



Universidad de Oviedo

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas
Programa de Doctorado en Bioquímica Molecular y Celular

TESIS DOCTORAL

**BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADA
EN EL MANEJO CLÍNICO
DE PÓLIPOS ENDOMETRIALES**

RAFAEL SÁNCHEZ BORREGO

OVIEDO 2023



Universidad de Oviedo

Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-Quirúrgicas
Programa de Doctorado en Bioquímica Molecular y Celular

TESIS DOCTORAL

**BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADA
EN EL MANEJO CLÍNICO
DE PÓLIPOS ENDOMETRIALES**

RAFAEL SÁNCHEZ BORREGO

OVIEDO 2023



Universidad de Oviedo

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: BIOLOGÍA MOLECULAR APLICADA EN EL MANEJO CLÍNICO DE PÓLIPOS ENDOMETRIALES	Inglés: APPLIED MOLECULAR BIOLOGY IN THE CLINICAL MANAGEMENT OF ENDOMETRIAL POLYPS
2.- Autor	
Nombre: Rafael Sánchez Borrego	DNI: 46031807K
Programa de Doctorado: Biología Molecular y Celular	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de endometrio (CE) es un cáncer común que afecta a mujeres en todo el mundo, con una incidencia creciente en los últimos años. El diagnóstico preciso del CE y su diferenciación de los pólipos endometriales, es un desafío y requiere herramientas de diagnóstico confiables.

El dispositivo médico GynEC®-DX de diagnóstico molecular se ha convertido en una herramienta prometedora para el diagnóstico diferencial del CE, mostrando altos niveles de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

Tratamos de testar la hipótesis de que incorporar a la práctica clínica el test GynEC®-DX es idóneo para descartar CE en mujeres asintomáticas con pólipos endometriales.

Objetivo principal:

- Evaluar la idoneidad de incorporar a la práctica clínica el test GynEC®-DX para descartar CE en mujeres asintomáticas con pólipos endometriales.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Verificar la persistencia del resultado negativo GynEC®-DX durante un período de dos años.

OBJETIVOS EXPLORATORIOS

- Evaluar el cambio a resultado GynEC®-DX negativo en pacientes con un resultado inicial positivo

FOR-MAT-VOA-010 (Reg.2018)



Universidad de Oviedo

antes de la polipectomía.

- Describir los recursos sanitarios utilizados añadiendo el uso del test GynEC®-DX.
- Correlacionar los resultados positivos de la prueba GynEC®-DX con la presencia de tejido tumoral (en aspirado o en pólipos extirpados) y el diagnóstico clínico de cáncer de endometrio, durante el período de estudio.
- Correlacionar los resultados negativos de la prueba GynEC®-DX con la ausencia de tejido tumoral (en aspirado o en pólipos extirpados) y ausencia de diagnóstico clínico de cáncer de endometrio, durante el período de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio observacional y prospectivo, en el contexto de un seguimiento de 2 años, con la obtención de datos demográficos, clínicos y de tratamiento obtenidos de acuerdo con la práctica clínica habitual y de resultados de la prueba GynEC®-DX. Se incluyeron alrededor de 150 mujeres con formaciones polipoideas endometriales asintomáticas.

Para evaluar la eficiencia de la incorporación de la prueba GynEC®-DX en el protocolo clínico de descarte de cáncer de endometrio se midió el porcentaje de mujeres con persistencia de resultado negativo en la prueba GynEC®-DX y ausencia de diagnóstico de cáncer de endometrio a lo largo de dos años, el porcentaje de cambio a resultado negativo en la prueba GynEC®-DX en mujeres sometidas a polipectomía tras un resultado positivo de la prueba GynEC®-DX, los recursos asistenciales consumidos durante el estudio y la correlación entre el resultado de la prueba GynEC®-DX y la presencia o ausencia de tejido tumoral.

RESULTADOS:

- Un total de 118 de las 151 mujeres incluidas tuvieron un resultado GynEC®-DX inicial concluyente y al menos un resultado GynEC®-DX posterior al inicio, y se incluyeron en la población evaluable. La edad media (DE) de la población evaluable fue de 55,7 ($\pm 11,5$) años, con un índice de masa corporal (IMC) medio de 25,7 ($\pm 4,7$) kg/m². La edad media de la menarquia fue de 12,7 ($\pm 1,8$) años. Un total de 71 (62,8%) participantes eran mujeres menopáusicas.

- La especificidad fue del 86,4 %, con una tasa de falsos positivos del 13,6 %. No hubo casos de cáncer de endometrio identificados tanto por la prueba GynEC®-DX como por el análisis anatomopatológico (es decir, verdaderos positivos), y no se pudo calcular ni la sensibilidad ni el VPP.

- La incidencia de pruebas diagnósticas invasivas, cirugías y visitas postoperatorias, así como el coste económico fue significativamente mayor para aquellas mujeres con un resultado positivo de GynEC®-DX que para aquellas con un resultado negativo de GynEC®-DX. Los costes estimados para mujeres con



Universidad de Oviedo

GynEC®-DX positivo fueron aproximadamente el doble de los costes de atención para mujeres con GynEC®-DX negativo (mediana de 843,3 €/año vs 412,4 €/año; $p < 0.001$).

CONCLUSIONES:

- Incorporar a la práctica clínica el test GynEC®-DX es idóneo para descartar CE en mujeres con pólipos endometriales asintomáticos.
- Se demuestra parcialmente que un resultado negativo GynEC®-DX persiste durante un período de dos años.
- Un resultado NEGATIVO de la prueba GynEC®-DX se correlaciona con la ausencia de tejido tumoral (en aspirado o en pólipos extirpados) y ausencia de diagnóstico clínico de CE durante el período de estudio.
- NO se puede demostrar que un resultado POSITIVO de la prueba GynEC®-DX se correlacione con la presencia de tejido tumoral (en aspirado o en pólipos extirpados) y diagnóstico clínico de CE durante el período de estudio.
- Añadir el test GynEC®-DX al protocolo diagnóstico es coste-efectivo respecto a un protocolo de polipectomía sistemática

RESUMEN (en inglés)

INTRODUCTION:

Endometrial cancer (EC) is a common cancer that affects women worldwide, with an increasing incidence in recent years. Accurate diagnosis of EC and its differentiation from endometrial polyps, which are benign growths in the lining of the uterus, is challenging and requires reliable diagnostic tools.

The molecular diagnostic medical device GynEC®-DX has emerged as a promising tool for the differential diagnosis of EC, showing high levels of sensitivity, specificity, and negative predictive value.

HYPOTHESIS AND OBJECTIVES:

We test the hypothesis that incorporating the GynEC®-DX test into clinical practice is ideal for ruling out EC in asymptomatic women with endometrial polyps.

Main objective:

- To evaluate the suitability of incorporating the GynEC®-DX test into clinical practice to rule



out EC in asymptomatic women with endometrial polyps.

SECONDARY OBJECTIVES

- To verify the persistence of the negative GynEC®-DX result over a period of two years.

EXPLORATORY OBJECTIVES

- To assess the change to a negative GynEC®-DX result in patients with an initial positive result before polypectomy.
- To describe the healthcare resources used, adding the use of the GynEC®-DX test.
- To correlate the positive results of the GynEC®-DX test with the presence of tumor tissue (in aspirate or in excised polyps) and the clinical diagnosis of EC, during the study period.
- To correlate the negative results of the GynEC®-DX test with the absence of tumor tissue (in aspirate or in excised polyps) and absence of a clinical diagnosis of EC, during the study period.

MATERIAL AND METHODS:

This is an observational and prospective study, in the context of a 2-year follow-up, with the collection of demographics, clinical and treatment data obtained in accordance with usual clinical practice and the results of the GynEC®-DX test. Approximately 150 women with asymptomatic endometrial polypoid formations were included.

To assess the efficiency of incorporating the GynEC®-DX test into the clinical protocol for ruling out EC, the percentage of women with persistent negative results in the GynEC®-DX test and absence of a diagnosis of EC was measured. over two years, the percentage change to a negative GynEC®-DX test result in women undergoing polypectomy after a positive GynEC®-DX test result, care resources consumed during the study, and the correlation between the GynEC®-DX test result and the presence or absence of tumor tissue.

RESULTS:

- A total of 118 of the 151 enrolled women had a conclusive baseline GynEC®-DX result and at least one post-baseline GynEC®-DX result and were included in the evaluable population. The mean (SD) age of the evaluable population was 55.7 (\pm 11.5) years, with a mean body mass index (BMI) of 25.7 (\pm 4.7) kg/m². The mean age at menarche was 12.7 (\pm 1.8) years. A total of



Universidad de Oviedo

71 (62.8%) participants were menopausal women.

- Specificity was 86.4%, but 13.6% were reported to have EC when they did not by pathology (ie, false positives). There were no cases of EC identified by either the GynEC®-DX test or pathology analysis (ie, true positives), and neither sensitivity nor PPV could be calculated.

- The incidence of invasive diagnostic tests, surgeries, and postoperative visits, as well as the economic cost was significantly higher for those women with a positive GynEC®-DX result than for those with a negative GynEC®-DX result. Estimated costs for GynEC®-DX positive women were approximately twice the costs of care for GynEC®-DX negative women (median €843.3/year vs €412.4/year; $p < 0.001$).

CONCLUSIONS:

- Incorporating the GynEC®-DX test into clinical practice is ideal for ruling out EC in women with asymptomatic endometrial polyps.
- A negative GynEC®-DX result is partially shown to persist over a two-year period.
- A NEGATIVE GynEC®-DX test result correlates with the absence of tumor tissue (in aspirate or excised polyps) and absence of a clinical diagnosis of EC during the study period.
- A POSITIVE GynEC®-DX test result CANNOT be shown to correlate with the presence of tumor tissue (in aspirate or excised polyps) and clinical diagnosis of EC during the study period.
- Adding the GynEC®-DX test to the diagnostic protocol is cost-effective compared to a systematic polypectomy protocol.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN _____**

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que de una u otra manera me han ayudado en el largo recorrido de esta tesis, y a todos ellos me gustaría mostrarles mi agradecimiento.

En primer lugar dar las gracias a mis directores de tesis, el Prof. Plácido Llana Coto y Prof. Jordi Ponce Sebastià, por su gran confianza en mí, su amistad, por su incalculable dedicación y su valioso asesoramiento persiguiendo el rigor y la calidad científica en cada paso del proceso.

A la Prof. Elena Días Rodríguez, mi tutora de tesis, por su inestimable apoyo y asesoramiento y por su buena disposición.

Al Dr. Rafael Bermejo Rodríguez, mi gran amigo. Responsable de haber podido cumplir mi “deuda” con la ciencia. Pero sobre todo, gracias por su amistad, ánimo y entusiasmo en momentos difíciles. Gracias por su apoyo incondicional e imprescindible y por hacerme siempre fácil el camino.

Gracias al Prof. Francesc Alameda Quillet y al Dr. Antonio Clemente Moya por sus aportaciones iconográficas, por confiar en mi trabajo y por su amistad.

Al promotor del estudio, Reig Jofre SA, por su proximidad y acompañamiento y por apostar por el desarrollo de la investigación.

A Elisabet Rosell i Vives del Departamento de Investigación y Desarrollo de Laboratorios Reig Jofre, por su inestimable riqueza en compartir las reflexiones, la investigación y su incondicional soporte.

Al Dr. Iñali Lete Lasa, investigador, coautor de las publicaciones que conforman esta tesis. Gracias por sus aportaciones y contribución en cada uno de los estudios, por su increíble capacidad de trabajo y por su valioso acompañamiento.

A todos los investigadores, que han desarrollado una excelente labor en la inclusión y control de las pacientes. A todos vosotros os quiero expresar mi más sincero agradecimiento por compartir tantas horas de trabajo conmigo, desde el respeto y la confianza y por ayudarme a ser perseverante en el empeño de obtener el doctorado.

A todas las pacientes, mi más sincero agradecimiento por su generosa participación, que es la que en realidad hace posible que los investigadores podamos seguir buscando el camino para poder mejorar la calidad de nuestros cuidados.

A Oscar y a Carme, de Karma et col (Ed). Por la extraordinaria edición y por todo el tiempo que han pasado a mi lado, para hacer realidad este manuscrito que ustedes tienen en sus manos. Gracias.

A mis hermanos Juan y Rosa M^a, gracias por vuestro apoyo emocional. Gracias por quererme y por hacerme saber que siempre habéis estado orgullosos de mí.

A mis padres, Juan y Cristobalina, y padres políticos Manuel y Pilar, mi más sincera gratitud. Sin vosotros nunca hubiera llegado hasta aquí. Gracias por todo lo que me habéis dado, por vuestro amor infinito, por los valores de humildad, prudencia, trabajo y perseverancia que me habéis transmitido, y por mostrarme siempre el buen camino. Os quiero.

Finalmente, gracias a mi mujer Pilar y a mis hijos, Rafael, Emma, Ana Emilia y Manuel, y a mis nietos Rafael Philippe y Antoine. Sin su apoyo incondicional y su comprensión no habría podido llevar a cabo esta tesis. Gracias por creer en mí, por quererme y apoyarme; por vuestra paciencia, el enorme sacrificio y las muestras constantes de cariño. Vosotros sois, sin duda, los que habéis sufrido las consecuencias de esta tesis y el mérito de acabarla es vuestro.

Gracias a todos por guiarme con vuestra humanidad, profesionalidad, experiencia y vocación que me han ayudado a crecer como persona, a ser paciente y a ver realizado mí sueño.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. PÓLIPOS UTERINOS	19
1.1.1. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS PÓLIPOS GINECOLÓGICOS, FRECUENCIA	20
1.1.2. CLASIFICACIÓN DE LOS PÓLIPOS	20
1.2. PÓLIPOS ENDOMETRIALES	23
1.2.1. TIPO HISTOLÓGICO	24
1.2.2. PREVALENCIA	26
1.2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	27
1.2.4. PATOGÉNESIS	27
1.2.5. FACTORES DE RIESGO DE FORMACIÓN DE PÓLIPOS ENDOMETRIALES	28
1.2.5.1. Tamoxifeno	28
1.2.5.2. Terapia Hormonal de la Menopausia	30
1.2.5.3. Otros factores	30
1.2.6. PREVENCIÓN DE LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES	32
1.3. HISTORIA NATURAL DE LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES	33
1.3.1. REGRESIÓN DE LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES	33
1.3.1.1. Posibles factores relacionados con la regresión de pólipos	33
1.3.2. RECURRENCIA DE LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES	35
1.3.3. TRANSFORMACIÓN MALIGNA	35
1.3.3.1. Factores de Riesgo de Malignización de los pólipos endometriales	36
1.3.3.1.1. <i>Estado menopáusico</i>	37
1.3.3.1.2. <i>Edad</i>	37
1.3.3.1.3. <i>Síntomas</i>	38
1.3.3.1.4. <i>Grosor endometrial. Volumen y número de pólipos</i>	38
1.3.3.1.5. <i>Otras condiciones médicas</i>	39
1.3.3.1.6. <i>Tamoxifeno</i>	39
1.3.3.1.7. <i>Antecedentes familiares</i>	39
1.3.3.1.8. <i>Predictor no invasivo</i>	39

1.4. DIAGNÓSTICO DE LOS PÓLIPOS	41
1.4.1. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO	41
1.4.1.1. Ultrasonografía transvaginal	41
1.4.1.2. Colour-flow o power Doppler	42
1.4.1.3. Ecografía con infusión de solución salina o sonohisterografía	43
1.4.1.4. Histerosalpingografía	43
1.4.1.5. Histeroscopia	44
1.4.1.6. Biopsia a ciegas	44
1.5. DIAGNÓSTICO MOLECULAR	45
1.5.1. BIOPSIA LÍQUIDA PARA ONCOLOGÍA PERSONALIZADA	46
1.5.2. BIOPSIA LÍQUIDA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO	47
1.5.3. TEST DIAGNÓSTICO DE BIOLOGÍA MOLECULAR (GYNEC®-DX)	49
1.6. MANEJO DE LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES	51
1.6.1. TRATAMIENTO CONSERVADOR	51
1.6.2. TRATAMIENTO MÉDICO	52
1.6.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	52
1.6.3.1. Manejo quirúrgico conservador	52
1.6.3.2. Opciones quirúrgicas radicales	53

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO **55**

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	57
--------------------------------------	----

ESTUDIO CLÍNICO **61**

3. HIPÓTESIS **65**

Hipótesis Principal	67
Hipótesis Secundarias	67
Hipótesis Exploratorias	67

4. OBJETIVOS **69**

Objetivo Principal	71
Objetivos Secundarias	71
Objetivos Exploratorias	71

5. PLAN DE INVESTIGACIÓN	73
5.1. DISEÑO DE ESTUDIO	75
6. MATERIAL Y MÉTODOS	79
6.1. MATERIAL Y MÉTODOS	81
6.1.1. PRODUCTOS DE PRUEBA, DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN	81
6.1.2. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	81
6.1.3. POBLACIÓN	81
6.1.3.1. Criterios de inclusión	81
6.1.3.2. Criterios de exclusión	81
6.1.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO	82
6.1.4.1. Método de asignación de pacientes a grupos de tratamiento	82
6.1.4.2. Cegamiento	82
6.1.4.3. Terapia previa y concomitante	82
6.1.5. EFICACIA, SEGURIDAD Y OTRAS EVALUACIONES	82
6.1.5.1. Calendario de visitas	82
6.1.5.2. Evaluaciones de eficacia	83
6.1.5.2.1. Evaluaciones primarias de eficacia	83
6.1.5.2.2. Evaluaciones de eficacia secundaria	83
6.1.5.2.3. Evaluaciones exploratorias de eficacia	83
6.1.5.2.4. Idoneidad de las evaluaciones de eficacia	83
6.1.5.2.5. Idoneidad de las evaluaciones de seguridad	83
6.1.6. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE LOS DATOS	84
6.1.6.1. Recopilación de datos y monitorización	84
6.1.6.2. Gestión de bases de datos y control de calidad	84
6.1.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS	85
6.1.7.1. Análisis de datos	85
6.1.7.1.1. Tratamiento de valores perdidos	85
6.1.7.2. Determinación del tamaño de la muestra	85

7. RESULTADOS	87
7.1. DISPOSICIÓN DE LAS PACIENTES	89
7.1.1. DESVIACIONES DEL PROTOCOLO	90
7.2. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	91
7.2.1. CONJUNTOS DE DATOS ANALIZADOS	91
7.2.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS DE REFERENCIA	91
7.2.2.1. Historial médico	93
7.2.2.2. Factores de riesgo de cáncer de endometrio	94
7.2.2.3. Ecografía transvaginal	103
7.2.2.4. Medicación concomitante	103
7.3. RESULTADOS DE EFICACIA	105
7.3.1. RESULTADO PRIMARIO	105
7.3.2. RESULTADO SECUNDARIO	105
7.3.3. RESULTADOS EXPLORATORIOS	106
7.4. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	111
7.4.1. ALCANCE DE LA EXPOSICIÓN	111
7.4.2. EVENTOS ADVERSOS	111
7.4.2.1. Resumen de eventos adversos	111
7.4.2.2. Visualización de acontecimientos adversos	112
7.4.2.2.1. <i>Eventos adversos por relación con el producto del estudio</i>	112
7.4.3. MUERTES, OTROS EVENTOS ADVERSOS GRAVES Y OTROS EVENTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS	113
7.4.3.1. Muertes	113
7.4.3.2. Otros eventos adversos graves	113
7.4.3.3. Otros eventos adversos significativos	113
7.4.4. EVALUACIÓN DE LABORATORIO CLÍNICO	113
7.4.5. SIGNOS VITALES, HALLAZGOS FÍSICOS Y OTRAS OBSERVACIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD	113
7.4.5.1. Signos vitales	113
7.4.5.2. Hallazgos físicos	113

8. DISCUSIÓN	115
9. CONCLUSIONES	121
CONCLUSIÓN PRINCIPAL	123
CONCLUSIONES SECUNDARIAS	123
CONCLUSIONES EXPLORATORIAS	123
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125
11. ANEXOS	141
ANEXO 1	143
ANEXO 2	144
ANEXO 3	146
ANEXO 4	147
ANEXO 5	148
ANEXO 6	154

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Factores de riesgo de malignidad en los pólipos endometriales.	36
Tabla 2.	Hallazgos ecográficos característicos de los pólipos endometriales.	42
Tabla 3.	Número de sujetos (planeados y analizados).	76
Tabla 4.	Calendario de visitas.	82
Tabla 5.	Distribución de las pacientes.	90
Tabla 6.	Características demográficas y clínicas básicas.	92
Tabla 7.	Historia médica ginecológica.	93
Tabla 8.	Factores de riesgo de cáncer de endometrio.	94
Tabla 9.	Características de la ecografía transvaginal.	103
Tabla 10.	Resultado GynEC®-DX negativo y sin diagnóstico de cáncer de endometrio durante los 2 años de seguimiento.	105
Tabla 11.	Persistencia de GynEC®-DX.	105
Tabla 12.	Correlación entre los resultados de la prueba GynEC®-DX y el estado tumoral. Población evaluable.	106
Tabla 13.	Cambio a negativo.	107
Tabla 14.	Porcentaje de incidencia por recursos sanitarios. Población evaluable.	108
Tabla 15.	Tasa de incidencia por recursos sanitarios. Población evaluable.	109
Tabla 16.	Coste económico por recursos sanitarios en todos los pacientes y por resultado GynEC®-DX. Población evaluable.	110
Tabla 17.	Número de pruebas GynEC®-DX realizadas.	111
Tabla 18.	Resumen general de seguridad.	111
Tabla 19.	Eventos adversos ocurridos durante el estudio por SOC primario y PT.	112

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Ilustración que muestra las posiciones de los pólipos endometriales (uterinos) sésiles y pedunculados.	19
Figura 2.	Visualización directa de pólipo cervical.	21
Figura 3.	Diversos pólipos, sueltos y en una pieza de histerectomía abierta.	23
Figura 4.	Muestras de tipos histológicos de pólipos endometriales.	24
Figura 5.	Dentro de los pólipos puede haber cambios pre-neoplásicos, como hiperplasia simple o quística (HS), e hiperplasia compleja (HC).	24
Figura 6.	También, tumores mixtos constituidos por elementos mesenquimales y epiteliales formando glándulas, pueden crecer de forma polipoide. Se llaman adenofibromas (Recuerdan los fibroadenomas de la mama, pero se llaman al revés). Pueden ser malignos y la parte maligna de ellos es mesenquimal no epitelial. Se llaman entonces adenosarcomas.	25
Figura 7.	En mujeres jóvenes y con mayor frecuencia en el ítem, pueden observarse lesiones polipoides de base ancha, constituidas por glándulas endometriales y estroma endometrial que simula fibra muscular lisa. Las glándulas pueden ser atípicas, por ello se denomina adenomioma polipoide atípico. El diagnóstico diferencial es con un adenocarcinoma endometrial que infiltra miometrio. En el diagnóstico, es importante tener en cuenta la edad de la paciente, la localización y el crecimiento polipoide.	26
Figura 8.	Puede haber cambio neoplásico ya sea epitelial (adenocarcinoma), o mesenquimal (Sarcoma del estroma endometrial, como en la presente diapositiva. Los sarcomas del estroma endometrial frecuentemente tienen un crecimiento polipoide como en la imagen macroscópica. Llama la atención en la imagen microscópica, que no hay glándulas solo estroma endometrial (típico de un tumor maligno del estroma endometrial).	26
Figura 9.	Pólipo asociado a tamoxifeno con estroma fibrótico teñido con hematoxilina y eosina (H&E).	28
Figura 10.	(a) Pólipo mixto inflamado con mastocitos y vasos sanguíneos de pared gruesa teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), aumento (200x), (b) Mastocitos y eosinófilos a mayor aumento teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), aumento (400x).	31
Figura 11.	El gráfico de barras muestra la regresión de los pólipos y las tasas de persistencia en el grupo premenopáusico según el tamaño de los pólipos endometriales.	34
Figura 12.	Efecto de la edad sobre el riesgo de malignidad.	37
Figura 13.	Imagen de ultrasonografía transvaginal que muestra un pólipo endometrial.	41
Figura 14.	Imagen de ultrasonido de flujo de color o Power Doppler que muestra el vaso sanguíneo de alimentación característico de un pólipo endometrial.	42
Figura 15.	Imagen de ultrasonido de ecografía de infusión salina (SIS) o sonohisterografía (SHG) que muestra un pólipo endometrial.	43
Figura 16a.	Histeroscopia. Pólipo endometrial.	44
Figura 16b.	Cavidad endometrial normal post-polipectomía por histeroscopia.	44

Figura 17. Tipos de marcadores moleculares..	45
Figura 18. Biopsia líquida para medicina personalizada en cáncer de endometrio.	47
Figura 19. Resección pólipos.	53
Figura 20. Metodología del muestreo endometrial.	76
Figura 21. Esquema de visitas del estudio, en que se realizaron la prueba GynEC®-DX.	77
Figura 22. Diagrama de flujo del estudio.	89
Figura 23. Diagrama de bosque para resultado negativo de GynEC®-DX y sin diagnóstico de cáncer de endometrio durante los 2 años de seguimiento. Población evaluable.	95
Figura 24. Curva ROC para resultado GynEC®-DX negativo y sin diagnóstico de cáncer de endometrio durante los 2 años de seguimiento. Población evaluable..	96
Figura 25. Diagrama de bosque para resultados negativos de GynEC®-Dx al inicio. Población evaluable..	97
Figura 26. Curva ROC para resultados negativos de GynEC®-DX al inicio. Población evaluable.	98
Figura 27. Diagrama de bosque para resultado negativo de la prueba GynEC®-DX después de 2 años. Población evaluable..	99
Figura 28. Curva ROC para resultado negativo de la prueba GynEC®-DX después de 2 años. Población evaluable..	100
Figura 29. Diagrama de bosque para el cambio de GynEC®-DX (positivo a negativo después de la polipectomía). Población evaluable..	101
Figura 30. Curva ROC para cambio GynEC®-DX (positivo a negativo tras polipectomía. Población evaluable.	102

LISTA DE ABREVIATURAS

AUB	Sangrado uterino anómalo	IB	Investigator's brochure
AE	Eventos adversos	IC	Intervalo de confianza
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	IMC	Índice masa corporal
BPC	Buenas Prácticas Clínicas	LPFV	Last Patient First Visit = Primera Visita del Último Paciente Incluido
CE	Carcinoma endometrial	LPLV	Last Patient Last Visit = Última Visita del Último Paciente Incluido
CEC	Circulating Endothelial Cells	n	Tamaño de la Muestra
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica	PCR	Polimerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa)
CEIm	Comité Ético de Investigación con Medicamentos	PPV	Valor predictivo positivo
CIOMS	Council for the International Organizations of Medical Sciences	Q1	Primer Cuartil
cMV	Microvesículas circulantes	Q3	Tercer Cuartil
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos	ROC	Curva ROC (Receiver operating characteristic) Característica operativa del receptor
CRF	Case report form	RR	Riesgo relativo
CRO	Clinical Research Organization	SAE	Evento adverso grave
CTC	Células tumorales circulantes	SAP	Statistical analysis plan
DE	Desviación estándar	SAS®	Statistical analysis system
D&C	Dilatación y legrado	SOC	Sistema de clasificación de órganos
eCRD	Cuaderno de Recogida de Datos electrónico	TCGA	The Cancer Genome Atlas
e-CRF	Electronic case report form	VN	Verdadero negativo
EMA	European Medicines Agency	VP	Verdadero positivo
FAS	Full analysis set	VPN	Valor Predictivo Negativo
FDA	Food and Drug Administration	VPP	Valor Predictivo Positivo
FN	Falso negativo		
FP	Falso positivo		
FPFV	First Patient First Visit = Primera Visita del Primer Paciente		

1. INTRODUCCIÓN



1.1. PÓLIPOS UTERINOS

La palabra “pólipo” surge de la antigua palabra griega “**polýpous**” que significa “muchos pies”. La definición describe principalmente sus características externas en lugar de sus características histopatológicas. En este contexto, cualquier lesión o formación anormal que parezca un pólipo se puede denominar estructura polipoide.

Los pólipos pueden surgir de cualquier membrana mucosa del cuerpo y, por lo general, son benignos (Kanthi et al 2016). Los pólipos ginecológicos se clasifican en función de su ubicación, tipo y presencia/ausencia de un tallo (Kanthi et al 2016) (Figura 1).

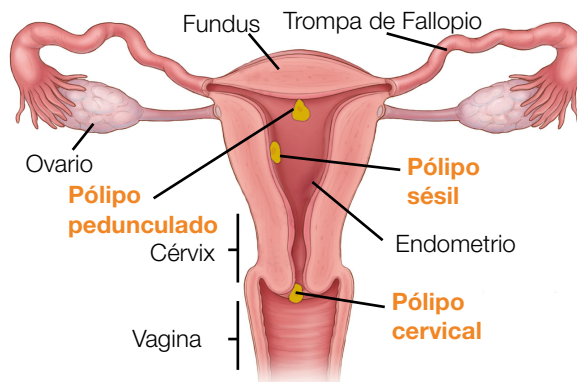


Figura 1. Ilustración que muestra las posiciones de los pólipos endometriales (uterinos) sésiles y pedunculados.

pólipo

Del lat. **polypus**, y este del gr. **πολύπους polýpous**.

1. m. Med. Tumor de estructura diversa, generalmente pediculado, que se forma y crece en las membranas mucosas de diferentes cavidades, como la nariz, el colon y, en la mujer, la vagina y la matriz.

1.1.1. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS PÓLIPOS GINECOLÓGICOS, FRECUENCIA

La epidemiología exacta de los pólipos ginecológicos sigue sin aclararse. La incidencia del desarrollo polipoide es difícil de estimar. Antiguamente, la capacidad de localizar y diagnosticar pólipos estaba limitada por la deficiente tecnología, así como por el hecho de que en muchos casos son asintomáticos. No es raro que los pólipos asintomáticos se descubran por primera vez en un examen físico de rutina o durante investigaciones de infertilidad. Los desarrollos de la ecografía 2D y 4D de alta resolución, la ecografía de contraste (HyCoSy/HyFoSy) y la histeroscopia están favoreciendo el diagnóstico de muchos más casos de pólipos (Vitale et al 2021).

1.1.2. CLASIFICACIÓN DE LOS PÓLIPOS

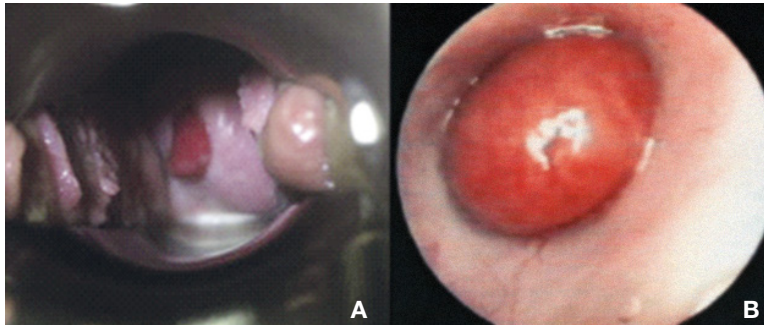
La diferencia clave entre los pólipos uterinos es su ubicación. En consecuencia, la primera forma de clasificar los pólipos es por su **topografía**. Estas estructuras pueden crecer en el endometrio, el cuello uterino y rara vez en la vagina. Además, los pólipos pueden variar ampliamente en la localización exacta dentro de estos tejidos (Figura 1).

- Los pólipos cervicales surgen de las glándulas cervicales del endocérvix y pueden clasificarse endocervicalmente por su presencia dentro del canal cervical, o estar presentes en la superficie externa del cuello uterino (ectocervical), demarcados por la zona de transformación (Levy et al 2016) (Figura 2).

Los pólipos endocervicales son más comunes que los pólipos ectocervicales y están presentes principalmente en mujeres premenopáusicas.

Los pólipos ectocervicales son más comunes en mujeres posmenopáusicas y surgen de las células de la capa superficial externa del cuello uterino dentro del ectocérvix (Alkilani & Apodaca-Ramos 2021).

- Los pólipos endometriales son protuberancias endometriales focales sésiles o pedunculadas. Se puede encontrar en todos los grupos de edad, sin embargo, es más común entre los 40 y 49 años (Hamani et al 2013).
- Los pólipos vaginales afectan principalmente a mujeres posmenopáusicas y se presentan como una masa polipoide en la parte superior de la vagina (Roma 2016). La etiopatogenia de esta lesión no está clara, pero puede deberse a restos mesonéfricos o glándulas de Skene (la llamada próstata femenina), ya que algunos casos muestran expresión de fosfatasa ácida específica de próstata (PSAP) y/o antígeno específico de próstata (PSA) (Roy et al 2021).



A. Visión de pólipo cervical por especuloscopia.
B. Pólipo ectocervical *in situ*

Figura 2. Visualización directa de pólipo cervical.

Otro método para clasificar los pólipos se basa en la **presencia o ausencia de un tallo** (*Stalk formation*). Anatómicamente, un pólipo cervical está conectado a la superficie por un pedículo, que suele ser largo y delgado, pero también puede presentarse como corto y de base ancha. Si el tallo del pólipo es estrecho y alargado, se denomina pólipo pedunculado. Esta formación es más común que un pólipo sin tallo, que se conoce como pólipo sésil (Weschler et al 2002) (Figura 1).

pedunculado, da

1. adj. Biol. Que tiene pedúnculo.

El término **sésil** (del latín *sessilis*, apto para sentarse) o **sentada** se suele utilizar en botánica para expresar la falta de un órgano que sirva de pie o soporte. Una hoja es sésil si carece de su unión con el tallo o pecíolo, en el caso de la flor, si carece de pedúnculo, y la antera se llama sésil si no tiene filamento o es muy corto.

