

PROGRESOS DE



# Obstetricia <sup>y</sup> Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

## Resultados del test molecular GynEC<sup>®</sup>-DX en aspirados endometriales con dictamen histológico no concluyente

Raquel Sanz Baro<sup>1</sup>, Elisabet Rosell<sup>2</sup> y Javier Plaza Arranz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

<sup>2</sup>Investigación y Desarrollo. Laboratorio Reig Jofre

Prog Obstet Ginecol. 2018;61(1):39-47

P R O G R E S O S   D E



# Obstetricia <sup>y</sup> Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española  
de Ginecología y Obstetricia

© Copyright 2018. SEGO y © ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Tarifa suscripción anual (España): profesionales 330 € + IVA - Empresas e Instituciones 810 € + IVA

## Suscripciones

C/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
e-mail: suscripc@grupoaran.com

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVR Núm. 128-R-CM. ISSN: 0304-5013  
Depósito Legal: B. 19.117-1978

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
e-mail: suscripc@grupoaran.com  
www.grupoaran.com



[www.sego.es/revistas/progresos](http://www.sego.es/revistas/progresos)



## Trabajo Original

# Resultados del test molecular GynEC®-DX en aspirados endometriales con dictamen histológico no concluyente

## Results of GynEC®-DX molecular test in endometrial aspirates with inconclusive histological assessment

Raquel Sanz Baro<sup>1</sup>, Elisabet Rosell i Vives<sup>2</sup> y Javier Plaza Arranz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. <sup>2</sup>Investigación y Desarrollo. Laboratorio Reig Jofre

### Resumen

**Objetivo:** medir el porcentaje de resultados concluyentes obtenidos mediante el test de diagnóstico molecular GynEC®-DX en un grupo de pacientes con resultado anatomopatológico insuficiente o no concluyente en la biopsia obtenida mediante aspirado endometrial.

**Material y métodos:** estudio multicéntrico prospectivo, en el que se realizó el test de diagnóstico molecular en una nueva toma de aspirado endometrial tras un resultado no concluyente previo en el estudio histológico.

**Resultados:** se obtuvo un resultado concluyente en el 89,4% (n = 84) de las 94 pacientes reclutadas. En este estudio, el test demostró una sensibilidad del 100%, una especificidad del 88,2%, y un valor predictivo negativo del 100%.

**Conclusiones:** el test de diagnóstico molecular consiguió establecer un resultado determinante en el 89,4% de los casos en los que el patólogo no pudo obtener un diagnóstico mediante análisis histológico.

#### Palabras clave:

Diagnóstico molecular.  
 Cáncer de endometrio.  
 Aspirado uterino. Muestra insuficiente.  
 GynEC®-DX.

### Abstract

**Objective:** To estimate the percentage of conclusive result obtained with GynEC®-DX molecular diagnostic test in a group of patients with an insufficient or inconclusive pathological result in the endometrial aspirate biopsy.

**Material and methods:** Prospective multicenter study where the molecular diagnostic test was carried out in a new endometrial aspirate sample.

**Results:** A conclusive result was obtained in 89.4% (n = 84) of the 94 patients recruited. The molecular test had a sensitivity of 100%, a specificity of 88.2% and a negative predictive value of 100%.

**Conclusions:** The molecular diagnostic test was able to establish a determining result in 89.4% of the cases in which the pathologist could not obtain a diagnosis by histological analysis.

#### Key words:

Molecular diagnosis.  
 Endometrial cancer.  
 Uterine aspirates.  
 Insufficient sample.  
 GynEC®-DX.

Recibido: 06/11/2017  
 Aceptado: 12/12/2017

Sanz Baro R, Rosell i Vives E, Plaza Arranz J. Resultados del test molecular GynEC®-DX en aspirados endometriales con dictamen histológico no concluyente. Prog Obstet Ginecol. 2018;61(1):39-46

#### Correspondencia:

Raquel Sanz Baro.  
 Servicio de Obstetricia y Ginecología.  
 Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.  
 Av. Reyes Católicos, 2.  
 28040 Madrid  
 e-mail: r.sanz.baro@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer endometrial en la Unión Europea es de 13 a 24 casos nuevos por 100.000 mujeres al año, con una mortalidad de 4-5 casos en 100.000 diagnosticados al año (1). Esta frecuencia hace que el cáncer de endometrio sea tratado como un problema de salud pública.

Las guías de sociedades científicas como la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomiendan para el diagnóstico inicial de cáncer de endometrio la realización de una ecografía vaginal seguida de biopsia sobre el aspirado uterino y, en caso de resultado negativo con persistencia de clínica, se recomienda una histeroscopia diagnóstica y biopsia dirigida o legrado uterino (2). Si el patólogo identifica células neoplásicas, puede realizar una clasificación morfológica de las mismas. Así mismo, el patólogo puede identificar células hiperplásicas simples o de otra naturaleza no neoplásica, dando un diagnóstico de no-cáncer. En un porcentaje nada despreciable de casos, que puede variar del 20% al 50% según los centros (3), el patólogo no tiene información suficiente para emitir un diagnóstico y la muestra termina siendo clasificada como muestra "insuficiente" o "no concluyente". El diagnóstico de muestra no concluyente obliga a realizar otra toma endometrial o bien a solicitar pruebas complementarias más costosas y molestas.

El producto sanitario de diagnóstico *in vitro* GynEC®-DX comercializado por Reig Jofre es el primer test para el diagnóstico molecular de cáncer endometrial comercializado en el mundo. El test se basa en la cuantificación de los niveles de expresión de una combinación de biomarcadores específicos a nivel de ácido ribonucleico (RNA), en relación con un gen de referencia, en muestras de aspirado endometrial. El sistema diagnóstico utiliza la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa y un algoritmo matemático que trata los datos experimentales para emitir el diagnóstico. A partir de estos datos, un algoritmo de decisión genera un valor indicativo de la ausencia o presencia de cáncer de endometrio.

