León N. Aspectos clínicos y epidemiológicos de los tumores anexiales. *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia.* 2012;38(2):221-28.
8. E L. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol.* 2010;177(3):1053-1064.
9. Badgwell D, Bast R. Early detection of ovarian cancer. *Dis. Markers.* 2007;23:397-10.
10. Huckabay H, Wildgen S, Dunn R. Label-free detection of ovarian cancer biomarkers using whispering gallery mode imaging. *Biosens. Bioelectron.* 2013;45:223-29.
11. Bruchim I, Ben-Harim Z, Piura E, Tepper R, Fishman A. Preoperative clinical and radiological features of metastatic ovarian tumors. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013;10.1007.
12. Kondalsamy-Chennakesavan S, Hackethal A, Bowtell D. On behalf of the Australian Ovarian Cancer Study Group; Obermair, A. Differentiating stage 1 epithelial ovarian cancer from benign ovarian tumours using a combination of tumour markers HE4, CA125, and CEA and patient's age. *Gynecol. Oncol.* 2013;10.1016.
13. Jensen M, Erichsen K, Björkling F, Madsen J, Jensen P, Sehested M, et al. Imaging of treatment response to the combination of Carboplatin and Paclitaxel in Human Ovarian Cancer Xenograft Tumor in mice using FDG and FLT PET. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e85126.
14. Oseledchik A, Zivanovic O. Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Cancer Network.* 2015.
15. Shelly D, Epari S, Arora I, Pai T, Ahmed S, Moiyadi A. Epidermal growth factor receptor (EGFR) gene amplification in high-grade gliomas: Western Indian tertiary cancer center experience. *Neurol India.* 2016; 64(1):115-20.
16. Montgomery R, Queiroz L, Rogerio F. EGFR, p53, IDH-1 and MDM2 immunohistochemical analysis in glioblastoma: therapeutic and prognostic correlation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(7):561-68.
17. Rodríguez P, Rodríguez G, González G, Lage A. Clinical development and Perspectives of CImAvax EGF, Cuban Vaccine for Non-small-cell Lung Cancer therapy. *MEDICC Review.* 2010;12(1):17-23.

18. Cheng J, Kananathan R. CIMAvax EGF vaccine for stage IIIb/IV non-small cell lung carcinoma. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2012;8(12):1799-01.
19. Fernández Lorente A, Acosta Brooks S, Neninger Vinageras E, Barroso Alvarez M, Wilkinson Brito B, Troche Concepción M, et al. Effect of blockade of the EGF system on wound healing in patients vaccinated with CIMAvax® EGF. *Journal of Surgical Oncology*. 2013;11:275.
20. Pérez R, Moreno E. EGFR-targeting therapy as an evolving concept: learning from nimotuzumab clinical development. *Chin Clin Oncol*. 2014;3(1):5.
21. Cetina L, Crombet T, Jiménez-Lima R, Zapata S, Ramos M, Avila S, et al. A pilot study of nimotuzumab plus single agent chemotherapy as second- or third-line treatment or more in patients with recurrent, persistent or metastatic cervical cancer. *Cancer Biology & Therapy*. 2015; 16(5):684-89.
22. Karst A LKDR. Modeling high-grade serous ovarian carcinogenesis from the. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(18):7547-52.
23. Shih I, Ho C, Nakayama K, Salani R. Pathogenesis and new therapeutic targets of ovarian. *J. Oncol*. 2012:867512.
24. Mountain C, Hermes K. Surgical treatment of lung cancer. Past and present. *Methods Mol Med*. 2003;75:453-87.
25. Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, et al. Histological classification of ovarian cancer. *Med. Electron. Microsc*. 2003;36:9-17.
26. Tatar B, Boyraz G, Selçuk I, Doğan AK, Usubütün A, Tuncer ZS. In vitro chemosensitivity in ovarian carcinoma: Comparison of three leading assays. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016;17:35-40.
27. Lax S. Serous genital carcinoma: Molecular pathogenesis and the role of tubal fimbria. *Pathologe*. 2009;30:210-16.
28. McCluggage W. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. *J. Clin. Pathol*. 2008;61:152-63.
29. Sheng Q, Liu J. The therapeutic potential of targeting the EGFR family in epithelial ovarian cancer. *British Journal of Cancer*. 2011;104:1241-45.
30. Appert-Collin A, Hubert P, Crémel G, Bennisroune A. Role of ErbB Receptors in Cancer Cell Migration and Invasion. *Frontiers in Pharmacology*. 2015;6(283):1-10.
31. Prenzel N, Fischer O, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8(1):11-31.
32. Hynes N, Lane H. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5(5):341-54.