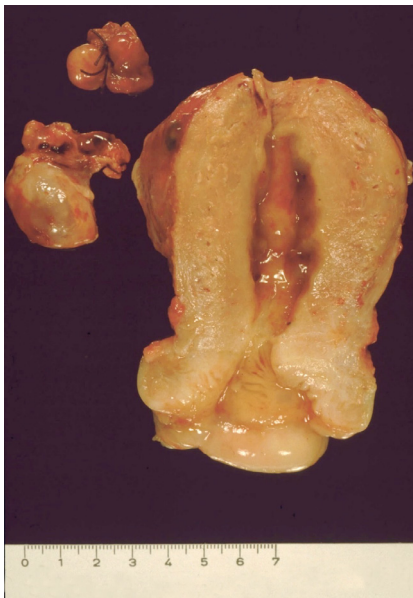
El término sésil se usa también en zoología para referirse a un organismo acuático que crece adherido o sujeto al sustrato, del cual no se separa ni se desplaza.

1.2. PÓLIPOS ENDOMETRIALES

Los pólipos endometriales (EP) se consideran crecimientos hiperplásicos de estroma y glándulas endometriales (Romer 2006). Surgen como sobrecrecimientos monoclonales de células estromales alteradas genéticamente, irrigadas por un tallo vascular grueso y cubiertas por glándulas y epitelio superficial inducido de forma secundaria. Aunque son menos frecuentes en la población general de mujeres en edad fértil, se pueden encontrar hasta en el 30 % de las mujeres infértiles (Hinckley & Milki 2004) y un ensayo controlado aleatorizado demostró una relación causal entre los EP y la infertilidad (Pérez-Medina et al 2005).

Se encuentran durante las fases reproductiva y posmenopáusica de la vida (Reslová et al 1999). La mayoría de los EP se encuentran en el *fundus*, a menudo en el área corneal, y en esta área hay dificultades técnicas obvias para la extracción por legrado (Peterson & Novak 1956). Su tamaño varía de aproximadamente 5 mm a tan grande como el llenado de toda la cavidad uterina (Moon et al 2011). El aspecto morfológico es liso, esférico o cilíndrico en estructura y es de color tostado a amarillo (Figura 3).

Por lo general, son benignos, aunque puedan malignizar en algunos casos (Levy et al 2016). El síntoma más común de afectación de pólipos es el sangrado uterino anómalo (por sus siglas en inglés *abnormal uterine bleeding*, AUB) y generalmente se observa con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, algunas pacientes pueden ser completamente asintomáticas (Kanthi et al 2016) y en las pacientes que se quejan de otros síntomas, se menciona el dolor abdominal (Dreisler et al 2009).



Cortesía Profesor Francesc Alameda. Hospital del Mar. Barcelona

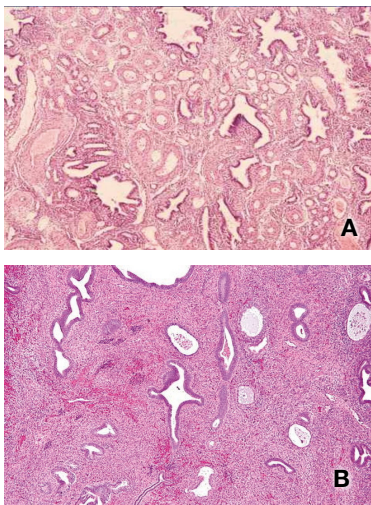
Figura 3. Diversos pólipos, sueltos y en una pieza de histerectomía abierta.

1.2.1. TIPO HISTOLÓGICO

Las características histológicas de los EP pueden identificar glándulas y estroma. Aunque el tejido endometrial de algunos pólipos tiene una reacción funcional cíclica similar a la del endometrio circundante, en otros se observa endometrio inaduro, con glándulas irregulares que son relativamente insensibles a las hormonas (Dreisler et al 2009, Hui 2022).

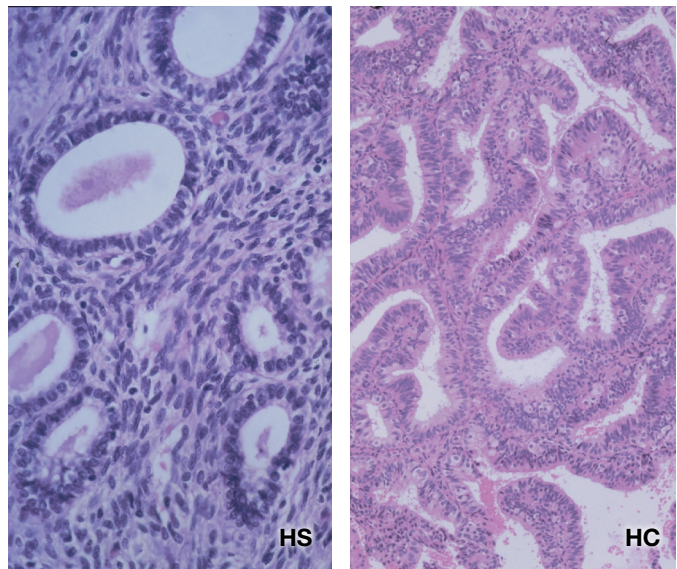
Los pólipos contienen estroma y vasos sanguíneos de pared gruesa, que se encuentran comúnmente en la capa basal del endometrio. Se pueden clasificar en atróficos, hiperplásicos o malignos (Pinheiro et al 2014, Taylor et al 2003, Levy et al 2016) (Figura 4 y 5).

Los EP son de naturaleza más variada, lo que refleja el amplio espectro del tejido endometrial, de donde se originaron los pólipos y las amplias variaciones observadas entre los casos. La clasificación por tipo de tejido es otra forma de categorizar a los pólipos. Se han nombrado múltiples categorías para describir estas especies, tales como: adenomatoso (más común), quístico, fibroso, vascular, inflamatorio y fibromiomaso (Figura 6). Alternativamente, Di Spiezio Sardo et al. etiquetó los tipos posibles como: hiperplásico, atrófico, funcional, adenomiomaso y pseudopólipos (Di Spiezio Sardo et al 2015).



A. Pólipo endometrial.
B. Pólipo endometrial extirpado por histeroscopia.

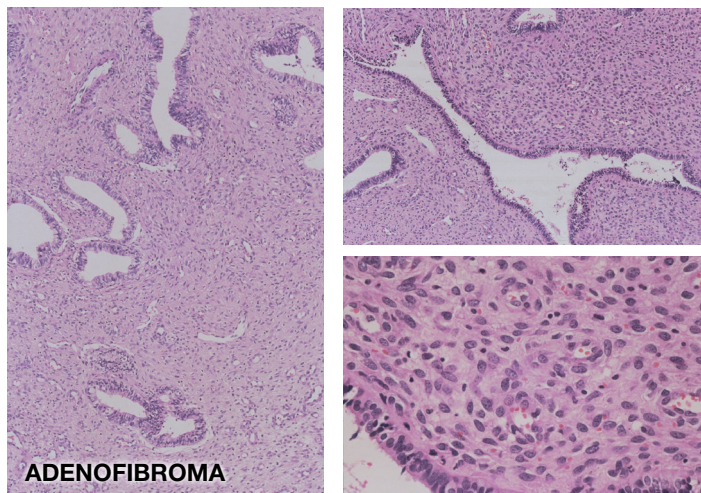
Figura 4. Muestras de tipos histológicos de pólipos endometriales.



Cortesía Profesor Francesc Alameda. Hospital del Mar. Barcelona

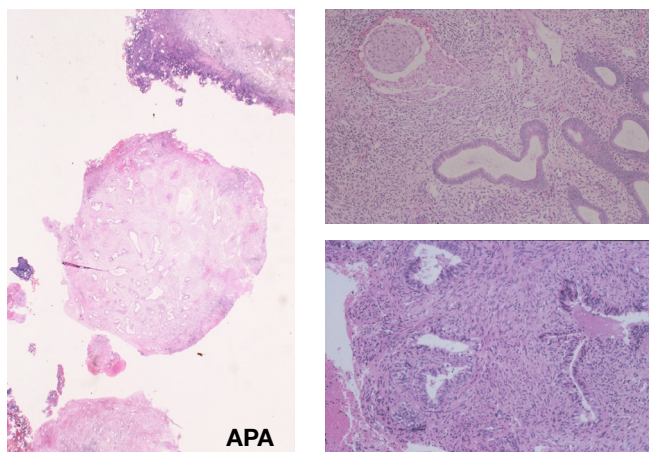
Figura 5. Dentro de los pólipos puede haber cambios pre-neoplásicos, como hiperplasia simple o quística (HS), e hiperplasia compleja (HC)

Los pólipos adenomiomasos del útero (también denominados adenomas polipoides y adenomas pedunculados) son proliferaciones exofíticas compuestas de estroma miomaso mezclado con glándulas endometriales. Los pólipos adenomiomasos pueden ser un diagnóstico difícil, imitando neoplasias polipoides como el adenomioma polipoideo atípico y el adenosarcoma (Figuras 7 y 8).



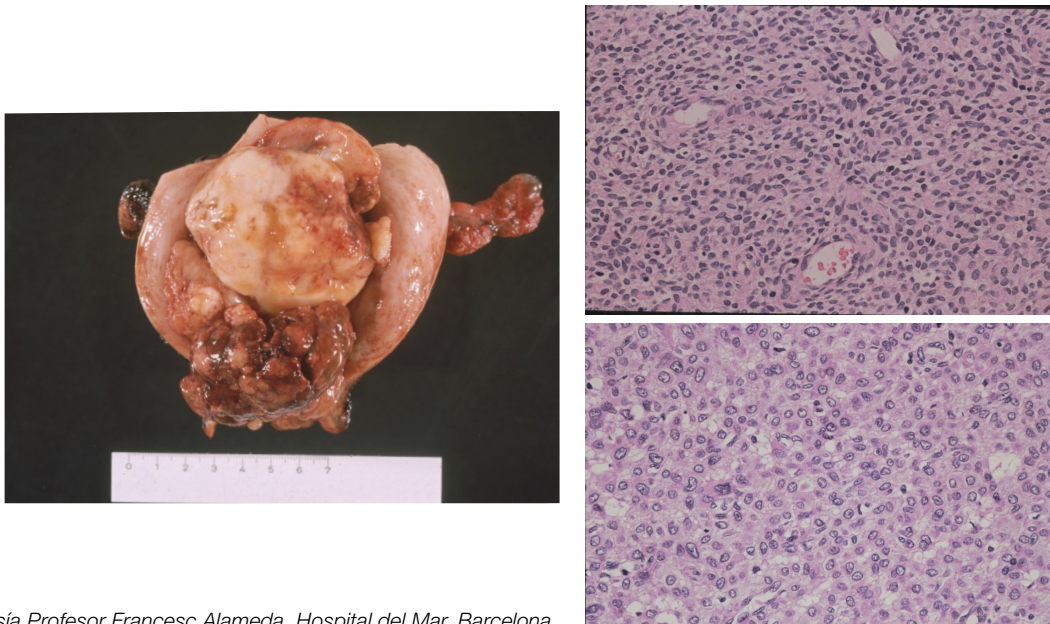
Cortesía Profesor Francesc Alameda. Hospital del Mar. Barcelona

Figura 6. También, tumores mixtos constituidos por elementos mesenquimales y epiteliales formando glándulas, pueden crecer de forma polipoide. Se llaman adenofibromas (Recuerdan los fibroadenomas de la mama, pero se llaman al revés). Pueden ser malignos y la parte maligna de ellos es mesenquimal no epitelial. Se llaman entonces adenosarcomas.



Cortesía Profesor Francesc Alameda. Hospital del Mar. Barcelona

Figura 7. En mujeres jóvenes y con mayor frecuencia en el ítemo, pueden observarse lesiones polipoideas de base ancha, constituidas por glándulas endometriales y estroma endometrial que simula fibra muscular lisa. Las glándulas pueden ser atípicas, por ello se denomina adenomioma polipoide atípico. El diagnóstico diferencial es con un adenocarcinoma endometrial que infiltra miometrio. En el diagnóstico, es importante tener en cuenta la edad de la paciente, la localización y el crecimiento polipoide.



Cortesía Profesor Francesc Alameda. Hospital del Mar. Barcelona

Figura 8. Puede haber cambio neoplásico ya sea epitelial (adenocarcinoma), o mesenquimal (Sarcoma del estroma endometrial, como en la presente diapositiva. Los sarcomas del estroma endometrial frecuentemente tienen un crecimiento polipoide como en la imagen macroscópica. Llama la atención en la imagen microscópica, que no hay glándulas solo estroma endometrial (típico de un tumor maligno del estroma endometrial).

1.2.2. PREVALENCIA

Los EP son un trastorno ginecológico común cuya verdadera prevalencia se desconoce porque muchos pólipos son asintomáticos. Se cree que la prevalencia de pólipos en la población general oscila entre el 7,8 y el 34,9 % en diferentes poblaciones (Clark & Stevenson 2017). Los mejores resultados en la ecografía permiten detectar un número cada vez mayor de estos pólipos a menudo asintomáticos (Ferrazzi et al 2009, Lee et al 2010). La prevalencia de EP puede aumentar con la edad durante los años reproductivos, pero no está claro si continúa aumentando o disminuyendo después de la menopausia (Dreisler et al 2009).

Los pólipos endometriales (EP) son el tipo de pólipo ginecológico diagnosticado con mayor frecuencia, con informes de prevalencia que van del 7,8% en mujeres asintomáticas (Clark et al 2015) hasta el 50% en diferentes poblaciones (Costa-Paiva et al 2011), como las pacientes con AUB (Kanthi et al 2016, de Azevedo et al 2016) o en el 6 al 15% en mujeres infértiles eumenorreicas y de hasta el 32% en la población infértil en general (Fatemi et al 2010).

- Se obtuvo una estimación de la prevalencia en mujeres premenopáusicas en un gran ensayo prospectivo que incluyó a 1.000 mujeres infértiles programadas para la fertilización *in vitro* y se encontró que era del 37% (Onalan et al 2009).

1.2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los EP pueden ser asintomáticos o causar AUB, sangrado poscoital y/o infertilidad (Nijkang et al 2019). La mayoría (hasta el 40%) de las mujeres premenopáusicas con EP se quejan de AUB (Tjarks & Van Voorhis 2000), esto se conoce como “AUB-P” en la clasificación PALM-COEIN, respaldada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (Munro et al 2011, Munro et al 2017). El 30% de las mujeres posmenopáusicas con sangrado uterino presentan EP (Cohen et al 2004).

Sangrado uterino

El sangrado puede deberse a la congestión del estroma dentro del pólipo que conduce a estasis venosa y necrosis apical (Jakab et al 2005). Algunos estudios han sugerido que la angiogénesis aberrante en el pólipo juega un papel importante; hace que los vasos endometriales sobre el pólipo se dilaten y se vuelvan frágiles y, por lo tanto, sean más propensos a sangrar (Lockwood 2011). El AUB parece aumentar con la edad: el sangrado en mujeres premenopáusicas se observa un 6% menos que en las contrapartes posmenopáusicas (Dreisler et al 2009). Este hallazgo también podría ser el resultado de un sesgo de selección, ya que es más probable que se investigue un sangrado posmenopáusicos. Contrariamente a lo que cabría esperar, el tamaño del pólipo, el número de pólipos y la ubicación anatómica de los pólipos no parecen correlacionarse con los síntomas hemorrágicos (Dreisler et al 2009).

Infertilidad

La explicación reconocida es que los EP causan inflamación endometrial y, a veces, constituyen una barrera mecánica para el transporte de espermatozoides o la implantación de embriones (AAGL 2012, Pereira et al 2015, Szeszko et al 2019). La evidencia actual indica más bien al EP como un neoproceso mediado por inflamación, que posteriormente mantiene el estado inflamatorio. Este círculo vicioso explica en parte por qué la resección de EP se asocia con un aumento de las tasas de embarazo en mujeres infértiles (AAGL 2012, Zhang et al 2019).

1.2.4. PATOGÉNESIS

La aparición de pólipos parece estar más estrechamente relacionada con la inhibición de la apoptosis y, posiblemente, con un mayor *ratio* estrógeno/progesterona (Yela et al 2019). El desequilibrio entre los receptores de estrógeno y progesterona; pero también la proliferación monoclonal; modificaciones citogenéticas en los cromosomas 6, 7 y 12 q que podrían incrementar el crecimiento endometrial (DalCin et al 1992); y mutaciones en los genes HMGIC y HMGIIY que aumentarían la expresión de aromatasa en el endometrio y, en consecuencia, aumentarían la exposición a estrógenos (Wong et al 2017).

Los factores de fragmentación del ADN 40 y 45 (DFF40 y DFF45) son responsables del escalamiento final del ADN durante la apoptosis, mientras que Bcl-2 (linfoma de células B 2) es un inhibidor de la apoptosis. La sobreexpresión glandular de DFF40, DFF45 y Bcl-2 puede desempeñar un papel importante en la patogenia de los EP (Banas et al 2018). Sin embargo, recientemente numerosas publicaciones han presentado una variedad de factores epigenéticos que incluyen actividades enzimáticas y metabólicas, así como otros mecanismos que también pueden causar el desarrollo de pólipos.

1.2.5. FACTORES DE RIESGO DE FORMACIÓN DE PÓLIPOS ENDOMETRIALES

Los factores de riesgo para la formación de EP incluyen edad, diabetes, hipertensión, obesidad (Onalan et al 2009), infertilidad (Cohen 2004), estrógenos endógenos elevados y la administración de estrógenos exógenos (AAGL 2012, Lieng 2015).

Se ha informado una mayor prevalencia de EP en mujeres con diabetes mellitus (Serhat et al 2014, Nappi et al 2009), adenomiosis (Indraccolo & Barbieri 2011), endometriosis (Zheng et al 2015) y cáncer de endometrio (Carvahlo et al 2013, Kim et al 2004). En la actualidad, se ha identificado a la inflamación crónica como un factor de riesgo importante (Vitagliano et al 2021).

El riesgo de desarrollar EP aumenta desde la menarquia hasta el final de la edad reproductiva (Bakour et al 2002). Aún no está clara la incidencia *de novo* de EP durante la menopausia (Zheng et al 2015).

Debido al hecho de que los pólipos rara vez se ven antes de la menarquia y que son más comunes en la transición a la menopausia, se ha sugerido que los esteroides sexuales pudieran estar involucrados en su etiología. Además, los tratamientos hormonales, específicamente el tamoxifeno (McGurgan et al 2006) y los que se usan en la terapia hormonal de la menopausia (THM), podrían ser iniciadores o promotores de la formación de pólipos.

1.2.5.1. Tamoxifeno

El tamoxifeno tiene efectos estrogénicos en el útero y la incidencia de EP, hiperplasia y cáncer de endometrio en mujeres que toman tamoxifeno es mayor que en las no usuarias (Chan et al 2007, Kraft & Hughes 2006). Los pólipos relacionados con el tamoxifeno difieren histológicamente de los pólipos de mujeres que no usan tamoxifeno (Figura 9).

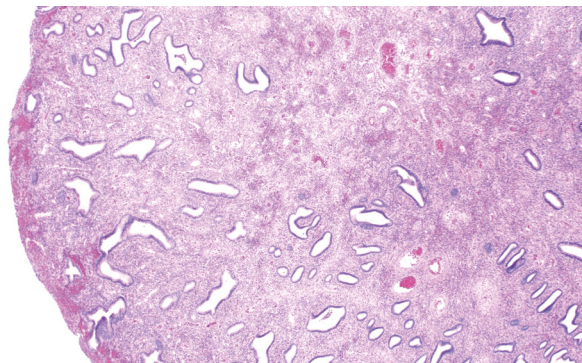


Figura 9. Pólipo asociado a tamoxifeno con estroma fibrótico teñido con hematoxilina y eosina (H&E).

Los EP son la patología endometrial más común asociada con la exposición posmenopáusica al tamoxifeno, con una prevalencia reportada que varía entre 8 y 36% y es mayor en mujeres sintomáticas (36%) que en mujeres asintomáticas (13%) (Cohen 2004).

- McGurgan et al observaron que el uso de tamoxifeno disminuía los niveles de receptores estrogénicos (RE) y aumentaba los niveles de receptores de progesterona (RP) en estos pólipos, y disminuía el nivel de células apoptóticas (McGurgan et al 2006). Estos resultados pudieron respaldar su hipótesis de que el tamoxifeno promueve el crecimiento de pólipos al inhibir la apoptosis.
- Gokmen Karasu et al informaron la posibilidad de que exista un efecto directo del tamoxifeno en la apoptosis o un efecto indirecto a través de un mecanismo relacionado con la progesterona (Gokmen Karasu et al 2018). También observaron que una baja expresión del marcador antiapoptótico sobrevive en pólipos expuestos a tamoxifeno (Gokmen Karasu et al 2018). Sin embargo, se encontró ilustrativo que diversos mecanismos sean responsables en la patogénesis de los EP, si existe una alta expresión del marcador antiapoptótico en otro endometrio polipoide.
- La prevalencia de EP en mujeres premenopáusicas que recibieron tamoxifeno fue del 40,7% y la mayoría de estas pacientes estaban asintomáticas. Además, la presencia de AUB fue significativamente mayor en pacientes con hiperplasia y cáncer de endometrio que en aquellas con EP (Lee et al 2020).

La evaluación del grosor del endometrio mediante ecografía es la herramienta más utilizada para la vigilancia ginecológica en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno. Sin embargo, la precisión diagnóstica de este método no es particularmente grande, incluso cuando se establece el valor de corte en 10 mm (Gupta et al 2017). Establecer un valor de corte apropiado en mujeres premenopáusicas es difícil porque la apariencia del endometrio varía en relación con el ciclo menstrual. Por lo tanto, la apariencia del endometrio o la presencia de AUB debe considerarse junto con el grosor del endometrio cuando se realiza una vigilancia ginecológica en mujeres tratadas con tamoxifeno.

- En un estudio coreano de cohorte mediante códigos de reclamo de seguro, longitudinal, retrospectivo, poblacional, con un período de estudio de 18 años en mujeres premenopáusicas de 20 a 50 años con diagnósticos de cáncer de mama, las mujeres que recibieron tamoxifeno como terapia hormonal adyuvante tuvieron un riesgo significativamente mayor de hiperplasia endometrial, pólipos, carcinoma y otros cánceres uterinos en comparación con aquellas que no recibieron tratamiento hormonal adyuvante (Ryu et al 2022).

Sin embargo, otro estudio retrospectivo (Lee et al 2020) demostró que la presencia de AUB, pero no la edad, el IMC o la duración del uso de tamoxifeno, pudiera ser el factor más importante asociado con la aparición de hiperplasia o cáncer de endometrio durante el uso de tamoxifeno.

1.2.5.2. Terapia Hormonal de la Menopausia

Hasta la fecha, la evidencia disponible con respecto a la correlación entre la terapia hormonal de la menopausia (THM) y los EP no está clara. Estudios seleccionados (Kinay et al 2016) informan de una mayor prevalencia de EP en mujeres que utilizan THM, mientras que otros no muestran tal aumento.

La THM (estrógenos solos o combinados con gestágenos) se ha asociado con el desarrollo de nuevos pólipos y el crecimiento de pólipos preexistentes. Los datos de varios estudios apoyan el papel del estrógeno como promotor de la formación de pólipos, pero falta un vínculo causal claro debido al mal diseño de los estudios.

- En el estudio de Maia et al. se encontró que el 46% de las mujeres con AUB en cuatro preparaciones de THM diferentes (n = 41) tenían pólipos (Maia et al 2004). La incidencia fue mayor que la observada en mujeres sintomáticas que no recibieron THM pero no se pudo establecer un vínculo causal entre el uso de THM y la formación de pólipos.
- Van de Boesch et al. estudiaron a 238 mujeres que habían estado tomando THM oral durante un promedio de 23 meses, el 64% había recibido regímenes secuenciales que incluían estrógeno solo seguido de estrógeno y gestágeno en combinación, el 24% había recibido regímenes combinados continuos de estrógeno y gestágeno y el 12% había recibido tibolona continua sola (Van den Bosch et al 2003). Todas las mujeres se sometieron a una ecografía transvaginal y se identificaron pólipos en 39 (16,3%) mujeres, de las cuales el 43,6% estaban asintomáticas. La incidencia no es diferente a la prevalencia de pólipos en mujeres de edad similar que no están tomando THM, y nuevamente no se pudo examinar la cuestión de la causalidad.
- Oguz et al. informó sobre un ensayo aleatorizado doble ciego para evaluar el efecto de tres regímenes diferentes de THM “sin sangrado”, sugiriendo una relación con el tipo y la dosis de esteroides utilizados (Oguz et al 2005).
- Aparecieron significativamente más pólipos entre un grupo que tomó tibolona en comparación con un grupo que tomó 1 mg de estradiol y 0,5 mg de noretisterona durante un período de estudio de 3 años (Pérez-Medina et al 2003).
- El estudio multicéntrico THEBES parece respaldar la seguridad endometrial de la tibolona, pero como el estudio se basó en la evaluación histológica de las muestras endometriales por aspiración con pipelle a ciegas es probable que se subestime la incidencia de pólipos (Archer et al 2007).

1.2.5.3. Otros factores

Existe alguna evidencia de una asociación entre la aparición de EP y la obesidad, hipertensión (Nappi et al 2009).

La obesidad se asocia con una mayor producción de estrógenos endógenos (Reslová et al 1999) a través de mayores niveles de *aromatasa*, enzima que convierte los andrógenos a estrógenos en la grasa.

En la posmenopausia, se ha encontrado alta expresión de receptores de progesterona (PR), tanto en las glándulas como en el estroma de los pólipos en pacientes obesas (Pinheiro et al 2014). Es posible que la actividad estrogénica en mujeres postmenopáusicas obesas provoque la aparición de RP tanto en glándulas como en estroma (Taylor et al 2003).

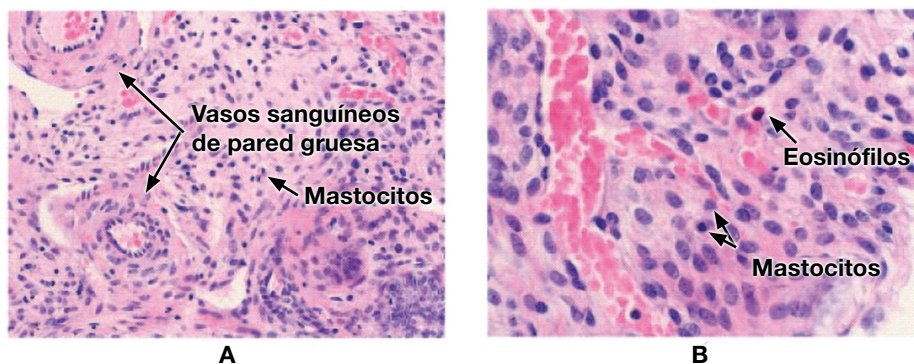
El gen BCL2 regula la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa y principalmente tiene una función antiapoptótica. Este gen previene la muerte celular y, por tanto, conduce a una proliferación celular descontrolada, con el desarrollo de grupos celulares anormales. BCL2 se considera un factor promotor del cáncer que facilita la acción de otros oncogenes (Amezcuca et al 1999, Pinheiro et al 2014).

El gen MKI67 está asociado con la proliferación celular a través de la síntesis ribosómica de ácido ribonucleico. Los antígenos MKI67 están presentes durante las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2 y mitosis) y están ausentes en la otra fase (G0). MKI67 es un excelente marcador de proliferación celular y agresividad tumoral (Nogueira 2005).

- Una revisión sistemática semicuantitativa ha informado vínculos causales, no causales, protectores y poco claros con respecto a los factores involucrados en la patogénesis (Indraccolo et al 2013).
- En un estudio prospectivo transversal que evaluó la influencia del índice de masa corporal (IMC) en la proliferación celular (BCL2 y MKI67) en EP en mujeres posmenopáusicas, el IMC tuvo influencia sobre los marcadores de proliferación (MKI67) en los pólipos de mujeres posmenopáusicas y los pólipos >2 cm exhibieron hiperexpresión de BCL2 en el estroma (Giordano et al 2020).

La formación de EP puede ser el resultado de una inflamación crónica localizada en el endometrio. La inflamación da como resultado la formación de nuevos vasos sanguíneos y el crecimiento de tejido. Se sabe que los mastocitos [Figura 10 (a) y (b)] inician y controlan la inflamación a través de su secreción de citocinas y factores de crecimiento (Metz et al 2007). La ciclooxigenasa-2 (COX-2), una enzima clave involucrada en la producción de prostaglandinas en los mastocitos, también fue significativamente mayor en pólipos en comparación con el endometrio normal (Erdemoglu et al 2008).

- Una revisión sistemática no mostró consenso sobre la participación de COX-2 en el desarrollo de EP benignos y/o malignos; aunque en todos los estudios COX-2 estuvo presente en los pólipos posmenopáusicos y con mayor intensidad en los malignos (Pereira et al 2015).



Modificado de: Nijkang et al. *Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment*. SAGE Open Med. 2019 May 2;7:2050312119848247

Figura 10. (a) Pólipo mixto inflamado con mastocitos y vasos sanguíneos de pared gruesa teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), aumento (200x), (b) Mastocitos y eosinófilos a mayor aumento teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), aumento (400x).

Se ha demostrado una cantidad hasta siete veces mayor de mastocitos en los EP en comparación con el endometrio normal (Al-Jefout et al 2009), y que la mayoría de estos mastocitos estaban activados (El-Hamarneh et al 2013). Los mastocitos secretores son capaces de inducir o mejorar la angiogénesis (Norrby 2002) y, como resultado, se esperaría un aumento en la densidad de los vasos sanguíneos. En general, se considera que la biología de los pólipos es similar en todo el cuerpo humano, independientemente del tipo específico (por ejemplo, endometrial, nasal y colorrectal) (Al-Jefout et al 2009). Se produce una mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en los pólipos nasales (Coste et al 2000), lo que es probable que produzca un aumento de la densidad de los vasos sanguíneos. Los factores angiogénicos como el VEGF y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) a su vez estimulan la migración de mastocitos (Gruber et al 1995).

Se descubrió que el VEGF y el factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF beta-1) eran significativamente más altos en EP en comparación con el endometrio normal (Xuebing et al 2011). El VEGF es angiogénico, mientras que el TGF beta-1 está asociado con la formación de tejido fibrótico, ambos característicos de los EP. Esto está respaldado por una mayor concentración de Ki67 (factor proliferativo tisular) en pólipos endometriales en comparación con el endometrio normal (Miranda et al 2010).

La inflamación puede provocar una reacción exagerada o un ataque al hospedador que dañe el tejido. Se ha especulado que esto puede ser a través de la proliferación de fibrina y vasos sanguíneos durante el proceso de reparación inflamatoria que resulta en metaplasia y potencialmente, en el crecimiento tumoral (Ribatti & Crivellato 2009, Kuwano et al 2004). El proceso inflamatorio podría dar lugar a un cambio en los puntos de ajuste homeostáticos que conducen al desarrollo de la enfermedad. La diferencia en las expresiones de los factores de crecimiento puede tener una implicación en la existencia de dos tipos diferentes de EP, uno dependiente de las hormonas y el otro de naturaleza inflamatoria. Esta naturaleza de variación puede causar diferentes síntomas, aumento de una recaída, efectos sobre la reproducción y la oncología (Resta et al 2018).

1.2.6. PREVENCIÓN DE LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES

Los intentos de prevenir los pólipos se limitan al uso del sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) en mujeres que toman tamoxifeno.

- El SIU-LNG probablemente reduzca levemente la incidencia de pólipos endometriales benignos e hiperplasia endometrial en mujeres con cáncer de mama que toman tamoxifeno (Romero et al 2020).
- Un ensayo controlado aleatorio ha demostrado que en mujeres posmenopáusicas que ya reciben tamoxifeno, 12 meses de tratamiento con SIU-LNG da como resultado una respuesta decidual endometrial y un efecto inhibitorio sobre la formación de pólipos (Gardner et al 2000). Sin embargo, el seguimiento a largo plazo (promedio de 26 meses) de la misma cohorte del ensayo (n = 122) no alcanzó significación estadística (Gardner et al 2009).
- SIU-LNG también reduce la recurrencia de los EP postoperatorios en pacientes premenopáusicas (Wang et al 2020).

Actualmente se está investigando el mecanismo por el cual los gestágenos interactúan con las células endometriales para inhibir la formación de pólipos inducida por tamoxifeno. La decidualización puede tener un papel. Aún no se sabe si el SIU-LNG también puede prevenir la formación de pólipos en mujeres que no toman tamoxifeno.

1.3. HISTORIA NATURAL DE LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES

El pólipo endometrial (EP) es un sobrecrecimiento hiperplásico benigno de las glándulas endometriales y el estroma que afecta al 7,8% al 50% de las mujeres, con una prevalencia de malignidad que varía del 1 al 3%, especialmente en pacientes posmenopáusicas (Lieng et al 2009, Unal et al 2014, Lieng 2015, Zhang et al 2019, AAGL 2012, Szeszko et al 2019, Haque & Mneimneh 2022). Se ha informado de regresión espontánea en el 6,3 al 25% de los casos (Lieng et al 2009, Wong et al 2017).

No existe correlación entre la tasa de crecimiento de los pólipos y el posterior desarrollo de AUB. En vista de eso, la monitorización de rutina de los pólipos asintomáticos mediante ecografía no es útil y alentar a las mujeres a informar los síntomas clínicos es más útil para decidir si se requiere tratamiento.

1.3.1. REGRESIÓN DE LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES

Se debe advertir a las mujeres que el patrón de crecimiento de un pólipo individual no se puede predecir con precisión. Sin embargo, una pequeña proporción de pólipos regresan espontáneamente. Existen pocas publicaciones hasta la fecha sobre la historia natural de los pólipos o los factores relacionados con su regresión espontánea.

Algunos pólipos pueden regresar espontáneamente y la polipectomía inmediata en estas mujeres pudiera no ser necesaria, evitando los riesgos quirúrgicos y anestésicos asociados. La capacidad de estimar qué pólipos podrían retroceder espontáneamente permitiría a los médicos determinar qué pacientes requieren un seguimiento estrecho sin necesidad de extirpación quirúrgica.

1.3.1.1. Posibles factores relacionados con la regresión de pólipos

Existen pocas publicaciones hasta la fecha sobre la historia natural de los pólipos o los factores relacionados con su regresión espontánea.

