

**SOBREEXPRESION DE LA ONCOPROTEINA HER2 EN  
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ADENOCARCINOMA  
DE ENDOMETRIO. INSTITUTO DE ONCOLOGIA “DR  
MIGUEL PEREZ CARREÑO”.**

Universidad de Carabobo. Área de Estudios de Postgrado.  
Especialización en Cirugía Oncológica

**Tutor:  
DR. ALDO REIGOSA.**

**Realizado por:  
DRA. NINSIUL SEGOVIA M.**

Valencia, Mayo 2014



**REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
INSTITUTO DE ONCOLOGIA DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO  
POSTGRADO DE CIRUGIA ONCOLOGICA**

**SOBREEXPRESION DE LA ONCOPROTEINA HER2 EN  
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ADENOCARCINOMA DE  
ENDOMETRIO. SERVICIO DE GINECOLOGIA ONCOLOGICA Y  
ANATOMIA PATOLOGICA DEL INSTITUTO DE ONCOLOGIA  
"DR MIGUEL PEREZ CARREÑO".  
2007 – 2012.**

**AUTOR: DRA. NINSIUL SEGOVIA  
TUTOR: DR. ALDO REIGOSA**

**VALENCIA, MAYO 2014**

## INDICE

Resumen	4
Introducción	6
Metodología	9
Resultados	12
Discusión	15
Conclusión	18
Referencias Bibliográficas	19
Anexos	25

**SOBREEXPRESION DE LA ONCOPROTEINA HER2 EN  
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ADENOCARCINOMA DE  
ENDOMETRIO.  
INSTITUTO DE ONCOLOGIA “DR MIGUEL PEREZ CARREÑO”**

Autor: Dra.Ninsiul Segovia.

Tutor: Dr. Aldo Reigosa

**RESUMEN**

La investigación tiene como propósito determinar la sobreexposición de HER2 en el adenocarcinoma de endometrio de pacientes que acudieron al Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia, estado Carabobo durante el lapso 2007-2012. Desde el punto de vista epidemiológico es una investigación observacional, descriptiva de corte transversal. La población estuvo representada por las pacientes con adenocarcinoma de endometrio que ingresaron a la consulta del Servicio de Ginecología Oncológica en el lapso comprendido entre el 1 de enero del 2007 al 30 de diciembre 2012. Los datos recolectados a través de un cuestionario se analizaron cuantitativamente. El grupo etario más frecuente con adenocarcinoma de endometrio fue entre los 51 a 60 años. El 35,7% de los casos estudiados se encontraron estadificados como IB. El tipo histológico encontrado fue 100% adenocarcinoma endometriode. El grado histológico más común fue grado 1 y 3. Con un 7,2% de sobreexpresión de la oncoproteina HER2. El conocimiento del comportamiento de ciertos marcadores inmunohistoquímicos, en determinadas patologías aporta información útil para la implementación de estrategias terapéuticas.

**Palabras Claves:** Adenocarcinoma de endometrio, sobreexpresión de HER2, estadio, tipo histológico, diferenciación.

Author: Dra. Ninsiul Segovia. Tutor: Aldo Reigosa

## **ABSTRACT**

This research aims was to determine the exposure of HER2 in adenocarcinoma of the endometrium in patients attending the Gynecologic Oncology Service , Institute of Oncology " Dr. Miguel Perez Carreno" in Valencia , Carabobo during the period from 2007 to 2012 . From an epidemiological point of view it is an observational, cross-sectional descriptive study. The population was represented by patients with endometrial adenocarcinoma who attended external consult in the Gynecological Oncology Service in the period between 1 January 2007 to 30 December 2012. Data collected through a questionnaire were analyzed quantitatively. The most common age group with endometrial adenocarcinoma was between 51 to 60 years. 35,7% of the cases studied were found staged as IB. The histological type was found 100 % endometrioid adenocarcinoma. The most common histologic grade was grade 1 and 3. With 7,2% of HER2 oncoprotein overexpression . Knowledge of the behavior of certain immunohistochemical markers in certain pathologies is useful as it provides information that could help in therapeutic strategies.