Los biomarcadores GynEC®-DX se identificaron por cribado de expresión génica comparando 52 carcinomas endometriales y 10 endometrios normales (4). La validez del test y su correlación con el estudio histológico fueron publicados en 2013 (3). Se demostró que la combinación de GynEC®-DX con el análisis histológico tiene una sensibilidad (91%) igual a la histeroscopia y excelente especificidad (97%). GynEC®-DX tiene un valor predictivo negativo del 97% por sí solo, lo que permite excluir rápidamente el cáncer de endometrio con un alto grado de confianza.

El uso de GynEC®-DX está indicado en mujeres adultas pre, peri o posmenopáusicas con sospecha de cáncer de endometrio.

El test de diagnóstico molecular GynEC®-DX permite obtener un diagnóstico de ausencia o presencia de

enfermedad en pacientes cuya biopsia endometrial previa sobre aspirado había sido considerada insuficiente o no concluyente. Secundariamente, se evaluó cualitativamente la eficacia diagnóstica del test, comparado el resultado GynEC®-DX con el estudio anatomopatológico. Finalmente, se evaluó la aplicabilidad de introducir GynEC®-DX como primera línea de diagnóstico en la práctica clínica habitual, evaluándose el tiempo y los recursos empleados para llegar al diagnóstico final.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño y población del estudio

Se trata de un estudio descriptivo y multicéntrico, realizado entre octubre de 2013 y octubre de 2015, en los 5 centros siguientes: Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid, centro coordinador), Hospital Álvarez-Buylla (Asturias), Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria (Tenerife), Hospital Infanta Elena (Madrid) y Hospital Universitario del Henares (Madrid).

Las pacientes objeto de estudio fueron mujeres en las que se realizó un aspirado endometrial por sospecha de cáncer de endometrio y cuyo resultado fue calificado por el patólogo como muestra insuficiente o no concluyente. Los criterios de inclusión se establecieron con el objetivo de incluir los subgrupos de pacientes de mayor riesgo de cáncer de endometrio. Las pacientes fueron reclutadas de forma prospectiva y consecutiva, y debían cumplir los siguientes criterios:

- Posmenopáusicas con sangrado uterino anormal con endometrio mayor de 5 mm.
- Posmenopáusicas con endometrio menor de 5 mm y con sangrados repetidos durante un seguimiento de al menos 6 meses.
- Posmenopáusicas asintomáticas con endometrio mayor de 8 mm y al menos un factor de riesgo de cáncer de endometrio.
- Perimenopáusicas con sangrado uterino anormal, sospecha ecográfica y al menos un factor de riesgo de cáncer de endometrio.

Para este estudio se consideraron como factores de riesgo de cáncer de endometrio: nuliparidad, antecedentes personales de carcinoma en otras localizaciones, síndrome de Lynch, antecedentes de tratamiento con tamoxifeno, obesidad (índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup>), diabetes mellitus, hipertensión y tratamiento con estrógenos no compensado con progestágenos.

Los criterios de exclusión establecidos fueron los siguientes: pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de endometrio u otra neoplasia del tracto genital inferior en el momento del estudio; pacientes con biopsia reciente satisfactoria para diagnóstico que excluyera

proceso neoplásico; embarazadas; mujeres que hubieran recibido tratamiento previo en forma de cirugía, quimioterapia o radioterapia por cáncer ginecológico y pacientes que no autorizaron el envío y procesamiento de la muestra en el laboratorio.

A las pacientes de los diversos centros participantes a las que, debido a la sospecha de cáncer de endometrio, se les tomó una muestra de aspirado endometrial que no pudo ser resuelta por el patólogo, se les tomó una segunda muestra de aspirado sobre la que se realizó el diagnóstico molecular. Las pacientes siguieron los protocolos establecidos en cada uno de los centros. En la mayoría de los centros la histeroscopia solo se realizó si el facultativo lo consideró necesario o para confirmar el resultado obtenido sobre la muestra de aspirado en caso de confirmación de sospecha, aunque en uno de ellos todas las pacientes fueron sometidas a histeroscopia diagnóstica.

Las características demográficas, datos morfológicos de interés, así como los datos clínicos, moleculares y anatomopatológicos generados fueron recogidos en un Cuaderno de Recogida de Datos.

### Normas éticas

El estudio se realizó de acuerdo con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el correspondiente Comité de Ética; se siguió la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Todas las participantes en el estudio firmaron el correspondiente consentimiento informado por escrito.

### Procesamiento de las muestras

Tras la firma del consentimiento informado, se realizó una nueva toma de aspirado endometrial mediante cánula tipo Cornier. El aspirado (unos 200 µL) se depositó en el envase específico para la conservación de la muestra proporcionado por el *kit* de diagnóstico molecular GynEC®-DX. El *kit* incluye, asimismo, una bolsa estanca para el envío de la muestra, la solicitud de análisis y dos formularios: uno a rellenar por el investigador y otro para ser firmado por las pacientes, que incluye la autorización para el envío de la muestra al laboratorio de análisis. Cada *kit* contiene etiquetas con un código asignado a la paciente para identificar el vial. Una vez extraída la muestra, se notificó vía telefónica la extracción y se programó el envío al laboratorio de análisis. La muestra se conservó refrigerada en la nevera hasta su recogida y envío. El resultado del test de diagnóstico molecular fue recibido por correo electrónico por el investigador.