- Los pólipos pueden regresar con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas y en aquellas que presentan AUB (Wong et al 2017, Yuksel et al 2021).
- La edad de la paciente (<45 años), el período premenopáusico, el tamaño de los pólipos (<2 cm) y el AUB pueden estar asociados con la regresión espontánea de los pólipos endometriales (Yuksel et al 2021).
- Wong et al. encontraron una baja tasa de regresión completa del 6,3% (7 de 112 mujeres,) sin intervención o tratamiento médico durante un período de seguimiento medio de 28 meses (Wong et al 2017). La menor tasa de regresión en este estudio puede explicarse por la edad avanzada de su población de estudio, que incluyó una mayor tasa de mujeres posmenopáusicas.
- Otro estudio retrospectivo recogió los casos de “pólipo en regresión espontánea” durante el período de espera para la cirugía en un período relativamente corto (inferior a 2 meses) en pacientes infértiles

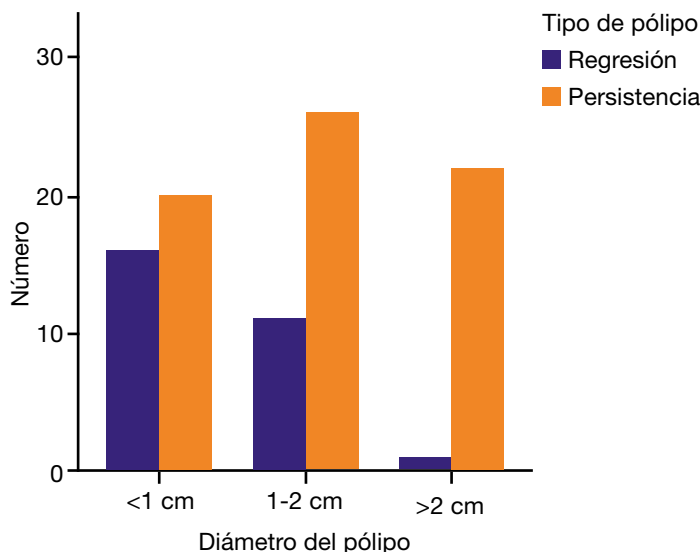
(Okamura et al 2021). Se detectó regresión espontánea en 28 casos, lo que representó el 6,6% del total de 424 casos. Este resultado indicó la posibilidad de que algunos EP regresen en varios ciclos menstruales.

Es posible que el “pólipo pequeño”, definido como un pólipo de menos de 10 mm, y el “uso de fármacos hormonales” tengan un impacto significativo en la probabilidad de regresión espontánea (Figura 11).

El componente miomatoso o los grandes pólipos adenomiosomatosos pueden persistir.

Los **pólipos adenomiosomatosos** se caracterizan por la proliferación de estroma miomatoso mezclado con glándulas endometriales exofíticas. Se observa un alto porcentaje de pólipos adenomiosomatosos en el examen histopatológico de pólipos persistentes (12,6%). Clínicamente, la mayoría de las pacientes con pólipos adenomiosomatosos presentan sangrado posmenopáusico o AUB (75%).

- En un estudio, el tamaño medio de los pólipos adenomiosomatosos era de 2,5 cm, que se informa principalmente como AUB, similar a nuestros resultados (Strickland et al 2019).



Modificado de: Yuksel S, et al. *Obstet Gynecol Sci.* 2021 Jan;64(1):114-121.

Figura 11. El gráfico de barras muestra la regresión de los pólipos y las tasas de persistencia en el grupo premenopáusico según el tamaño de los pólipos endometriales.

En conclusión, un cierto porcentaje de pólipos presentan regresión espontánea y los pólipos pequeños sintomáticos (<2 cm) pueden regresar con mayor frecuencia que otros. Por lo tanto, es posible que las pacientes premenopáusicas, en particular las menores de 45 años, no requieran una intervención inmediata. El AUB podría ser un síntoma de regresión de pólipos. Las mujeres posmenopáusicas (Yuksel et al 2021) y las pacientes con pólipos adenomiosomatosos parecen ser propensas a los pólipos persistentes (Strickland et al 2019).

Hay datos limitados sobre mujeres posmenopáusicas con EP sintomáticos debido al temor de la malignidad (AAGL 2012), ya que la etiología de los EP posmenopáusicos está relacionada con la pérdida de la regulación apoptótica y la sobreexpresión de los receptores de estrógeno y progesterona (Pereira et al 2015).

1.3.2. RECURRENCIA DE LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES

La tasa de recurrencia de los EP tras la polipectomía histeroscópica no se conoce con exactitud (Yuksel et al 2021).

- En un estudio prospectivo, el 32% de las pacientes tuvo recurrencia 1 año después de la polipectomía, siendo mucho mayor la frecuencia de recurrencia en mujeres con pólipos múltiples (45,5% frente a 13,4%) (Gu et al 2018).
- La endometritis crónica y el número de pólipos son factores perjudiciales para la recurrencia de los EP en mujeres premenopáusicas (Qu et al 2023).

1.3.3. TRANSFORMACIÓN MALIGNA

La mayoría de los EP son benignos. Sin embargo, pueden volverse hiperplásicos, con transformación maligna de 1 hasta en un 12,9 % de los pólipos según series de casos (Savelli et al 2003, Ben-Arie et al 2004, Giordano et al 2007, Ferrazzi et al 2009, Onalan et al 2009, Lee et al 2010, Uglietti et al 2014, Ricciardi et al 2014, de Azevedo et al 2016).

- Una revisión sistemática de 51 estudios identificó una tasa de prevalencia de malignidad en el 2,7 % de los pólipos endometriales (Uglietti et al 2019). Las tasas fueron más altas en las mujeres posmenopáusicas (4,9 %) en comparación con las premenopáusicas (1,1 %) y en las sintomáticas (5,1 %) que en las mujeres asintomáticas (1,9 %) (Uglietti et al 2019).
- En otra revisión sistemática que incluyó 37 estudios, la prevalencia estimada de condiciones premalignas y malignas fue del 3,4 % de los pólipos endometriales resecaados histeroscópicamente, con una alta heterogeneidad entre los estudios (I, 80,5%; $P < 0,05$) (Sasaki et al 2018).
- Esto se compara estrechamente con un metanálisis anterior de 17 estudios que estimó cambios premalignos o malignos en quienes se sometieron a polipectomía: en el 4,2 % con sangrado sintomático, el 2,2 % en mujeres asintomáticas, el 5,4 % en mujeres posmenopáusicas y el 1,7 % en mujeres premenopáusicas (Lee et al 2010).
- Un estudio no observó malignidad ni atipia en mujeres asintomáticas con EP (Yuksel et al 2021). La prevalencia de cáncer de endometrio en mujeres en las que se confirmó que tenían pólipos fue del 1,6% (sólo 2 pacientes). Ambas pacientes tenían EP grandes (>2 cm). Una paciente tuvo AUB perimenopáusica y otra tuvo AUB posmenopáusica (Yuksel et al 2021).

La literatura actual sobre el proceso de carcinogénesis endometrial y los biomarcadores relacionados con el potencial de malignidad de los EP sigue siendo poco clara y escasa (Adomaitienè et al 2019). Estudios inmunohistoquímicos previos revelaron que los EP posmenopáusicos parecen mostrar una intensidad variable de la expresión del receptor de estrógeno y progesterona (Leão et al 2013, Pinheiro et al 2014, Antunes et al 2014) y varios estudios han intentado evaluar marcadores de proliferación y apoptosis como Ki67 (Altaner et al 2006), ciclina D1 (McGurgan et al 2006), p53 (Sho et al 2016, Jiang et al 2016) y bcl-2 (Pinheiro et al 2014) en los EP, con resultados diferentes.

Los datos inmunohistoquímicos revelan que la expresión de COX-2 puede estar asociada con la carcinogénesis en carcinomas endometriales que surgen en pólipos endometriales, pero este enzima, implicado en la biosíntesis de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, no está correlacionado con la agresividad tumoral. La sobreexpresión de P53 y Ki 67, en cambio, se asocia con estadio avanzado, subtipo histológico e invasión profunda de la neoplasia por miometrio (Giordano et al 2007).

1.3.3.1. Factores de Riesgo de Malignización de los pólipos endometriales

Existen pocos estudios en la literatura que evalúen factores predictivos de enfermedad maligna en mujeres con sospecha de EP. Todos estos estudios son diferentes en cuanto a sus criterios de inclusión, poblaciones de estudio y factores de riesgo estudiados (Bel et al 2017).

Los factores de riesgo que aumentan las preocupaciones sobre el cáncer incluyen: estado posmenopáusico (OR 8.274) (Luerti et al 2019), la edad (Bel et al 2017), obesidad, la existencia de AUB, el grosor del endometrio (Bel et al 2017), e incluso diabetes e hipertensión (Bel et al 2017, Fadl et al 2018, Luerti et al 2019); además del uso de tamoxifeno (Oguz et al 2005) y THM (Tabla 1).

- En un estudio retrospectivo a 7 años (Bel et al 2017), las pacientes que presentaron una lesión maligna eran significativamente de más edad, tenían un IMC más alto, habían tomado con mayor frecuencia terapia hormonal de la menopausia y tenían más episodios de cáncer ginecológico de primer grado en su historia familiar. Esto no es sorprendente ya que se han identificado como factores de riesgo para el cáncer de endometrio.
- Un ensayo multicéntrico encontró una baja prevalencia de tejido atípico dentro de los EP, especialmente en mujeres premenopáusicas. El estado menopáusico, el sobrepeso, la edad superior a 54 años y el tamaño de los EP superior a 2 cm fueron factores de riesgo relevantes para la atipia (SiCMiG 2019).

Tabla 1. Factores de riesgo de malignidad en los pólipos endometriales.

Sangrado uterino anómalo

Estatus posmenopáusico

Obesidad

Tamaño del pólipo grande o grosor endometrial >10 mm

Diabetes

Hipertensión

Uso de tamoxifeno

Sin embargo, los estudios sobre la relación entre la obesidad, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) (Kilicdag et al 2011, Lu et al 2023), la terapia hormonal de la menopausia (THM) y la malignidad de los EP también arrojan resultados contradictorios (Ricciardi et al 2014, Litta et al 2014, Gambadauro et al 2015, Pergialiotis et al 2016, Namazov et al 2019).

1.3.3.1.1. Estado menopáusico

Algunos estudios sugieren que el estado menopáusico en sí mismo es un factor de riesgo de malignidad (Ben-Arie et al 2004, Lee et al 2010, Wethington et al 2011, Uglietti et al 2014, Bel et al 2017, Uglietti et al 2019). Estos estudios no tienen en cuenta especialmente la edad y algunos incluyeron pacientes muy jóvenes (Antunes et al 2007).

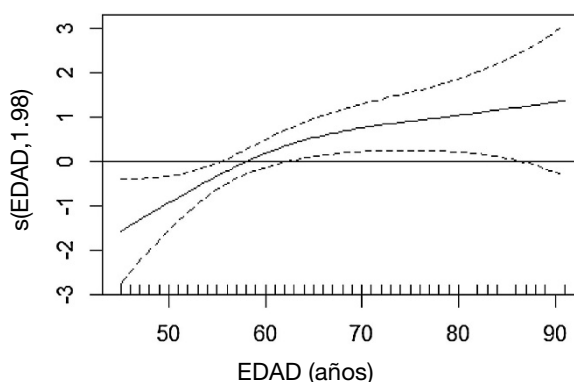
- El mayor riesgo de malignidad asociado con EP es en mujeres sintomáticas posmenopáusicas, mientras que en mujeres premenopáusicas el riesgo de malignidad parece ser bajo (<1%) (AAGL 2012, Lieng et al 2015).
- En mujeres premenopáusicas, el síndrome de ovario poliquístico, el volumen de pólipos superior a 10 ml y el mayor número de pólipos representan los marcadores de riesgo de transformación premaligna y maligna de EP (Elfayomy & Soliman 2015).

1.3.3.1.2. Edad

Se ha relacionado una mayor incidencia de transformación maligna en el EP con la edad (Hilleto et al 2005, Antunes et al 2007). La menor incidencia en mujeres más jóvenes puede deberse al mecanismo de regresión espontánea que es característico de la ciclicidad endometrial en mujeres en edad reproductiva (Gregoriou et al 2009). Aunque esta asociación no fue confirmada por Uglietti et al (Uglietti et al 2014).

La progresión de hiperplasia simple a compleja y atípica lleva muchos años y posiblemente dependa de la acumulación de aberraciones genéticas específicas, lo que explicaría la razón por la cual la edad de la paciente aumenta la posibilidad de pólipos premalignos y malignos (Savelli et al 2003).

- En un estudio retrospectivo con una de las series más grandes de pacientes menopáusicas, en cuanto a la edad al diagnóstico (Bel et al 2017), el perfil de riesgo difirió entre las pacientes menores y mayores de 59 años (Figura 12).



Antes de los 59 años, la existencia de sangrado uterino anómalo (AUB) no se asoció estadísticamente con el riesgo de malignidad (OR 0,46; IC del 95% = [0,06; 3,50]). Después de los 59, sin embargo, hubo una asociación marcada entre AUB y el riesgo de malignidad, para una OR de 3,87 (IC del 95% = [1,47; 11,37]). El riesgo de malignidad fue, por tanto, del 12,3% en las pacientes mayores de 59 años que presentaban AUB mientras que en el resto de los grupos el riesgo varió entre 2,31 y 3,78.

Tomado de: Bel et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;216:138-142.

Figura 12. Efecto de la edad sobre el riesgo de malignidad.

1.3.3.1.3. Síntomas

El sangrado vaginal aumenta el potencial maligno de los EP en comparación con las mujeres asintomáticas (Vroom et al 2019).

Algunos estudios encontraron malignidad que surge de un pólipo solo en mujeres menopáusicas sintomáticas (Ben-Arie et al 2004, Lee et al 2010, Uglietti et al 2014), mientras que otros encontraron malignidad en mujeres asintomáticas, premenopáusicas y posmenopáusicas (Shushan et al 2004).

- Ferrazzi et al encontraron 0,1% de lesiones malignas en su grupo de pacientes menopáusicas asintomáticas versus 1,0% en el grupo con síntomas ($p < 0,01$). Se diagnosticó un solo caso de cáncer en una paciente asintomática: se trataba de un pólipo voluminoso de 40 mm (Ferrazzi et al 2009).
- Ricciardi et al observaron que el riesgo se incrementaba en un factor de 2,26 en pacientes que presentaban un pólipo causante de AUB, para una OR de 2,26 [(IC 95% = 1,03–5,16) $p = 0,04$]. Tras el análisis estratificado, también registraron un vínculo significativo entre las mujeres menopáusicas sintomáticas y la malignidad de los pólipos, para una OR de 31,11 (IC del 95%: 10,3–111; $p < 0,001$) (Ricciardi et al 2014).

Sin embargo, esto es controvertido y otros no han encontrado ningún vínculo entre el AUB y la transformación maligna (Ben-Arie et al 2004, Gregoriou et al 2009, Fernandez-Parra et al 2006).

1.3.3.1.4. Grosor endometrial. Volumen y número de pólipos

La ecografía transvaginal representa una técnica precisa y no invasiva para investigar el grosor endometrial en el diagnóstico precoz del cáncer de endometrio (Saccardi et al 2022).

Se ha sugerido que el **grosor endometrial** >10 mm aumenta el riesgo de hiperplasia o malignidad (Ghoubara et al 2018), aunque la medición del grosor endometrial no sea suficiente para predecir una enfermedad maligna (Cavkaytar et al 2014, Bel et al 2017).

El **tamaño del pólipo** y los espacios quísticos intralesionales en la ecografía fueron los mejores discriminadores entre pólipos benignos y premalignos/malignos (Wong et al 2021).

- El tamaño de los pólipos puede ser relevante, y se cree que los mayores de 15 mm conducen con más probabilidad a una transformación maligna (Ben-Arie et al 2004, Ferrazzi et al 2009). Sin embargo, esto es controvertido y otros no han encontrado ningún vínculo entre el tamaño de los pólipos y la transformación maligna (Fernandez-Parra et al 2006, Gregoriou et al 2009, Namazov et al 2019).
- El metanálisis de Lee y colaboradores (Lee et al 2010) no pudo llegar a una conclusión ya que los autores informaron el tamaño de los pólipos en centímetros, milímetros, gramos y mililitros, lo que dificulta el análisis de esta asociación.

El **volumen del pólipo** >10 ml se asoció significativamente con una histología anormal por análisis multivariado en pacientes sintomáticas y asintomáticas ($p < 0,001$; 5,83; IC 4,31-9,17), confirmando la importancia del volumen del pólipo en la detección de cambios malignos en lugar de asociar sangrado, en mujeres premenopáusicas. Pocos estudios han evaluado la relación entre el tamaño de los pólipos y el riesgo de malignidad. Algunos autores, aunque no todos (Namazov et al 2019, Tohma et al 2019), han sugerido que los pólipos más grandes están asociados con un mayor riesgo de malignidad (Ferrazzi et al 2009, Wang et al 2010).

Las mujeres con **pólipos múltiples** presentan una prevalencia significativa de pólipos premalignos o malignos en comparación con las mujeres con pólipos solitarios ($p = 0,01$; OR 2,05; IC 1,09-3,76). La transformación maligna del EP es más frecuente en mujeres con 3 o más pólipos (Shushan et al 2004, Fernandez-Parra et al 2006, Kilicdag et al 2011, Shor et al 2019, McGowan et al 2022).

1.3.3.1.5. Otras condiciones médicas

La **obesidad** es otro factor de riesgo de malignidad (Ghoubara et al 2018, Wong et al 2021) y, como se mencionó anteriormente en la etiología de los pólipos, puede deberse al exceso de efecto estrogénico, debido a la aromatización de los andrógenos en la grasa en estrógenos, en el útero (Gregoriou et al 2009). Aunque no parece ser un factor relevante en la inmunoexpresión de PTEN y Ciclina D1 en el EP benigno, ni en el compartimento estromal ni en el glandular (Giordano et al 2021).

La **hipertensión** es un factor de riesgo, que puede ser una correlación más que causal, porque la mayoría de las pacientes con presión arterial alta tienen un IMC aumentado (Gregoriou et al 2009).

Las mujeres con **síndrome de ovarios poliquísticos** (SOP) tienen una prevalencia de pólipos premalignos o malignos mayor que la de las mujeres sin SOP ($p < 0,001$; OR 4,61; IC del 95%: 1,9-27). Además, las que tienen mayor riesgo de hiperplasia endometrial son las mujeres que tienen menos de 4 menstruaciones por año y un grosor endometrial ecográfico superior a 7 mm (Giudice 2006). En general, se asume que la anovulación crónica con estimulación del endometrio con estrógenos *sin oposición* es un factor principal. La obesidad, la hiperinsulinemia, el hiperandrogenismo y la recurrencia de la AUB después de la polipectomía histeroscópica, que también son características del SOP, son factores de riesgo de malignidad endometrial (Navaratnarajah et al 2008, AlHilli et al 2013).

1.3.3.1.6. Tamoxifeno

El uso de tamoxifeno puede aumentar el riesgo no sólo de EP sino también de hiperplasia y cáncer de endometrio (Silva et al 1994, Runowicz et al 2011, Ryu et al 2022). Aunque en algunos estudios la tasa informada de transformación maligna de pólipos en pacientes posmenopáusicas tratadas con tamoxifeno es del 3 al 11% (Cohen 2004), existen investigaciones limitadas sobre el riesgo de transformación maligna de los EP en pacientes premenopáusicas tratadas con tamoxifeno (Yela et al 2019, Lee et al 2020).

1.3.3.1.7. Antecedentes familiares

No existen datos en la literatura sobre el vínculo entre los antecedentes familiares y el riesgo de malignidad.

- Un estudio en mujeres posmenopáusicas reveló una asociación en el análisis multivariado, pero hay un sesgo de información aquí, ya que las pacientes a las que se les había diagnosticado un cáncer probablemente fueron interrogadas de una manera más exhaustiva. Por tanto, este hallazgo parece difícil de interpretar (Bel et al 2017).

1.3.3.1.8. Predictor no invasivo

En el estudio a mayor escala para evaluar los factores de riesgo relacionados con la malignidad de los EP, con más de 200 casos de malignidad (Xu et al 2022), aunque retrospectivo, se describen un *predictor no invasivo*, que incluía AUB, tamaño del EP (≥ 1 cm) y la señal de flujo sanguíneo mostrada por ecografía transvaginal (Xu et al 2022).

1.4. DIAGNÓSTICO DE LOS PÓLIPOS

Existen varias opciones disponibles para el diagnóstico macroscópico de los EP. La ecografía es el enfoque de primera línea. Cuando los resultados del examen de ultrasonido estándar no son concluyentes, se pueden usar técnicas de mayor resolución, que incluyan imágenes de Doppler de potencia, ultrasonidos 3D (Nieuwenhuis et al 2017) y ecografía de instilación de fluidos (FIS) (Van den Bosch 2012). La histeroscopia ambulatoria representa el siguiente paso: no sólo puede confirmar el diagnóstico sino también realizar procedimientos quirúrgicos menores para eliminar las lesiones sospechosas y permitir que sean evaluadas mediante examen histológico.

La ecografía 3D o la resonancia magnética (RM) no mejoran significativamente la detección en comparación con la TV 2D (Jansen et al 2006, AAGL 2012).

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%.

1.4.1. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

1.4.1.1. Ultrasonografía transvaginal

La herramienta principal para el diagnóstico inicial de EPs es la ecografía transvaginal (Fadl et al 2018) (Figura 13).

Las características ecográficas típicas del cáncer de endometrio, los pólipos, la hiperplasia y la atrofia y los leiomiomas intracavitarios se describen utilizando la terminología de la International Endometrial Tumor Analysis (IETA) (Van den Bosch et al 2021) (Tabla 2).

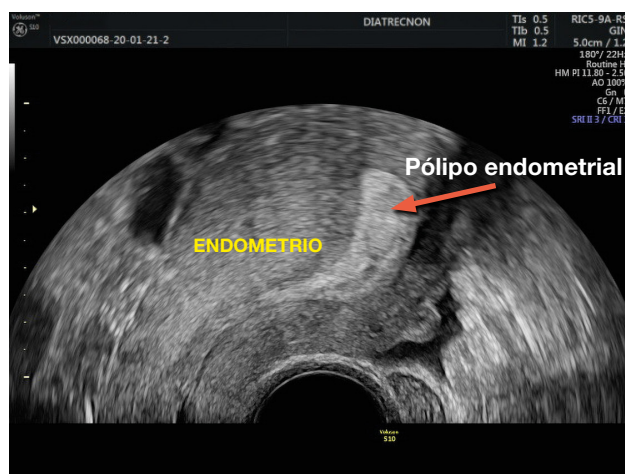


Figura 13. Imagen de ultrasonografía transvaginal que muestra un pólipo endometrial.

Una lesión hiperecoica con contornos regulares dentro de la luz uterina, rodeada por un halo hiperecoico delgado, es la forma en que aparece el pólipo típico en la ecografía transvaginal (Luerti et al 2019). Pueden verse espacios quísticos dentro del pólipo y no tienen valor pronóstico. La ecografía transvaginal tiene una sensibilidad informada del 19% al 96%, una especificidad del 53% al 100%, un valor predictivo positivo (VPP) del 75% al 100% y un valor predictivo negativo (VPN) del 87% al 97% para diagnosticar EP.

Tabla 2. Hallazgos ecográficos característicos de los pólipos endometriales.

Área hiperecoica (ecogénica) en el endometrio
Flujo sanguíneo de un solo vaso en ecografía Dópler
Masa intracavitaria bien definida en la ecografía con infusión de solución salina

El uso de la ecografía 3D puede ayudar al ecografista a conseguir la sección correcta en los casos en los que el útero se encuentra torcido lateralmente.

1.4.1.2. Colour-flow o power Doppler

El uso de la ecografía doppler de potencia (power doppler sonography) puede revelar un patrón de flujo sanguíneo de un solo vaso al pólipo [sensibilidad 81,2%, valor predictivo positivo (PPV) 92,9%] en comparación con los fibromas, que a menudo muestran un borde de vasos mejorado (Figura 14a y 14b) (Cil et al 2010, AAGL 2012).

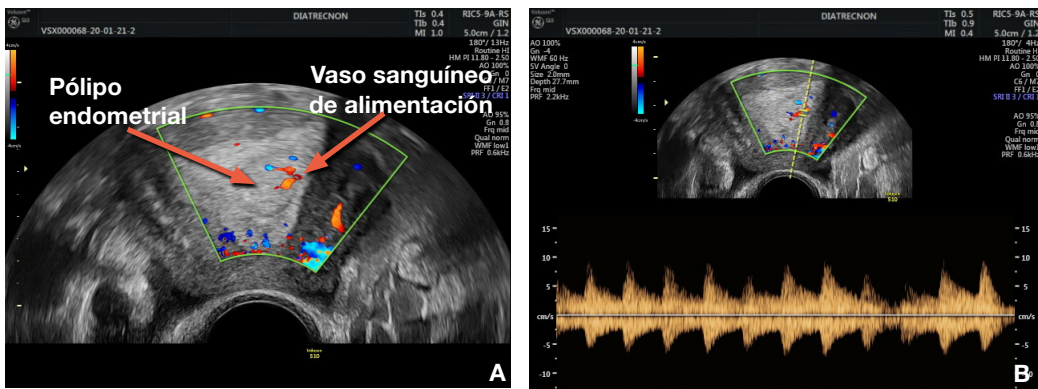


Figura 14 (A y B). Imagen de ultrasonido de flujo de color o Power Doppler que muestra el vaso sanguíneo de alimentación característico de un pólipo endometrial.

El uso del examen doppler puede demostrar que el vaso de alimentación único típico de los EP también mejora la capacidad de diagnóstico ecográfico. Sin embargo, hay datos limitados para apoyar el doppler que ayuda a diferenciar la hiperplasia y la malignidad en los pólipos.

1.4.1.3. Ecografía con infusión de solución salina o sonohisterografía

La ecografía de infusión salina (SIS) o sonohisterografía (SHG) (Cil et al 2010) (Figura 15) aumenta el contraste de la cavidad endometrial permitiendo el tamaño de visualización, la ubicación y otras características de los EP. Los EP aparecen como masas lisas ecogénicas (Fadl et al 2018).

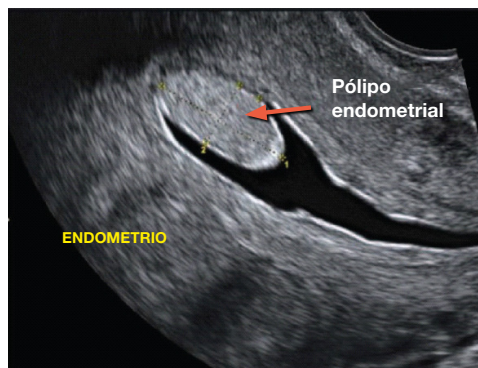


Figura 15. Imagen de ultrasonido de ecografía de infusión salina (SIS) o sonohisterografía (SHG) que muestra un pólipo endometrial.

Presenta una sensibilidad del 93% y una especificidad del 81% en diagnóstico de EP (Bittencourt et al 2017). Si existe incertidumbre acerca de la presencia de un pólipo en la ecografía transvaginal, el SIS se puede utilizar como el siguiente paso para una mejor visualización, con un VPP del 88,5%, en comparación con solo el 65,2% con la ecografía sola (Clark & Stevenson 2017, Fadl et al 2018).

- Una revisión sistemática evaluó la precisión de la sonohisterografía con contraste salino (SCSH) para el diagnóstico de pólipos endometriales en mujeres con sangrado posmenopáusico (Vroom et al 2019) y concluyó que, siempre que el examen SCSH sea de calidad óptima, se puede considerar como un método para estratificar a las mujeres con AUB para un posterior diagnóstico y tratamiento con histeroscopia.

Una nueva modificación de FIS, que usa la misma técnica de distensión de la cavidad uterina mediante la instalación de fluidos, pero emplea un tipo específico de sondas vaginales y software, llamado **histeroscopia ecográfica virtual** (VSH), es capaz de reconstruir imágenes virtuales en 3D de la cavidad uterina similares a las generada por histeroscopia convencional (Tesarik et al 2017). En comparación con la histeroscopia convencional, la VSH es completamente no invasiva, sin penetración física en la cavidad uterina, y más versátil en cuanto a la identificación y localización precisas de formaciones patológicas intracavitarias (Tesarik et al 2017).

1.4.1.4. Histerosalpingografía

La histerosalpingografía tiene una alta sensibilidad (98%), pero una baja especificidad (35%) en comparación con el diagnóstico histeroscópico de los EP, mientras que implica el malestar de la paciente (AAGL 2012).

1.4.1.5. Histeroscopia

La histeroscopia es el estándar de oro para el diagnóstico que permite el tratamiento concurrente y la histología, que es esencial para el diagnóstico definitivo y la exclusión de tumores malignos (Di Spiezio Sardo et al 2015, Technology Assessment 2016).

La utilización de la histeroscopia en el consultorio depende no solo de la selección adecuada de la paciente, sino también de la disponibilidad de equipos y recursos (Moore & Carugno 2021).

Con el desarrollo de procedimientos de consulta ambulatoria para ver y tratar y los histeroscopios de diámetro estrecho, la biopsia guiada por histeroscopia y la polipectomía son factibles para un mejor diagnóstico. La histeroscopia presenta una alta sensibilidad en la detección de pólipos endometriales (Clark & Stevenson 2017, Bittencourt et al 2017, Al-Asadi & Jasim 2022). Las tasas de complicaciones de la histeroscopia diagnóstica son <0,5% (Salim et al 2011).

La histeroscopia con biopsia tiene una sensibilidad del 58% al 100% y una especificidad del 35% al 100%. Ventajas sobre la sonohisterografía ya que permite una biopsia dirigida a la vista (Figura 16a) y el tratamiento simultáneo del pólipo (Figura 16b).

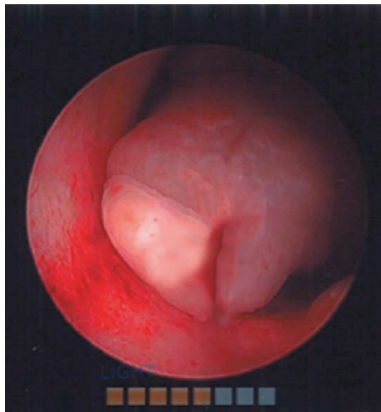


Figura 16a. Histeroscopia.
Pólipo endometrial.

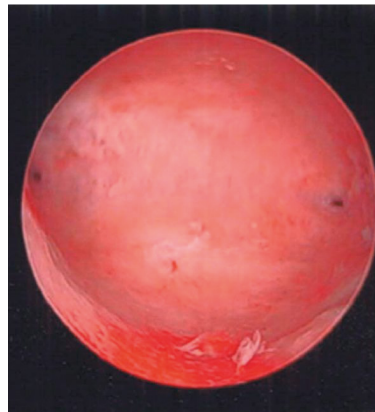


Figura 16b. Cavidad endometrial normal
post-polipectomía por histeroscopia.

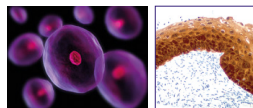
1.4.1.6. Biopsia a ciegas

El uso de una biopsia a ciegas, ya sea dilatación y curetaje (D&C) o biopsia endometrial, es inexacto para diagnosticar EP. En comparación con la biopsia guiada por histeroscopia, se detectó una sensibilidad baja de 8 a 46% y un valor predictivo negativo (VPN) de 7 a 58%, por lo que la biopsia guiada por histeroscopia es superior a la biopsia ciega; por lo tanto, la dilatación y legrado a ciegas o la biopsia no deben utilizarse para el diagnóstico de EP (Bettocchi et al 2001, Svirsky et al 2008).

1.5. DIAGNÓSTICO MOLECULAR

A día de hoy, la medicina intervencionista va dando paso a una medicina basada en los biomarcadores y en el conocimiento de los eventos moleculares que transforman una célula normal hacia una célula hiperplásica o neoplásica. La medicina de las “4P” (predictiva, preventiva, personalizada y participativa) va ganando terreno y las decisiones y acciones médicas cada vez más están tomadas en base a dicho conocimiento. Los métodos diagnósticos menos invasivos y precisos de base molecular ayudan a un mejor manejo clínico de los pacientes. En comparación con las biopsias tradicionales, el estudio del material tumoral presente en los fluidos corporales puede proporcionar información valiosa para el diagnóstico de tumores con baja accesibilidad, o para una descripción más completa de los tumores en estadios avanzados en los que hay que examinar diferentes ubicaciones de los tumores (Muinelo-Romay et al 2018).

Las estrategias actuales que se llevan a cabo para descartar y monitorizar el cáncer de endometrio se basan en la biopsia tradicional, un método invasivo, que es una parte esencial del proceso de diagnóstico y pronóstico (Constâncio et al 2020). A pesar de su valor indudable, la invasividad y la falta de representación de la heterogeneidad del tumor la convierten en una herramienta imprecisa para diagnosticar la enfermedad (Wang et al 2017). Este hecho justifica el esfuerzo desarrollado por la comunidad científica para encontrar nuevos métodos no invasivos para el muestreo endometrial (Muinelo-Romay et al 2018) (Figura 17).



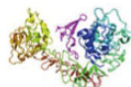
Morfología: Marcadores inmunoquímico



DNA



RNA



Proteína

DNA: Los marcadores genéticos pueden ayudar a vincular una enfermedad hereditaria con el gen responsable. Los estudios genómicos nos relacionan genes con determinadas enfermedades o estadios.

RNA: Los estudios transcriptómicos nos revelan los genes que se activan o inhiben en determinadas circunstancias.

Proteína: Los estudios proteómicos nos relacionan determinadas proteínas con estados patológicos.

Figura 17. Tipos de marcadores moleculares.

La biopsia líquida se ha convertido en una alternativa no invasiva para comprender las características moleculares del tumor de una manera integral y dinámica (Constâncio et al 2020). A diferencia de la biopsia tradicional, la biopsia líquida proporciona información en tiempo real del tumor, lo que permite el seguimiento de su evolución y su respuesta a la terapia (Muinelo-Romay et al 2018) .