Keywords: Endometrial adenocarcinoma, HER2 overexpression, stage, histological type, differentiation.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio es una de las neoplasias más frecuentes del aparato genital femenino y la de pronóstico más favorable. En la patogenia de esta entidad se ha involucrado el hiperestrogenismo o la exposición prolongada a estrógenos sin la compensación de la progesterona<sup>1</sup> ello conduce a un crecimiento y proliferación del endometrio que lleva desde la hiperplasia simple al adenocarcinoma invasor<sup>2</sup>, además se ha señalado que el grado de diferenciación tumoral influye en la historia natural y el tratamiento<sup>3</sup>.

En Venezuela según el Registro Nacional de Tumores de la Dirección de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, el cáncer de endometrio ocupa el tercer lugar entre los carcinomas de la mujer, después del carcinoma mamario y del carcinoma cervical uterino y, con una incidencia promedio de 2,81 por 100000 mujeres en el lapso 1980-1994 y para el año 1998 había disminuido a 1,78 por 100000<sup>(3)</sup>, cifra que persiste para el 2004<sup>4</sup>.

La incidencia en Venezuela es relativamente baja si se compara con la de España y Estados Unidos donde representa el 6% de los tumores malignos de la mujer, la cuarta forma de cáncer más frecuente en la mujer norteamericana y la segunda en España, después del cáncer de mama. Al respecto la American Cancer society<sup>5</sup> señala que en el 2008 se diagnosticaron en EE.UU 40.000 casos nuevos de adenocarcinoma de endometrio con 7470 muertes debidas a esta enfermedad.

Según el Anuario de Mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud<sup>6,7</sup> en Venezuela ocasionó 99 muertes durante el año 2006 y para el 2008, 137 defunciones, ubicándose el mayor número entre los 65 y 69 años (43 fallecimientos), mientras que en el estado Carabobo se reportaron 43 muertes en el año 2008, predominando entre los 45 y 64 años de edad, llamando la atención que estadísticas estatales no coinciden con el resto de las entidades del país.

Actualmente la supervivencia global alcanza un 76,8% de los casos, con un 85% de pacientes en los que el diagnóstico se efectúa cuando la patología se limita al útero<sup>8</sup>. De allí que es imprescindible la determinación de la extensión real de la enfermedad para establecer el pronóstico individual, asimismo es necesario identificar el tipo histológico y el grado de diferenciación. En los últimos 20 años se han realizado una serie de estudio, sobre todo los del Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) norteamericana, que han demostrado la necesidad de evaluar los factores pronósticos del cáncer de endometrio, estos factores pronósticos se dividen en uterinos y extrauterinos<sup>9, 10</sup>

Entre los primeros figuran: (a) el tipo histológico, (b) el grado histológico, (c) la profundidad de invasión miometrial, (d) la invasión vascular, (e) la presencia de hiperplasia endometrial atípica, (f) la invasión del cérvix, (g) la ploidía y la tasa de células en fase S, (h) los receptores hormonales e (i) HER2 y p53<sup>11</sup>.

Los factores extrauterinos incluyen: (a) la positividad de la citología peritoneal, (b) la extensión o las metástasis anexiales, (c) las metástasis a los ganglios linfáticos pélvicos y/o para-aórticos, y (d) las metástasis peritoneales o a vísceras vecinas. Los pacientes con afectación extrauterina, afectación del cérvix e invasión vascular constituyen un grupo de alto riesgo, con una tasa de recidiva tumoral de alrededor del 65%. Por el contrario, las pacientes con tumores limitados al cuerpo del útero y sin evidencia de invasión vascular tienen una tasa de recidiva menor.<sup>11, 12</sup>

Entre los factores pronósticos uterinos, se mencionan marcadores moleculares, los cuales modernamente se utilizan en la atención integral de los pacientes con este tipo de neoplasias que permiten la detección, diagnóstico, pronóstico, valoración del tratamiento y evolución de la neoplasia, además del diagnóstico precoz de recaídas.