El estudio finalizaba con la obtención del resultado del test GynEC®-DX y/o el resultado anatomopatológico de confirmación vía histeroscópica o mediante histerectomía en las pacientes en que estos procedimientos estaban indicados.

Si el test daba resultado negativo, la paciente realizaba el seguimiento según lo establecido en el centro (salvo en el centro en que se realizó histeroscopia de confirmación a todas las pacientes reclutadas). Si el test daba un resultado positivo, se realizaba una histeroscopia diagnóstica, según la práctica clínica habitual. En las pacientes con resultados positivos en el test en que no se confirmó patología maligna en el estudio histológico, se realizó posteriormente seguimiento en consulta.

### Tamaño muestral y análisis estadístico

El tamaño muestral calculado para completar el estudio, suponiendo que el test ofrecía un resultado concluyente en el 80% de las muestras insuficientes en aspirado endometrial, fue de 335 pacientes.

El análisis principal consistió en la estimación por intervalo, con una confianza del 95%, del porcentaje de casos con diagnóstico GynEC®-DX en el conjunto de casos válidos. Al resultar finalmente que el porcentaje de pacientes que tuvieron un resultado concluyente con la prueba molecular fue más alto de lo esperado, usando el mismo intervalo de confianza, se redujo el tamaño de la muestra a 94 casos.

Se realizó un estudio cualitativo de los casos estudiados determinando el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico.

Las variables analizadas fueron resumidas utilizando estadísticos descriptivos (media, desviación estándar, porcentaje, intervalos de confianza del 95%, mínimo, máximo, y percentiles 25 y 75). El nivel de significación que se adoptó para todas las pruebas fue de 0,05 bilateral. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico SAS v9.3.

## RESULTADOS

En este trabajo se presentan los resultados de las 94 pacientes reclutadas que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y para las cuales se realizó el test GynEC®-DX.

Se consiguió un resultado GynEC®-DX concluyente en 84 de las 94 pacientes (89,4%): negativo en 67 pacientes (71,3%) y positivo en 17 pacientes (18,1%). El resultado no fue concluyente en 10 de las 94 pacientes (10,6%) (Tabla I).

La edad media de las pacientes incluidas fue de  $61,2 \pm 11,7$  años (Tabla I). La edad media de la menopausia fue de  $49,8 \pm 4,8$  años. La altura, peso e IMC medios fueron de 157,4 ± 5,9 cm, 77,5 ± 19,9 kg y  $31,3 \pm 7,5$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

La distribución de los factores de riesgo fue la siguiente: obesidad en 43 pacientes (45,7%), antecedentes de cáncer en 16 pacientes (17,0%), diabetes mellitus en 13 pacientes (13,8%), uso de tamoxifeno 11 pacientes (11,7%) y nuliparidad 11 pacientes (11,7%).

Los hallazgos ecográficos de las pacientes incluidas en el estudio fueron los siguientes: de las 88 pacientes (93,6%) a

las que se les realizó una ecografía transvaginal, se observaron imágenes ecográficas anómalas en un total de 36 pacientes (40,9%), compatibles con pólipos en 5 pacientes (13,9%), mioma en 1 paciente (2,8%) y sospecha de cáncer en 10 pacientes (27,8%). En las 52 pacientes (59,1%) restantes, la ecografía fue normal o no sospechosa de patología. El grosor endometrial medio obtenido fue de  $10,7 \pm 10,5$  mm (Tabla I).

Se procedió al diagnóstico del cáncer mediante histeroscopia en 53 pacientes (56,4%) y mediante cirugía en 11 pacientes (11,7%) (Tabla II). El elevado número de pacientes sometidas a histeroscopia se debe a que uno de los centros participantes realizó la histeroscopia sistemáticamente a todas las pacientes, independientemente del resultado de la prueba molecular. El resto de centros realizó histeroscopias cuando el test molecular fue positivo o si el facultativo lo estimó necesario. Se realizaron en total 32 histeroscopias diagnósticas a pesar de un test molecular negativo. En ellas, el resultado histológico fue negativo para cáncer de endometrio en 22 pacientes y no concluyente en 10 pacientes. De las 17 muestras con GynEC®-DX positivo, en 15 se les había realizado histeroscopia, y en 3 de ellas los resultados de la histeroscopia fueron no concluyentes.

Fueron en total 13 de 47 (31,9%) las muestras que venían con un resultado anatomopatológico no concluyente sobre el aspirado y en las que tampoco se obtuvo un resultado concluyente tras la histeroscopia.

Se realizó histerectomía en 7 pacientes con un resultado molecular positivo (Tabla II). Se descartó cáncer en 1 paciente y se confirmaron 6 casos de cáncer de endometrio en pacientes en que se había diagnosticado por histeroscopia ( $n = 2$ ), en pacientes diagnosticadas de hiperplasia con atipia mediante histeroscopia ( $n = 2$ ) y en pacientes con resultado

inconcluyente en histeroscopia ( $n = 2$ ). No se realizó cirugía debido a la edad y al estado físico de 2 pacientes, ambas con cáncer de endometrio confirmado en histeroscopia diagnóstica (una de ellas falleció antes de la cirugía), tampoco se realizó cirugía en 1 paciente con resultado inconcluyente en histeroscopia diagnóstica.

De las 17 pacientes con resultado positivo para GynEC®-DX se confirmó la presencia de cáncer mediante histeroscopia o cirugía en 8 pacientes. Las restantes pacientes fueron diagnosticadas por el anatomopatólogo de: hiperplasia compleja con atipia (2), pólipos (4), pólipo con componente atrófico (1) y endometrio atrófico (1). Algunas de estas lesiones tienen claramente un potencial de malignidad y podría tratarse de detección precoz de la lesión neoplásica. No se realizó análisis confirmatorio en 1 paciente con resultado molecular positivo.