1.5.1. BIOPSIA LÍQUIDA PARA ONCOLOGÍA PERSONALIZADA

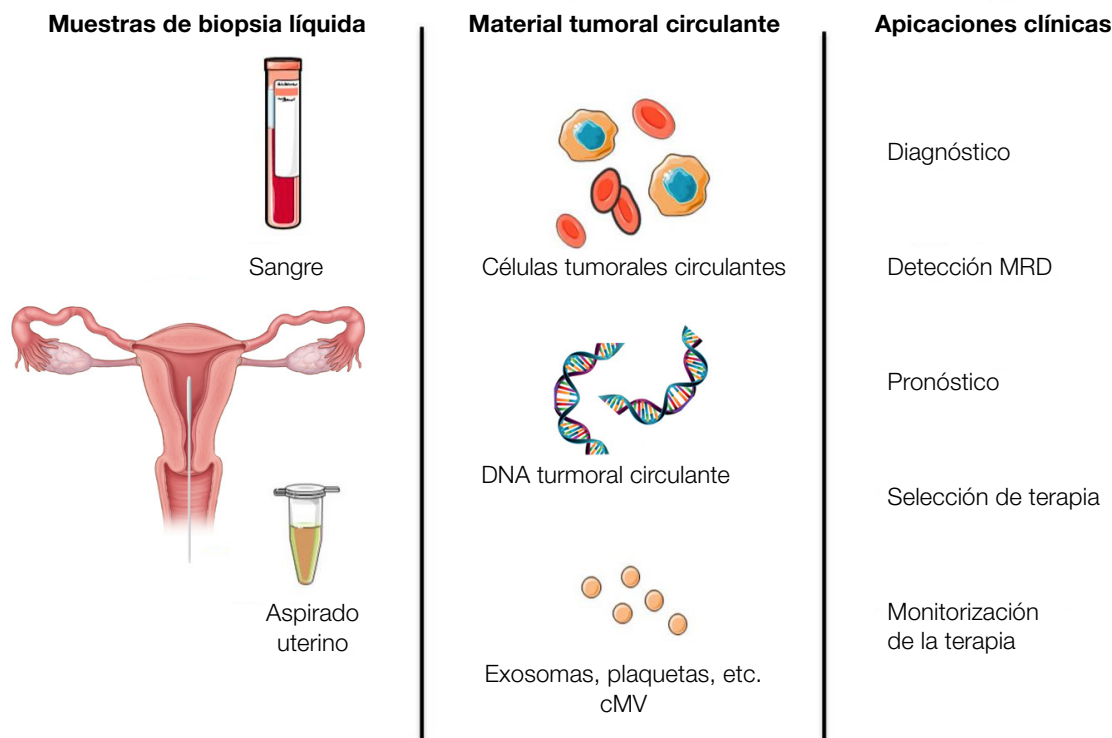
El término “biopsia líquida” fue acuñado por Pantel & Panabières en 2010 para el análisis de células tumorales circulantes (CTC) en sangre de pacientes con cáncer (Pantel & Alix-Panabières 2010). Hoy en día, el término se usa ampliamente en oncología para referirse a la toma de muestras de material derivado del tumor de diferentes fuentes biológicas líquidas, principalmente sangre, pero también de otros fluidos corporales como saliva, orina, líquido cefalorraquídeo, ascitis o derrames pleurales (De Rubis et al 2019). Es de destacar que el material derivado del tumor presente en los fluidos corporales incluye células tumorales circulantes (CTC), vesículas extracelulares circulantes (cEV), ADN tumoral circulante (ctDNA), miRNA y proteínas (Muinelo-Romay et al 2018). El análisis de estos elementos circulantes tiene un gran potencial para mejorar muchos contextos clínicos, incluido el genotipado del cáncer en el momento del diagnóstico, la detección de la *enfermedad residual mínima* después de la cirugía, el seguimiento de la respuesta a la terapia y la aparición de progresiones tempranas o resistencia al tratamiento (Siravegna et al 2016).

La investigación de CTC se considera el punto de partida del campo de la biopsia líquida. Al principio de la formación y el crecimiento de un tumor primario, las células se liberan al torrente sanguíneo. Varios grupos están estudiando el beneficio clínico de la monitorización CTC. Las CTC se han validado como marcador de pronóstico en el cáncer de mama metastásico y otros tumores sólidos, como el cáncer de próstata, colorrectal y de pulmón, mostrando incluso más precisión que los métodos de imagen convencionales para la evaluación de la respuesta. Sin embargo, todavía existen desafíos tecnológicos para usar el monitoreo de CTC para detectar enfermedad residual mínima en pacientes en etapas tempranas. Por otro lado, la caracterización molecular de las CTC es de gran valor para guiar la selección de terapias dirigidas ya que permite a los clínicos tener una visión dinámica de diferentes dianas moleculares como ERBB2, EGFR, AR o PD-L1, entre otras (Zhang et al 2016).

Por otro lado, el interés por caracterizar exosomas y miRNAs circulantes es cada vez mayor. Estas entidades tumorales contribuyen al desarrollo y la metástasis del cáncer, y su detección en una variedad de fluidos biológicos representa una estrategia prometedora para identificar biomarcadores específicos con relevancia diagnóstica y pronóstica. Una ventaja adicional de los exosomas circulantes frente a las CTC o ctDNA es que estas vesículas extracelulares pueden proporcionar mayores cantidades de material tumoral para los análisis genéticos. Sin embargo, es obligatoria una mayor validación en estudios clínicos con protocolos estandarizados antes del uso rutinario de estos biomarcadores en la clínica (Caruso Bavisotto et al 2017).

1.5.2. BIOPSIA LÍQUIDA EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Existe diferentes formas de biopsia líquida que se pueden aprovechar en pacientes con cáncer de endometrio hacia la medicina personalizada (Figura 18).



Modificado de: Muinelo-Romay L, et al. *Int J Mol Sci.* 2018 Aug 7;19(8):2311.

Figura 18. Biopsia líquida para medicina personalizada en cáncer de endometrio. CTC (células tumorales circulantes), ctDNA (ADN tumoral circulante), cMV (microvesículas circulantes), MRD (enfermedad residual mínima).

Los **aspirados uterinos** se componen de fracción celular (células endometriales) y fluido uterino (principalmente secreciones del epitelio luminal y glándulas) (Salamonsen et al 2013). Esta muestra es mínimamente invasiva y refleja alteraciones moleculares presentes en los tejidos del tracto genital femenino. Por esta razón, se han descrito como una herramienta sensible para el diagnóstico de cáncer de endometrio (Pérez-Sánchez et al 2013) y también como una estrategia precisa para caracterizar las aberraciones genéticas, teniendo en cuenta la heterogeneidad intratumoral (Mota et al 2017), generando modelos preclínicos para probar la terapia y también una herramienta de monitoreo a través del análisis de cfDNA (Casas-Arozamena et al 2020).

De hecho, como se ha destacado anteriormente, el uso de biomarcadores circulantes en el contexto de tumores endometriales tiene un especial interés como herramienta de monitorización de enfermedad localizada y metastásica, ya que los modelos de seguimiento tradicionales no son suficientes para reducir la mortalidad tumoral (Colombo et al 2013, Salani et al 2017).

Además, hay una investigación en curso sobre el uso de **muestras de líquido cervical** recuperadas durante Papanicolaou (Pap) de rutina como la base de una nueva herramienta de detección llamada PapSEEK (Wang et al 2020).

- La prueba PapSEEK se encuentra actualmente en desarrollo como una herramienta de diagnóstico temprano de cáncer de endometrio y ovario. Esta herramienta utiliza un citocepillo cervical para recolectar células epiteliales y el ADN que se ha desprendido del revestimiento uterino. La secuenciación de próxima generación se utiliza para detectar ADN tumoral, potencialmente en una etapa incluso antes de que las células estén disponibles para el análisis histológico (Wang et al 2020).

Se requieren más estudios para determinar el cytobrush óptimo. Una limitación de estos ensayos moleculares es que mutaciones similares en el endometrio benigno y maligno pueden afectar la especificidad de la prueba. Para complicar aún más esto, el endometrio está compuesto por células epiteliales y estromales.

- Estudios recientes muestran que el epitelio endometrial y el estroma contienen distintos perfiles de mutación, incluso del endometrio benigno de la misma mujer (Suda et al 2019).

En los últimos años, se han realizado grandes esfuerzos para incorporar las pruebas moleculares en la evaluación clínica y para que estas pruebas sirvan como indicadores de pronóstico. La identificación de aberraciones moleculares, mutaciones genéticas y vías desreguladas en los carcinomas endometriales será de gran importancia en el desarrollo de otros agentes terapéuticos inmunoterapéuticos y personalizados (Pandita et al 2019).

Los pólipos uterinos han ganado una atención considerable en los estudios inmunohistoquímicos, especialmente en aquellos que tienen como objetivo evaluar su potencial maligno. Se han realizado varios estudios que usaron marcadores para el control del ciclo celular en la carcinogénesis, particularmente p53 y el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN) eliminados en el cromosoma 1.

El desarrollo de métodos de diagnóstico molecular con alta sensibilidad y especificidad podría mejorar el diagnóstico precoz del carcinoma de endometrio.

Las mutaciones que se han relacionado con el cáncer de endometrio se pueden encontrar en el líquido de lavado uterino de mujeres pre y post-menopáusicas con y sin cáncer detectable. Esta nueva técnica no invasiva para analizar la expresión de proteínas *convertasas* en el líquido de lavado uterino se ha propuesto como una nueva técnica para la detección temprana del cáncer de endometrio (Singh et al 2012, Heng et al 2016).

La secuenciación genética dirigida del líquido de lavado uterino identificó mutaciones conductoras del cáncer en todas las mujeres con cáncer de endometrio en etapa temprana. Alrededor del 50% de las mujeres con enfermedad benigna también tenían mutaciones conductoras, lo que plantea la cuestión de si las pruebas genéticas pueden identificar precáncer o un entorno uterino propenso al cáncer. La tecnología es tan sensible que podemos detectar mutaciones de tumores que son de tamaño microscópico y todavía son cánceres en etapa I.

- El estudio incluyó a 107 mujeres con AUB o hallazgos anormales de ecografía pelviana. Las pacientes fueron sometidas a histeroscopia, el estándar de oro para diagnosticar el cáncer de endometrio, y lavado uterino. Se utilizó un panel de 56 genes y un panel de 12 genes de genes

conductores de cáncer conocidos para analizar el ADN celular y el ADN libre de células en el líquido de lavado. También realizaron un análisis histopatológico estándar de las muestras.

El análisis genético del líquido de lavado demostró que las siete mujeres con cáncer de endometrio por análisis histopatológico tenían mutaciones importantes que impulsan el cáncer. Alrededor del 50% ($n = 51$) de las mujeres sin evidencia histopatológica de cáncer también tenían mutaciones conductoras de cáncer en su líquido de lavado. Las mujeres con mutaciones conductoras eran significativamente mayores que las mujeres sin mutaciones conductoras ($p = 0,002$). También tenían más probabilidades de ser posmenopáusicas en comparación con las mujeres que no tenían mutaciones conductoras ($P = .004$).

1.5.3. TEST DIAGNÓSTICO DE BIOLOGÍA MOLECULAR (GYNEC®-DX)

Existe en el mercado un test de diagnóstico molecular que permite el análisis de los marcadores moleculares sobre la muestra de aspirado endometrial, consiguiendo dar un resultado diagnóstico representativo de todo el endometrio. Hay que tener en consideración que los cambios moleculares que sufre una célula o un tejido preceden siempre a los cambios morfológicos que son los que detecta el patólogo al examinar la muestra al microscopio. La metodología empleada por el kit diagnóstico se basa en la técnica qRT-PCR cuantitativa, en el que se analiza el perfil de genes diferenciales, identificados previamente en estudios de expresión del genoma, en los que, comparando tejido endometrial tumoral y tejido sano, ha permitido identificar posibles biomarcadores útiles para la detección del cáncer. El sistema diagnóstico utiliza un algoritmo matemático que trata los datos experimentales para emitir el diagnóstico de ausencia o presencia de cáncer de endometrio.

La elección de dichos genes diferenciales que conforman el test GynEC®-DX se realizó mediante un trabajo publicado en 2011 (Colás et al 2011) en el que fueron identificados y evaluados 236 biomarcadores de cáncer de endometrio sobre muestras tisulares de histerectomía, de las que se extraía ARN para su análisis.

En la primera etapa se seleccionaron 100 biomarcadores potenciales y posteriormente 20 teniendo en cuenta la significación estadística de la diferencia en su expresión entre tejidos tumorales y no tumorales. El siguiente paso fue demostrar que la expresión de los genes candidatos en el fluido de aspirado endometrial y su correspondiente tumor primario tenía una adecuada correlación y que, por lo tanto, el aspirado era válido para el estudio de los biomarcadores de cáncer endometrial. Los genes candidatos demostraron un alto grado de correlación entre los fluidos uterinos y sus tumores primarios correspondientes (Colás et al 2011). Finalmente, se comprobó si los genes candidatos seleccionados se expresan diferencialmente en aspirados endometriales de pacientes con cáncer de endometrio (21 adenocarcinomas endometrioides y cinco muestras de tumores de diferentes carcinomas de tipo II), en comparación con donantes sanos (24 muestras: endometrio normal con pólipos de mujeres posmenopáusicas y muestras de mujeres premenopáusicas tanto en la fase secretora como en la fase proliferativa del ciclo). Los resultados demostraron que los genes seleccionados finalmente tenían una alta sensibilidad y especificidad para los fluidos uterinos que corresponden a los estados iniciales de desarrollo de los carcinomas endometriales (Colás et al 2011).

- Finalmente, se llevó a cabo un estudio multicéntrico y prospectivo, doble ciego para la validación clínica del algoritmo de diagnóstico molecular publicado en 2013 (Pérez-Sánchez et al 2013). En dicho estudio se incluyó a 514 mujeres mayores de 45 años con sangrado uterino anómalo (AUB) a las que se tomaron muestras de aspirado endometrial para un estudio anatomopatológico y realización de análisis molecular. El análisis GynEC[®]-DX (algoritmo 5) mostró una sensibilidad del 81%, especificidad del 96%, VPP del 75% y un VPN del 97%, lo que permite excluir rápidamente el cáncer de endometrio con un alto grado de confianza (Pérez-Sánchez et al 2013). En la comparación directa de pacientes con resultados en las 4 técnicas (ecografía, histología sobre aspirado, GynEC[®]-DX e histeroscopia), GynEC[®]-DX presenta una sensibilidad y un VPN del 100%, superior a los de la histeroscopia (92% y 98,6 %, respectivamente). Una combinación del diagnóstico molecular e histológico tuvo una sensibilidad del 91%, una especificidad del 97%, un VPP del 79% y un VPN del 99%, y los casos que se pudieron diagnosticar con aspirado uterino aumentaron del 76% al 93% cuando se combinaron con la prueba molecular.
- En un estudio publicado por Sanz Baró y cols. (Sanz Baró et al 2018) obtuvieron 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. Además, los autores observaron que el test GynEC[®]-DX tiene ventaja 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 (Sanz Baró et al 2018).

Publicaciones posteriores reflejan que si se depuran los datos del estudio clínico citado (Pérez-Sánchez et al 2013), considerando sólo las pacientes que tenían un diagnóstico de cáncer de endometrio contrastado por análisis anatomopatológico, los resultados obtenidos son aún más espectaculares, siendo la sensibilidad del 98% (IC 95%: 86-100%), la especificidad del 98% (IC 95%: 95-99%) y el VPN del 99,6% (IC 95%: 97-100%) (Ponce Sebastià et al 2017, Sanz Baró et al 2018).

1.6. MANEJO DE LOS PÓLIPOS ENDOMETRIALES

El manejo de los EP depende de los síntomas, el riesgo de malignidad y los problemas de fertilidad. Se puede agrupar en cirugía conservadora, cirugía radical y no quirúrgica conservadora. Los pólipos asintomáticos pequeños pueden resolverse espontáneamente, en estos casos la conducta expectante puede ser el tratamiento de elección (DeWaay et al 2002). Sin embargo, en las mujeres que sufren de infertilidad, la mayoría de los EP no parecen retroceder espontáneamente y por lo general se requiere intervención quirúrgica (Al Chami & Saridogan 2017).

Las opciones de manejo actuales para pólipos endometriales incluyen

- observación o
- resección de pólipos.

Los estudios sobre el tratamiento no quirúrgico de los EP han sido difíciles de completar debido al reclutamiento deficiente y las dificultades con un diagnóstico preciso a pesar de la necesidad identificada de más investigación sobre el tema (Timmermans et al 2009, AAGL 2012).

No existe un tratamiento preventivo o médico comprobado, siendo la extirpación completa del pólipo bajo guía histeroscópica el tratamiento quirúrgico recomendado.

1.6.1. TRATAMIENTO CONSERVADOR

Dado que la mayoría de los pólipos no son malignos, se puede considerar la opción de un manejo expectante sin intervención. Además, hay evidencia de que los pólipos pueden presentar regresión espontánea en aproximadamente el 25 % de los casos, siendo más probable que los pólipos más pequeños retrocedan en comparación con los pólipos mayores de 10 mm de longitud. Es poco probable que los pólipos posmenopáusicos asintomáticos sean malignos y la observación es una opción después de hablar con la paciente (Lieng et al 2009).

El tratamiento conservador es factible según el estado de salud de la paciente, el estado psicológico y la ausencia de factores de riesgo de malignidad. Este enfoque puede reducir potencialmente el riesgo de sobretratamiento, prevenir posibles complicaciones relacionadas con la anestesia y eliminar la carga financiera de la intervención.

1.6.2. TRATAMIENTO MÉDICO

El manejo médico tiene un papel limitado en el tratamiento de los EP. Los datos moleculares y clínicos sugieren que el efecto antiestrogénico de los gestágenos puede acelerar la tasa de regresión de dichos pólipos endometriales.

- En un estudio retrospectivo, los gestágenos cíclicos vía subcutánea durante un período de tres meses se mostró efectiva para reducir las dimensiones de los pólipos endometriales, evitando así la cirugía, como la histeroscopia (Venturella et al 2019).
- Una pauta de didrogesterona desde el día 15 hasta el día 24 del ciclo menstrual durante un período de 3 meses produjo disminuciones significativas en el grosor endometrial medio ($1,17 \pm 0,33$ cm frente a $0,90 \pm 0,35$ cm, $p < 0,001$) y el tamaño de los pólipos ($1,10 \pm 0,34$ cm frente a $0,74 \pm 0,65$ cm, $p = 0,001$). La edad ($p = 0,006$), el tamaño de los pólipos ($p = 0,006$) y el flujo sanguíneo dentro de los pólipos ($p = 0,035$) fueron predictores significativos de la eficacia de la didrogesterona. Estos factores, cuando se combinaron, demostraron un buen valor predictivo ((área bajo la curva (AUC) = 0,81)) (Chen et al 2021).

Aunque en la actualidad, no se utilice el DIU-LNG a mujeres para el tratamiento de EP fuera de la investigación, es un tratamiento efectivo de EP en mujeres premenopáusicas y puede evitar la necesidad de resección histeroscópica en estas pacientes, especialmente en el contexto del tratamiento concomitante de sangrado menstrual abundante (Chowdary et al 2019).

- El DIU-LNG inhibe la síntesis de receptores de estrógenos e induce atrofia de las glándulas endometriales. Se ha informado que una disminución en la proliferación de EP está asociada con el aumento de la apoptosis, lo que en algunos casos podría conducir a la regresión espontánea del EP (Dewaay 2002).
 - Un estudio de casos y controles mostró regresión de EP después del tratamiento con DIU-LNG mediante visualización directa en histeroscopia (Chowdary et al 2019).

1.6.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los abordajes quirúrgicos se pueden dividir en abordajes quirúrgicos conservadores y radicales. Las opciones conservadoras se pueden dividir en métodos *ciegos* e histeroscópicos, mientras que las opciones radicales incluyen la histerectomía en mujeres que han completado su fase reproductiva de la vida.

1.6.3.1. Manejo quirúrgico conservador

El tratamiento tradicional para los EP es el legrado uterino *a ciegas* (D&C). Se ha informado que este procedimiento tiene éxito en menos del 50% de las veces y, en muchos casos, la extirpación es incompleta (Bettocchi et al 2001, Svirsky et al 2008, Gardner et al 2009, AAGL 2012).

La histeroscopia ofrece una visualización directa de toda la cavidad uterina y brinda la posibilidad de realizar biopsias específicas de áreas y lesiones sospechosas (Ianieri et al 2016, Moore & Carugno 2022), que pueden pasar desapercibidas con técnicas *ciegas*. La histeroscopia es más segura y eficaz que el legrado para la extirpación completa de los EP (Bettocchi et al 2001, Bedner et al 2007). Por estas razones, la histeroscopia se ha convertido en la técnica de referencia para el tratamiento de las EP (Figura 19) y el tratamiento de los EP mediante legrado *a ciegas* no debe utilizarse como intervención diagnóstica o terapéutica (Raz et al 2021).

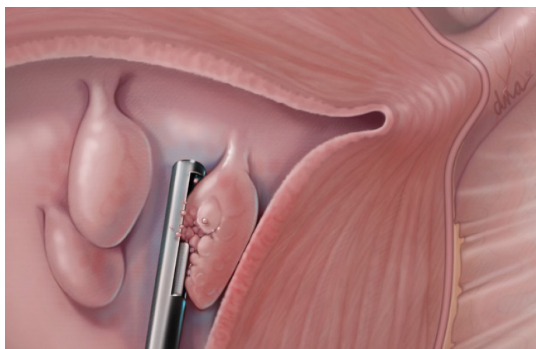


Figura 19. Resección pólipos.

En mujeres asintomáticas, el riesgo de malignidad es bajo y no se conocen beneficios de la extirpación de pólipos en la prevención de la transformación maligna (Ludwin et al 2020). A las mujeres con factores de riesgo se les debe ofrecer una polipectomía histeroscópica para permitir una evaluación histológica confiable.

1.6.3.2. Opciones quirúrgicas radicales

Si bien la histerectomía se puede asociar con un 100 % de éxito en el tratamiento de los pólipos endometriales sin riesgo de recurrencia de los mismos, en la era de la cirugía mínimamente invasiva, se considera un enfoque demasiado agresivo para el tratamiento de los EP. Además, la histerectomía laparoscópica con su opción supracervical menos invasiva se asocia comúnmente con el uso de morcelación eléctrica laparoscópica y esto debe sopesarse cuidadosamente en mujeres con EP, e incluso abandonarse, debido al riesgo de diseminación del cáncer celular (Ludwin et al 2020). Además, este procedimiento quirúrgico mayor, con costes significativamente mayores y potencial de morbilidad, debe usarse con prudencia y solo después de discutir con la paciente sobre sus implicaciones. No existen datos comparativos entre cirugía conservadora y radical (Raz et al 2021).

No obstante, se recomienda la histerectomía en mujeres con hiperplasia atípica en pólipos endometriales incluso después de la resección completa (Wong & So 2021).

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A decorative graphic consisting of two horizontal bars. The top bar is dark blue and spans the width of the page. The bottom bar is orange and is shorter, starting from the left edge and ending before the right edge of the blue bar.

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El cáncer de endometrio es el cáncer ginecológico más frecuente en los países desarrollados y representa el 6 % de los tumores malignos en las mujeres (Colombo et al 2016). En España, el cáncer de endometrio es la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres, y el cáncer más común de los órganos reproductores femeninos, con 6.784 nuevos casos en 2018, aproximadamente con una incidencia de 13,7 casos/100.000 mujeres/año y una mortalidad de 3,6 casos/ 100.000 mujeres/año según la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) (SEOM 2022).

Los pólipos endometriales se consideran crecimientos hiperplásicos del estroma y las glándulas endometriales (de Azevedo et al 2016). Dependiendo de la herramienta diagnóstica utilizada y de la población estudiada, se estima una prevalencia de 7,8% a 30% en mujeres en edad reproductiva, peri y posmenopáusicas (Dreisler et al 2009, AAGL 2012). El síntoma más común de afectación de pólipos es el sangrado uterino anómalo y, por lo general, se observa con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, algunas pacientes pueden ser completamente asintomáticas (Elfayomy & Soliman 2015).

Si bien hay pocos datos sobre la evolución natural de los pólipos endometriales, entre el 6 y el 27 % de los pólipos endometriales conocidos desaparecen por completo de forma espontánea sin ningún tratamiento (Lieng et al 2009, Wong et al 2017). La capacidad de estimar qué pólipos podrían retroceder espontáneamente permitiría a los médicos determinar qué pacientes requieren un seguimiento estrecho sin necesidad de extirpación quirúrgica.

Aunque la mayoría de los pólipos endometriales sean benignos, los estudios de seguimiento a largo plazo muestran que las mujeres con pólipos tienen una mayor prevalencia de cáncer de endometrio (Colás et al 2011, Troncon et al 2016). Se recomienda el cribado cuando el riesgo de cáncer es igual o superior al 3 % (NICE 2015).

De forma global, alrededor del 4% de los pólipos benignos en mujeres posmenopáusicas progresan a transformación maligna. Las mujeres posmenopáusicas tienen un mayor riesgo de tener pólipos endometriales malignos en comparación con las mujeres premenopáusicas (Uglietti et al 2014, Bel et al 2017). Cuando uno considera estos resultados (Lee et al 2010, Sasaki et al 2018, Uglietti et al 2019), es fácil cuestionar la indicación de extracción en mujeres en edad reproductiva ya que existe un riesgo relativamente bajo de malignidad (es decir, inferior al 3% recomendado para la detección de cánceres en adultos). Sin embargo, está justificado en mujeres posmenopáusicas sintomáticas. También es razonable considerar el manejo conservador y expectante de los pólipos endometriales en mujeres posmenopáusicas y en edad reproductiva asintomáticas, lo cual es consistente con las recomendaciones actuales de detección y diagnóstico del cáncer de endometrio (Colombo et al 2016).

El tratamiento habitual de los pólipos endometriales, sintomáticos o asintomáticos, es la polipectomía, que se realiza principalmente para excluir malignidad dentro del pólipo (Tanos et al 2017).

El tratamiento quirúrgico recomendado es la extirpación completa del pólipo bajo guía histeroscópica. Algunas mujeres pueden rechazar el tratamiento quirúrgico de los pólipos endometriales debido a los pequeños riesgos inherentes.

De acuerdo con la AAGL, el manejo conservador es razonable, particularmente para pólipos pequeños asintomáticos en mujeres premenopáusicas (AAGL 2012). Sin embargo, en la práctica, rara vez se manejan de manera expectante (Wong et al 2017). La polipectomía parece ser uno de los procedimientos más costosos en ginecología debido a su frecuencia y, a menudo, se realiza en quirófanos bajo anestesia general.

El riesgo de malignidad es una de las principales indicaciones para extirpar los pólipos endometriales para el examen histológico. Todas las modalidades de imagen, desde la ecografía hasta la histeroscopia, son incapaces de diferenciar el cáncer de endometrio de los pólipos endometriales benignos con alta confiabilidad (Lasmar et al 2006, Dueholm et al 2015, Bourdel et al 2016, Balcacer et al 2018). Además, la presencia o ausencia de síntomas de pólipos endometriales y cáncer endometrial son los mismos independientemente del estado reproductivo (Munro et al 2011, van Hanegem et al 2017, Jiang et al 2019). Nadie cuestionaría la necesidad de la eliminación en los sintomáticos, pero existe mucho debate en torno a la necesidad de la eliminación en los asintomáticos. Además, el manejo médico y expectante de los pólipos endometriales sin diagnóstico histológico es otra opción (AAGL 2012, van Dijk et al 2015, van Hanegem et al 2017). La extirpación o no para descartar malignidad es un punto esencial en el proceso de toma de decisiones.

El manejo de EP asintomáticos diagnosticados accidentalmente es un tema de debate. Aunque el riesgo subyacente de malignidad en los EP sea bajo (Clark & Stevenson 2017, Vroom et al 2019), se recomienda encarecidamente la extirpación con polipectomía histeroscópica para eventual diagnóstico histopatológico. Las opciones de manejo, incluida la polipectomía u observación, deben discutirse con la paciente (Namazov et al 2019).

Sin embargo, hay que resaltar que los métodos conservadores pueden presentar algunos problemas:

- ***Muestra endometrial insuficiente para estudio satisfactorio***

Las técnicas *ciegas* presentan limitaciones bien conocidas, y los pólipos tienen el potencial de obviarse más del 50-85% de los casos debido a su movilidad (Timmermans et al 2008). El fracaso de los procedimientos en el consultorio se debe a la imposibilidad de obtener acceso a la cavidad uterina o muestra inadecuada (Narice et al 2018).

La polipectomía con el uso de histeroscopia es más precisa en el diagnóstico del cáncer en comparación con las técnicas *ciegas* (Symonds 2001).

- ***Imposibilidad de realizar la histeroscopia diagnóstica***

La resección histeroscópica se ha acuñado como el tratamiento “estándar de oro”, pero no es el método de elección para algunos médicos debido a la falta de recursos y capacitación.

Además, hasta en el 12% de los casos de histeroscopia diagnóstica no se pudo realizar a causa del dolor severo debido a estenosis cervical, cirugía uterina previa, estado posmenopáusico y marcada anteflexión/retroversión uterina y condujo a que el 58 % de las pacientes se negara a repetir la histeroscopia bajo anestesia (Genovese et al 2020).

- **Riesgo de propagación intraabdominal de células cancerosas con la histeroscopia**

En mujeres con sospecha de cáncer de endometrio, las células neoplásicas podrían desprenderse durante la histeroscopia y transportarse pasivamente con el flujo del líquido hacia la cavidad peritoneal. Sin embargo, la histeroscopia no parece afectar significativamente la diseminación intraabdominal de las células cancerosas ni la progresión del cáncer a un estadio clínico mayor (Soucie et al 2012). Hasta lo que sabemos, ningún estudio ha confirmado un mayor riesgo de metástasis cuando se usó una baja presión del medio de dilatación de la cavidad uterina (Stachowicz et al 2017).

- **Riesgo de embolia gaseosa**

Aunque el arrastre de algunas burbujas de aire/gas sea común durante la histeroscopia, el embolismo gaseoso venoso potencialmente mortal o mortal es raro (1/1140 casos) (Vilos et al 2020).

Por lo tanto, el miedo a la malignidad podría implicar inevitablemente un sobretratamiento de los EP, lo que traería riesgos innecesarios relacionados con la cirugía y conduciría a una baja relación coste-efectividad (de Azevedo et al 2016, Troncon et al 2016) y la experiencia del cirujano (Narice et al 2018).

Aportación del diagnóstico molecular

La posibilidad de realizar análisis de biomarcadores moleculares en la muestra de aspirado endometrial nos permitiría obtener un diagnóstico representativo de todo el endometrio, evitando falsos negativos o resultados no concluyentes (Colás et al 2011).

El análisis inmunohistoquímico usando p53 y PTEN como marcadores, solos o concomitantemente, se ha mostrado útil para predecir la transformación maligna en casos de pólipos endometriales (Abrão et al 2018).

El dispositivo médico GynEC[®]-DX es una nueva prueba mínimamente invasiva para el diagnóstico de cáncer de endometrio a partir de muestras de aspirado endometrial. Podría usarse para el diagnóstico diferencial del cáncer de endometrio en mujeres con pólipos endometriales sin requerir la exéresis de pólipos, limitando el riesgo iatrogénico y evitando intervenciones innecesarias, como ya se ha demostrado para el estudio de la metrorragia posmenopáusica (Fernández-González et al 2019). Por tanto, podrían elaborarse algoritmos de diagnósticos más coste-efectivos.

Así pues, y ante una paciente asintomática, si descartamos la malignidad del pólipo mediante GynEC[®]-DX, podríamos proponer el control clínico periódico, sin necesidad de someter a la paciente a ninguna intervención más invasiva, ni siquiera a la extirpación del pólipo.

Por supuesto y en sentido contrario, cualquier diagnóstico positivo con las pruebas de biología molecular (GynEC[®]-DX) indicaría la realización de una histeroscopia con biopsia dirigida para confirmar histológicamente la presencia de cáncer (Ponce Sebastià et al 2017)

ESTUDIO CLÍNICO



GYNEC[®]-DX

RJ-GYN01

Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para evaluar el uso clínico de la prueba molecular GynEC[®]-DX para el descarte de cáncer de endometrio y posterior seguimiento en mujeres asintomáticas con formaciones polipoideas endometriales

3. HIPÓTESIS

The page features two horizontal bars below the title. The top bar is a solid dark purple color and spans the width of the page. The bottom bar is a solid orange color and is shorter, starting from the left edge and ending before the right edge of the purple bar.

Hipótesis principal

- Incorporar a la práctica clínica el test GynEC[®]-DX sería idóneo para descartar cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas con pólipos endometriales.

Hipótesis secundarias

- Un resultado negativo GynEC[®]-DX persiste durante un período de dos años.

Hipótesis exploratorias

- Un resultado NEGATIVO de la prueba GynEC[®]-DX se correlaciona con la ausencia de tejido tumoral (en aspirado o en pólipos extirpados) y ausencia de diagnóstico clínico de cáncer de endometrio durante el período de estudio.
- Un resultado POSITIVO de la prueba GynEC[®]-DX se correlaciona con la presencia de tejido tumoral (en aspirado o en pólipos extirpados) y diagnóstico clínico de cáncer de endometrio durante el período de estudio.
- Ante una prueba GynEC[®]-DX positiva, la práctica de una polipectomía resulta en su NEGATIVIZACIÓN.
- Añadir el test GynEC[®]-DX al protocolo diagnóstico es coste-efectivo.

4. OBJETIVOS

The title '4. OBJETIVOS' is positioned above two horizontal bars. The top bar is a solid dark purple color and spans the width of the page. Below it is a shorter orange bar that starts from the left edge and ends before the purple bar's right edge.

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal fue evaluar la idoneidad de incorporar a la práctica clínica el test GynEC®-DX para descartar cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas con pólipos endometriales.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Verificar la persistencia del resultado negativo GynEC®-DX durante un período de dos años.