Entre esos marcadores de utilidad para el pronóstico del adenocarcinoma de endometrio, se encuentra la sobreexpresión del HER2. Este es un oncogén ubicado en el cromosoma 17, también se llama c-erb-2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (FCE) humano; es un tipo de receptor de tirosina quinasa se ha demostrado

que está amplificado en los cáncer de mama siendo muy estudiado en este tipo de cáncer y en los de carácter inflamatorio<sup>13</sup>.

Se ha descrito la amplificación de HER2 en otro tipo de cánceres como el carcinoma epitelial de ovario, adenocarcinoma gástrico, de vejiga, próstata, no microcítico de pulmón y adenocarcinoma de endometrio, aunque es menos conocido el significado clínico del mismo, los pacientes con sobreexpresión del HER2 responden mejor al tratamiento combinado de quimioterapia con Trastuzumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra el dominio extracelular del receptor HER2, aumentando la tasa de supervivencia de las pacientes<sup>14</sup>.

En una publicación española de Cabero Roura y Balaguero se afirma que estudios más recientes han puesto de manifiesto que la amplificación del HER2 puede tener un uso potencial en la identificación de pacientes con un alto riesgo de desarrollar adenocarcinoma de endometrio de mal pronóstico<sup>15</sup>, especialmente en lo que corresponde a la recurrencia del cáncer, observándose la sobreexpresión del marcador en el 75% de los casos revelan Luke, Kohler, Pieper y Col<sup>16</sup>

Patológicamente, los carcinomas de endometrio pueden ser clasificados en: Tipo I, que corresponden al 80% de los casos y presentan mejor pronóstico, grado I o 2, generalmente expresan receptor de estrógeno y están asociados a mutaciones del PTEN; y tipo II, que corresponde al carcinoma endometriode grado 3 y las otras histologías (seroso, células claras, mucinosos, escamosos, indiferenciados), presentan peor pronóstico, no tienen relación con exposición estrogénica y está asociado a la mutación del P53, se acompañan de altos niveles de Her 2.<sup>16,17,18</sup>

El porcentaje de sobreexpresión de Her 2 en estos tumores varía entre 10 a 18% revela en el 2010, Ramírez Moreno, que este porcentaje es < del 2% en carcinomas Tipo I Endometroides<sup>19</sup>.

La revisión bibliográfica da cuenta de la escasa publicación de trabajos de investigación sobre la sobreexpresión de HER2 en cáncer de endometrio, con una mayor publicación bibliográfica de estudios relacionados con el despistaje de este marcador oncológico en carcinoma de mama. No obstante no se encuentra en Venezuela, ello resulta en un incentivo a la realización del presente estudio, que aportará conocimientos que sustenten la aplicación de estrategias terapéuticas basadas en el uso de la farmacogenética, como el Trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige contra el dominio extracelular del receptor HER2, aumentando la tasa de supervivencia y disminuyendo la tasa de recurrencias; de allí el interés de la presente investigación que se propuso determinar la sobreexpresión del HER2 de los pacientes con adenocarcinoma de endometrio que ingresaron en el Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto Dr. Miguel Pérez Carreño durante el periodo Enero 2007 – Diciembre 2012.

En esta investigación, se plantearon los siguientes objetivos:

## **Objetivos de la Investigación**

### **Objetivo General**

Determinar la sobreexpresión de HER2 en el Adenocarcinoma de Endometrio de pacientes que acudieron al Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia, estado Carabobo, Venezuela durante el lapso 2007-2012.

### **Objetivos Específicos**

1. Distribuir las pacientes con carcinoma de endometrio del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” que acudieron a la consulta de Ginecología Oncológica según su edad.

2. Detectar la sobreexposición de HER2 en estas pacientes de acuerdo al tipo histológico del cáncer endometrial.
3. Relacionar los resultados de la sobreexpresión del HER2 obtenidos con el estadio de la enfermedad.
4. Analizar la expresión del HER2 de acuerdo al grado de diferenciación.