En la tabla III se muestran los resultados anatomopatológicos de las 8 pacientes con cáncer de endometrio y resultado positivo para GynEC®-DX. Se detectaron 3 cánceres endometriales tipo II en estadios precoces (Grado 1 y Grado 2). Los 5 restantes eran de tipo I, 3 eran carcinomas de bajo grado (Grado 1), 1 de grado moderado (Grado 2) y 1 de alto grado (Grado 3).

En los 2 casos de cáncer no endometroide diagnosticados en la pieza quirúrgica tras la histerectomía, el análisis por histeroscopia había determinado hiperplasia compleja con atipia en uno de ellos, no pudiéndose diagnosticar el segundo caso. En los casos de carcinoma endometrioide (tipo I), el diagnóstico por histeroscopia había sido en un caso de hiperplasia compleja con atipia y en otro caso el resultado no había sido concluyente. En los 3 casos restantes, la histeroscopia ya había determinado que se trataba de un carcinoma tipo I.

**Tabla I.**  
Características demográficas y hallazgos ecográficos

Variable	GynEC®-DX positivo (n = 17)	GynEC®-DX negativo (n = 67)	Total * (n = 94)
Edad (años)	69,7 ± 11,6	58,3 ± 10,0	61,2 ± 11,7
Edad inicio menopausia (años)	48,4 ± 4,7	49,8 ± 4,9	49,8 ± 4,8
Altura (cm)	155,9 ± 4,1	158,2 ± 5,7	157,4 ± 5,9
Peso (kg)	80,7 ± 21,9	79,2 ± 20,1	77,5 ± 19,9
Índice de masa corporal	33,1 ± 8,3	31,6 ± 7,7	31,3 ± 7,5
Ecografía transvaginal			
Realizada	16 (94,1%)	61 (91,0%)	88 (92,6%)
No realizada	1 (5,9%)	6 (9,0%)	7 (7,4%)
Grosor endometrial (mm)	16,9 ± 15,5	9,0 ± 9,1	10,7 ± 10,5
Imagen anómala			
Compatible con pólipos	1 (9,1%)	4 (18,2%)	5 (13,9%)
Compatible con mioma	0 (0%)	1 (4,5%)	1 (2,8%)
Sospecha de cáncer	5 (45,5%)	4 (18,2%)	10 (27,8%)
Otros **	5 (45,5%)	13 (59,1%)	20 (55,5%)

Resultados en media ± desviación estándar y/o n (%). \* En el total se incluyen las 10 pacientes con resultado GynEC®-DX no concluyente. \*\* Categorías mixtas incluyendo alguna de las previas.

**Tabla II.**  
Diagnóstico mediante el test GynEC®-DX, histeroscopia y cirugía

Diagnóstico	GynEC®-DX positivo (n = 17)		GynEC®-DX negativo (n = 67)		GynEC®-DX no concluyente (n = 10)		Total (n = 94)	
	Histeroscopia (n = 15)	Cirugía (n = 7)	Histeroscopia (n = 32) *	Cirugía (n = 3) **	Histeroscopia (n = 6) *	Cirugía (n = 1) ***	Histeroscopia (n = 53)	Cirugía (n = 11)
Procedimiento no realizado	2 (11,8%)	10 (58,8%)	35 (52,2%)	64 (95,5%)	4 (40%)	9 (90%)	41 (43,6%)	83 (88,3%)
Procedimiento realizado	15 (88,2%)	7 (41,2%)	32 (47,8%)	3 (4,5%)	6 (60%)	1 (10%)	53 (56,4%)	11 (11,7%)
Carcinoma tipo I	3 (20%)	4 (57,1%)	0	0	0	0	3 (5,7%)	4 (36,4%)
Carcinoma tipo II	1 (6,7%)	2 (28,6%)	0	0	0	0	1 (1,9%)	2 (18,2%)
Hiperplasia simple o compleja sin atipia	0	NA	1 (3,1%)	NA	0	NA	1 (1,9%)	NA
Hiperplasia compleja con atipia	2 (13,3%)	NA	2 (6,3%)	NA	0	NA	4 (7,5%)	NA
Endometrio proliferativo	0	NA	2 (6,3%)	NA	0	NA	2 (3,8%)	NA
Endometrio atrófico	1 (6,7%)	NA	3 (9,4%)	NA	4 (66,6%)	NA	8 (15,1%)	NA
Pólipo endometrial	4 (26,6%)	NA	7 (21,9%)	NA	1 (16,7%)	NA	12 (22,6%)	NA
Endometrio proliferativo, pólipo endometrial	0	NA	1 (3,1%)	NA	0	NA	1 (1,9%)	NA
Pólipo endometrial, endometrio atrófico	1 (6,7%)	NA	1 (3,1%)	NA	0	NA	2 (3,8%)	NA
Material insuficiente/resultado no concluyente	3 (20%)	NA	10 (31,2%)	NA	0	NA	13 (24,5%)	NA
Negativo (no cáncer)	0	1 (14,3%)	4 (12,5%)	3 (100%)	1 (16,7%)	1 (100%)	5 (9,4%)	5 (45,4%)
Pólipo endometrial, hiperplasia simple o compleja sin atipia	0	NA	1 (3,1%)	NA	0	NA	1 (1,9%)	NA

Resultados en n (%). \* Uno de los centros participantes realizó la histeroscopia sistemáticamente a todas las pacientes, independientemente del resultado de la prueba molecular. \*\* De las tres muestras con GynEC®-DX negativo que sufrieron cirugía: una tenía un resultado de la histeroscopia de hiperplasia compleja con atipia, que no se confirmó, las otras dos no tuvieron un resultado anatomopatológico concluyente en la histeroscopia pero se realizó la histerectomía por sospecha histeroscópica. En las tres muestras el resultado anatomopatológico final fue negativo. \*\*\* En la muestra que tuvo un resultado tanto por histeroscopia como por GynEC®-DX no concluyente, tras la histerectomía se determinó la presencia de pólipo endometrial y leiomioma. NA: no aplicable.

