



“ PATOLOGIA  
MULTIDISCIPLINAR:  
UN REPTO  
D'INTEGRACIÓ ”

## APLICACIÓN DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE CÁNCER DE ENDOMETRIO EN MUESTRAS DE ASPIRADO ENDOMETRIAL CLASIFICADAS DE MUESTRA “INSUFICIENTE” O “NO CONCLUYENTE”

Raquel Sanz Baro (1); Alicia Cazorla Jiménez (1); Eric Lalanne (2); Angel Sánchez del Rio (3); M<sup>a</sup> José Díaz García (3); Alfonso Quesada López-Fé (4); Armando Molina Betancor (4); Adelaida Zancajo Benito (5); Juan José Escribano Tórtola (5); Maite Cusidó Gimferrer (6); Francisco Javier Plaza Arranz (1)

(1) Fundación Jiménez Díaz, Madrid; (2) ODX, Barcelona; (3) Hospital Álvarez Buylla, Mieres; (4) Hospital Ntra. Sra. Candelaria, Santa Cruz de Tenerife; (5) Hospital del Henares, Coslada; (6) Institut Dexeus, Barcelona.

### INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial de cáncer de endometrio sobre muestra de aspirado endometrial a menudo no conduce a un diagnóstico concluyente por contener poca muestra y a veces desestructurada. El porcentaje de estas muestras “insuficientes” puede alcanzar los 25%.

GynEC®-DX es un nuevo test molecular para el diagnóstico de cáncer de endometrio sobre aspirado endometrial que ha sido validado para el triaje de pacientes con síntomas (HUA) de cáncer endometrial (Pérez-Sánchez *et al.*, 2013) con un alto grado de confianza: **Valor Predictivo Negativo del 97%** (con a IC95% 0.948 – 0.985%).

Este test molecular no invasivo no depende del sesgo de interpretación y su uso en la práctica clínica debería resultar en la simplificación de los algoritmos de diagnóstico y tratamiento y evitar histeroscopias y cirugías preventivas innecesarias.

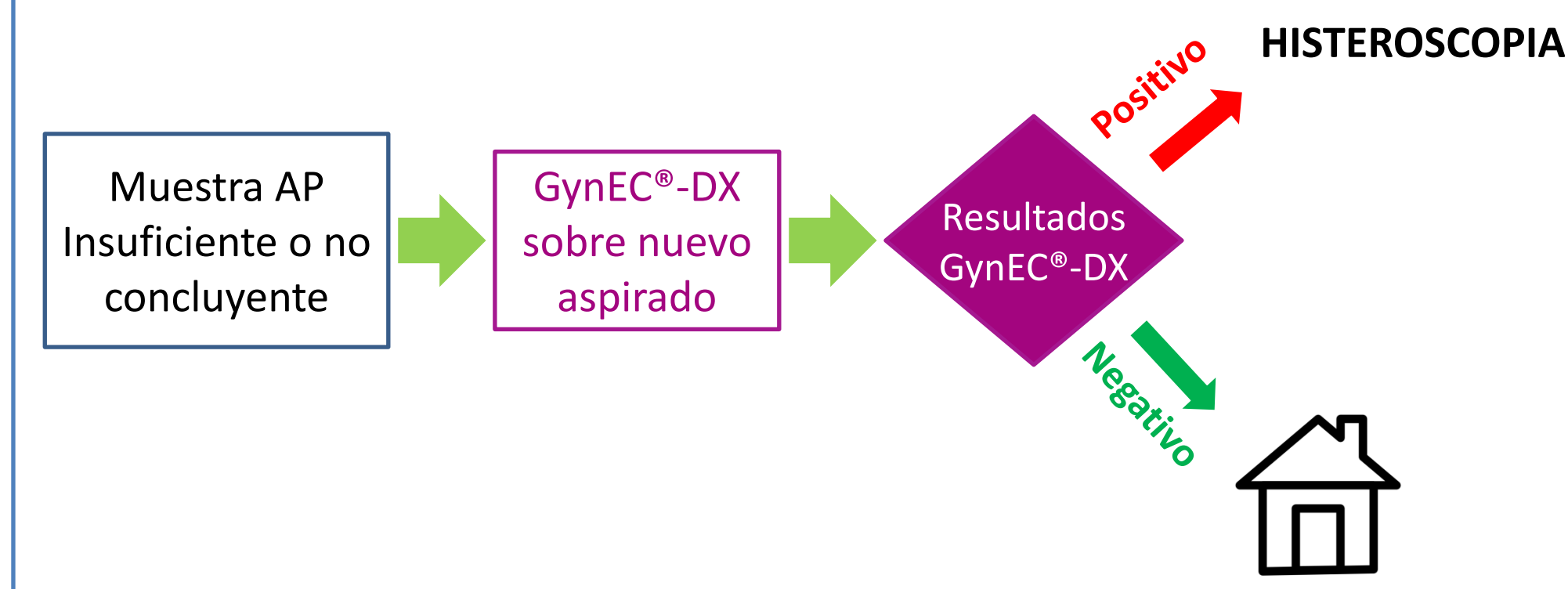
En este estudio probamos la capacidad de GynEC®-DX de explotar muestras de aspirado endometrial de las cuales no se pudo obtener un diagnóstico por Anatomía Patológica.