## **MATERIALES Y METODOS**

La presente investigación se ubica en la modalidad de campo descriptiva no experimental, observacional, de corte transversal. El Universo (N) de esta investigación estuvo conformado por todas las pacientes con adenocarcinoma de endometrio que ingresaron a la consulta del Servicio de Ginecología Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia, estado Carabobo, Venezuela durante el lapso comprendido entre el 1 de enero del 2007 al 30 de diciembre 2012. Para la elección de la muestra se definieron criterios de inclusión y exclusión, que se exponen a continuación: Se incluyeron, a) Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio con historia clínica completa en la institución y b) bloques de parafina disponibles y en condiciones optimas para el estudio de inmunohistoquímica.

Se excluyeron por lo tanto, aquellas pacientes: a) Con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio sin historia clínica completa en la Institución, b) cuyo material de biopsia (bloques de parafina) no fueron óptimos para el estudio y c) bloques de parafina no disponibles.

Una vez seleccionada la muestra, se recolectaron los datos disponibles que se encontraron en las historias clínicas, registros médicos e informes de anatomía

patológica. Estos datos fueron: Edad, diagnóstico histológico, grado nuclear e histológico y estadio clínico.

El material de biopsia disponible, correspondiente a adenocarcinoma de endometrio, se envió al laboratorio del Servicio de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño, para su procesamiento y posteriormente al Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC) para la determinación del perfil inmunohistoquímico, utilizando la técnica de microarray, siendo el HER2 el marcador inmunohistoquímico realizado.

El estudio por inmunohistoquímica fue realizado empleando la técnica de avidina-estreptavidina-peroxidasa y como cromógeno, la diaminobencidina. Se realizaron cortes de 3 micras de todos los tejidos, que fueron colocados en portaobjetos de vidrio pretratados con poly-L-lisina. Se desparafinaron, luego se colocó peróxido de hidrógeno para inhibir la peróxidasa endógena. Previa aplicación de bloqueador de proteínas inespecíficas, se determinó la expresión del HER2 utilizando el Kit 567 con anticuerpo de conejo contra la proteína HER2 humana, diluido a 0,05 mol/L. Siguiendo el protocolo de procedimiento recomendado en el Manual de Interpretación DAKO Herceptest. Se asignó una puntuación de 0 a 3+: 0 como negativo (no se observa tinción o se observa en menos del 10% de las células tumorales); 1+ negativo (tinción leve, apenas perceptible de la membrana en menos del 10% de las células tumorales); 2+ débilmente positivo (tinción completa, débil a moderada, de la membrana en más del 10% de las células tumorales) y 3+ intensamente positivo (tinción completa, intensa, de la membrana en más del 10% de las células tumorales)<sup>17</sup>.

Con los datos obtenidos, se realizó una base de datos, la cual, se importó posteriormente a un paquete estadístico (Statistica v.4.0). Se calcularon los valores absolutos y porcentuales para la variables estudiadas, se realizó test de proporciones para comparar ( $p < 0,05$ ). Se analizó la expresión del receptor y se compararon con el tipo histológico, estadio clínico y grado de diferenciación. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para cada variable estudiada y se elaboraron tablas, donde se presentan los resultados.

## RESULTADOS

**Tabla 1. Distribución de pacientes con adenocarcinoma de endometrio según edad. Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. 2007-2012**

<b>Edad</b>	<b>F (%)</b>
≤40	2 (7,1%)
41 a 50	2 (7,1%)
51 a 60	12 (42,8%)
61 a 70	10 (35,1%)
> 70	2 (7,1%)
<b>Total</b>	<b>28 (100%)</b>

Se identificaron 28 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. En la Tabla 1 se muestra la distribución de pacientes con adenocarcinoma de endometrio, en cuanto a la edad, estuvieron comprendidas en el rango de 30 a 81 años, el 42,8% se encontró entre las edades de 51 a 60 años, encontrándose en dicho rango el mayor número de casos.