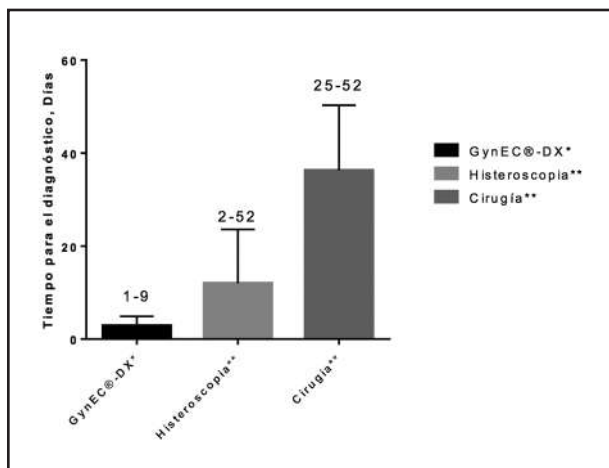
**Tabla III.**  
Resultado anatomopatológico de las muestras GynEC®-DX positivas con confirmación de cáncer

Id. paciente	Carcinoma	Grado	Invasión miometrial	Estadio FIGO	Márgenes de resección
0100836	Tipo II	2	50% o más	II B	Libres
0100869	Tipo I	3	50% o más	I B	Libres
0101880	Tipo I	1	Menos del 50%	I A	Libres
0100913	Tipo I	1	Menos del 50%	I A	Libres
0100700	Tipo II	1	Menos del 50%	I B	Libres
0101905	Tipo I	1	Menos del 50%	I B	Libres
0101879	Tipo I	2	Paciente de 82 años, con importante patología médica asociada y riesgo anestésico, por lo que con el estadio clínico IA G2 se trató con radioterapia		
0100732	Tipo II	No determinado	Paciente que presentaba, además, carcinoma de cérvix epidermoide y carcinoma ductal invasivo de mama G2. <i>Exitus letalis</i> por parada cardiorrespiratoria antes de la cirugía		

De las 3 pacientes con GynEC®-DX negativo que sufrieron cirugía, en todas se confirmó la ausencia de cáncer: una de ellas tenía un resultado de la histeroscopia de hiperplasia compleja con atipia, pero finalmente resultó ser una muestra negativa que presentaba áreas de hiperplasia sin atipia, y las otras 2 no tuvieron resultado histológico concluyente, pero se realizó cirugía por imagen histeroscópica de sospecha. En la muestra que tuvo un resultado tanto por GynEC®-DX como por histeroscopia no concluyente, tras la hysterectomía se confirmó la ausencia de cáncer (determinándose la presencia de pólipo endometrial y leiomioma).

La validez del test GynEC®-DX fue calculada sobre las 84 pacientes con resultado válido en el test de diagnóstico molecular: 17 positivos y 67 negativos. La sensibilidad fue del 100%, especificidad del 88,2%, y el valor predictivo negativo (VPN) del 100%.

En cuanto a la evaluación del tiempo empleado para conseguir el diagnóstico final de las pacientes, el tiempo medio transcurrido desde la realización de las distintas pruebas y la obtención del resultado fue de  $2,9 \pm 2,0$  días para el test de GynEC®-DX,  $12,0 \pm 11,6$  días para la histeroscopia, y  $36,3 \pm 14,0$  días para la cirugía (Fig. 1).



**Figura 1.** Tiempo transcurrido entre realización de las pruebas y el resultado. Resultados en media  $\pm$  desviación estándar. Sobre las columnas se especifica el número mínimo y máximo de días transcurridos. \* Test GynEC®-DX no realizado en 1 paciente. \*\* No se han contabilizado las pacientes con fecha de realización igual a fecha de obtención.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), y según el algoritmo de diagnóstico de las pacientes con sintomatología sospechosa de cáncer endometrial (presencia de sangrado uterino anormal, con o sin asociación de factores de riesgo, y determinación de línea endometrial superior a 3 mm en la postmenopausia), se recomienda como primera línea diag-

nóstica la realización de biopsia por aspirado endometrial con cánula de Cornier o similar (2).

La biopsia endometrial por aspirado tiene alta sensibilidad y especificidad diagnóstica en pacientes con engrosamiento endometrial, además de ser un método poco invasivo y generalmente bien tolerado. Sin embargo, su valor diagnóstico es bajo en el caso de pólipos endometriales o miomas submucosos y endometrios no engrosados. Estudios recientes muestran baja sensibilidad, principalmente en el estudio de lesiones focales, y una tasa de muestras insuficientes o no concluyente de hasta un 30% (5).

El test GynEC®-DX realiza el diagnóstico molecular *in vitro* de cáncer de endometrio sobre muestras de aspirados endometriales utilizando un algoritmo matemático. El algoritmo utiliza genes con diferente expresión en tejidos tumorales y no tumorales, emitiendo un diagnóstico positivo o negativo para carcinoma de endometrio. La validez del test y su correlación con el estudio histológico fueron publicados en 2013 (3). En este estudio, se calculó el porcentaje de casos resueltos mediante el test de diagnóstico molecular GynEC®-DX en un grupo de pacientes con resultado anatomopatológico previo insuficiente o no concluyente. De los casos que no tenían resultado histológico, el 67% fueron resueltos con el diagnóstico molecular. Con estos datos, se estableció la importancia de diseñar un estudio de fase IV para valorar la capacidad resolutoria del test molecular a partir de casos no resueltos mediante análisis anatomopatológico clásico. Se reclutaron 94 pacientes con resultado anatomopatológico insuficiente o no concluyente a las que se realizó el test de diagnóstico molecular GynEC®-DX. Se obtuvo un resultado válido en el 88,9% de los casos, lo que supera la capacidad diagnóstica observada en el análisis previo.