33. Normanno N, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello M, De Luca A. The ErbB receptors and their ligands in cancer an overview. *Curr Drug Targets*. 2005;6(3):243-57.
34. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist* 7. 2002; 4:2-8.
35. Olayioye M, Neve R, Lane H, Hynes N. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *Embo J*. 2000;19(13):3159-67.
36. Biswas D, Cruz A, Gansberger E, Pardee A. Epidermal growth factor- induced nuclear factor kappa B activation: A major pathway of cell-cycle progression in estrogen-receptor negative breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(15):8542-47.
37. Noske A, Schwabe M, Weichert W, Darb-Esfahani S, Buckendahl A, Sehouli J, et al. An intracellular targeted antibody detects EGFR as an independent prognostic factor in ovarian carcinomas. *BMC Cancer*. 2011;11:294.
38. Yin M, Li X, Tan S, Zhou H, Ji W, Bellone S, et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J Clin Invest*. 2016; pii: 87252.
39. Grassi M, Palma C, Thomé C, Lanfredi G, Poersch A, Faça V. Proteomic analysis of ovarian cancer cells during epithelial-mesenchymal transition (EMT) induced by epidermal growth factor (EGF) reveals mechanisms of cell cycle control. *J Proteomics*. 2016; pii: S1874-3919(16)30248-2.
40. Smolle E, Taucher V, Pichler M, Petru E, Lax S, Haybaeck J. Targeting Signaling Pathways in Epithelial Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci*. 2013;14:9536-55.
41. Reyes H, Thiel K, Carlson M, Meng X, Yang S, Stephan J, et al. Comprehensive Profiling of EGFR/HER Receptors for Personalized Treatment of Gynecologic Cancers. *Mol Diagn Ther*. 2014;18(2):137-51.
42. Psyrrri A, Kassar M, Yu Z, Bamias A, Weinberger P, Markakis S. Effect of epidermal growth factor receptor expression level on survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:8637-43.
43. Zhang M, Zhuang G, Sun X, Shen Y, Zhao A, Di W. Risk prediction model for epithelial ovarian cancer using molecular markers and clinical characteristics. *Journal of Ovarian Research*. 2015;8:67.
44. Showeil R, Romano C, Valganon M, Lambros M, Trivedi P, Van Noorden S, et al. The status of epidermal growth factor receptor in borderline ovarian tumours. *Oncotarget*. 2016;7(9):10568-77.
45. Ranjbar R, Nejatollahi F, Nedaei Ahmadi A, Hafezi H, Safaie A. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in Patients With Serous Ovarian Carcinoma and Their Clinical Significance. *Iran J Cancer Preven*. 2015; 8(4):e3428.
46. Puvanenthiran S, Essapen S, Seddon A, Modjtahedi H. Impact of the putative cancer stem cell markers and growth factor receptor expression on the sensitivity of ovarian cancer cells to treatment with various forms of small molecule tyrosine kinase inhibitors and cytotoxic drugs. *International J of Oncol*. 2016;49:1825-38.

47. Ignacio R, Kabir S, Lee ES, Adunyah S, Son DS. NF- κ B-Mediated CCL20 Reigns Dominantly in CXCR2-Driven Ovarian Cancer Progression. PLoS ONE. 2016;11(10):e0164189.
48. Huang WL, Li Z, Lin TY, Wang SW, Wu FJ, Luo CW. Thyrostimulin-TSHR signaling promotes the proliferation of NIH:OVCAR-3 ovarian cancer cells via trans-regulation of the EGFR pathway. Scientific Reports. 2016;6:27471.
49. Li D, Wu Q, Bi F, Chen S, Zhou Y, Zhao Y, et al. Effect of the BRCA1-SIRT1-EGFR axis on cisplatin sensitivity in ovarian cancer. Am J Transl Res. 2016;8(3):1601-08.
50. Granados M, Hudson L, Samudio-Ruiz S. Contributions of the Epidermal Growth Factor Receptor to Acquisition of Platinum Resistance in Ovarian Cancer Cells. PLoS ONE. 2015;10(9):e0136893.

Recibido: 27/12/2017.

Aprobado: 27/1/2018.

Correo electrónico: miguel.sarduy@infomed.sld.cu