**Tabla 2. Sobreexpresión de HER2 según estadios del carcinoma de endometrio. Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. 2007-2012**

<b>Estadio</b>	<b>Sobreexpresión</b>	<b>F (%)</b>	<b>Total</b>
IA	Negativo	5 (17,8%)	n= 5
	Positivo	0 (0%)	
IB	Negativo	10 (35,7%)	n= 11
	Positivo	1 (3,6 %)	
II	Negativo	4 (3,9%)	n= 4
	Positivo	0 (0%)	
III A	Negativo	2 (7,1%)	n=3
	Positivo	1 (3,6%)	
IIIB	Negativo	3 (10,7%)	n=3
	Positivo	0 (0%)	
IIIC	Negativo	2 (7,1%)	n=2
	Positivo	0 (0%)	
<b>Total</b>			<b>28</b>

Se evidenció que el mayor número de casos se encontraban en estadio I, siendo el HER2 negativo en 53.5% de los casos. La sobreexpresión del gen HER2 estuvo presente en 2 casos (7,2%), siendo 1 caso en estadio IB y 1 en III A.

**Tabla 3. Sobreexpresión de HER2 según grado histológico del carcinoma de endometrio. Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”. 2007-2012**

<b>Grado Histológico</b>	<b>Sobreexpresión</b>	<b>(%)</b>	<b>Total</b>
1	Negativo	13 (46,4%)	n= 14
	Positivo	1 (3,6%)	
2	Negativo	11 (39,3%)	n= 11
	Positivo	0 (0%)	
3	Negativo	2 (7,1%)	n= 3
	Positivo	1(3,6%)	
<b>Total</b>		<b>100%</b>	<b>28</b>

La frecuencia de casos fue mayor en el grupo de grado histológico 1, siendo el 46,4% negativo para HER2 y solo 3,6% positivo. Seguido de grado histológico 2 con un total de 11 casos, 39,3% de ellos negativos para HER2.

El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma endometriode con un 100% de los casos, siendo 92,8% negativos para HER2.

## DISCUSIÓN

El adenocarcinoma de endometrio es una de las patologías ginecológicas malignas más frecuentes en las mujeres postmenopáusicas, no descartándose en premenopáusicas; conocido el proceso estrogénico que predispone a su etiopatogenia. La concordancia de estudios internacionales avalan que la edad más frecuente de presentación del adenocarcinoma de endometrio es 60 años. En base a la distribución de los pacientes por grupo etario se evidenció en el presente estudio que el mayor número de casos se encontraban en el rango de 51 a 60 años, datos que coinciden con la mayoría de los estudios de cáncer de endometrio a nivel mundial.<sup>3,10,17</sup>

Pérez y col. en su estudio en 2007 en un grupo de pacientes similar al nuestro, encontraron en postmenopáusicas 83% de casos de adenocarcinoma de endometrio. Según Bernstein y col, a edad media es de 61 años y la frecuencia comienza a aumentar a partir de los 50. En España según Hardisson, el grupo etario más frecuente de 55-59 años.<sup>5,7</sup>

La sobreexpresión del oncogén HER2 se relaciona con un pronóstico global precario. Respecto a la sobreexpresión de HER2 en adenocarcinoma de endometrio, Berchuck y Col, en el año 1991 afirma, que se presenta en el 30% de los casos y esta sobreexpresión inmunohistoquímica del oncogén se correlaciona con un comportamiento clínico desfavorable, muy mal pronóstico, con un aumento de las tasas de recurrencia del cáncer y alta mortalidad<sup>19</sup>. En nuestro estudio la amplificación del HER2 se encontró en el 17,8% de los casos, por lo que se podría hacer continuidad de nuestro estudio para evaluar el pronóstico global de estas pacientes.

Sin embargo, posteriormente, Pisani, Barbuto y Col., en 1995 en una investigación que incluyó 128 mujeres con este tipo de neoplasia encuentran que el 11% de ellas presentó sobreexpresión del HER2<sup>32</sup>, en tanto que Benedet en el año 2000 revela que la sobreexpresión del marcador tumoral se encuentra en el 10 a 15% de las muestras de carcinoma endometrial<sup>20</sup>; porcentajes que son inferiores a los del presente estudio en el cual solo encontramos 7% de sobreexpresión de dicha proteína.