En los 67 casos en los que el resultado de la prueba fue negativo no se diagnosticó ningún cáncer de endometrio. El VPN de la prueba diagnóstica empleada fue del 100%. Incluso 3 de los casos con diagnóstico molecular negativo que se operaron, 1 porque la histeroscopia previa había determinado hiperplasia con atipia y 2 por sospecha tras la histeroscopia, resultaron ser negativos al analizar la muestra quirúrgica.

Utilizando el test molecular, se detectaron 17 casos positivos para cáncer de endometrio, de los que finalmente 6 casos fueron confirmados con el diagnóstico de carcinoma endometrial, tras cirugía. En 2 casos la histeroscopia confirmó la presencia de cáncer, pero no se operó por el estado físico de las pacientes: una se trató con radioterapia y la otra murió antes de operarse. En una paciente, tras la cirugía, no se observó ninguna anomalía desde el punto de vista anatomopatológico. En los otros 9 casos el análisis anatomopatológico determinó la presencia de pólipos en 5 pacientes, y endometrio atrófico en 1; en 2 casos se detectó hiperplasia compleja con atipia. Los pólipos de 2 pacientes se extrajeron y a los 2 meses se realizó un nuevo test GynEC®-DX que ya resultó negativo. Este hecho nos indica que probablemente se eliminó al extraer los pólipos una lesión precancerosa que no pudo ser identificada por



el patólogo por no tener aún la morfología neoplásica. Este resultado apoya la hipótesis de que el test molecular GynEC®-DX podría detectar lesiones preneoplásicas.

En este sentido, GynEC®-DX ofrece un diagnóstico más precoz. El test detecta cambios en la expresión génica que preceden a las alteraciones morfológicas asociadas al cáncer de endometrio. Es de especial relevancia que entre los casos positivos en el diagnóstico molecular que fueron operados se detectaron: 3 cánceres de endometrio no endometrioides, normalmente con muy mal pronóstico, en estadio Grado 1 (paciente 0100700) y Grado 2 (paciente 0100836). Una tercera paciente (0100732) fue diagnosticada por histeroscopia, pero murió antes de llegar a la cirugía. Una de estas pacientes había sido sometida a varios estudios no concluyentes, incluyendo histeroscopia. Los otros 5 casos que resultaron ser carcinomas endometriales se detectaron también en estadios precoces, todos FIGO I: 3 tenían Grado 1, 1 Grado 2 y solo 1 Grado 3, FIGO IB.

Con respecto a la localización de la lesión, el estudio con GynEC®-DX no depende de cómo hayamos dirigido la toma de la muestra, ya que es suficiente con la obtención de una mínima cantidad de exudado endometrial por cánula de Cornier (que contendrá una pequeña cantidad de células tumorales descamadas, si existiera un carcinoma endometrial), que será representativa de todo el epitelio endometrial. Finalmente, respecto al observador, el test no depende de la variabilidad en la interpretación del clínico, sino del resultado de un algoritmo matemático, científicamente validado, para descartar el diagnóstico de cáncer endometrial. Específicamente, las pruebas diagnósticas basadas en la biología molecular (GynEC®-DX) han mostrado una sensibilidad y un VPN del 100%, superiores a los de la histeroscopia (92% y 98,6%, respectivamente) (3). Colas y cols. (4) demostraron que la expresión de los genes candidatos GynEC®-DX en el fluido de aspirado endometrial y su correspondiente tumor primario tenían una alta correlación, demostrando así que el fluido uterino obtenido mediante aspiración es representativo de las alteraciones moleculares que caracterizan al tumor primario endometrial. Nuestros hallazgos confirman la precisión del análisis molecular de las muestras de aspirado uterino para el diagnóstico del cáncer de endometrio.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que se ha realizado en un centro hospitalario que sirve como referencia a otros centros sanitarios para pacientes con cáncer. Este hecho determina que la población de pacientes de las que se ha obtenido el tamaño muestral pueda ser diferente a la población general. El hecho de que el 12,8% de las pacientes de nuestro estudio tuviese antecedentes del uso de tamoxifeno puede ser considerado como un sesgo de selección.

En la actualidad, el método considerado como *gold standard* para el diagnóstico del cáncer de endometrio es la histeroscopia (6), pero ha sido sustituida, como prueba diagnóstica inicial, por el estudio anatomopatológico del tejido endometrial obtenido mediante cánulas de aspiración intrauterina (7), debido a su menor coste y accesibilidad en

muchos lugares. No obstante, existen dudas sobre este tipo de proceder diagnóstico basadas en la posibilidad de la no obtención de muestras adecuadas (8) o la obtención de una muestra no relacionada, en su localización, con un cáncer de endometrio focal existente (9). Una revisión sistemática, en la que se incluyeron 11 estudios que compararon la biopsia endometrial con los resultados anatomopatológicos finales en pacientes con hemorragia uterina anormal, concluyó que cuando la biopsia endometrial obtenida por aspiración es positiva se correlaciona bien con el cáncer de endometrio, mientras que cuando es negativa tiene una exactitud limitada, por lo que no puede descartar totalmente la existencia de un carcinoma endometrial (10). En revisiones posteriores (11) que recogen el resultado de 12 estudios con 1.029 mujeres se deduce que el fallo en la toma de muestra de aspirado endometrial puede ser del 11 % (rango entre 1 y 53%), además las muestras que tienen un resultado insuficiente o no concluyente es de media del 31% (rango entre el 7 y el 76%). De estas muestras insuficientes o fallidas, un 7% tienen lesiones pre-neoplásicas o cáncer.