### OBJETIVOS

#### Objetivos:

Estimar en un subgrupo de muestras sin diagnóstico AP concluyente el porcentaje de muestras que tienen un diagnóstico con GynEC®-DX.

El algoritmo de decisión GynEC®-DX genera un valor indicativo de la ausencia o presencia de cáncer.



### MATERIAL & METODOS

**Metodología:** Estudio prospectivo multicéntrico incluyendo pacientes con un resultado en Anatomía Patológica no concluyente

Factores de inclusión:

- Mujeres postmenopáusicas con Hemorragia Uterina anormal (HUA) y un grosor del endometrio >5mm
- Mujeres postmenopáusicas con un grosor del endometrio <5mm y con HUA repetitiva.
- Mujeres postmenopáusicas asintomáticas con un endometrio > 8 mm y con al menos un factor de riesgo del cáncer de endometrio
- Mujeres perimenopáusicas con HUA o endometrio anormal y con al menos uno factor de riesgo del cáncer de endometrio

n = 335

La eficacia diagnóstica de GynEC®-DX se determina usando una segunda muestra de aspirado endometrial después de un primer resultado no concluyente en Anatomía Patológica.

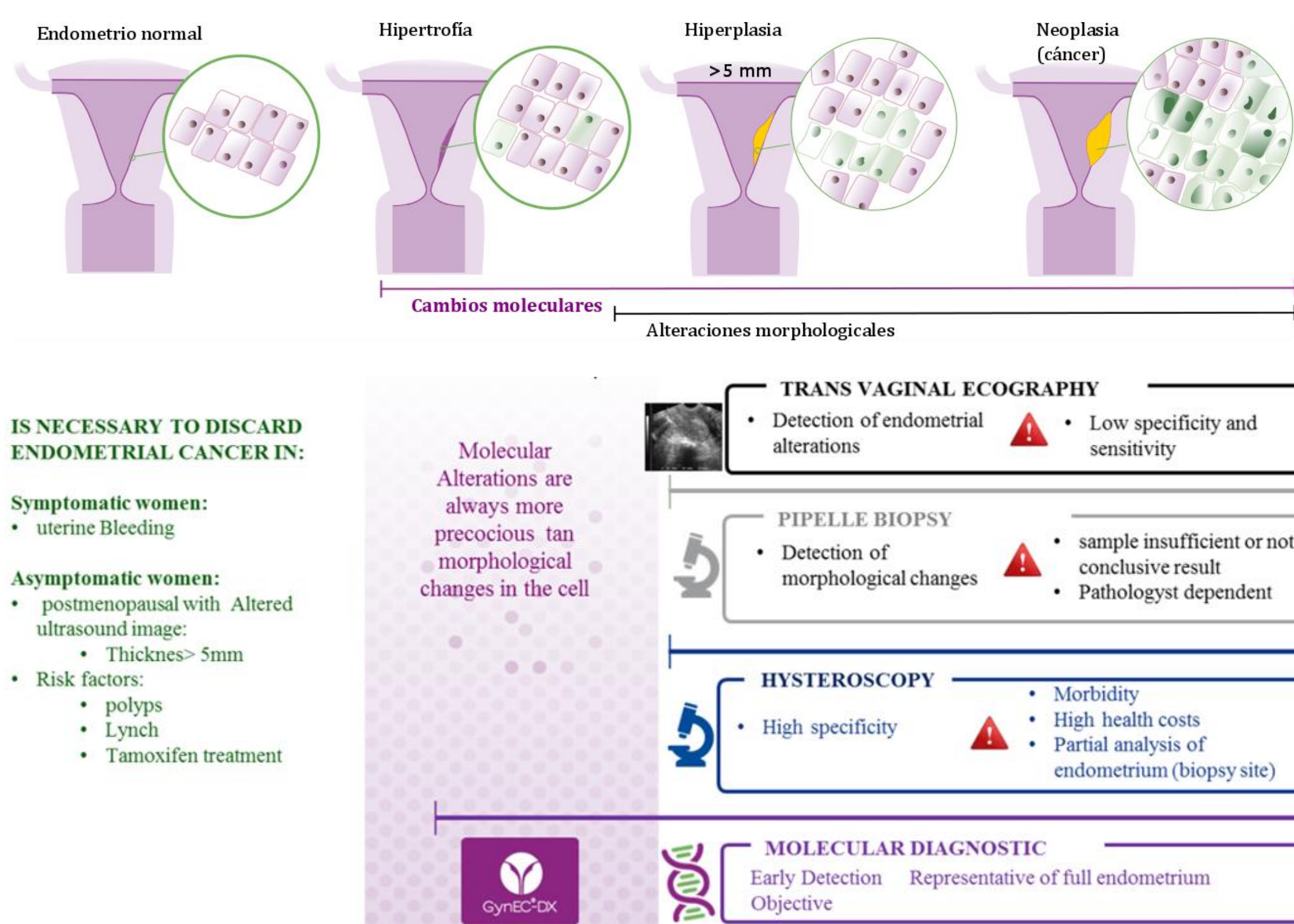
### RESULTADOS

GynEC®-DX diagnosticó un 87% de las muestras que previamente no habían podido ser resueltas histológicamente sobre el aspirado (tabla 1).