Sin embargo Coronado, Vidart, López-Asenjo, Fasero y Colabs., no hallaron asociación y algunos factores de pronóstico en adenocarcinoma de endometrio como el estadio, tipo histológico, invasión miometral, el grado tumoral, la atipia citológica, el lavado peritoneal y el estado ganglionar, pero si encontraron relación entre la sobreexpresión del HER2 y la tasa de recurrencias con un riesgo relativo del 17,5; ello implica que es 18 veces más probable que una paciente con sobreexpresión de HER2 presente recurrencias, que aquellas que no muestren esta alteración oncogénica<sup>21</sup>.

Las características de propagación de la enfermedad dependen en parte del grado de diferenciación celular. Los tumores bien diferenciados tienden a limitar su propagación a la superficie del endometrio; la diseminación al miometrio es menos común. En la paciente con tumor poco diferenciado, la invasión del miometrio ocurre con mayor frecuencia. A menudo, la invasión del miometrio es una indicación precursora de complicación de los ganglios linfáticos y de metástasis distales y, por lo general, es independiente del grado de diferenciación. Cuando se correlaciona la presencia del HER2 con el grado de diferenciación, cabe destacar que en relación al pronóstico, será más incierto en pacientes con HER2 positivo y grado histológico avanzado. En nuestro estudio observamos que no existía una correlación equivalente con lo antes expuesto, siendo en el grado histológico 1 y 3, donde encontramos la de sobreexpresión HER2.<sup>22</sup>

La estirpe histológica más frecuente encontrada en nuestro estudio fue el adenocarcinoma endometriode de endometrio en 100%, siendo consecuente con los estudios revisados en donde refieren que esta variedad histológica representa aproximadamente el mismo porcentaje de los carcinomas de endometrio. La mayoría de los adenocarcinomas endometrioides se caracterizan histológicamente por presentar glándulas bien definidas revestidas por células epiteliales atípicas de morfología columnar o cilíndrica, similares a las que se pueden observar en el endometrio normal. El adenocarcinoma endometriode constituye en realidad un espectro de diferenciación histológica que abarca desde el adenocarcinoma bien diferenciado, que puede ser muy difícil de distinguir de la hiperplasia compleja con

atipia, hasta el carcinoma pobremente diferenciado, que puede resultar difícil de separar del carcinoma indiferenciado.<sup>23</sup>

## **CONCLUSIONES**

- La muestra estudiada estuvo constituida por pacientes, con edades comprendidas entre los 30 a 81 años, con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio.
- El 39,3% de los casos estudiados se encontraron estadificados como IB.
- En cuanto al tipo histológico, 100% fue Adenocarcinoma endometrioide.
- El grado histológico más común encontrado fue grado 1.
- Se observó un 7,2% de sobreexpresión de la oncoproteína HER2.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Terán D, Febres B. Medicina del Climaterio y la Menopausia. Ateproca. C.A. 1999. 138- (14-22).
2. Pérez R, Pontillo H, Urbistazu J, Gimenez M, Bracho G, Borges A. Epidemiología y factores de riesgo en pacientes con Adenocarcinoma de Endometrio. Rev Venez oncol, 2007; 19: 313-320.
3. National Cancer Institute. 2013. Estadísticas sobre Cáncer. Disponible en: URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/endometrio/Patient/page7>.
4. Anuario de Mortalidad. 2010. Dirección de Información y Estadísticas de Salud adscrita a la Dirección General de Epidemiología del Ministerio del Poder Popular para la Salud. 2010. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=768>.
5. Anuario de Mortalidad 2008. Dirección de Información y Estadísticas de Salud adscrita a la Dirección General de Epidemiología del Ministerio del Poder Popular para la Salud. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=768>.
6. Creasman W, Percorelli S. Carcinoma of the hábeas uteri. Annual Report on the Results of Treatment in Gyneocologic Cancer. J Epidemiol Biostat. FIGO.1998; 3: 35-62.
7. Benz C, Scott G, Sarup J. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cell transfected with Her2/neu. Breast Cancer Res Treat. 1992; 24: 85-95.