La toma de aspirado endometrial con cánula tipo Cornier (*piepelle*) se ha descrito como la mejor técnica para la obtención de esta muestra. En una revisión sistemática y metaanálisis de 39 estudios comparando los resultados de la biopsia endometrial mediante aspirado con los de la dilatación y legrado y la histeroscopia de 7.914 mujeres, Dijkhuizen y cols. (13) calcularon una tasa de detección del aspirado endometrial del 99,6% en mujeres posmenopáusicas y del 91% en premenopáusicas (12).

En el estudio de validación del algoritmo diagnóstico que daría lugar al test GynEC®-DX, el porcentaje de muestras insuficientes o no concluyentes para diagnóstico histológico mediante aspirado endometrial fue del 14% (64/456 pacientes). De las muestras que no tenían resultado histológico, el 67% (43 de 64) fueron resueltas con el diagnóstico molecular. Se obtuvo un resultado válido mediante el test molecular en el 72% de las muestras (372/501 pacientes). Debe considerarse que el material utilizado para el estudio molecular era el sobrante de anatomía patológica, para no interferir en el diagnóstico clínico clásico. Pudiera ser que, a pesar de que la prueba diagnóstica GynEC®-DX necesita muy poca muestra para ser concluyente, el hecho de utilizar muestras remanentes y su procesamiento pueda condicionar el resultado. En el 28% de los casos, la muestra no contenía cantidad suficiente de ARN para su estudio (3), aproximadamente una quinta parte de estos casos correspondían a muestras insuficientes o no concluyentes para diagnóstico histológico.

En nuestro estudio, se obtuvo un resultado molecular válido en el 88,9% de un grupo de pacientes con resultado anatomopatológico insuficiente o no concluyente en la biopsia obtenida mediante aspirado endometrial, lo que supera la capacidad diagnóstica observada en el análisis previo (3). Esta mejora podría explicarse por el hecho de que se usó la cantidad de aspirado recomendada para el

test mediante la obtención de una nueva toma, en lugar de solo el sobrante de anatomía patológica.

La demora mediana del diagnóstico molecular fue de 3 días desde la extracción de la muestra hasta la recepción del resultado por parte del investigador. El resultado del estudio anatomopatológico de las muestras endometriales por histeroscopia o aspirado solicitados con prioridad estándar se demoró aproximadamente 12 días. Los algoritmos o guías de práctica clínica de las diferentes sociedades científicas no contemplan la posibilidad de una muestra insuficiente para el diagnóstico anatomopatológico (2), lo que obliga a los clínicos a repetir la toma de biopsia endometrial o a realizar pruebas complementarias más complejas y costosas. La disponibilidad de un test diagnóstico altamente específico para descartar el cáncer de endometrio y fácilmente realizable puede acabar modificando los algoritmos actuales de diagnóstico del cáncer de endometrio. En nuestro estudio hemos puesto de manifiesto la validez del test diagnóstico GynEC®-DX para el diagnóstico precoz del cáncer de endometrio en mujeres sintomáticas y/o con factores de riesgo para el cáncer de endometrio. Se ha demostrado su capacidad al resolver la gran mayoría de los casos con resultado anatomopatológico insuficiente o no concluyente.

El test GynEC®-DX puede ser de potencial ayuda para los anatomopatólogos para los casos que presenten dificultad diagnóstica y para los ginecólogos, permitiendo realizar diagnósticos rápidos sobre muestras obtenidas en consulta. Su rapidez en obtener resultado supone un mayor grado de satisfacción en las pacientes y disminución del estrés emocional asociado.

Dada la gran prevalencia de pólipos endometriales asintomáticos en la población de mujeres posmenopáusicas, sería deseable estudiar de manera prospectiva la validez de este test diagnóstico para descartar la posible malignidad de un pólipo endometrial y, de esta manera, simplificar el manejo de esta patología.

## CONCLUSIONES

En las pacientes con muestra insuficiente o inconcluyente en el diagnóstico anatomopatológico, el test de diagnóstico molecular consiguió establecer un resultado positivo o negativo concluyente en el 89,4% de las pacientes.

Su uso en las etapas iniciales del proceso diagnóstico puede reducir el tiempo requerido para llegar a un diagnóstico final y detectar estadios precoces de la enfermedad.

El test de diagnóstico molecular GynEC®-DX permite realizar diagnósticos rápidos y precoces de carcinoma endometrial en consulta mediante la obtención de una pequeña muestra obtenida mediante aspirado. En las pacientes con muestra insuficiente en el diagnóstico anatomopatológico, el test de diagnóstico molecular consigue establecer un resultado positivo o negativo en el 89% de

las pacientes. La cantidad de muestra precisada es menor que la que requiere un diagnóstico histológico. Su alto valor predictivo negativo permitiría evitar métodos de diagnóstico invasivos en gran cantidad de pacientes.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos por su colaboración en la revisión de datos y en la redacción del trabajo a Eric Lalanne, Director IVD Laboratorio ODX y Montse Plaza, Responsable de Operaciones Laboratorio ODX.

## CONFLICTOS DE INTERESES

La autora primera firmante del manuscrito, Raquel Sanz, así como Javier Plaza, que actuaron como promotores del estudio, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo. Elisabet Rosell mantiene en la actualidad una relación laboral con Reig Jofré.