Un 17 % de estas muestras se clasificaron como positivas y un 81% como negativas. Todas las muestras clasificadas positivas por GynEC®-DX se confirmaron mediante análisis anatomopatológico de piezas recogidas por histeroscopia. Los diagnósticos anatomo-patológicos finales identificaron estados precoces de cáncer de endometrio:

- Carcinoma tipo I
- Carcinoma tipo II epidermoide y mucinoso, estadio iniciales
- hiperplasia compleja con atipia, tras la cirugía se confirmó como carcinoma
- Pólipo con lesión pre-neoplásica.

Los biomarcadores GynEC®-DX tienen una alta sensibilidad y especificidad para los aspirados uterinos que corresponden a los estados iniciales de desarrollo de los carcinomas endometriales (Colas *et al.*, 2011). Como los cambios moleculares siempre se producen antes de las alteraciones morfológicas, GynEC®-DX tiene el potencial de detectar los cambios pre-malignos.



Con el diagnóstico molecular basado sobre fluido uterino se puede detectar el foco tumoral indistintamente de su localización en la cavidad del útero.

**Tabla 1:** Número total de muestras analizadas y porcentaje de diagnóstico molecular alcanzado después de un resultado no concluyente en Anatomía Patológica.

n	116
Cáncer	20 (17%)
No cáncer	81 (70%)
Muestras insuficientes	15 (13%)