8. Ponce, J., Barahona Orpinell, M., Martí Cardona, L. y Giné Martínez, L. Cáncer de Endometrio: patogenia, epidemiología, prevención y diagnóstico temprano. *Jano*. 2009; 1728: 17-22.
9. Münstedt, K., Grant, P., Woenckhaus, J., Roth, G. y Tinneberg, H. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment. *World Journal of Surgical Oncology* 2004; 21:2-24.
10. Parkin, DM., Whelan, SM., Ferlay, J.y Storm, H. Cancer Incidence in Five Continents CIFC. 2004; 8:1993-1997.
11. Emons, G., Fleckenstein, G., Hinney, B., Huschmand, A., Heyl, W. Hormonal interactions in endometrial cancer: Endocrine-Related. *Cáncer*. 2000; 7:227-242.
12. Instituto Mexicano de Seguridad Social. Secretaría de Salud de México. Consejo de Salubridad General Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Endometrio. Guía de Práctica Clínica. México, Distrito federal. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica, CENETEC. 2010.
13. Anaya OR, Carvajal SN, Charles HG, Hurtado DM, Mayor NH, Rojas RM, et al. Diabetes mellitus y peso corporal como factores de riesgo para desarrollar cáncer de endometrio: Un estudio de casos y controles. *Arch Med Fam*. 2002; 4:121-126.
14. Domínguez, E., Fuentes González, L., Jova Rodríguez, M. y Colabs. Estudio clínico epidemiológico del adenocarcinoma del endometrio y sus precursores. *Rev Cubana de Obstet y Ginecol*. 2003. Disponible en URL: [http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29\\_3\\_03/gin09303.htm#cargo](http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29_3_03/gin09303.htm#cargo).
15. Prat, J. Prognostic parameters in endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2004; 35:649-662.

16. Calabrich A, Maluf F, Buzaid A y Abdo E. Carcinomas uterinos. Manual de Oncologia Clinica de Brasil. 2013; 18: 278-291.
17. Llobet D, Pallares J, Yeramian A, Santacana M, Eritja N, Velasco A. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. J Clin Pathol . 2009; 62:777-785.
18. Velasco A, Pallares J, Santacana M, Yeramian A. Loss of heterozygosity in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2008; 27:305-317.
19. Berchuck A, Rodríguez G, Kinney R, Sofer J. Over expression of Her 2/neu in endometrial cáncer is associated with advance-stage disease. Am J Obstet Gynecol. 1991.
20. Lindahl B, Einarsdottir M, Losif C, Ranstam J y Willen R. Endometrial carcinoma: results of primary surgery on FIGO stages IA-Ic and predictive value of histopatological parameters. Anticancer Res. 1997;17:2297-2302.
21. Molina R, Jo J, Filella X, Bruix J, Castells A, Hague M. Serum levels of c-erbB-2 (HER-2/neu) in patients with malignant and non-malignant diseases. Tumor Biol. 1997; 18:188-96.
22. Carney W, Neumann R, Lipton A, Leitzel K, Ali S and Price CP Monitoring the circulating levels of the HER-2/neu oncoprotein in Breast Cancer. Clinical Br Cáncer. 2004; 5: 105-16.
23. Molina R, Barak V, Van Dalen A, Duffy M, Einarsson R, Gion M. Tumor Markers in Breast Cancer. European Group on Tumor Markers Recommendations. Tumor Biol. 2005; 26: 281-93.

## DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

**Estadio de la Enfermedad:** Descripción de la gravedad de la enfermedad endometrial, basándose en el tamaño o la extensión del tumor original y la presencia o ausencia extensión a otros órganos

**Grado de Diferenciación:** Nivel histológico de anormalidad de las células neoplásicas comparadas con las células normales del endometrio.

**Sobreexpresión de HER2:** Verificación inmunohistoquímica de la amplificación o exceso de HER2 en las células neoplásicas de pacientes con adenocarcinoma de endometrio.

**Tipo Histológico:** Clasificación anatómo-patológica del tejido endometrial neoplásico de acuerdo a las características de las células y sustancia intercelular.