OBJETIVOS EXPLORATORIOS

- Evaluar el cambio a resultado GynEC®-DX negativo en pacientes con un resultado inicial positivo antes de la polipectomía.
- Describir los recursos sanitarios utilizados añadiendo el uso del test GynEC®-DX.
- Correlacionar los resultados positivos de la prueba GynEC® -DX con la presencia de tejido tumoral (en aspirado o en pólipos extirpados) y el diagnóstico clínico de cáncer de endometrio, durante el período de estudio.
- Correlacionar los resultados negativos de la prueba GynEC® -DX con la ausencia de tejido tumoral (en aspirado o en pólipos extirpados) y ausencia de diagnóstico clínico de cáncer de endometrio, durante el período de estudio.

5. PLAN DE INVESTIGACIÓN

A decorative graphic consisting of two horizontal bars. The top bar is dark blue and spans the width of the page. The bottom bar is orange and is shorter, starting from the left edge and ending before the right edge of the blue bar.

5.1. DISEÑO DE ESTUDIO

Para contrastar esta hipótesis, pusimos en marcha un estudio observacional y prospectivo para evaluar la eficiencia de la incorporación de GynEC®-DX en el protocolo clínico para el descarte de cáncer de endometrio y su posterior seguimiento en mujeres asintomáticas con formaciones polipoideas endometriales. El estudio se realizó en el contexto de un seguimiento (de 2 años), con la obtención de datos demográficos, clínicos y de tratamiento obtenidos de acuerdo a la práctica clínica habitual y de resultados de la prueba GynEC®-DX. En el estudio participaron 16 centros públicos y privados españoles e incluyeron alrededor de 150 mujeres con formaciones polipoideas endometriales asintomáticas (Anexo 3).

Para evaluar la eficiencia de la incorporación de la prueba GynEC®-DX en el protocolo clínico de descarte de cáncer de endometrio se midió el porcentaje de mujeres con persistencia de resultado negativo en la prueba GynEC®-DX y ausencia de diagnóstico de cáncer de endometrio a lo largo de dos años, el porcentaje de cambio a resultado negativo en la prueba GynEC®-DX en mujeres sometidas a polipectomía tras un resultado positivo de la prueba GynEC®-DX, los recursos asistenciales consumidos durante el estudio y la correlación entre el resultado de la prueba GynEC®-DX y la presencia o ausencia de tejido tumoral (Sánchez-Borrego et al 2019).

Este fue un estudio observacional prospectivo multicéntrico en mujeres asintomáticas con pólipos endometriales.

Las mujeres acudieron a la clínica para tres visitas de estudio (una visita inicial y dos visitas de seguimiento posteriores de 1 y 2 años). Las visitas adicionales no planificadas fueron posibles a discreción del investigador (Tabla 3).

Tabla 3. Número de sujetos (planeados y analizados).

Nº previsto:	150
Nº cribados:	179
Nº tratados:	151
Nº analizados por eficacia:	118
Nº analizados por seguridad:	151
Nº completaron el estudio:	70

En la visita inicial, se obtuvo el consentimiento informado por escrito y se recopiló toda la información sobre las características sociodemográficas, antropométricas y clínicas. El mismo día, las participantes se sometieron a muestreo endometrial para realizar la prueba GynEC®-DX (Figura 20).



Figura 20. Metodología del muestreo endometrial.

A las pacientes con GynEC®-DX basal positivo, se siguió la atención médica habitual y, en el caso de polipectomía, se repitió una nueva prueba de GynEC®-DX entre 2 a 6 meses después de la polipectomía.

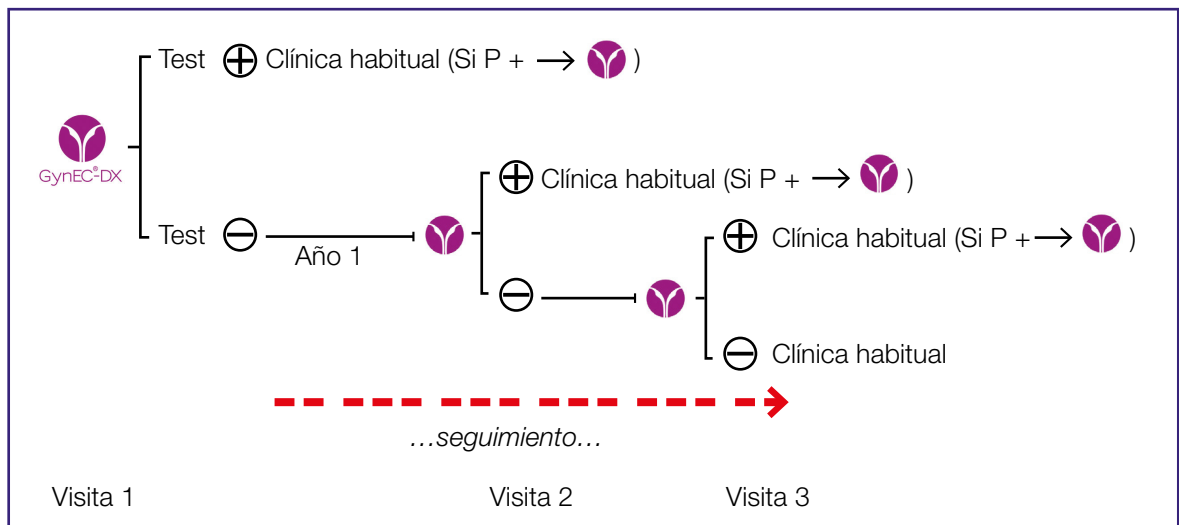
Las pacientes con resultado GynEC®-DX basal negativo no se sometieron a polipectomía y se programaron visitas de seguimiento al año y 2 años después de la evaluación inicial, en las que se repitieron la prueba GynEC®-DX.

A las pacientes con resultado positivo en la visita 2 se siguió la atención médica habitual y, en el caso de polipectomía, se repitió una nueva prueba GynEC®-DX entre 2 a 6 meses después de la polipectomía.

En las pacientes con resultado negativo en la visita 2, se repitió la prueba en la visita 3.

A las pacientes con resultado positivo en la visita 3, se siguió la atención médica habitual y, en el caso de polipectomía, se repitió una nueva prueba GynEC®-DX entre 2 a 6 meses después de la polipectomía.

En las pacientes con resultado negativo en la visita 3 se siguió la práctica clínica habitual (Figura 21).



Mujeres asintomáticas con pólipos endometriales.

P= polipectomía

Figura 21. Esquema de visitas del estudio, en que se realizaron la prueba GynEC®-DX.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

A decorative graphic consisting of two horizontal bars. The top bar is dark blue and spans the width of the page. The bottom bar is orange and is shorter, starting from the left edge and ending before the right edge of the blue bar.

6.1. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1.1. PRODUCTOS DE PRUEBA, DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

- **Nombre del dispositivo:** GynEC®-DX (dispositivo médico con marca CE de clase I).

6.1.2. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

Como se trata de un estudio prospectivo, los datos se fueron recopilando en el contexto de diferentes visitas.

La prueba GynEC®-DX se realizó en la visita 1 y, en caso de resultados negativos, se repitió en la visita 2 (después de un año) y, en caso de resultados negativos, en la visita 3 (después de dos años). Para los pacientes con GynEC®-DX positivo en una de las visitas, se siguió la práctica clínica estándar a criterio del investigador y, en caso de polipectomía, se repitió la prueba 2-6 meses después de la polipectomía.

6.1.3. POBLACIÓN

6.1.3.1. Criterios de inclusión

1. Mujeres que dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio.
2. Mujeres adultas (≥ 18 años).
3. Mujeres con formaciones polipoides endometriales asintomáticas (sin sintomatología característica como sangrado uterino anómalo).

6.1.3.2. Criterios de exclusión

1. Mujeres que hubieran recibido tratamiento previo de radioterapia por cáncer pélvico.
2. Mujeres con estenosis que impidiera la toma de muestras de aspirado endometrial.
3. Mujeres que hubieran tenido sangrado uterino anómalo repetido durante los últimos 6 meses.
4. Mujeres para las que se preveía que no podrían seguir el estudio durante los dos años.
5. Mujeres que, en opinión del investigador, se consideraron candidatas inadecuadas para participar en el estudio (si su participación pudiera poner en peligro su salud o la integridad de los datos del estudio, incluidas aquellas mujeres que se esperaba que tuvieran dificultades para cumplir con las expectativas del estudio).

6.1.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO

6.1.4.1. Método de asignación de pacientes a grupos de tratamiento

Este estudio de un solo brazo no requirió la asignación de pacientes a diferentes intervenciones.

6.1.4.2. Cegamiento

Dado que se trataba de un estudio abierto, la intervención no estuvo *cegada*.

6.1.4.3. Terapia previa y concomitante

Se registró la terapia concomitante relevante durante el estudio.

6.1.5. EFICACIA, SEGURIDAD Y OTRAS EVALUACIONES

6.1.5.1. Calendario de visitas

Durante la visita de selección (basal), se aplicaron criterios de exclusión e inclusión, con registro de la historia clínica ginecológica completa. Las mujeres fueron seguidas después de 1 y 2 años.

En aquellas mujeres que se habían sometido a polipectomía, se realizaron visitas de seguimiento a los 2-6 meses después de la cirugía.

Los procedimientos y mediciones evaluadas se detallan para cada visita en Tabla 4.

Tabla 4. Calendario de visitas.

Parámetros	Visita 1 basal	Visita 2 (1 año) *	Visita 3 (2 años) **	Visitas (2-6 meses) post-cirugía***
Criterios Inclusión / Exclusión	X			
Información y consentimiento informado	X			
Características demográficas y antropométricas de las pacientes	X			
Prueba GynEC®-DX	X	X	X	X
Recursos asistenciales	X	X	X	X
Enfermedades y tratamientos concomitantes	X	X	X	X
Características ginecológicas, incluyendo pruebas diagnósticas, y estudio anatomopatológico (si procedía)	X	X	X	X

* Se realizó en aquellas mujeres con resultados de GynEC®-DX negativos en la visita basal

** Se realizó en aquellas mujeres con resultados de GynEC®-DX negativos en la visita basal y visita 2

*** Se realizó en caso de resultados de GynEC®-DX positivos en cualquier visita y entre los 2-6 meses posteriores a la realización de polipectomía (en caso de que se realizara).

6.1.5.2. Evaluaciones de eficiencia

6.1.5.2.1. Evaluaciones primarias de eficiencia

- Resultado primario: porcentaje de mujeres asintomáticas con pólipos endometriales y un resultado GynEC®-DX inicial negativo que completan el seguimiento de 2 años sin un diagnóstico de cáncer de endometrio y tuvieron resultados negativos en el seguimiento de 1 y 2 años, en relación con el número total de pacientes asintomáticas con un resultado GynEC®-DX basal negativo.

6.1.5.2.2. Evaluaciones de eficiencia secundaria

- Persistencia de resultado negativo: porcentaje de mujeres asintomáticas con pólipos endometriales y resultado GynEC®-DX negativo en las dos visitas de seguimiento (1 año y 2 años), respecto al total de pacientes asintomáticas con resultado GynEC®-DX basal negativo.

6.1.5.2.3. Evaluaciones exploratorias de eficiencia

- **Correlación entre resultados GynEC®-DX positivos y presencia de cáncer de endometrio:** resultados GynEC®-DX positivos correlacionados con resultados positivos obtenidos en el análisis anatomopatológico de las diferentes muestras (aspirado, biopsias, polipectomía, histerectomía), cuando estén disponibles, según la práctica clínica habitual de cada centro.

Se calcularon la sensibilidad y el valor predictivo positivo (VPP).

- **Correlación entre resultados GynEC®-DX negativos y ausencia de cáncer de endometrio:** resultados GynEC®-DX negativos correlacionados con resultados negativos obtenidos en el análisis anatomopatológico de las diferentes muestras (aspirado, biopsias, polipectomía, histerectomía) cuando estén disponibles, dependiendo de si la sintomatología.

Se calcularon la especificidad y el valor predictivo negativo (VPN).

- **Cambio a negativo:** porcentaje de mujeres con un resultado GynEC®-DX basal positivo que, tras la polipectomía, dan negativo en el test GynEC®-DX. En estas mujeres, la prueba se realizará de 2 a 6 meses después de la cirugía.
- **Recursos sanitarios:** utilización de los recursos sanitarios asistenciales, como pruebas diagnósticas y cirugías, así como de tratamiento y número de visitas.

6.1.5.2.4. Idoneidad de las evaluaciones de eficiencia

Las medidas de resultado de eficacia utilizadas en este estudio son medidas estándar utilizadas en muchos ensayos que estudian la aplicación clínica de una herramienta de diagnóstico.

6.1.5.2.5. Idoneidad de las evaluaciones de seguridad

Las evaluaciones de seguridad seleccionadas son estándar para esta indicación/población de pacientes.

6.1.6. MEDIDAS DE LA CALIDAD DE LOS DATOS

6.1.6.1. Recopilación de datos y monitorización

Se creó un CRF electrónico en línea (e-CRF) (última versión: v8 -13/DIC/2017). Los investigadores registraron todos los datos en él directamente a través de una página web.

Los documentos fuente fueron aquellos que acreditaban la existencia de la paciente y aseguraban la integridad de los datos recogidos en el CRF.

Todos los datos sobre la participación de la paciente en el estudio y el estado clínico durante el período de estudio fueron registrados/archivados en la historia clínica de la paciente. Estos datos se definen como datos de origen. La información médica relevante para la evaluación de la eficacia y seguridad se transcribieron en el e-CRF diseñado específicamente para el estudio y registrado previamente en la historia clínica.

Durante las visitas de seguimiento se comprobó la consistencia entre la historia clínica de la paciente y los datos del e-CRF. Los datos de e-CRF de los documentos fuente tenían que ser consistentes con estos; cualquier discrepancia debía justificarse.

En cada centro participante se mantuvo un archivo con la documentación del estudio, los documentos esenciales, incluido el protocolo, la información de los formularios de reporte de casos electrónicos, los consentimientos informados originales firmados, las notificaciones de SAE y las autorizaciones de los IEC, las autoridades sanitarias y otra documentación requerida. para asegurar el cumplimiento de las buenas prácticas clínicas.

El investigador proporcionó al monitor acceso a todos los documentos de origen relevantes para confirmar su consistencia con las entradas del e-CRF, cuando fue necesario. Los estándares de monitoreo del patrocinador requirió una verificación completa de la presencia de consentimientos informados, el cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión, la documentación de los SAE y el registro de los datos que se usaron para todas las variables primarias y de seguridad. Se han realizado comprobaciones adicionales de la coherencia de los datos de origen con los e-CRF de acuerdo con el plan de seguimiento específico del estudio.

6.1.6.2. Gestión de bases de datos y control de calidad

Los datos necesarios para el análisis fueron registrados por los investigadores y enviados electrónicamente a una base de datos central por el e-CRF. El sistema funcionaba a través de Internet, con un sistema de registro de datos en tiempo real (on-line). Los datos del e-CRF no se registraban en la computadora local del investigador.

Durante el estudio, el monitor fue el responsable de asegurarse de que el estudio se realizara respetando las buenas prácticas clínicas y la legislación vigente, verificando, entre otros procedimientos, que se hubiera obtenido correctamente el consentimiento informado por escrito de todas las pacientes, que se hubieran seguido los procedimientos del estudio seguido como se muestra en este protocolo, y que los datos hubiesen sido registrados de manera precisa y confiable, para lo cual se comparó la información disponible en las historias clínicas (documentos fuente) con los datos registrados en los e-CRF.

6.1.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Todos los análisis se realizaron de acuerdo con el *conjunto de análisis completo* (mujeres asintomáticas con pólipos endometriales que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión y se habían sometido a una prueba GynEC®-DX inicial con un resultado concluyente); y *población evaluable* (pacientes asintomáticas con pólipos endometriales que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión que habían tenido un resultado GynEC®-DX inicial concluyente y tenían al menos un resultado GynEC®-DX posterior al inicio).

6.1.7.1. Análisis de datos

Los análisis se realizaron utilizando SAS System® para Windows versión 9.3, SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos.

Las estadísticas de resumen descriptivas para las variables categóricas/cualitativas incluyeron el conteo de frecuencia (n) y el porcentaje (%). El denominador de los cálculos porcentuales fue el número total de pacientes que completaron todos los datos en cada subgrupo de tratamiento. Las estadísticas de resumen descriptivas para las variables continuas/cuantitativas que incluyen la media aritmética y la desviación estándar se utilizan para los datos distribuidos normalmente, y la mediana con el rango de datos (mínimo a máximo, rango intercuartílico o rango percentil) para los datos que no se distribuyen normalmente.

El análisis bivalente se realizó mediante la prueba chi-cuadrado de Pearson, la prueba exacta de Fisher, la *t* de Student y la prueba de Mann-Whitney y el análisis multivariante mediante la regresión de Poisson. En la comparación de proporciones se utilizaron las pruebas chi-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher. El nivel de significación adoptado fue del 5% ($p \leq 0,05$).

6.1.7.1.1. Tratamiento de valores perdidos

Se imputaron las observaciones faltantes. Se utilizó la imputación del valor medio para las variables cuantitativas. En este caso, en ausencia de algunos datos se les asignó la media de los valores informados. Para las variables categóricas, reemplazamos los valores faltantes con el valor más frecuente. Todos los análisis se presentaron considerando solo los casos observados y utilizando tanto los valores observados como los imputados. Los análisis multivariante solo se realizaron utilizando variables ya imputadas. Se describieron los resultados de la prueba GynEC®-DX para cada período de estudio considerando sus casos válidos (positivo, negativo y sin resultado), imputando los valores “sin resultado” como negativos.

6.1.7.2. Determinación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó para garantizar una precisión del 5 % al estimar el porcentaje de mujeres asintomáticas con pólipos con un resultado GynEC®-DX inicial negativo y para las que este resultado siguió siendo negativo después de los dos años de seguimiento. Suponiendo un porcentaje de mujeres con una prueba negativa inicial del 92 % y que el 95 % de estas mujeres volvería a tener una segunda prueba negativa, se estimó que se necesitarían un total de 126 pacientes. Asumiendo pérdidas del 15%, esto dio un total de 150 pacientes. Se utilizó una potencia del 90% y un valor α del 5%.

7. RESULTADOS

A decorative graphic consisting of two horizontal bars. The top bar is dark blue and the bottom bar is orange. Both bars are positioned below the main title and extend across the width of the page.

7.1. DISPOSICIÓN DE LAS PACIENTES

Se incluyeron en el estudio un total de 151 pacientes elegibles (de 179 examinadas) entre el 25/05/2017 y el 24/02/2021. Un total de 118 pacientes tuvieron al menos un resultado GynEC®-DX posterior al inicio y se incluyeron en el población evaluable. Un total de 70 pacientes completaron las visitas de seguimiento de 2 años, una tasa del 46,4%. El principal motivo de retiro del estudio fue la polipectomía/histerectomía (37%) y las pérdidas de seguimiento (35,8%) (Tabla 5).

La Figura 22 muestra el flujo de pacientes a través del estudio.

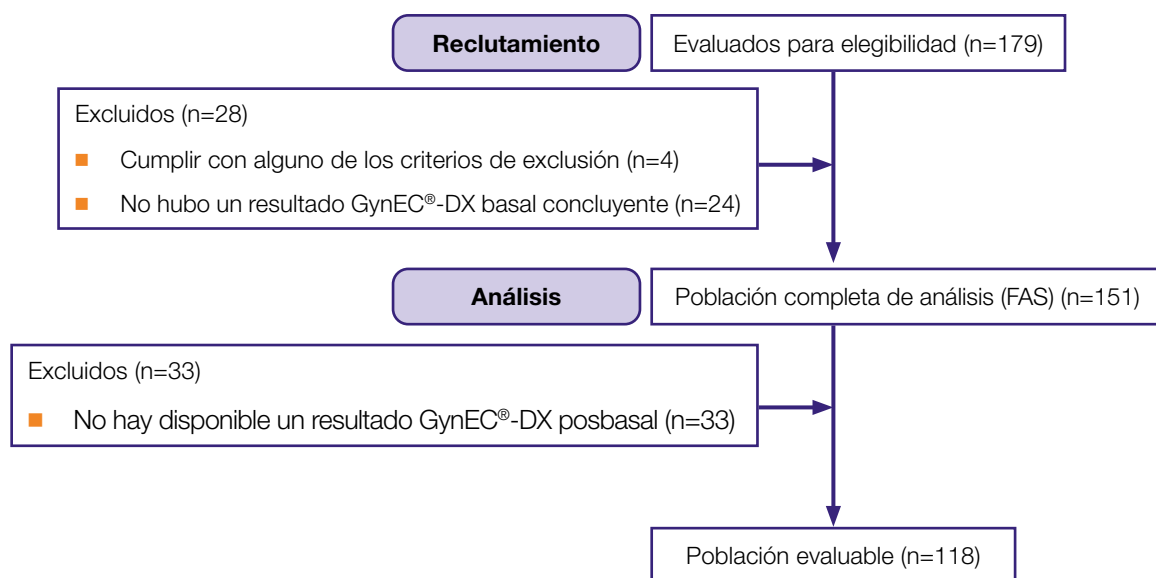


Figura 22. Diagrama de flujo del estudio.

Tabla 5. Distribución de las pacientes.

	Total (n=179)
Pacientes que completaron la 1ª visita (basal)	151 (100 %)
Pacientes que completaron la 2ª visita (1 año)	85 (56,3 %)
Pacientes que completaron la 3ª visita (2 años)	70 (46,4 %)
Razones para finalizar antes del segundo año ^a	
Polipectomía o histerectomía	30 (37,0 %)
Abandono de consentimiento	9 (11,1 %)
Decisión del investigador	3 (3,7 %)
Pérdida de seguimiento/Abandono	29 (35,8 %)
Otros	7 (8,6 %)
Resultado indeterminados del test GynEC®-DX	3 (3,7 %)

^a Los porcentajes se calcularon entre los sujetos FAS que no completaron la 3.ª visita.

7.1.1. DESVIACIONES DEL PROTOCOLO

Solo las desviaciones importantes que han excluido a los pacientes de cada conjunto de análisis se presentan en las tablas de disposición. Este estudio es un diseño observacional del mundo real. Por lo tanto, la mayoría de las desviaciones se consideraron menores y los pacientes no fueron excluidos de los análisis.

7.2. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

7.2.1. CONJUNTOS DE DATOS ANALIZADOS

Todos los análisis del estudio se realizaron de acuerdo con el conjunto de análisis completo (FAS) y de la población evaluable.

Conjunto de análisis completo (FAS): mujeres asintomáticas con pólipos endometriales que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión y se sometieron a una prueba GynEC®-DX basal con un resultado concluyente (positivo o negativo).

Población evaluable: pacientes asintomáticas con pólipos endometriales que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión con un resultado GynEC®-DX inicial concluyente (positivo o negativo) y con al menos un resultado GynEC®-DX posterior al inicio.

7.2.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS DE REFERENCIA

La población evaluable de eficacia constaba de 118 (78,1 %) pacientes del FAS que tenían al menos 1 resultado GynEC®-DX posterior al inicio. En la Tabla 6 se presenta un resumen de las características demográficas y iniciales de la paciente. La edad media (DE) de la población evaluable fue de 55,7 ($\pm 11,5$) años, con un índice de masa corporal (IMC) medio de 25,7 ($\pm 4,7$) kg/m². La edad media de la menarquia fue de 12,7 ($\pm 1,8$) años. Un total de 71 (62,8%) participantes eran mujeres en la menopausia.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas básicas.

	Población evaluable (n=118)
Edad (años)	
n	115
Media (DE)	55,7 (\pm 11,5)
Mediana	54,8
Min, Max	21,9-78,3
IMC, kg/m²	
n	111
Media (DE)	25,7 (\pm 4,7)
Mediana	24,9
Min, Max	17,5-39,5
Edad a la menarquia (años)	
n	90
Media (DE)	12,7 (\pm 1,8)
Mediana	12,7
Min, Max	8,0-20,9
Edad a la última menstruación (años)	
n	103
Media (DE)	47,4 (\pm 6,7)
Mediana	49,3
Min, Max	21,8-59,9
Embarazadas, N°. (%)	
n	117
No	117 (100%)
Menopausia, N°. (%)	
n	113
Sí	71 (62,8%)
No	42 (37,2%)

Abreviatura: DE, desviación estándar.

7.2.2.1. Historial médico

Un total de 22 mujeres (18,6%) tenían una condición médica ginecológica previa (Tabla 7). Los pólipos (4,2 %) y la polipectomía (3,4 %) fueron las enfermedades o eventos previos informados con mayor frecuencia.

Tabla 7. Historia médica ginecológica.

Evento o condición médica	Población evaluable (n=118), n (%)
Alguno	22 (18,6%)
Pólipos	5 (4,2%)
Polipectomía	4 (3,4%)
Histeroscopia y Polipectomía	1 (0,8%)
Endometriosis ovárica	2 (1,7%)
Quistes de ovario	2 (1,7%)
Masas anexiales	1 (0,8%)
Ligadura tubárica bilateral	1 (0,8%)
Mioma	1 (0,8%)
Miomectomía	1 (0,8%)
Cistocele	1 (0,8%)
Malla suburetral	1 (0,8%)
Abortos	1 (0,8%)
Fibroadenomas	2 (1,7%)
Cáncer de mama	1 (0,8%)
Mastitis	1 (0,8%)

7.2.2.2. Factores de riesgo de cáncer de endometrio

Los factores de riesgo de cáncer de endometrio se presentan en la Tabla 8. Los factores de riesgo más frecuentes (>20 %) para la población evaluable (casos observados) fueron la menarquia temprana (60 años (37,4 %) y la obesidad (IMC >30) (20,4 %).

Tabla 8. Factores de riesgo de cáncer de endometrio.

Factor de riesgo, n (%)	Población evaluable (n=118)
Nuliparidad	22/116 (19,0%)
Edad >60 años	43/115 (37,4%)
Menarquia temprana (<12 años)	71/103 (62,8%)
Menopausia tardía (>55 años)	13/103 (12,6%)
Historia previa de cáncer	11/117 (9,4%)
Pre-tratamiento con tamoxifeno	4/113 (3,5%)
Terapia estrogénica sin progesterona	0/113 (0%)
Diabetes Mellitus	4/113 (3,5%)
Historia familiar de síndrome de Lynch	0/113 (0%)
Obesidad (IMC >30)	23/113 (20,4%)
Historia de hiperplasia endometrial con atipia	0/113 (0%)
Hipertensión	19/113 (16,8%)

Abreviatura: IMC, índice de masa corporal.

Análisis de subgrupos

Resumimos las estimaciones de riesgo relativo (odds ratio) de la asociación entre cada factor de riesgo y los resultados del estudio. Los diagramas de bosque del análisis de subgrupos basados en el modelo logístico univariado se presentan en las Figuras 3 a 10.

Resultado negativo de GynEC®-DX y sin diagnóstico de cáncer de endometrio durante los 2 años de seguimiento.

En el modelo final, el cáncer de mama previo (OR, 0,092, IC del 95 %, 0,011 a 0,758, $p = 0,027$) y la hipertensión (OR, 0,138, IC del 95 %, 0,038 a 0,502, $p = 0,003$) se asociaron significativamente con el resultado primario (Figura 23). El área bajo la curva (area under curve, AUC) de la curva ROC (receiver operating characteristic, ROC) resumen fue de 0,71 (Figura 24).

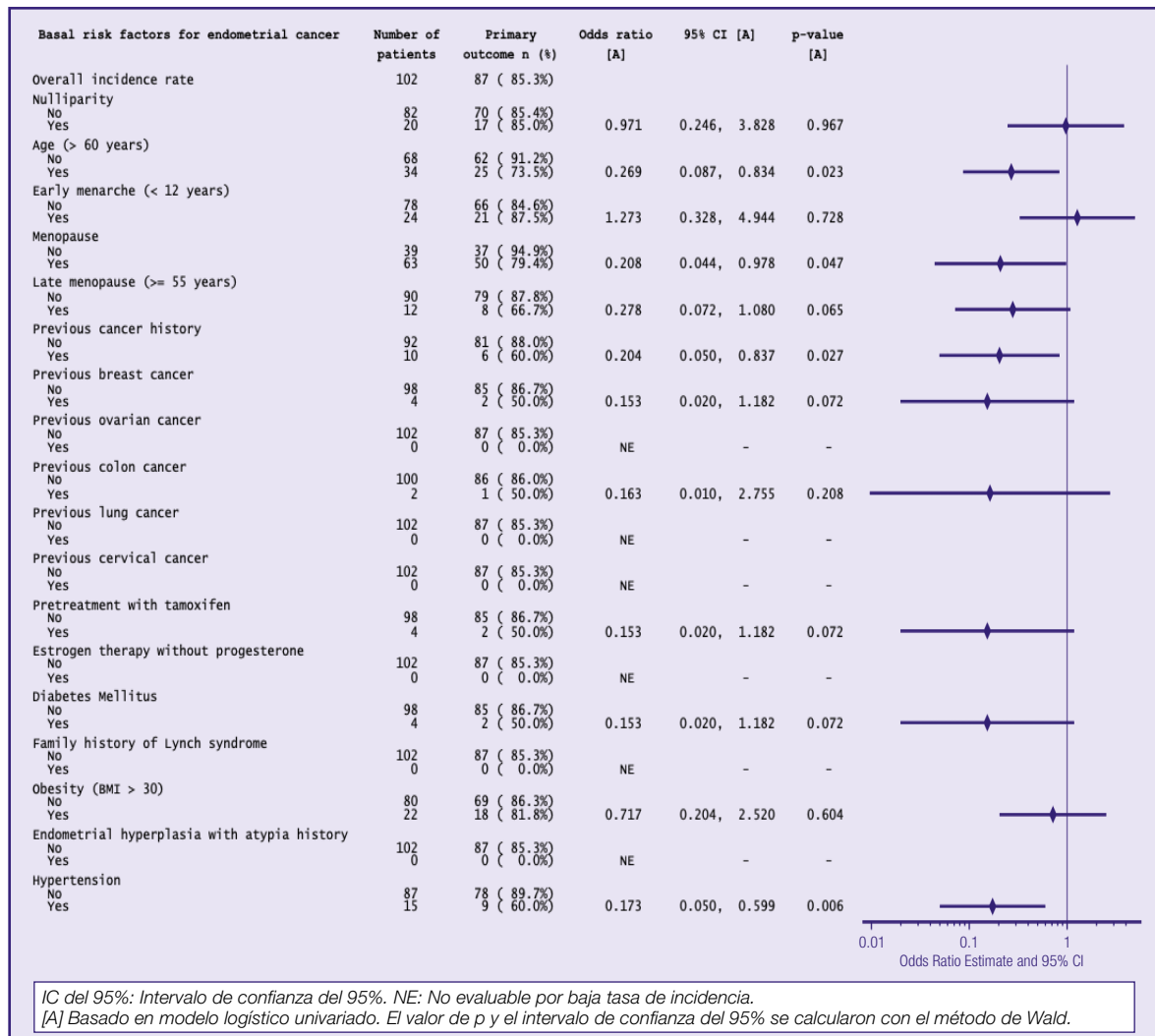


Figura 23. Diagrama de bosque para resultado negativo de GynEC®-DX y sin diagnóstico de cáncer de endometrio durante los 2 años de seguimiento. Población evaluable.

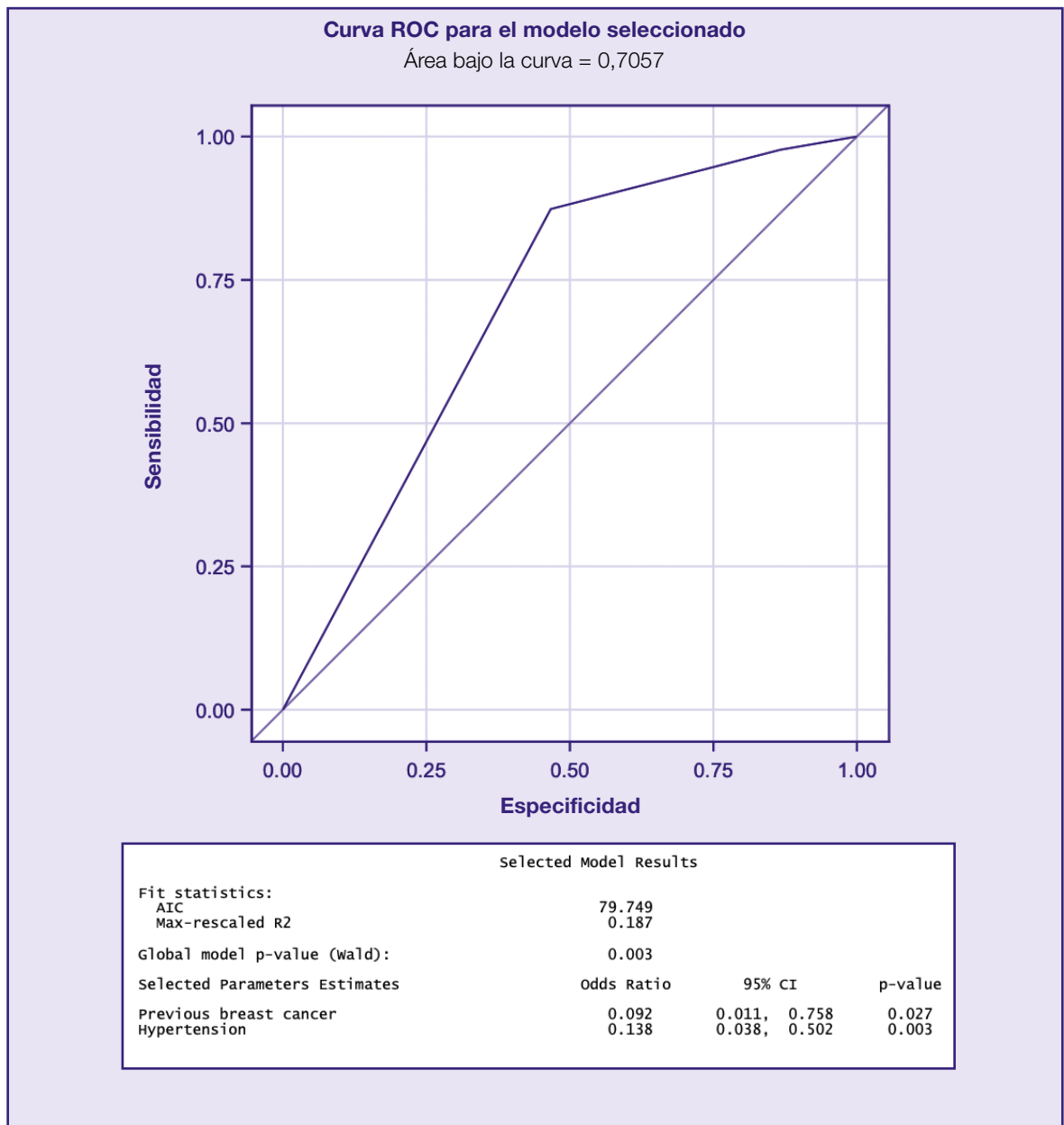


Figura 24. Curva ROC para resultado GynEC®-DX negativo y sin diagnóstico de cáncer de endometrio durante los 2 años de seguimiento. Población evaluable.