**Porcentaje de muestras con diagnóstico molecular: 87%**

**Tabla 2:** Diagnóstico anatomopatológico final de las muestras con un resultado molecular positivo

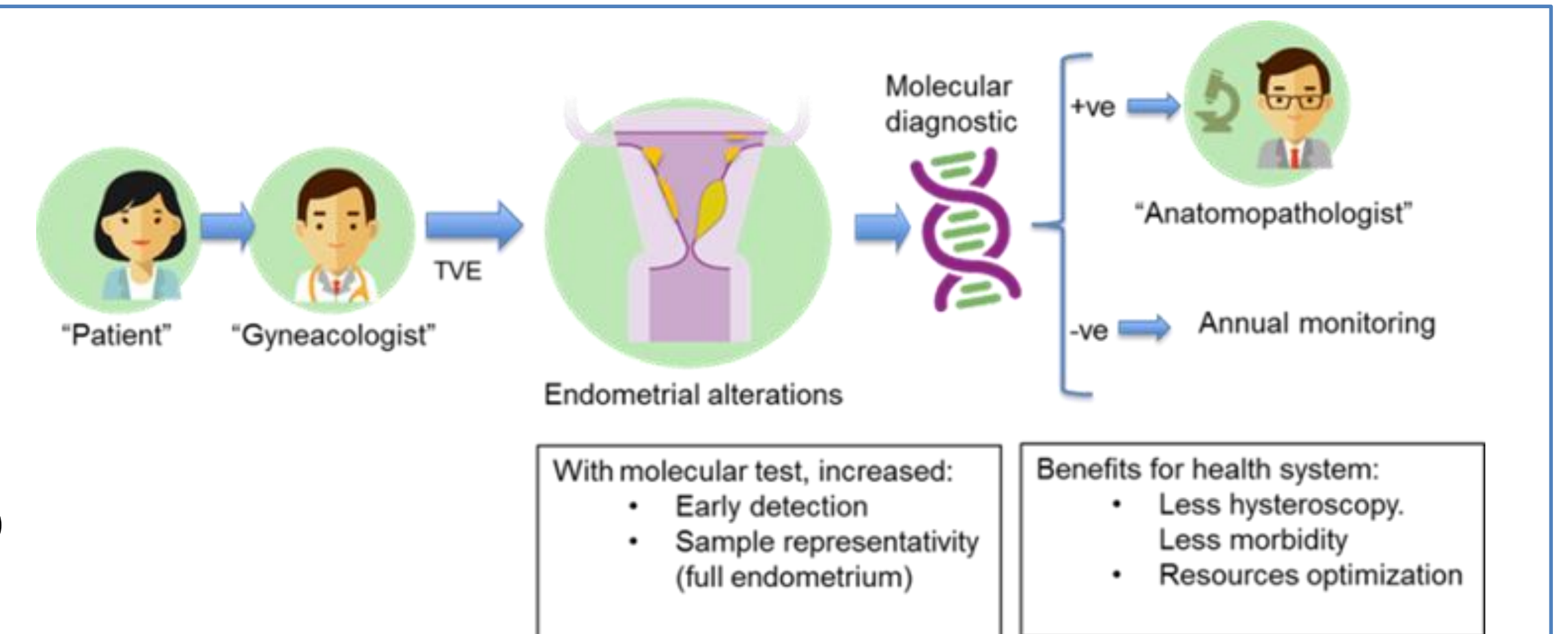
n	Muestras positivas		
2	Carcinoma tipo I, FIGO	Ia	
1	Carcinoma tipo I, FIGO	Ib	
1	Carcinoma tipo II, FIGO	Ib	mucinoso
1	Carcinoma tipo II, FIGO	II	
1	Carcinoma epidermoide		
1	Hiperplasia sin atipia		
1	Endometrio proliferativo		
4	Endometrio atrófico		
3	Pólipo		
1	No detección de cáncer		
1	No suficiente material		
3	Resultados pendiente		

Promedio de Edad: 68 ± 12

IMC medio: 31 ± 10

Grosor medio del endometrio: 13.4 ± 9 mm

- El factor de riesgo más frecuente fue la obesidad
- El grosor endometrial medio de la población fue de 9,0 ± 7 mm
- 7 pacientes fueron tratados con tamoxifeno (incluyendo 1 positivo)
- 1 paciente tenía síndrome de Lynch (positivo)



### RESUMEN/ CONCLUSIÓN

- ✓ GynEC®-DX can discriminate with high efficiency patients without endometrial cancer in a risk population and is effective in the early diagnostic of endometrial cancer in the pipelle aspirate sample.
- ✓ All samples with anatomopathological positive cancer detection, had a positive molecular diagnostic.
- ✓ Two participating centers performed hysteroscopy to all patients participating in the study, all with a negative anatomopathological result, achieve also a negative molecular diagnostic. In the other centers where hysteroscopy was not performed if the result of molecular assay was negative, none patient had symptoms compatible with cancer, so far.
- ✓ Molecular diagnostic detect early stages of type I and II endometrial cancer. Some samples, maybe corresponding to pre-neoplastic lesions are positives in the molecular diagnostic, nevertheless pathologist are not able to detect cancer evidence.
- ✓ GynEC®-DX will allow preventing iatrogenic effects, permitting caregivers to take optimal medical decisions and reduce the cost of diagnosis and treatment algorithms.

### REFERENCIAS

Colas *et al.* (2011) Molecular markers of endometrial carcinoma detected in uterine aspirates. Int J Cancer 129: 2435-2444.

Pérez-Sánchez *et al.* (2013) Molecular diagnosis of endometrial cancer from uterine aspirates. Int J Cancer. 133: 2383-2391.