## BIBLIOGRAFÍA

- Baekelandt MM, Castiglione M. Endometrial carcinoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl. 4):29-31.
- Oncoguía SEGO. Cáncer de endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, Publicaciones SEGO; 2016.
- Pérez-Sánchez C, Colas E, Cabrera S, Falcón O, Sánchez del Río A, García E, et al. Molecular diagnosis of endometrial cancer from uterine aspirates. *Int J Cancer* 2013;133(10):2383-91.
- Colas E, Pérez C, Cabrera S, Pedrola N, Monge M, Castellvi J, et al. Molecular markers of endometrial carcinoma detected in uterine aspirates. *Int J Cancer* 2011;129(10):2435-44.
- Van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, Timmermans A. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:147-55.
- Clark TJ, Voit D, Gupta JH, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: A systemic quantitative review. *JAMA* 2002;288(13):1610-21.
- Seamark C. Endometrial sampling in general practice. *Br J Gen Pract* 1998;48(434):1597-8.
- Rodríguez GC, Yaqub N, King ME. A comparison of the Pipelle device and the Vabra aspirator as measured by endometrial denudation in hysterectomy specimens: The Pipelle device samples significantly less of the endometrial surface than the Vabra aspirator. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(1):55-9.
- Guido RS, Kanbour-Sakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40(8):553-5.
- Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: A systematic quantitative review. *BJOG* 2002;109(3):313-21.
- Van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:147-55.
- Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: A meta-analysis. *Cancer* 2000;89(8):1765-72.





## ✓ Diagnóstico molecular<sup>1</sup>

Combinación de biomarcadores para la detección de cáncer de endometrio.

- Precoz.
- No invasivo.
- Fiable.

## ✓ Precisión<sup>1, 2</sup>

Comparación directa GynEC®-DX vs. histeroscopia:

- VPN 100 % vs. 98,6 %.
- Sensibilidad 100 % vs. 92 %.

## ✓ Confianza<sup>1, 3</sup>

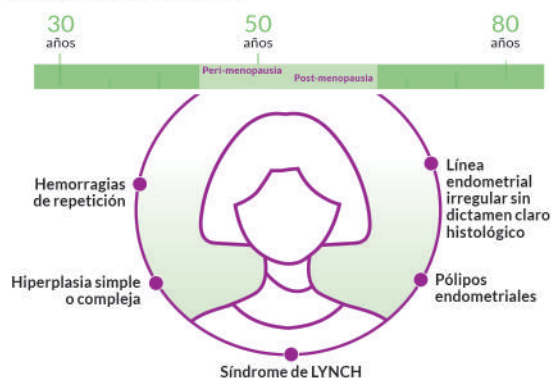
Resolución de casos de muestra insuficiente o no concluyente del 88,9 %.

- No dependiente de alteraciones morfológicas.
- No dependiente de la variabilidad de la toma de muestra.
- No dependiente de la variabilidad en la interpretación del clínico.

## ✓ Perfiles<sup>1</sup>

Diagnóstico molecular del cáncer de endometrio. Prog Obstet Ginecol. 2017; 60 (Supl. 2):1-18.

*"Mejora la precisión de las pruebas convencionales de biopsia por aspirado o dirigida por histeroscopia, y aporta una información de alto valor en determinados perfiles clínicos":*

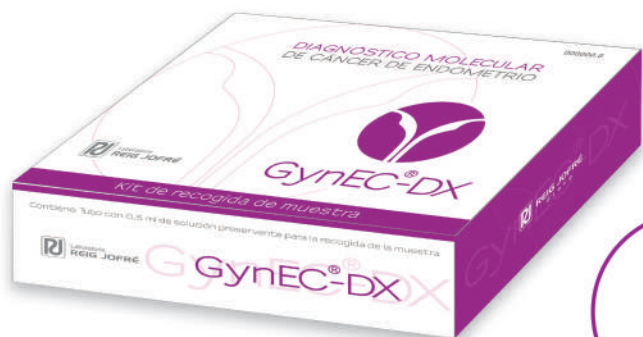


Tubo de recogida de muestra con 1 ml de solución preservante RNARetain®	1
Bolsa de seguridad	1
Etiquetas identificativas	5
Solicitud de análisis	1
Instrucciones de uso	1
Autorización de envío de muestra	1
Declaración de contenido	1
Sobre del transportista	1

## ✓ Servicio

Resultados en 5 días desde la recogida de la muestra, el servicio incluye:

- Kit de recogida de muestra.
- Recogida en origen y transporte.
- Análisis y envío de los resultados.



## Bibliografía

1. Diagnóstico molecular del cáncer de endometrio. Prog Obstet Ginecol. 2017; 60 (Supl. 2):1-18.
2. Pérez-Sánchez C et al. International Journal of Cancer 2013;133(10):2383-91 (10).
3. Sanz Baro, R. Estudio en fase IV del test de diagnóstico molecular de cáncer de endometrio GynEC®-DX sobre muestras insuficientes o no concluyentes. Tesis doctoral, Universidad autónoma de Madrid. 2016.

## Contacto:

(+34) 93 480 67 66  
info@gynecdx.com

## Flujo de trabajo

- 1 El fluido endometrial se recoge mediante una cánula de aspiración tipo Cornier.
- 2 Se introduce en un tubo que contiene un preservante de ARN (suministrado en el kit de recogida de muestra).
- 3 El tubo con la muestra se introduce en el sobre del transportista y en origen se recoge y se envía al laboratorio de análisis.
- 4 Los resultados se envían por correo electrónico en 5 días hábiles desde la recogida de la muestra en el centro.