Porcentaje de pacientes con un resultado negativo de la prueba GynEC® -DX al inicio (frente a mujeres con un resultado positivo al inicio del GynEC®-DX):

Ningún efecto alcanzó el nivel de significación de 0,05 para entrar en el modelo final (Figuras 25 y 26).

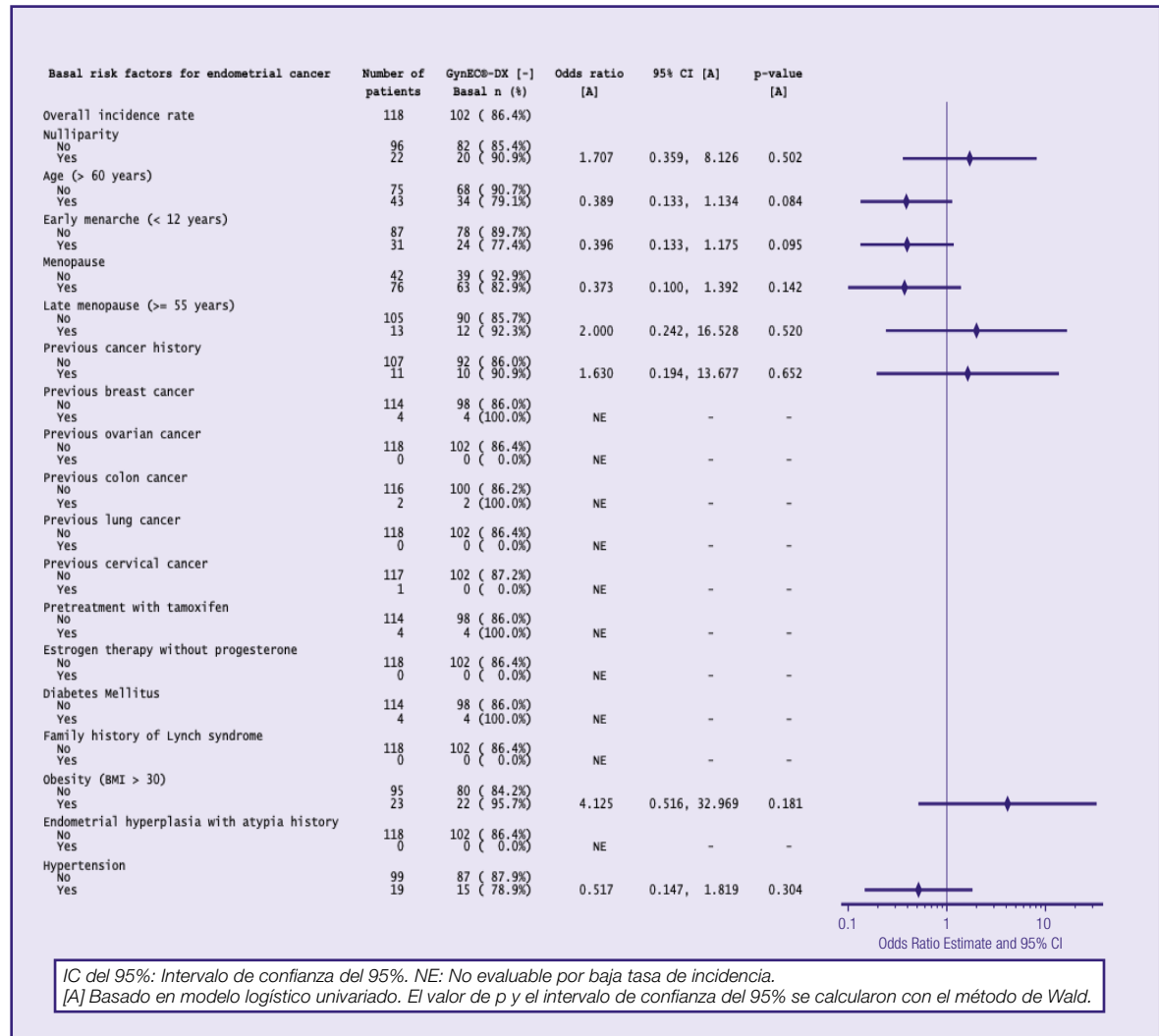


Figura 25. Diagrama de bosque para resultados negativos de GynEC®-Dx al inicio. Población evaluable.

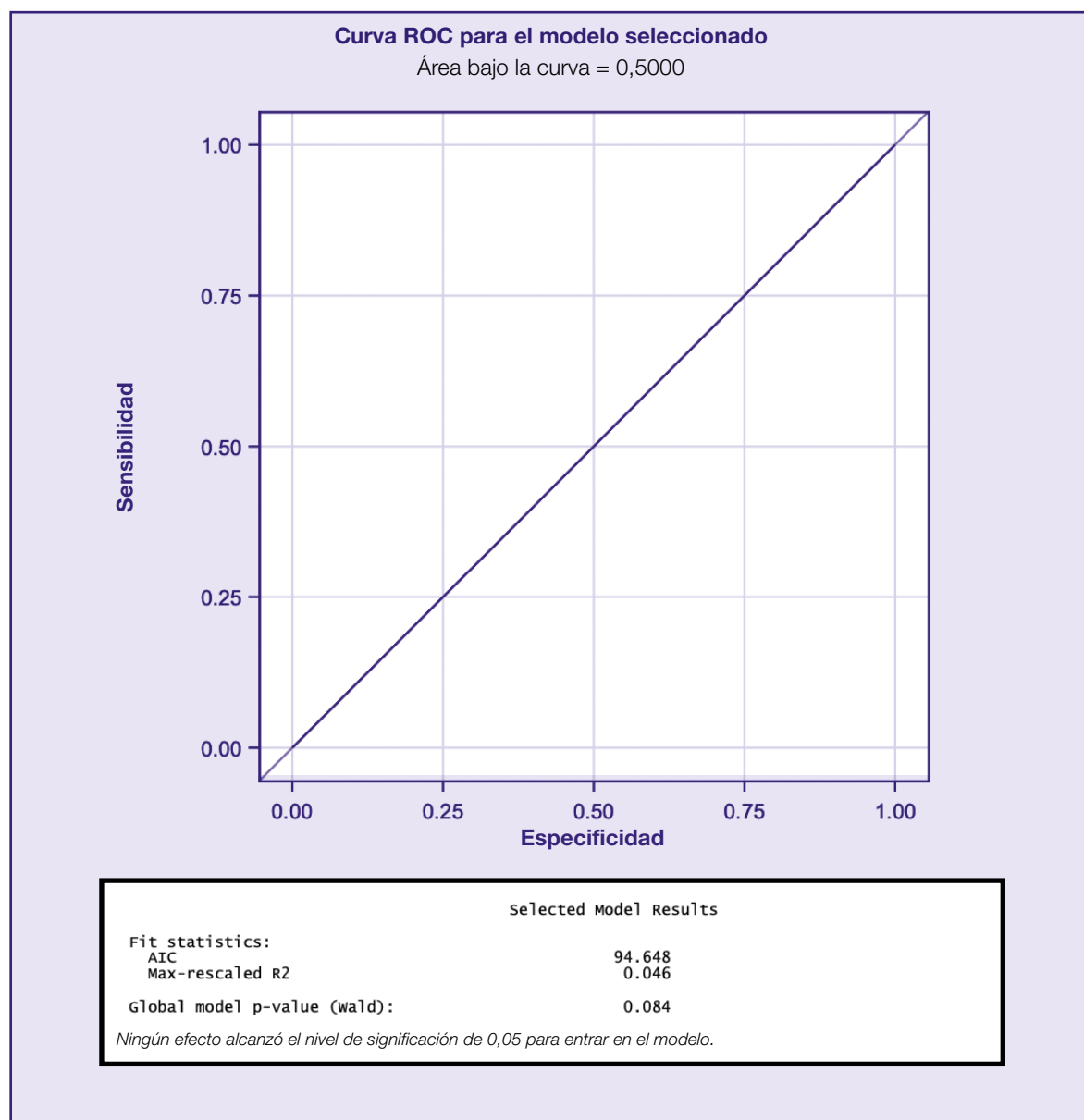


Figura 26. Curva ROC para resultados negativos de GynEC®-DX al inicio. Población evaluable.

Porcentaje de mujeres con test GynEC®-DX negativo a los 2 años (vs mujeres con test positivo en alguna visita).

En el modelo final, la edad ($p=0,005$) se asoció significativamente con tener un resultado negativo de GynEC®-DX después de 2 años (Figura 27). El AUC de la curva ROC resumen fue de 0,65 (Figura 28).

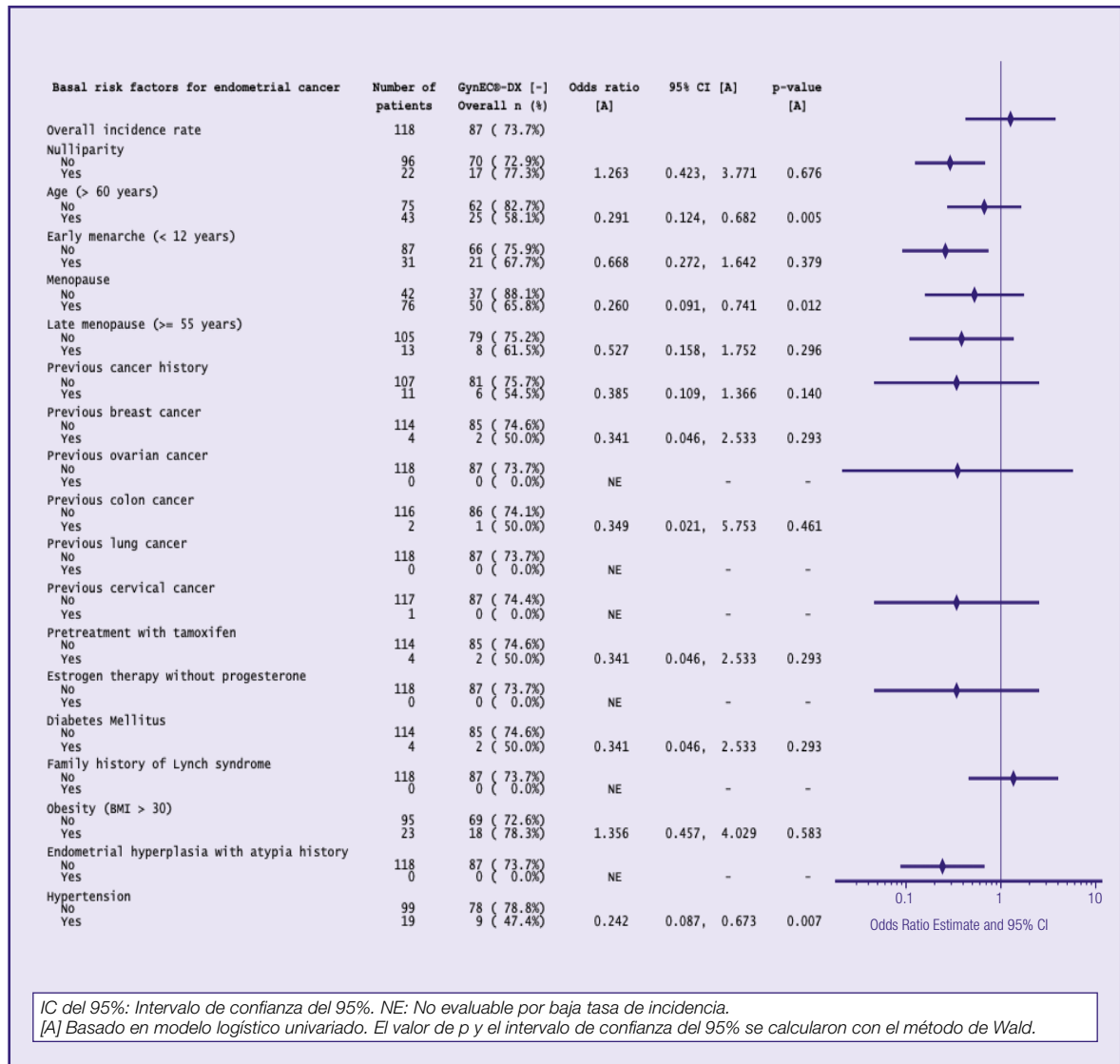


Figura 27. Diagrama de bosque para resultado negativo de la prueba GynEC®-DX después de 2 años. Población evaluable.

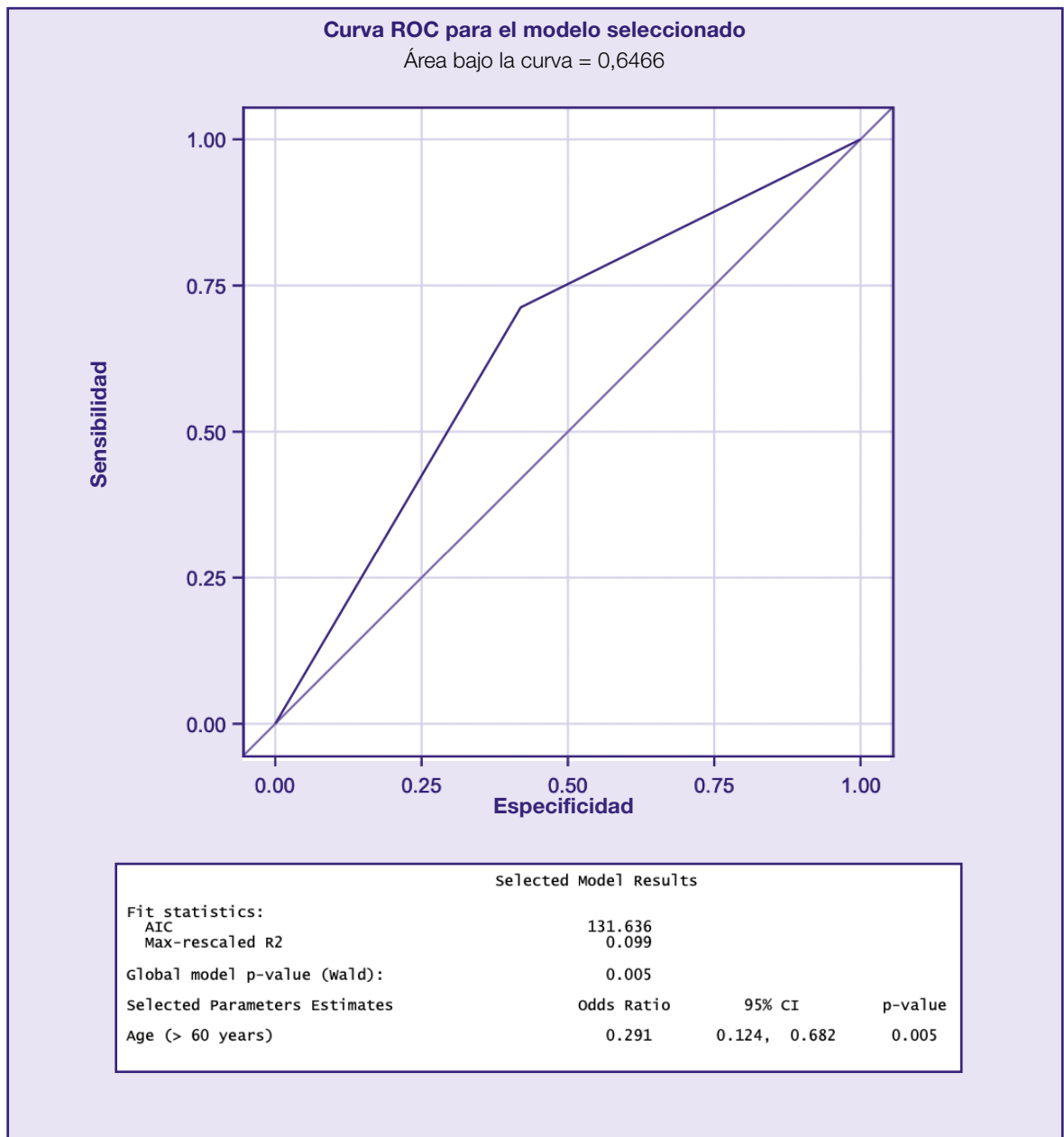


Figura 28. Curva ROC para resultado negativo de la prueba GynEC®-DX después de 2 años. Población evaluable.

Porcentaje de mujeres con cambio GynEC®-DX (positivo a negativo después de polipectomía) (vs mujeres con resultado persistentemente negativo).

Ningún efecto alcanzó el nivel de significación de 0,05 para entrar en el modelo final (Figuras 29 y 30).

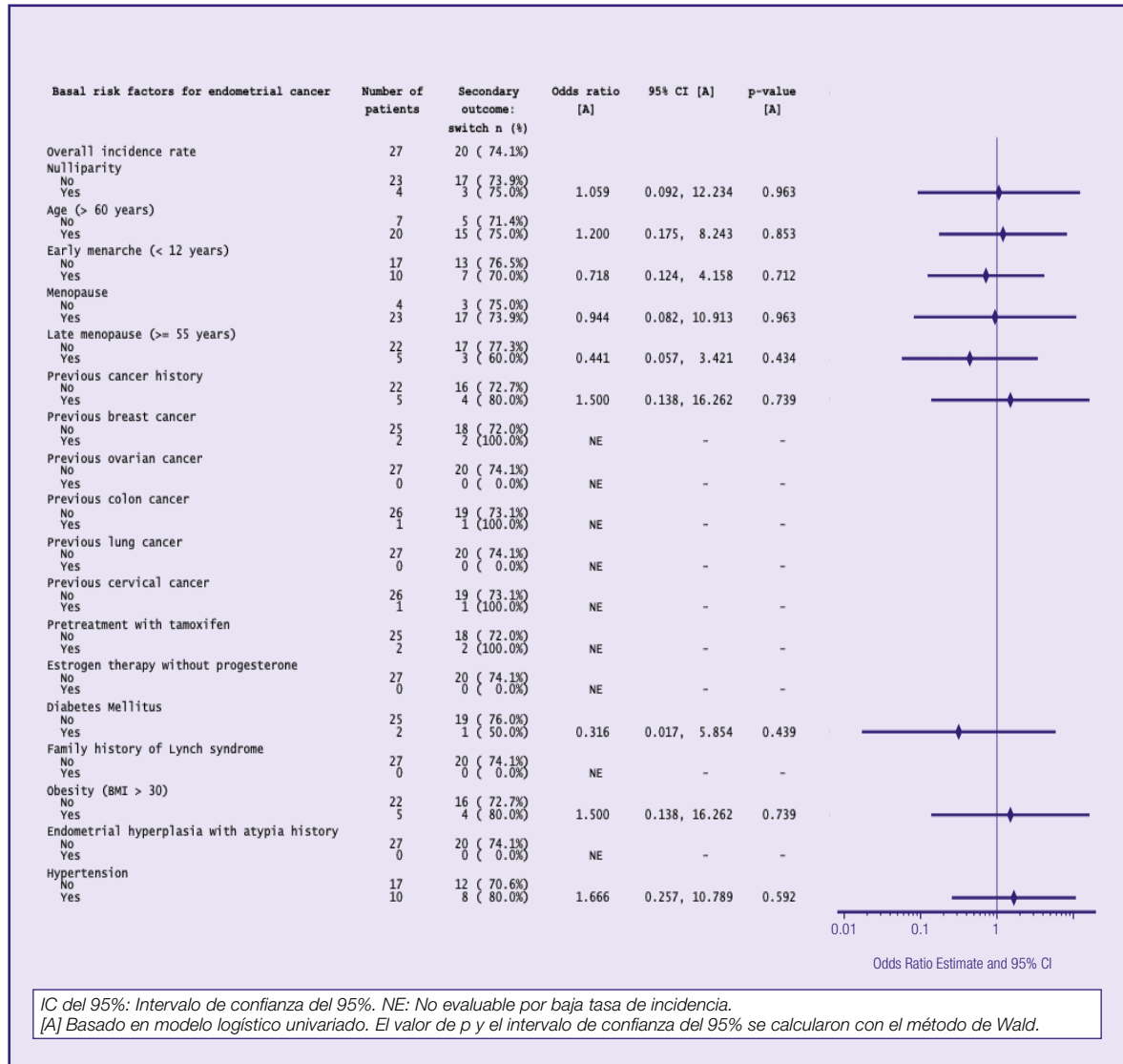


Figura 29. Diagrama de bosque para el cambio de GynEC®-DX (positivo a negativo después de la polipectomía). Población evaluable.

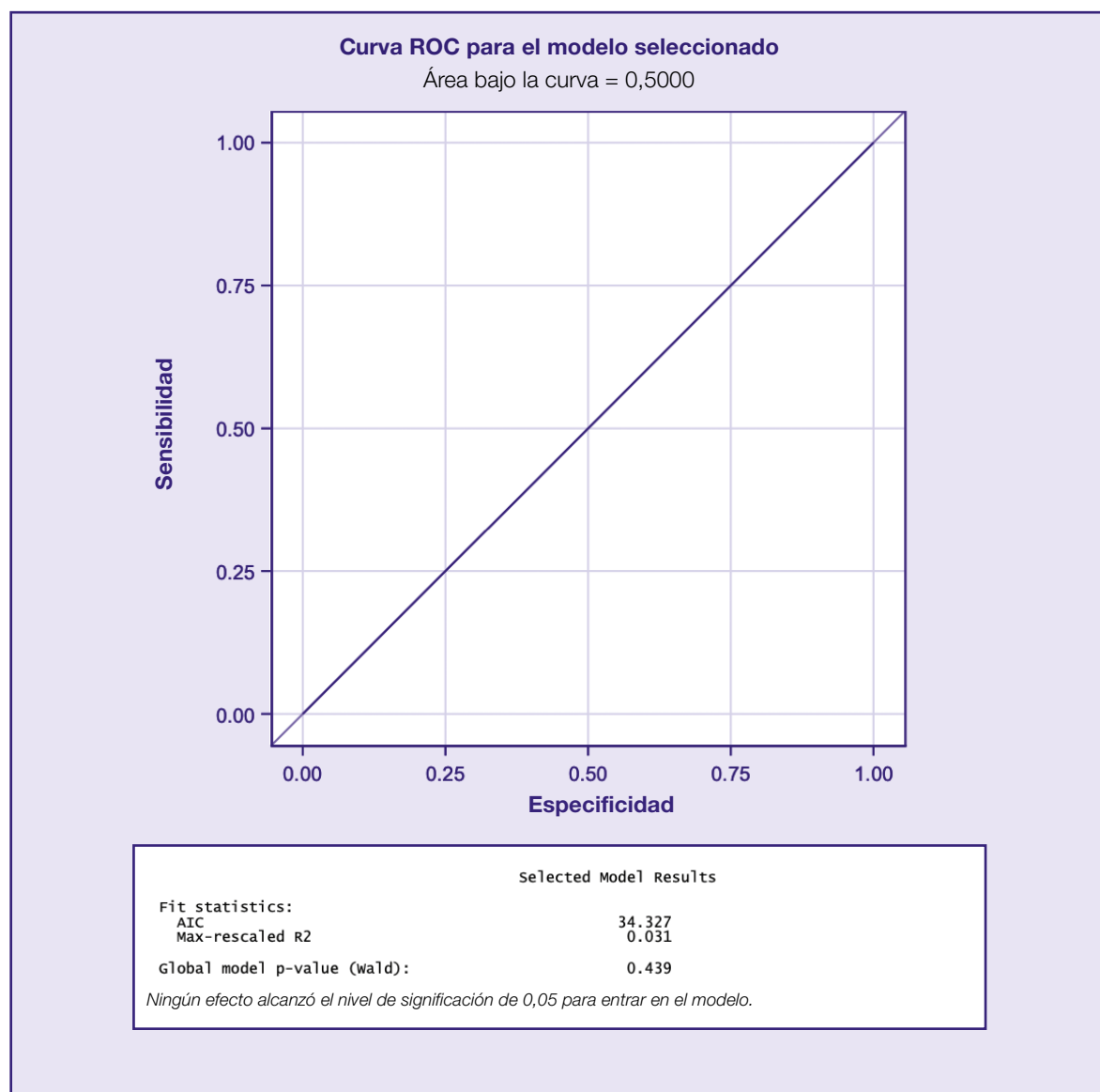


Figura 30. Curva ROC para cambio GynEC®-DX (positivo a negativo tras polipectomía. Población evaluable.

7.2.2.3. Ecografía transvaginal

El grosor endometrial medio (DE) fue de 8,0 ($\pm 3,6$) mm. La mayoría de las mujeres (96,6%) tenían una imagen ecográfica anormal compatible con pólipos. Un total de 107 (90,7%) mujeres tenían un solo pólipo, con un tamaño medio de 1,4 ($\pm 1,7$) cm. Las características de la ecografía transvaginal se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Características de la ecografía transvaginal.

	Población evaluable (n=118)
Grosor endometrial (mm)	
n	104
Media (DE)	8,0 ($\pm 3,6$)
Mediana	7,8
Min, Máx	2,0-20,0
Imagen ecográfica anómala	
n	117
Compatible con mioma	1 (0,9)
Compatible con pólipos	113 (96,6)
Compatible con pólipos y mioma	3 (2,6)
Número de pólipos detectados n (%)	
n	118
1	107 (90,7)
2	10 (8,5)
3	1 (0,8)
Tamaño del pólipo 1 (cm)	
n	114
Media (DE)	1,4 ($\pm 1,7$)
Mediana	1,0
Min, Máx	0,1-14,0

Abreviatura: DE, desviación estándar.

7.2.2.4. Medicación concomitante

No hubo medicación concomitante relevante.

7.3. RESULTADOS DE EFICACIA

7.3.1. RESULTADO PRIMARIO

Resultado negativo de GynEC®-DX y sin diagnóstico de cáncer de endometrio durante los 2 años de seguimiento

El criterio principal de valoración fue evaluar el porcentaje de mujeres asintomáticas con pólipos endometriales y un resultado inicial GynEC®-DX negativo que completaran el seguimiento de 2 años sin un diagnóstico de cáncer de endometrio y con resultados negativos en los tests en las visitas de seguimiento al año y a los 2 años, en relación con el número total de pacientes asintomáticas con un resultado basal GynEC®-DX negativo. Como se muestra en la Tabla 10, el 85,3 % de las mujeres (102 casos sobre 118 casos totales) con resultado inicial GynEC®-DX negativo completaron el seguimiento sin diagnóstico de cáncer de endometrio y con resultado negativo en todas las visitas.

Tabla 10. Resultado GynEC®-DX negativo y sin diagnóstico de cáncer de endometrio durante los 2 años de seguimiento.

	Basal	1-año después	2-años después
GynEC®-DX negativo	102		
GynEC®-DX negativo + cáncer endometrio negativo	102 (100%)	95 (93,1%)	87 (85,3%)
IC del 95%	96,4-100,0	86,4-97,2	76,9-91,5

7.3.2. RESULTADO SECUNDARIO

Persistencia de resultado negativo

Se evaluó el porcentaje de mujeres asintomáticas con pólipos endometriales y resultado GynEC®-DX negativo en las dos visitas de seguimiento (1 año y 2 años), en comparación con el total de pacientes asintomáticas con GynEC®-DX resultado basal negativo. Como se muestra en la Tabla 11, la persistencia del resultado negativo de GynEC®-DX fue del 93,1 % en la visita de seguimiento de 1 año y del 85,3 % en la visita de seguimiento de 2 años.

Tabla 11. Persistencia de GynEC®-DX.

	Basal	1-año después	2-años después
GynEC®-DX negativo	102		
GynEC®-DX negativo	102 (100%)	95 (93,1%)	87 (85,3%)
IC del 95%	--	86,4-97,2	76,9-91,5

7.3.3. RESULTADOS EXPLORATORIOS

Correlación entre los resultados de la prueba GynEC®-DX (negativo y positivo) y el estado tumoral

Se evaluó la correlación entre los resultados de GynEC®-DX con los resultados obtenidos en el análisis anatomopatológico de diferentes muestras (aspirados, biopsias, polipectomía, histerectomía) según la práctica clínica habitual de cada centro (Tabla 12). En consecuencia, analizamos los siguientes parámetros de rendimiento:

- Sensibilidad: la capacidad de GynEC® -DX para clasificar correctamente a una paciente con cáncer de endometrio. Sensibilidad = verdadero positivo/ (verdadero positivo + falsos negativos).
- Especificidad: la capacidad de GynEC® -DX para clasificar correctamente a un paciente como libre de enfermedad. Especificidad = verdadero negativo / (verdadero negativo + falso positivo).
- Valor predictivo positivo (VPP): el porcentaje de pacientes con un resultado GynEC®-DX positivo que realmente tienen la enfermedad. VPP=verdaderos positivos/ (verdaderos positivos + falsos positivos).
- Valor predictivo negativo (VPN): porcentaje de pacientes con resultado GynEC®-DX negativo que no tienen la enfermedad. VPN=verdaderos negativos/ (verdaderos negativos + falsos negativos).

Hubo 16 casos falsos positivos y 102 verdaderos negativos de cáncer de endometrio, sin verdaderos positivos ni falsos negativos. En consecuencia, no se pudo calcular ni la sensibilidad ni el VPP. La especificidad fue del 86,4 % [102/(102+16)], lo que significa que, aunque todas las mujeres dieron negativo para cáncer de endometrio según el análisis anatomopatológico, el 86,4 % también resultó negativo por GynEC®-DX (verdaderos negativos).

Tabla 12. Correlación entre los resultados de la prueba GynEC®-DX y el estado tumoral. Población evaluable.

	Basal (n=118)	1-año después (n=118)	2-años después (n=118)
Verdadero positivo (VP)	0	0	0
Verdadero negativo (VN)	102	95	95
Falso positivo (FP)	16	23	31
Falso negativo (FN)	0	0	0
Sensibilidad ^a	-	-	-
Especificidad	86,4%	80,5%	73,7%
Valor predictivo positivo (VPP) ^a	-	-	-
Valor predictivo negativo (VPN)	100%	100%	100%

^a No se puede determinar.

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. 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 (Pérez-Sánchez et al 2013).

Cambio a negativo

Se evaluó el porcentaje de mujeres con resultado Gyn-EC®-DX positivo en alguna visita que, tras polipectomía, dan negativo en el test GynEC®-DX. En estas mujeres, la prueba se realizó de 2 a 6 meses después de la cirugía. Un total de 20 de las 27 (74,1%) mujeres con prueba positiva y polipectomía, se vuelven negativas en la prueba GynEC®-DX posquirúrgica (Tabla 13).

Tabla 13. Cambio a negativo.

	Post-polipectomía
GynEC®-DX positivo* + polipectomía realizada	27
GynEC®-DX positivo a negativo**	20 (74,1%)
IC del 95%	53,7-88,9

* Paciente con resultado GynEC®-DX positivo en alguna visita previa a la polipectomía.

** Paciente con resultado GynEC®-DX positivo en cualquier visita previa a la polipectomía y con resultado GynEC®-DX negativo en una visita posterior a la polipectomía.

Añadir el test GynEC®-DX al protocolo diagnóstico es coste-efectivo.

El coste económico fue significativamente mayor para aquellas mujeres con GynEC®-DX positivo que para aquellas con GynEC®-DX negativo (mediana de 843,3 euros/año vs 412,4 euros/año; $p < 0,001$) (Tabla 12).

Recursos sanitarios – porcentaje de incidencia

Analizamos el uso de recursos asistenciales de salud, como pruebas diagnósticas y cirugías, así como el tratamiento y número de visitas. En la tabla 14 se muestra el porcentaje de incidencia (número de pacientes que han recibido un determinado tipo de recurso sanitario dividido por el número de pacientes de la población evaluable) según resultado GynEC®-DX.

La incidencia de pruebas diagnósticas invasivas (19,4 vs 1,1%; $p = 0,001$), cirugías (90,3% vs 3,4%; $p < 0,001$) y visitas posquirúrgicas (71% vs 0%; $p < 0,001$) fue significativamente mayor en el grupo GynEC®-DX positivo que en el grupo GynEC®-DX negativo. Por el contrario, en la visita 2 se realizó un mayor porcentaje de mujeres GynEC®-DX negativas (82,8% vs 45,2%; $p < 0,001$).

Recursos sanitarios – tasa de incidencia

Posteriormente, evaluamos la tasa de incidencia, como el número de veces que las pacientes habían recibido un recurso sanitario específico dividido por el tiempo de seguimiento en el estudio (Tabla 15). Las estimaciones de riesgo relativo (RR) y los intervalos de confianza del 95 % se calcularon utilizando métodos de regresión de Poisson dependientes del tiempo.

Las mujeres con un resultado positivo de GynEC®-DX tenían un riesgo significativamente mayor de cirugías (RR=43,8; IC 95 % 13,4-143,3), todas las pruebas de diagnóstico (RR=1,7; IC 95 % 1,4-2,0) y visitas (RR=2,1; IC 95 % 1,7-2,6) que las mujeres con un resultado GynEC®-DX negativo.

Tabla 14. Porcentaje de incidencia por recursos sanitarios. Población evaluable.

	GynEC®-DX negativo (n=87)	GynEC®-DX positivo (n=31)	Total (n=118)
Cirugías			
n (%)	3 (3,4%)	28 (90,3%)	31 (26,3%)
diferencia de proporciones (%)	-86,9%		
p-valor	<0,001		
Complicaciones quirúrgicas			
n (%)	0	0	0
diferencia de proporciones (%)	-		
p-valor	-		
Pruebas diagnósticas no invasivas			
n (%)	87 (100%)	31 (100%)	118 (100%)
diferencia de proporciones (%)	-		
p-valor	-		
Pruebas diagnósticas levemente invasivas			
n (%)	0	0	0
diferencia de proporciones (%)	-		
p-valor	-		
Pruebas diagnósticas invasivas			
n (%)	1 (1,1%)	6 (19,4%)	7 (5,9%)
diferencia de proporciones (%)	-18,2%		
p-valor	0,001		
Hospitalización desde visita basal			
n (%)	0	0	0
diferencia de proporciones (%)	-		
p-valor	-		
Visita 1 (basal)			
n (%)	87 (100%)	31 (100%)	118 (100%)
diferencia de proporciones (%)	-		
p-valor	-		
Visita 2 (1 año desde basal)			
n (%)	72 (82,8%)	14 (45,2%)	86 (72,9%)
diferencia de proporciones (%)	37,6%		
p-valor	<0,001		
Visita 3 (2 años desde basal)			
n (%)	62 (71,3%)	10 (32,3%)	72 (61,0%)
diferencia de proporciones (%)	39,0%		
p-valor	<0,001		
Otras evaluaciones			
n (%)	87 (100%)	31 (100%)	118 (100%)
diferencia de proporciones (%)	-		
p-valor	-		
Visita postoperatoria			
n (%)	0	22 (71,0%)	22 (18,6%)
diferencia de proporciones (%)	-86,9%		
p-valor	<0,001		
Otras pruebas o recursos de salud			
n (%)	0	0	0
diferencia de proporciones (%)	-		
p-valor	-		
Tratamientos desde visita basal			
n (%)	0	0	0
diferencia de proporciones (%)	-		
p-valor	-		

Tabla 15. Tasa de incidencia por recursos sanitarios. Población evaluable.

Variable	GynEC®-DX negativo (n=87) Tasa de incidencia ^a	GynEC®-DX positivo (n=31) Tasa de incidencia ^a	RR	IC del 95%	P
Cirugías	0,0015	0,0662	43,8	13,4-143,3	<0,001
Cirugías con complicaciones	0	0	-	-	-
Pruebas diagnósticas no invasivas	0,1723	0,2775	1,6	1,3-1,9	<0,001
Pruebas diagnósticas levemente invasivas	0,1723	0,2775	1,6	1,3-1,9	<0,001
Pruebas diagnósticas invasivas	0,1728	0,2904	1,7	1,4-2,0	<0,001
Todas las pruebas de diagnóstico	0,1728	0,1728	1,7	1,4-2,0	<0,001
Hospitalizaciones desde visita basal	0	0	-	-	-
Visitas	0,1315	0,2818	2,1	1,7-2,6	<0,001
Tratamientos desde la visita inicial	0	0	-	-	-

Abreviaturas: IC: intervalos de confianza; RR, riesgo relativo.

^a Tasa de incidencia (recuento/mes) basada en un modelo de Poisson con tiempo de seguimiento como parámetro de exposición (compensación). El valor p y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la prueba de Wald (modelo de Poisson). Incidencia acumulada durante el periodo de estudio.

Recursos sanitarios – coste económico

El coste económico fue significativamente mayor para aquellas mujeres con GynEC[®]-DX positivo que para aquellas con GynEC[®]-DX negativo (mediana de 843,3 €/año vs 412,4 €/año; $p < 0,001$) (Tabla 16).

Tabla 16. Coste económico por recursos sanitarios en todos los pacientes y por resultado GynEC[®]-DX. Población evaluable.

	GynEC [®] -DX negativo (n=87)	GynEC [®] -DX positivo (n=31)	Total (n=118)
Coste económico (euros/año)^a			
Media (DE)	463,5 (±192,3)	2060,0 (±3849,2)	883,0 (±2079,4)
Mediana (25°-75° percentil)	412,4 (353,1-521,4)	843,3 (446,9-1849,9)	435,6 (366,7-601,0)
Diferencia de la mediana	430,9		
IC del 95%	223,0-1021,4		
<i>p</i> -valor	<0,001		

^a Coste económico por paciente y año. El valor *p* y los intervalos de confianza del 95 % se basan en la prueba U-Mann Whitney (distribución T aproximada) y el método de Hodges-Lehman, respectivamente.

7.4. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

7.4.1. ALCANCE DE LA EXPOSICIÓN

El número total de pruebas GynEC®-DX realizadas en el conjunto de análisis completo (n=151) se describen en la Tabla 17.

Tabla 17. Número de pruebas GynEC®-DX realizadas.

	Basal	1 año después	2 años después	Post-cirugía
GynEC®-Dx, N°.	151	85	70	22

7.4.2. EVENTOS ADVERSOS

7.4.2.1. Resumen de eventos adversos

Los análisis de seguridad se realizaron en el conjunto de análisis completo (n = 151). Los acontecimientos adversos (AE), independientemente de la causalidad, se recopilaron desde el momento de la firma del consentimiento informado durante todo el período de seguimiento (Tabla 18).

Tabla 18. Resumen general de seguridad.

	Total (n=151)
Pacientes con algún acontecimiento adverso, n (%)	2 (1,3%)
Acontecimientos adversos, totales, n	2
Pacientes con acontecimientos adversos graves	0
Pacientes con acontecimientos adversos que conducen a la muerte	0
Evaluación de causalidad	
Pacientes con acontecimientos adversos relacionados con el procedimiento del estudio	0
Pacientes con acontecimientos adversos no relacionados con el procedimiento del estudio	2
Intensidad/Severidad	
Pacientes con acontecimientos adversos leves	1 (0,7%)
Pacientes con acontecimientos adversos moderados	0
Pacientes con acontecimientos adversos graves	0
Pacientes con acontecimientos adversos de gravedad desconocida	1 (0,7%)

En general, se informaron un total de 2 AE en 2 de los 151 (1,3 %) pacientes incluidos en este estudio. Ninguno de los AE estuvo relacionado con el procedimiento del estudio. Un AE se evaluó como leve en intensidad/gravedad. No se informaron eventos adversos graves (SAE). No se informaron muertes durante el estudio.

Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo con el Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Versión 22.1.

7.4.2.2. Análisis de acontecimientos adversos

En general, se registraron un total de 2 eventos adversos en 151 pacientes (1,3%) (Tabla 19). Se reportó un caso de prolapso uterino leve y un caso de sangrado genital, de severidad desconocida. Ninguno de los AE estuvo relacionado con el procedimiento del estudio.

Tabla 19. Eventos adversos ocurridos durante el estudio por SOC primario y PT.

	Total (n=151)
Pacientes con al menos una AE, n (%)	2 (1,3%)
Total AE, n (%)	2
Clasificación de órganos del sistema primario	
Término preferido	
Trastornos del sistema reproductor y mamario	
Sangrado genital	1 (0,7%)
Prolapso uterino	1 (0,7%)

Los datos son el número (%) de pacientes.

SOC, Clasificación de Órganos del Sistema; PT, término preferente. Mapeo basado en MedDRA v. 22.1

7.4.2.2.1. Eventos adversos por relación con el producto del estudio

La relación causal se evaluó utilizando las siguientes categorías: “seguro”, “probable/probable”, “posiblemente relacionado”, “poco probable” y “no relacionado”. Si algún AE se evaluó como “cierto”, “probablemente/posiblemente” o “posiblemente”, se resumió como un AE relacionado con el tratamiento.

De acuerdo con la causalidad evaluada por el investigador, no se informaron AE relacionados con el procedimiento del estudio.

7.4.3. MUERTES, OTROS EVENTOS ADVERSOS GRAVES Y OTROS EVENTOS ADVERSOS SIGNIFICATIVOS

7.4.3.1. Muertes

No hubo muertes durante este estudio.

7.4.3.2. Otros eventos adversos graves

No se informaron otros eventos adversos graves.

7.4.3.3. Otros eventos adversos significativos

No se informaron otros eventos adversos significativos.

7.4.4. EVALUACIÓN DE LABORATORIO CLÍNICO

No se realizaron evaluaciones de laboratorio (hematología, química clínica y análisis de orina) en este estudio. Sin embargo, los valores de laboratorio anormales obtenidos por la práctica clínica que el investigador consideró clínicamente significativos se habrían informado como eventos adversos.

7.4.5. SIGNOS VITALES, HALLAZGOS FÍSICOS Y OTRAS OBSERVACIONES RELACIONADAS CON LA SEGURIDAD

7.4.5.1. Signos vitales

En este estudio no se registraron signos vitales (presión arterial sistólica y presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca). Sin embargo, los datos anormales con respecto a los signos vitales obtenidos por la práctica clínica que el investigador consideró clínicamente significativos se habrían informado como eventos adversos.

7.4.5.2. Hallazgos físicos

Las anomalías en el examen físico que el investigador consideró clínicamente significativas se informaron como eventos adversos.

8. DISCUSIÓN

The page features two horizontal bars below the title. The top bar is a solid dark purple color and spans the entire width of the page. The bottom bar is a solid orange color and is shorter, starting from the left edge and ending before the right edge of the purple bar.

Los pólipos endometriales se pueden diagnosticar a todas las edades; con un pico de incidencia entre los 40 y 49 años de edad (Nijkang et al 2019). La mayoría de los pólipos son benignos; sin embargo, la transformación maligna puede ocurrir en alrededor del 4%, aunque en algunos estudios se alcanza hasta el 13% (Bakour et al 2002). La malignidad en un pólipo endometrial se relaciona principalmente con la edad y el estado menopáusico de la paciente (Karakaya et al 2008). La prevalencia de pólipos endometriales malignos en la mujer posmenopáusica sintomática es del 4,47% en comparación con el 1,51% en una mujer posmenopáusica asintomática (Lee et al 2010).

Los métodos de evaluación como la ecografía transvaginal, la ecografía con infusión de solución salina (SIS), las histerosalpingografías o la histeroscopia no proporcionan un diagnóstico tisular.

En pacientes asintomáticas y de bajo riesgo, los pólipos endometriales se pueden tratar de manera conservadora expectante. Los pólipos endometriales incidentales pueden regresar espontáneamente. Se debe considerar la extirpación de pólipos asintomáticos en pacientes con factores de riesgo de cáncer de endometrio (Vitale et al 2021, Namazov et al 2021). El tamaño del pólipo no es un buen predictor para atribuir el riesgo de malignidad (Namazov et al 2019).

Los pólipos endometriales pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida y la salud mental de las pacientes que tienen un conocimiento deficiente de la enfermedad. Términos como “lesión” o “neoplasia” pueden generar una preocupación excesiva para la paciente. Las opciones de manejo, incluida la polipectomía u observación, deben discutirse con la paciente (Namazov et al 2019). Si se decide la extirpación, la cirugía histeroscópica es de elección. El riesgo de malignidad se debe comparar con el coste y las posibles complicaciones del procedimiento.

El uso de técnicas no invasivas o mínimamente invasivas para diagnosticar y caracterizar tumores es actualmente un reto clínico relevante. GynEC[®]-DX se presenta como una herramienta útil para tomar decisiones sobre el manejo terapéutico a seguir en mujeres asintomáticas con pólipos endometriales, ya que tiene el potencial de ser un marcador predictivo valioso para la malignidad concurrente o posterior asociada con pólipos endometriales asintomáticos.

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.

Nuestro estudio observacional y prospectivo evaluó la idoneidad de incorporar a la práctica clínica el test GynEC[®]-DX para descartar cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas con pólipos endometriales. El estudio se realizó con un seguimiento de 2 años, obteniendo datos demográficos, clínicos y de tratamiento según práctica clínica habitual y resultados GynEC[®]-DX.

- El porcentaje de mujeres con resultados GynEC[®]-DX persistentemente negativos y sin diagnóstico de cáncer de endometrio durante dos años de seguimiento fue del 85,3 %.
- Un total de 118 de las 151 mujeres incluidas tuvieron un resultado GynEC[®]-DX inicial concluyente y al menos un resultado GynEC[®]-DX posterior al inicio, y se incluyeron en el población evaluable. La edad media (DE) del población evaluable fue de 55,7 ($\pm 11,5$) años, con un índice de masa corporal (IMC) medio de 25,7 ($\pm 4,7$) kg/m². La edad media de la menarquia fue de 12,7 ($\pm 1,8$) años. Un total de 71 (62,8%) participantes eran mujeres menopáusicas.

- Los factores de riesgo de cáncer de endometrio más frecuentes (>20%) fueron menarquia precoz (<12 años) (62,8%), edad >60 años (37,4%) y obesidad (IMC >30) (20,4%). El grosor endometrial medio (DE) fue de 8,0 (\pm 3,6) mm. Un total de 107 (90,7%) mujeres tenían un solo pólipo, con un tamaño medio de 1,4 (\pm 1,7) cm.
- Se examinó la especificidad y la sensibilidad de la prueba GynEC[®]-DX. La especificidad fue del 86,4 %, lo que indica que, en este contexto, GynEC[®]-DX pudo identificar correctamente al 86,4 % de la población sin cáncer de endometrio, pero se informó que el 13,6 % tenía cáncer de endometrio cuando no lo tenían mediante análisis anatomopatológicos (es decir, falsos positivos). No hubo casos de cáncer de endometrio identificados tanto por la prueba GynEC[®]-DX como por el análisis anatomopatológico (es decir, verdaderos positivos), y no se pudo calcular ni la sensibilidad ni el VPP. La correlación del resultado de GynEC[®]-DX y el estado tumoral fue un criterio de valoración exploratorio en nuestro estudio. Teniendo en cuenta que una fracción muy pequeña de pólipos puede mostrar transformación maligna (Giordano et al 2007), es muy probable que nuestro estudio no tenga un tamaño de muestra suficiente para identificar casos positivos verdaderos. Además, es notable que las mujeres que se sometieron a polipectomía no fueron diagnosticadas con cáncer de endometrio ni después de la cirugía ni durante su seguimiento. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que GynEC[®]-DX pudiera detectar cambios moleculares tempranos antes de que se detecten cambios morfológicos en los análisis anatomopatológicos.
- La incidencia de pruebas diagnósticas invasivas, cirugías y visitas postoperatorias fue significativamente mayor en el grupo GynEC[®]-DX positivo que en el grupo GynEC[®]-DX negativo, lo que permitió el tratamiento conservador en la mayoría de las mujeres con un resultado GynEC[®]-DX negativo. En consecuencia, la introducción del test GynEC[®]-DX en la práctica clínica también confiere beneficios indirectos, ya que previene los riesgos potenciales asociados a cirugías o intervenciones invasivas en una proporción importante de mujeres con pólipos endometriales asintomáticos.
- El coste económico también fue significativamente mayor para aquellas mujeres con un resultado positivo de GynEC[®]-DX que para aquellas con un resultado negativo de GynEC[®]-DX. Los costes estimados para mujeres con GynEC[®]-DX positivo fueron aproximadamente el doble de los costes de atención para mujeres con GynEC[®]-DX negativo (mediana de 843,3 €/año vs 412,4 €/año; $p < 0,001$). Así, la incorporación del test GynEC[®]-DX permite ahorrar costes a aquellas mujeres con resultado negativo, una gran proporción de las cuales de otro modo se habrían sometido a una polipectomía. En nuestro estudio, sólo una cuarta parte de las mujeres se sometieron a polipectomía (93% de ellas después de un resultado positivo de GynEC[®]-DX).

La inclusión del test GynEC[®]-Dx en el protocolo de descarte de cáncer de endometrio en pacientes asintomáticas con pólipos endometriales permite **ahorrarse la polipectomía** en un **73,7%** de los casos en un periodo de **seguimiento de 2 años**.

El **85,3%** de las mujeres con resultado **negativo** en la primera visita siguen sin **diagnóstico de cáncer** tras los dos años de seguimiento.

El coste medio anual en recursos hospitalarios de pacientes con resultado positivo o negativo del test es de **2.060,0€** y **463,5€** respectivamente.

La mediana del coste anual de las pacientes con resultado positivo o negativo del test es de **843,3€** y **412,4€** respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. ($p < 0,001$).

- En cuanto a la seguridad, no encontramos eventos adversos significativos relacionados con el procedimiento. En general, se informaron un total de 2 eventos adversos en 2 de los 151 (1,3 %) pacientes incluidos en este estudio, y ambos se consideraron no relacionados con el procedimiento del estudio (no se informaron reacciones adversas). No se informaron eventos adversos graves durante el estudio. No se informaron muertes durante el estudio.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio no estuvo exento de limitaciones. Primero, las conocidas limitaciones inherentes al diseño de un estudio observacional, en el que se realizó de acuerdo a la práctica clínica habitual.

En segundo lugar, la pandemia del coronavirus COVID-19 imposibilitó el seguimiento de muchas pacientes enroladas y el alcance del análisis. Las restricciones de viaje y otras medidas para limitar la transmisión del nuevo coronavirus fueron un problema. Además, es posible que el hecho de que las pacientes fuesen asintomáticas contribuyera a que las pacientes tuviesen una percepción de escasa gravedad de su condición y no acudieran a las citas ni incluso a citas virtuales con los médicos investigadores. En el pasado, estos cambios se hubiesen considerado violaciones a los protocolos de los estudios, pero las Agencias de Evaluación otorgaron flexibilidad a los centros de estudios clínicos, incluso para los plazos en que se debían hacer las pruebas y evaluaciones de los pacientes.

El tamaño muestral de nuestro estudio podría considerarse como una limitación ya que podría influir en la reproducibilidad de los resultados. Teniendo en cuenta que una fracción muy pequeña de pólipos puede mostrar transformación maligna, es muy probable que nuestro estudio no tuviera un tamaño de muestra suficiente para identificar casos positivos verdaderos. Además, la incidencia de transformación maligna en pólipos endometriales aumenta con la edad y la obesidad, y nuestra población no padecía obesidad y su edad media era inferior a los 60 años. De hecho, los factores de riesgo de cáncer de endometrio más frecuentes se encontraron en menos del 20% de las pacientes.

Finalmente, debido a que no hubo casos de cáncer de endometrio identificados tanto por la prueba GynEC[®]-DX como por el análisis anatomopatológico (es decir, verdaderos positivos), y aun siendo un hallazgo interesante, es una limitación de nuestro estudio, ya que no se pudo calcular ni la sensibilidad ni el VPP.

FORTALEZAS

El hecho de ser un estudio multicéntrico, en el que participaron desde centros universitarios hasta centros ginecológicos privados permiten dar una visión de una población más heterogénea y facilita la posibilidad de extrapolar nuestras conclusiones a otras poblaciones.

Entre las aplicaciones clínicas de los biomarcadores moleculares que identificamos, una prueba basada en nuestros hallazgos podría ser apropiada para programas de detección en poblaciones femeninas de alto riesgo, como un método mínimamente invasivo altamente sensible y específico para el diagnóstico de CE en aspirados uterinos. La alta sensibilidad y especificidad demostrada por los nuevos biomarcadores identificados entre los aspirados uterinos correspondientes a las etapas iniciales de las CE fortalecen aún más su potencial en la detección temprana.

9. CONCLUSIONES

The title '9. CONCLUSIONES' is positioned above two horizontal bars. The top bar is dark blue and spans the width of the text. The bottom bar is orange and is shorter, starting from the left edge of the page and ending under the 'ES' of 'CONCLUSIONES'.

CONCLUSIÓN PRINCIPAL

- **Se demuestra** que incorporar a la práctica clínica el test GynEC®-DX es idóneo para descartar cáncer de endometrio en mujeres con pólipos endometriales asintomáticos.

CONCLUSIONES SECUNDARIAS

- **Se demuestra parcialmente** que un resultado negativo GynEC®-DX persiste durante un período de dos años.

CONCLUSIONES EXPLORATORIAS

- **Se demuestra** que un resultado NEGATIVO de la prueba GynEC®-DX se correlaciona con la ausencia de tejido tumoral (en aspirado o en pólipos extirpados) y ausencia de diagnóstico clínico de cáncer de endometrio durante el período de estudio.
- **NO se puede demostrar** que un resultado POSITIVO de la prueba GynEC®-DX se correlaciona con la presencia de tejido tumoral (en aspirado o en pólipos extirpados) y diagnóstico clínico de cáncer de endometrio durante el período de estudio.
- **Se demuestra parcialmente** que ante una prueba GynEC®-DX positiva, la práctica de una polipectomía resulta en su NEGATIVIZACIÓN en el 74,1% (20/27).
- **Se demuestra** que añadir el test GynEC®-DX al protocolo diagnóstico es coste-efectivo respecto a un protocolo de polipectomía sistemática.

Concluyendo, el test de diagnóstico molecular se presenta como una herramienta útil para tomar decisiones sobre la acción terapéutica a seguir en caso de presencia de formaciones polipoideas endometriales en mujeres asintomáticas.

- Se confirma el potencial beneficio del uso de esta prueba en la toma de decisiones de manejo clínico para el tratamiento en mujeres asintomáticas con pólipos endometriales.
- La inclusión de la prueba molecular GynEC®-DX permitió un manejo conservador en la mayoría de las participantes, evitando procedimientos innecesarios que se asocian a mayores costes y recursos asistenciales.
- La inclusión del test GynEC®-Dx en el protocolo de descarte de cáncer de endometrio en pacientes asintomáticas con pólipos endometriales se ha demostrado como una medida eficiente, que permitiría reducir las molestias a las pacientes derivadas de procedimientos invasivos, ofreciendo un diagnóstico precoz y un ahorro en recursos asistenciales.
- Según los resultados del estudio, la realización del test cada dos años, sería una buena estrategia para este tipo de pacientes.
- La incorporación de un test molecular como GynEC®-DX para descartar malignidad en pacientes asintomáticas con pólipos uterinos permite disminuir el número de exploraciones y visitas respecto a los algoritmos convencionales. Por tanto, podrían elaborarse algoritmos de diagnósticos más coste-efectivos.
- La aplicabilidad de este test puede mejorar la precisión diagnóstica de las pruebas convencionales de biopsia por aspirado o dirigida por histeroscopia, minimizando la posibilidad de resultados no concluyentes, y aporta una información de alto valor en determinados perfiles clínicos, que refuerza la confianza en la toma de decisión terapéutica y en el proceso de despistaje de malignidad.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A decorative graphic consisting of two horizontal bars. The top bar is dark blue and spans the width of the page. The bottom bar is orange and is shorter, starting from the left edge and ending before the right edge of the blue bar.

- Abrão F, Modotti WP, Spadoto-Dias D, Bueloni-Dias FN, Leite NJ, Peres GF, Elias LV, Domingues MAC, Dias R. Concomitant p53 and PTEN immunoeexpression to predict the risk of malignancy in endometrial polyps. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(38):e12304. doi: 10.1097/MD.00000000000012304. PMID: 30235677; PMCID: PMC6160221.
- Adomaitienė L, Nadišauskienė R, Nickkho-Amiry M, Čičauskas A, Palubinskiene J, Holland C, Seif MW. Proliferation in Postmenopausal Endometrial Polyps-A Potential for Malignant Transformation. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 28;55(9):543. doi: 10.3390/medicina55090543. PMID: 31466367; PMCID: PMC6780687.
- AlHilli MM, Nixon KE, Hopkins MR, Weaver AL, Laughlin-Tommaso SK, Famuyide AO. Long-term outcomes after intrauterine morcellation vs hysteroscopic resection of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013 Mar-Apr;20(2):215-21. doi: 10.1016/j.jmig.2012.10.013. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23295201.
- Al-Asadi FAHS, Jasim SK. Accuracy of office hysteroscopy in diagnosis of endometrial pathologies compared to ultrasound and histopathology in Baghdad Teaching Hospital. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2022 Aug 18;29(3):e104-e108. doi: 10.47750/jptcp.2022.954. PMID: 36196944.
- Al-Jefout M, Black K, Schulke L, Berbic M, Luscombe G, Tokushige N, Manconi F, Markham R, Fraser IS. Novel finding of high density of activated mast cells in endometrial polyps. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):1104-1106. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.016. Epub 2009 Mar 27. PMID: 19328474.
- Alkilani YG, Apodaca-Ramos I. Cervical Polyps. [Updated 2022 Apr 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562185/>
- Altaner S, Gucer F, Tokatli F, Guresci S, Ozdemir C, Puyan FO, Kutlu K. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in tamoxifen-associated endometrial polyps: comparison with postmenopausal polyps. *Onkologie*. 2006 Sep;29(8-9):376-80. doi: 10.1159/000094443. Epub 2006 Sep 5. PMID: 16974115.
- AlZaabi A, AlAmri H, ALAjmi G, Allawati M, Muhanna F, Alabri R, AlBusaidi F, AlGhafri S, Al-Mirza AA, Al Baimani K. Endometrial Surveillance in Tamoxifen and Letrozole Treated Breast Cancer Patients. *Cureus*. 2021 Nov 30;13(11):e20030. doi: 10.7759/cureus.20030. PMID: 34987915; PMCID: PMC8716161.
- American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012 Jan-Feb;19(1):3-10. doi: 10.1016/j.jmig.2011.09.003. PMID: 22196255.
- Amezcua CA, Zheng W, Muderspach LI, Felix JC. Down-regulation of bcl-2 is a potential marker of the efficacy of progestin therapy in the treatment of endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 1999 Apr;73(1):126-36. doi: 10.1006/gyno.1998.5336. PMID: 10094893.
- Antunes A Jr, Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto-Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas*. 2007 Aug 20;57(4):415-21. doi: 10.1016/j.maturitas.2007.04.010. Epub 2007 Jun 22. PMID: 17587515.
- Antunes A Jr, Vassallo J, Pinheiro A, Leão R, Neto AM, Costa-Paiva L. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncol Lett*. 2014 Jun;7(6):1944-1950. doi: 10.3892/ol.2014.2004. Epub 2014 Mar 28. PMID: 24932265; PMCID: PMC4049761.
- Archer DF, Hendrix S, Ferenczy A, Felix J, Gallagher JC, Rymer J, Skouby SO, den Hollander W, Stathopoulos V, Helmond FA; THEBES Study Group. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4):866-78. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.052. Epub 2007 Jun 4. PMID: 17548089.
- Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Feb;81(2):182-3. doi: 10.1034/j.1600-0412.2002.810220.x. PMID: 11942915.
- Banas T, Pitynski K, Mikos M, Cielecka-Kuszyk J. Endometrial Polyps and Benign Endometrial Hyperplasia Have Increased Prevalence of DNA Fragmentation Factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) Together With the Antiapoptotic B-Cell Lymphoma (Bcl-2) Protein Compared With Normal Human Endometria. *Int J Gynecol Pathol*. 2018 Sep;37(5):431-440. doi: 10.1097/PGP.0000000000000442. PMID: 28914671.

- Bel S, Billard C, Godet J, Viviani V, Akladios C, Host A, Faller E, Boisrame T, Hummel M, Baldauf JJ, Lecointre L, Garbin O. Risk of malignancy on suspicion of polyps in menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Sep;216:138-142. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.013. Epub 2017 Jul 15. PMID: 28763739.
- Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, Dgani R, Hagay Z. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Aug 10;115(2):206-10. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.02.002. PMID: 15262357.
- Ben-Nagi J, Miell J, Yazbek J, Holland T, Jurkovic D. The effect of hysteroscopic polypectomy on the concentrations of endometrial implantation factors in uterine flushings. *Reprod Biomed Online.* 2009 Nov;19(5):737-44. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.06.011. PMID: 20021724.
- Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marelo F, Impedovo L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril.* 2001 Apr;75(4):803-5. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01792-1. PMID: 11287038.
- Biela MM, Doniec J, Kamiński P. Too big? A review of methods for removing large endometrial polyps in office minihysteroscopy - broadening the indications for the procedure in the COVID-19 pandemic. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2022 Mar;17(1):104-109. doi: 10.5114/wiitm.2021.107762. Epub 2021 Jul 13. PMID: 35251394; PMCID: PMC8886474.
- Bittencourt CA, Dos Santos Simões R, Bernardo WM, Fuchs LFP, Soares Júnior JM, Pastore AR, Baracat EC. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jul;50(1):32-39. doi: 10.1002/uog.17352. PMID: 27862503.
- Bosteels J, Weyers S, Puttermans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, Mol BW, Mathieu C, D'Hooghe T. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010 Jan-Feb;16(1):1-11. doi: 10.1093/humupd/dmp033. PMID: 19744944.
- Bourdel N, Modaffari P, Tognazza E, Pertile R, Chauvet P, Botchorishvili R, Savary D, Pouly JL, Rabischong B, Canis M. Does experience in hysteroscopy improve accuracy and inter-observer agreement in the management of abnormal uterine bleeding? *Surg Endosc.* 2016 Dec;30(12):5558-5564. doi: 10.1007/s00464-016-4928-4. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27129547.
- Bullerdiel J, Helmke BM, Laban M. Endometrial polyps-neoplastic lesions or not? Is it time to close the files? *Mod Pathol.* 2022 Dec;35(12):2029-2030. doi: 10.1038/s41379-022-01162-z. Epub 2022 Sep 24. PMID: 36153435; PMCID: PMC9708551.
- Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, de Oliveira RM, Frantz N, Ueno J. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):152-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.012. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23773528.
- Caruso Bavisotto C, Cappello F, Macario AJL, Conway de Macario E, Logozzi M, Fais S, Campanella C. Exosomal HSP60: a potentially useful biomarker for diagnosis, assessing prognosis, and monitoring response to treatment. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017 Sep;17(9):815-822. doi: 10.1080/14737159.2017.1356230. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28718351.
- Casas-Arozamena C, Díaz E, Moiola CP, Alonso-Alconada L, Ferreirós A, Abalo A, Gil CL, Oltra SS, de Santiago J, Cabrera S, Sampayo V, Bouso M, Arias E, Cueva J, Colas E, Vilar A, Gil-Moreno A, Abal M, Moreno-Bueno G, Muinelo-Romay L. Genomic Profiling of Uterine Aspirates and cfDNA as an Integrative Liquid Biopsy Strategy in Endometrial Cancer. *J Clin Med.* 2020 Feb 21;9(2):585. doi: 10.3390/jcm9020585. PMID: 32098121; PMCID: PMC7073542.
- Cavkaytar S, Kokanali MK, Ceran U, Topcu HO, Sirvan L, Doganay M. Roles of sonography and hysteroscopy in the detection of premalignant and malignant polyps in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(13):5355-8. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.13.5355. PMID: 25041001.

- Chan SS, Tam WH, Yeo W, Yu MM, Ng DP, Wong AW, Kwan WH, Yuen PM. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG*. 2007 Dec;114(12):1510-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01545.x. PMID: 17995495.
- Chowdary P, Maher P, Ma T, Newman M, Ellett L, Readman E. The Role of the Mirena Intrauterine Device in the Management of Endometrial Polyps: A Pilot Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Nov-Dec; 26(7):1297-1302. doi: 10.1016/j.jmig.2018.12.013. Epub 2018 Dec 24.
- Cil AP, Tulunay G, Kose MF, Haberal A. Power Doppler properties of endometrial polyps and submucosal fibroids: a preliminary observational study in women with known intracavitary lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Feb;35(2):233-7. doi: 10.1002/uog.7470. PMID: 20101638.
- Clark TJ, Middleton LJ, Cooper NA, Diwakar L, Denny E, Smith P, Gennard L, Stobert L, Roberts TE, Cheed V, Bingham T, Jowett S, Brettell E, Connor M, Jones SE, Daniels JP. A randomised controlled trial of Outpatient versus inpatient Polyp Treatment (OPT) for abnormal uterine bleeding. *Health Technol Assess*. 2015 Jul; 19(61): 1-194. doi: 10.3310/hta19610.
- Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Apr;40:89-104. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27914969.
- Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol*. 2004 Aug;94(2):256-66. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.03.048. PMID: 15297160.
- Colás E, Pérez C, Cabrera S, Pedrola N, Monge M, Castelli J, Eyzaguirre F, Gregorio J, Ruiz A, Llaurado M, Rigau M, Garcia M, Ertekin T, Montes M, Lopez-Lopez R, Carreras R, Xercavins J, Ortega A, Maes T, Rosell E, Doll A, Abal M, Reventos J, Gil-Moreno A. Molecular markers of endometrial carcinoma detected in uterine aspirates. *Int J Cancer*. 2011 Nov 15;129(10):2435-44. doi: 10.1002/ijc.25901. Epub 2011 Apr 8. Erratum in: *Int J Cancer*. 2012 Jun 15;130(12):E4. PMID: 21207424.
- Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi33-8. doi: 10.1093/annonc/mdt353. PMID: 24078661.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Jan;27(1):16-41. doi: 10.1093/annonc/mdv484. Epub 2015 Dec 2. Erratum in: *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168. PMID: 26634381.
- Constâncio V, Nunes SP, Henrique R, Jerónimo C. DNA Methylation-Based Testing in Liquid Biopsies as Detection and Prognostic Biomarkers for the Four Major Cancer Types. *Cells*. 2020 Mar 5;9(3):624. doi: 10.3390/cells9030624. PMID: 32150897; PMCID: PMC7140532.
- Costa-Paiva L, Godoy CE Jr, Antunes A Jr, Caseiro JD, Arthuso M, Pinto-Neto AM. Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics. *Menopause*. 2011 Dec;18(12):1278-82. doi: 10.1097/gme.0b013e31821e23a1. PMID: 21926931.
- Coste A, Brugel L, Maître B, Boussat S, Papon JF, Wingerstmann L, Peynègre R, Escudier E. Inflammatory cells as well as epithelial cells in nasal polyps express vascular endothelial growth factor. *Eur Respir J*. 2000 Feb;15(2):367-72. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.15b24.x. PMID: 10706506.
- DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2002 Jul;100(1):3-7. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02007-0. PMID: 12100797.
- Dal Cin P, DeWolf F, Klerckx P, et al. The 6p21 chromosome region is nonrandomly involved in endometrial polyps. *Gynecol Oncol*. 1992; 46(3): 393-396.
- De Azevedo JM, de Azevedo LM, Freitas F, Wender MC. Endometrial polyps: when to resect? *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Mar;293(3):639-43. doi: 10.1007/s00404-015-3854-3. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26305029.

- De Rubis G, Rajeev Krishnan S, Bebawy M. Liquid Biopsies in Cancer Diagnosis, Monitoring, and Prognosis. *Trends Pharmacol Sci.* 2019 Mar;40(3):172-186. doi: 10.1016/j.tips.2019.01.006. Epub 2019 Feb 5. PMID: 30736982.
- DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2002 Jul;100(1):3-7. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02007-0. PMID: 12100797.
- Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Guida M, Perino A, Nappi C. Hysteroscopy and treatment of uterine polyps. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Oct; 29(7):908-19. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.06.005. Epub 2015 Jun 25.
- Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, et al. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33(1): 102–108.
- Dueholm M, Hjorth IM, Secher P, Jørgensen A, Ørtoft G. Reproducibility of Endometrial Pathologic Findings Obtained on Hysteroscopy, Transvaginal Sonography, and Gel Infusion Sonography in Women With Postmenopausal Bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Sep-Oct;22(6):1036-44. doi: 10.1016/j.jmig.2015.05.019. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26044592.
- El-Hamarneh T, Hey-Cunningham AJ, Berbic M, Al-Jefout M, Fraser IS, Black K. Cellular immune environment in endometrial polyps. *Fertil Steril.* 2013 Nov;100(5):1364-72. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.050. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23931965.
- Elfayomy AK, Soliman BS. Risk Factors Associated with the Malignant Changes of Symptomatic and Asymptomatic Endometrial Polyps in Premenopausal Women. *J Obstet Gynaecol India.* 2015 May;65(3):186-92. doi: 10.1007/s13224-014-0576-6. Epub 2014 Jun 1. PMID: 26085741; PMCID: PMC4464569.
- Erdemoglu E, Güney M, Karahan N, Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. *Maturitas.* 2008 Mar 20;59(3):268-74. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.02.007. PMID: 18378414.
- Fadl SA, Sabry AS, Hippe DS, Al-Obaidli A, Yousef RR, Dubinsky TJ. Diagnosing Polyps on Transvaginal Sonography: Is Sonohysterography Always Necessary? *Ultrasound Q.* 2018 Dec;34(4):272-277. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000384. PMID: 30300320.
- Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, Broekmans FJ. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2010 Aug;25(8):1959-65. doi: 10.1093/humrep/deq150. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20570971.
- Fernández-González S, Amorós M, Arroyuelo SM, Barazi D, Cararach M, Fernández J, Fernández de Castillo LI, Jofre L, Pallares L, Palau M, Rodríguez-Domingo MJ, Santos L, Fernández-Montoli ME, Sanz X, Tena G, Ponce J. Mejora coste efectiva en diagnóstico de cáncer endometrial con la incorporación del análisis molecular GynEC®-Dx. *Prog Obstet Ginecol* 2019;62(3):247-253. DOI: 10.20960/j.pog.00199
- Fernández-Parra J, Rodríguez Oliver A, López Criado S, Parrilla Fernández F, Montoya Ventoso F. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95(2):144-8. doi: 10.1016/j.ijgo.2006.07.007. Epub 2006 Aug 22. PMID: 16920120.
- Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, Barbieri M, Cammareri G, Capobianco G, Cicinelli E, Coccia ME, Donarini G, Fiore S, Litta P, Sideri M, Solima E, Spazzini D, Testa AC, Vignali M. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar;200(3):235.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.09.876. Epub 2008 Nov 21. PMID: 19027096.
- Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, Basevi V, Marata AM, Magrini N, Maestri E. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Oct 12;10 :CD008536. PMID: 22336846.
- Gambadauro P, Martínez-Maestre MÁ, Schneider J, Torrejón R. Endometrial polyp or neoplasia? A case-control study in women with polyps at ultrasound. *Climacteric.* 2015 Jun;18(3):399-404. doi: 10.3109/13697137.2014.967673. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25333383.

- Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, Brown LJ, Khanna S, Al-Azzawi F, Bell SC, Taylor DJ. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000 Nov 18;356(9243):1711-7. doi: 10.1016/s0140-6736(00)03204-9. PMID: 11095258.
- Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJ, Taylor DJ, Habiba M. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial. *Gynecol Oncol*. 2009 Sep;114(3):452-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.06.014. Epub 2009 Jul 3. PMID: 19576623.
- Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. *Maturitas*. 2007;56(2):190-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.08.002. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.08.002. Epub 2006 Sep 11. PMID: 16963204.
- Giordano MV, Lucas HDS, Fiorelli RKA, Giordano LA, Giordano MG, Baracat EC, Júnior JMS. Expression levels of BCL2 and MKI67 in endometrial polyps in postmenopausal women and their correlation with obesity. *Mol Clin Oncol*. 2020 Dec;13(6):69. doi: 10.3892/mco.2020.2139. Epub 2020 Sep 17. PMID: 33014368; PMCID: PMC7520750.
- Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;20(2):235-44. doi: 10.1016/j.beem.2006.03.005. PMID: 16772154.
- Gokmen Karasu AF, Sonmez FC, Aydin S, Adanir I, Marasli M, Ilhan GK. Survivin Expression in Simple Endometrial Polyps and Tamoxifen-associated Endometrial Polyps. *Int J Gynecol Pathol*. 2018 Jan;37(1):27-31. doi: 10.1097/PGP.0000000000000376. PMID: 28319569.
- Ghoubara A, Sundar S, Ewies AAA. Predictors of malignancy in endometrial polyps: study of 421 women with postmenopausal bleeding. *Climacteric*. 2018 Feb;21(1):82-87. doi: 10.1080/13697137.2017.1410783. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29219004.
- Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, Kondi-Pafiti A, Creatsas G. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric*. 2009 Oct; 12(5):454-8. doi: 10.1080/13697130902912605.
- Gruber BL, Marchese MJ, Kew R. Angiogenic factors stimulate mast-cell migration. *Blood*. 1995 Oct 1;86(7):2488-93. PMID: 7545457.
- Gu F, Zhang H, Ruan S, Li J, Liu X, Xu Y, Zhou C. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):493-500. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.029. Epub 2018 Mar 7. PMID: 29525689.
- Gupta A, Desai A, Bhatt S. Imaging of the Endometrium: Physiologic Changes and Diseases: Women's Imaging. *Radiographics*. 2017 Nov-Dec;37(7):2206-2207. doi: 10.1148/rq.2017170008. PMID: 29131769.
- Haque M, Mneimneh WS. Endometrial polyp. *PathologyOutlines.com website*. May 2022. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusendopolyp.html>. Accessed June 19th, 2022.
- Hamani Y, Eldar I, Sela HY, et al. The clinical significance of small endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 170(2):497-500.
- Heng S, Stephens AN, Jobling TW, Nie G. Measuring PC activity in endocervical swab may provide a simple and non-invasive method to detect endometrial cancer in post-menopausal women. *Oncotarget*. 2016 Jul 19;7(29):46573-46578. doi: 10.18632/oncotarget.10287. PMID: 27374098; PMCID: PMC5216818.
- Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol*. 2005 Feb 9;3(1):8. doi: 10.1186/1477-7819-3-8. PMID: 15703068; PMCID: PMC549519.
- Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JLS*. 2004 Apr-Jun;8(2):103-7. PMID: 15119651; PMCID: PMC3015532.
- Hui P. Endometrial Polyp in Postmenopausal Women. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 May 5. doi: 10.5858/arpa.2021-0557-RA. Epub ahead of print. PMID: 35512230.

- Indraccolo U, Barbieri F. Relationship between adenomyosis and uterine polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Aug;157(2):185-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.02.014. Epub 2011 Apr 5. PMID: 21470766.
- Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo SR. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2013;34(1):5-22. PMID: 23589993.
- Jakab A, Ovári L, Juhász B, Birinyi L, Bacskó G, Tóth Z. Detection of feeding artery improves the ultrasound diagnosis of endometrial polyps in asymptomatic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Mar 1;119(1):103-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.06.044. PMID: 15734093.
- Jansen FW, de Kroon CD, van Dongen H, Grooters C, Louwé L, Trimbos-Kemper T. Diagnostic hysteroscopy and saline infusion sonography: prediction of intrauterine polyps and myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006 Jul-Aug;13(4):320-4. doi: 10.1016/j.jmig.2006.03.018. PMID: 16825074.
- Jiang Z, Xu W, Dan G, Liu Y, Xiong J. P53 and Murine Double Minute 2 (MDM2) Expression Changes and Significance in Different Types of Endometrial Lesions. *Med Sci Monit.* 2016 Dec 7;22:4786-4793. doi: 10.12659/msm.898616. PMID: 27924072; PMCID: PMC5158131.
- Kanthi JM, Remadevi C, Sumathy S, Sharma D, Sreedhar S, Jose A. Clinical Study of Endometrial Polyp and Role of Diagnostic Hysteroscopy and Blind Avulsion of Polyp. *J Clin Diagn Res.* 2016 Jun; 10(6):QC01-4. doi: 10.7860/JCDR/2016/18173.7983. Epub 2016 Jun 1.
- Kilicdag EB, Haydardedeoglu B, Cok T, Parlakgumus AH, Simsek E, Bolat FA. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011 Mar;112(3):200-3. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.10.014. Epub 2011 Jan 17. PMID: 21247566.
- Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. *Am J Surg Pathol.* 2004 Aug;28(8):1057-62. doi: 10.1097/01.pas.0000128659.73944.f3. PMID: 15252313.
- Kinay T, Öztürk Başarır Z, Firtına Tuncer S, Akpınar F, Kayıkçıoğlu F, Koç S. Prevalence of endometrial polyps coexisting with uterine fibroids and associated factors. *Turk J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;13(1):31-36. doi: 10.4274/tjod.36043. Epub 2016 Mar 10. PMID: 28913086; PMCID: PMC5558353.
- Kraft JK, Hughes T. Polypoid endometriosis and other benign gynaecological complications associated with Tamoxifen therapy-a case to illustrate features on magnetic resonance imaging. *Clin Radiol.* 2006 Feb;61(2):198-201. doi: 10.1016/j.crad.2005.09.007. PMID: 16439226.
- Kuwano T, Nakao S, Yamamoto H, Tsuneyoshi M, Yamamoto T, Kuwano M, Ono M. Cyclooxygenase 2 is a key enzyme for inflammatory cytokine-induced angiogenesis. *FASEB J.* 2004 Feb;18(2):300-10. doi: 10.1096/fj.03-0473com. PMID: 14769824.
- Lasmar RB, Barrozo PR, de Oliveira MA, Coutinho ES, Dias R. Validation of hysteroscopic view in cases of endometrial hyperplasia and cancer in patients with abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006 Sep-Oct;13(5):409-12. doi: 10.1016/j.jmig.2006.05.002. PMID: 16962523.
- Leão RB, Andrade L, Vassalo J, Antunes A Jr, Pinto-Neto A, Costa-Paiva L. Differences in estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps and atrophic endometrium of postmenopausal women with and without exposure to tamoxifen. *Mol Clin Oncol.* 2013 Nov;1(6):1055-1060. doi: 10.3892/mco.2013.180. Epub 2013 Sep 12. PMID: 24649292; PMCID: PMC3915668.
- Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Nov; 116(5):1197-205. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f74864. PMID: 20966706.
- Lee M, Piao J, Jeon MJ. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen. *Yonsei Med J.* 2020 Apr;61(4):317-322. doi: 10.3349/ymj.2020.61.4.317. PMID: 32233174; PMCID: PMC7105402.
- Levy RA, Kumarapeli AR, Spencer HJ, Quick CM. Cervical polyps: Is histologic evaluation necessary? *Pathol Res Pract.* 2016 Sep; 212(9):800-3. doi: 10.1016/j.prp.2016.06.010. Epub 2016 Jun 25.

- Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009 Jul-Aug;16(4):465-71. doi: 10.1016/j.jmig.2009.04.005. PMID: 19573823.
- Lieng M. Endometrial Polyps, 2015. http://www.nfog.org/files/guidelines/NFOG_Guideline_NOR_160419%20Endometrial%20polyp%20NO%20merged.pdf
- Litta P, Di Giuseppe J, Moriconi L, Delli Carpini G, Piermartiri MG, Ciavattini A. Predictors of malignancy in endometrial polyps: a multi-institutional cohort study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(4):382-6. PMID: 25118478.
- Lockwood CJ. Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause*. 2011 Apr;18(4):408-11. doi: 10.1097/GME.0b013e31820bf288. PMID: 21499503; PMCID: PMC3074585.
- López DM, Orihuela López F, García-Berbel Molina L, Boza Novo P, Pozuelo Solís E, Menor Almagro D, Comino Delgado R. Endometrial polyps in obese asymptomatic pre and postmenopausal patients with breast cancer: is screening necessary? *Gynecol Oncol*. 2014 Apr;133(1):56-62. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.12.029. PMID: 24680592.
- Lu L, Luo J, Deng J, Huang C, Li C. Polycystic ovary syndrome is associated with a higher risk of premalignant and malignant endometrial polyps in premenopausal women: a retrospective study in a tertiary teaching hospital. *BMC Womens Health*. 2023 Mar 24;23(1):127. doi: 10.1186/s12905-023-02269-4. PMID: 36964546; PMCID: PMC10037815.
- Ludwin A, Lindheim SR, Booth R, Ludwin I. Removal of uterine polyps: clinical management and surgical approach. *Climacteric*. 2020 Aug;23(4):388-396. doi: 10.1080/13697137.2020.1784870. PMID: 32648824.
- Luerti M, Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, Angioni S, Garuti G, De Angelis C; Italian School of Minimally Invasive Gynecological Surgery Hysteroscopists Group. Effectiveness of hysteroscopic techniques for endometrial polyp removal: the Italian Multicenter Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Sep - Oct; 26(6):1169-1176. doi: 10.1016/j.jmig.2018.12.002. Epub 2018 Dec 7.
- Maia H Jr, Maltez A, Studard E, Athayde C, Coutinho EM. Effect of previous hormone replacement therapy on endometrial polyps during menopause. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Jun;18(6):299-304. doi: 10.1080/09513590410001729897. PMID: 15497492.
- McGowan MA, Davies JM, Addley S, Honeyman LJ, Kolhe SN, Phillips AJ. Does the presence of single compared to multiple endometrial polyps alter the risk of cancer in post-menopausal women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022 Oct 28;279:118-121. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.10.018. Epub ahead of print. PMID: 36332539.
- McIlwaine P, McElhinney B, Karthigasu KA, Hart R. A prospective study of the use of the Myosure resectoscope to manage endometrial polyps in an outpatient setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015 Oct;55(5):482-6. doi: 10.1111/ajo.12382. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26259638.
- McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. *Maturitas*. 2006 Jun 20;54(3):252-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.11.007. Epub 2006 Jan 18. PMID: 16413707.
- Metz M, Grimbaldeston MA, Nakae S, Piliponsky AM, Tsai M, Galli SJ. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. *Immunol Rev*. 2007 Jun;217:304-28. doi: 10.1111/j.1600-065X.2007.00520.x. PMID: 17498068.
- Miranda SP, Traiman P, Cândido EB, Lages EL, Freitas GF, Lamaita RM, Vidigal PV, da Silva Filho AL. Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Dec;20(9):1525-30. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181f7b33b. PMID: 21119367.
- Moon SH, Lee SE, Jung IK, et al. A giant endometrial polyp with tamoxifen therapy in postmenopausal woman. *Korean J ObstetGynecol*.2011; 54(12):836-840.

- Moore JF, Carugno J. Hysteroscopy. 2022 Oct 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 33232015.
- Mota A, Colás E, García-Sanz P, Campoy I, Rojo-Sebastián A, Gatus S, García Á, Chiva L, Alonso S, Gil-Moreno A, González-Tallada X, Díaz-Feijoo B, Vidal A, Ziober-Malinowska P, Bobiński M, López-López R, Abal M, Reventós J, Matias-Guiu X, Moreno-Bueno G. Genetic analysis of uterine aspirates improves the diagnostic value and captures the intra-tumor heterogeneity of endometrial cancers. *Mod Pathol*. 2017 Jan;30(1):134-145. doi: 10.1038/modpathol.2016.143. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27586201.
- Muínelo-Romay L, Casas-Arozamena C, Abal M. Liquid Biopsy in Endometrial Cancer: New Opportunities for Personalized Oncology. *Int J Mol Sci*. 2018 Aug 7;19(8):2311. doi: 10.3390/ijms19082311. PMID: 30087246; PMCID: PMC6121388.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):3-13. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21345435.
- Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017 Apr;40:3-22. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27836285.
- Namazov A, Gemer O, Ben-Arie A, Israeli O, Bart O, Saphier O, Mahler N, Kapustian V, Silberstein T. Endometrial Polyp Size and the Risk of Malignancy in Asymptomatic Postmenopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Jul;41(7):912-915. doi: 10.1016/j.jogc.2018.07.019. Epub 2018 Oct 27.
- Namazov A, Helpman L, Eitan R, Vaknin Z, Lavie O, Ben-Arie A, Amit A, Levy T, Volodarsky M, Atlas I, Bruchim I, Gemer O. The diagnosis of endometrial cancer in women with asymptomatic endometrial polyp does not increase survival rates: an israel gynecologic oncology group study. *Maturitas*. 2021 Jun;148:18-23. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.04.001. Epub 2021 Apr 18. PMID: 34024347.
- Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, Spinelli M, Greco P. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol*. 2009 Mar-Apr;16(2):157-62. doi: 10.1016/j.jmig.2008.11.004. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19162559.
- Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med*. 2008 Jan;26(1):62-71. doi: 10.1055/s-2007-992926. PMID: 18181084.
- Nieuwenhuis LL, Hermans FJ, Bij de Vaate AJM, Leeflang MM, Brölmann HA, Hehenkamp WJ, Mol BWJ, Clark TJ, Huirne JA. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 5;5(5):CD011126. doi: 10.1002/14651858.CD011126.pub2. PMID: 28472862; PMCID: PMC6481510.
- Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019 May 2;7:2050312119848247. doi: 10.1177/2050312119848247. PMID: 31105939; PMCID: PMC6501471.
- Nogueira AA. Pólipos endometriais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27:289-292.
- Norrby K. Mast cells and angiogenesis. *APMIS*. 2002 May;110(5):355-71. doi: 10.1034/j.1600-0463.2002.100501.x. PMID: 12076253.
- Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas*. 2005 Mar 14;50(3):231-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2004.06.002. PMID: 15734604.
- Okamura A, Yano E, Isono W, Tsuchiya A, Honda M, Saito A, Tsuchiya H, Matsuyama R, Fujimoto A, Nishii O. Predictive factors of spontaneously regressed uterine endometrial polyps during the waiting period before hysteroscopic polypectomy. *J Med Case Rep*. 2021 Aug 1;15(1):384. doi: 10.1186/s13256-021-02982-4. PMID: 34332637; PMCID: PMC8325800.

- Onalan R, Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, Mollamahmutoglu L. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4):1056-60. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.002. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18325506.
- Pandita P, Wang X, Jones DE, Collins K, Hawkins SM. Unique Molecular Features in High-Risk Histology Endometrial Cancers. *Cancers (Basel)*. 2019 Oct 27;11(11):1665. doi: 10.3390/cancers11111665. PMID: 31717878; PMCID: PMC6896116.
- Pantel K, Alix-Panabières C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. *Trends Mol Med*. 2010 Sep;16(9):398-406. doi: 10.1016/j.molmed.2010.07.001. Epub 2010 Jul 29. PMID: 20667783.
- Peng X, Li T, Xia E, Xia C, Liu Y, Yu D. A comparison of oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometrial polyps and endometrium of premenopausal women. *J Obstet Gynaecol*. 2009 May;29(4):340-6. doi: 10.1080/01443610902878775. PMID: 19835506.
- Pereira AKC, Garcia MT, Pinheiro W, Eizenberg D, Soares JM Jr, Baracat EC. What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps? *Climacteric*. 2015; 18(4):498-502. doi: 10.3109/13697137.2014.966240. Epub 2014 Nov 19.
- Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Haya J, Sanfrutos L, Iniesta S, Bueno B, Castelo-Branco C. Tibolone and risk of endometrial polyps: a prospective, comparative study with hormone therapy. *Menopause*. 2003 Nov-Dec;10(6):534-7. doi: 10.1097/01.GME.0000064815.74043.32. PMID: 14627862.
- Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod*. 2005 Jun;20(6):1632-5. doi: 10.1093/humrep/deh822. Epub 2005 Mar 10. PMID: 15760959.
- Pérez-Sánchez C, Colás E, Cabrera S, Falcon O, Sánchez-del-Río A, García E, Fernández-de-Castillo L, Muruzabal JC, Álvarez E, Fiol G, González C, Torrejón R, Moral E, Campos M, Repollés M, Carreras R, Jiménez-López J, Xercavins J, Aibar E, Perdonés-Montero A, Lalanne E, Palicio M, Maes T, Rosell-Vives E, Nieto C, Ortega A, Pedrola N, Llauradó M, Rigau M, Doll A, Abal M, Ponce J, Gil-Moreno A, Reventós J. Molecular diagnosis of endometrial cancer from uterine aspirates. *Int J Cancer*. 2013 Nov 15;133(10):2383-91. doi: 10.1002/ijc.28243. Epub 2013 Jun 21. PMID: 23649867.
- Pergialiotis V, Prodromidou A, Siotos C, Frountzas M, Perrea D, Vlachos GD. Systemic Hypertension and Diabetes Mellitus as Predictors of Malignancy Among Women With Endometrial Polyps: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Menopause*. 2016;23(6):691-697. doi: 10.1097/GME.0000000000000602
- Peterson WP, Novak ER. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol*. 1956 Jul;8(1):40-9. PMID: 13335063.
- Pinheiro A, Antunes A Jr, Andrade L, De Brot L, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Expression of hormone receptors, Bcl 2, Cox 2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity. *Mol Med Rep*. 2014 Jun;9(6):2335-41. doi: 10.3892/mmr.2014.2125. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24718434.
- Ponce Sebastià J, Lete, I, Sanz R, Diestro Tejada MD. Diagnóstico molecular del cáncer de endometrio. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(3):256-66.
- Qu D, Liu Y, Zhou H, Wang Z. Chronic endometritis increases the recurrence of endometrial polyps in premenopausal women after hysteroscopic polypectomy. *BMC Womens Health*. 2023 Feb 25;23(1):88. doi: 10.1186/s12905-023-02232-3. PMID: 36841768; PMCID: PMC9960172.
- Raz N, Feinmesser L, Moore O, Haimovich S. Endometrial polyps: diagnosis and treatment options - a review of literature. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2021 Oct;30(5):278-287. doi: 10.1080/13645706.2021.1948867. Epub 2021 Aug 6. PMID: 34355659.
- Reslová T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vávrová I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 1999;262(3-4):133-9. doi: 10.1007/s004040050241. PMID: 10326632.
- Resta L, Cicinelli E, Lettini T, Montrone, T. Possible inflammatory origin of endometrial polyps. *Arch Reprod Med Sex Health*. 2018; 1(2):8-16.

- Ribatti D, Crivellato E. The controversial role of mast cells in tumor growth. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2009;275:89-131. doi: 10.1016/S1937-6448(09)75004-X. PMID: 19491054.
- Ricciardi E, Vecchione A, Marci R, Schimberni M, Frega A, Maniglio P, Caserta D, Moscarini M. Clinical factors and malignancy in endometrial polyps. Analysis of 1027 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Dec;183:121-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.10.021. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25461364.
- Roma AA. Tubulosquamous polyps in the vagina. Immunohistochemical comparison with ectopic prostatic tissue and Skene glands. *Ann Diagn Pathol.* 2016; 22:63-6. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2016.04.005. Epub 2016 Apr 12.
- Römer T. Hormone replacement therapy and bleeding disorders. *Gynecol Endocrinol.* 2006 Mar;22(3):140-4. doi: 10.1080/09513590600629068. PMID: 16835075.
- Romero SA, Young K, Hickey M, Su Hl. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 21;12(12):CD007245. doi: 10.1002/14651858.CD007245.pub4. PMID: 33348436; PMCID: PMC8092675.
- Roy SF, Comeau L, Provencher D, Rahimi K. Tubulosquamous Polyp of the Vagina: Misplaced Skene's Glands Analogous to the Male Prostate. *Int J Surg Pathol.* 2021 Aug;29(5):510-512. doi: 10.1177/1066896921995944. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33624543.
- Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Ford LG, Vogel VG, Wolmark N. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Dec;205(6):535.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.067. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21872200; PMCID: PMC5160016.
- Ryu KJ, Kim MS, Lee JY, Nam S, Jeong HG, Kim T, Park H. Risk of Endometrial Polyps, Hyperplasia, Carcinoma, and Uterine Cancer After Tamoxifen Treatment in Premenopausal Women With Breast Cancer. *JAMA Netw Open.* 2022 Nov 1;5(11):e2243951. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.43951. PMID: 36441547.
- Saccardi C, Spagnol G, Bonaldo G, Marchetti M, Tozzi R, Noventa M. New Light on Endometrial Thickness as a Risk Factor of Cancer: What Do Clinicians Need to Know? *Cancer Manag Res.* 2022 Apr 2;14:1331-1340. doi: 10.2147/CMAR.S294074. PMID: 35401014; PMCID: PMC8985823.
- Sahoo SS, Aguilar M, Xu Y, Lucas E, Miller V, Chen H, Zheng W, Cuevas IC, Li HD, Hitrys D, Wachsmann MB, Bishop JA, Cantarell B, Gagan J, Koduru P, SoRelle JA, Castrillon DH. Endometrial polyps are non-neoplastic but harbor epithelial mutations in endometrial cancer drivers at low allelic frequencies. *Mod Pathol.* 2022 Nov;35(11):1702-1712. doi: 10.1038/s41379-022-01124-5. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35798968; PMCID: PMC9596374.
- Salamonsen LA, Edgell T, Rombauts LJ, Stephens AN, Robertson DM, Rainczuk A, Nie G, Hannan NJ. Proteomics of the human endometrium and uterine fluid: a pathway to biomarker discovery. *Fertil Steril.* 2013 Mar 15;99(4):1086-92. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.013. Epub 2012 Oct 6. PMID: 23043689.
- Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol.* 2017 Jul;146(1):3-10. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.022. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28372871.
- Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Sep-Oct; 18(5):569-81. doi: 10.1016/j.jmig.2011.05.018. Epub 2011 Jul 23.
- Sánchez-Borrego R, Sánchez-Prieto M, Llana Coto P, Lete Lasa I, Rosell E, Picas J, Bermejo Rodríguez R, Ponce Sebastián J. Oncogenesis of the endometrial polyp. Clinical management through biomolecular markers. *Prog Obstet Ginecol.* 2019;62(6):559-566. Doi: 10.20960/j.pog.00245
- 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.
- Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo ACMG, Wanderley MDS, Pereira MG. Factors Associated with Malignancy in Hysteroscopically Resected Endometrial Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018 Jul-Aug;25(5):777-785. doi: 10.1016/j.jmig.2018.02.004. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29454147.

- Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, Bovicelli L. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Apr;188(4):927-31. doi: 10.1067/mob.2003.247. PMID: 12712087.
- Segev Y, Dain-Sagi L, Lavie O, Sagi S, Gemer O. Is There a Survival Advantage in Diagnosing Endometrial Cancer in Asymptomatic Patients? A Systemic Review and Meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020 Apr;42(4):481-487.e2. doi: 10.1016/j.jogc.2019.04.020. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31285170.
- SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. ISBN: 978-84-09-38029-9. https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
- Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, Asoglu MR, Arioglu PF, Eren S. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290(5):937-41. doi: 10.1007/s00404-014-3279-4. Epub 2014 May 24.
- Sheng KK, Lyons SD. To treat or not to treat? An evidence-based practice guide for the management of endometrial polyps. *Climacteric*. 2020 Aug;23(4):336-342. doi: 10.1080/13697137.2020.1742107. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32496825.
- Sho T, Hachisuga T, Kawagoe T, Urabe R, Kurita T, Kagami S, Shimajiri S, Fujino Y. Expression of p53 in endometrial polyps with special reference to the p53 signature. *Histol Histopathol*. 2016 Jul;31(7):751-8. doi: 10.14670/HH-11-713. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26727623.
- Shor S, Pansky M, Maymon R, Vaknin Z, Smorgick N. Prediction of Premalignant and Malignant Endometrial Polyps by Clinical and Hysteroscopic Features. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Nov-Dec;26(7):1311-1315. doi: 10.1016/j.jmig.2018.12.018. Epub 2019 Jan 4. PMID: 30611972.
- Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest*. 2004;58(4):212-5. doi: 10.1159/000080189. Epub 2004 Aug 12. PMID: 15316149.
- SiCMiG (For the Italian School of Minimally Invasive Gynecological Surgery Hysteroscopists Group). Prevalence and predictors of atypical histology in endometrial polyps removed by hysteroscopy: A secondary analysis from the SICMIG hysteroscopy trial. *Facts Views Vis Obgyn*. 2019 Jun;11(2):127-134. PMID: 31824634; PMCID: PMC6897516.
- Silva EG, Tornos CS, Follen-Mitchell M. Malignant neoplasms of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma: the effects of tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol*. 1994 Jul;13(3):248-58. doi: 10.1097/00004347-199407000-00009. PMID: 7928058.
- Singh H, Heng S, Nicholls PK, Li Y, Tai LT, Jobling T, Salamonsen LA, Nie G. Proprotein convertases in postmenopausal endometrial cancer: distinctive regulation and non-invasive diagnosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Mar 23;419(4):809-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.02.111. Epub 2012 Feb 27. PMID: 22390935.
- Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Sep;14(9):531-548. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.14. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28252003.
- Soucie JE, Chu PA, Ross S, Snodgrass T, Wood SL. The risk of diagnostic hysteroscopy in women with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 207(1):71.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2012.04.026. Epub 2012 Apr 30.
- Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, Ishiguro T, Adachi S, Kase H, Motoyama T, Inoue I, Enomoto T. Different mutation profiles between epithelium and stroma in endometriosis and normal endometrium. *Hum Reprod*. 2019 Oct 2;34(10):1899-1905. doi: 10.1093/humrep/dez155. PMID: 31621846.
- Strickland KC, Yuan L, Quade BJ, Nucci MR, Howitt BE. Clinicopathological and immunohistochemical features of uterine adenomyomatous polyps. *Hum Pathol*. 2019 Feb; 84:239-245. doi: 10.1016/j.humpath.2018.10.002. Epub 2018 Oct 16.
- Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, Sagiv R, Feingold M, Halperin R, Pansky M. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;199(2):115.e1-3. doi: 10.1016/j.ajog.2008.02.015. Epub 2008 May 23. PMID: 18456238.

- Szeszko Ł, Oszukowski P, Kisiel A, Szeszko A, Bieńkiewicz M. Histopathological results analysis in women undergoing hysteroscopic procedures due to endometrial polyps. *Health Prob Civil* 2019; 13: 99-103.
- Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z, Campo R, Gordts S. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg*. 2017 Jul;43:7-16. doi: 10.1016/j.ijisu.2017.05.012. Epub 2017 May 5. PMID: 28483662.
- Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, et al. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG*. 2003; 110(9):794–798.
- Technology Assessment No. 12: Sonohysterography. *Obstet Gynecol*. 2016 Aug;128(2):e38-e42. doi: 10.1097/AOG.0000000000001588. PMID: 27454735.
- Tesarik J, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N. Virtual ultrasonographic hysteroscopy followed by conventional operative hysteroscopy, enabling pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Feb;216(2):188.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.081. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27640941.
- Tjarks M, Van Voorhis BJ. Treatment of endometrial polyps. *Obstet Gynecol*. 2000 Dec;96(6):886-9. doi: 10.1016/s0029-7844(00)01059-0. PMID: 11084172.
- Tohma YA, Onalan G, Esin S, Sahin H, Aysun D, Kuscu E, Haberal A, Zeyneloglu HB. Are There Any Predictors of Endometrial Premalignancy/Malignancy within Endometrial Polyps in Infertile Patients? *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(5):512-518. doi: 10.1159/000501682. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31311015.
- Troncon JK, Zani AC, Candido-Dos-Reis FJ, Rosa-E-Silva JC. Endometrial Polyps - When Should Hysteroscopic Resection Be Performed? *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016 Jul;38(7):315-6. doi: 10.1055/s-0036-1586488. Epub 2016 Jul 29. PMID: 27472809.
- Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Apr;289(4):839-43. doi: 10.1007/s00404-013-3037-z. Epub 2013 Oct 5. PMID: 24091484.
- Uglietti A, Buggio L, Farella M, Chiapparino F, Dridi D, Vercellini P, Parazzini F. The risk of malignancy in uterine polyps: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Jun;237:48-56. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.009. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31009859.
- Unal B, Doğan S, Karaveli FŞ, Simşek T, Erdoğan G, Candaner I. Giant Endometrial Polyp in a Postmenopausal Woman without Hormone/Drug Use and Vaginal Bleeding. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:518398. doi: 10.1155/2014/518398. Epub 2014 Jun 29. PMID: 25093134; PMCID: PMC4100398.
- Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5):1249-53. doi: 10.1067/mob.2003.272. PMID: 12748493.
- Van den Bosch T. Ultrasound in the diagnosis of endometrial and intracavitary pathology: an update. *Australas J Ultrasound Med*. 2012 Feb;15(1):7-12. doi: 10.1002/j.2205-0140.2012.tb00135.x. Epub 2015 Dec 31. PMID: 28191132; PMCID: PMC5025133.
- Van den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual MA, Leone FPG, Sladkevicius P, Alcazar JL, Votino A, Fruscio R, Lanzani C, Van Holsbeke C, Rossi A, Jokubkiene L, Kudla M, Jakab A, Domali E, Epstein E, Van Pachterbeke C, Bourne T, Van Calster B, Timmerman D. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jan;57(1):164-172. doi: 10.1002/uog.22109. PMID: 32484286.
- Van Dijk MM, van Hanegem N, de Lange ME, Timmermans A. Treatment of Women With an Endometrial Polyp and Heavy Menstrual Bleeding: A Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device or Hysteroscopic Polypectomy? *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Nov-Dec;22(7):1153-62. doi: 10.1016/j.jmig.2015.06.016. Epub 2015 Jul 4. PMID: 26151760.

- Van Hanegem N, Breijer MC, Slockers SA, Zafarmand MH, Geomini P, Catshoek R, Pijnenborg J, van der Voet LF, Dijkhuizen F, van Hoecke G, Reesink-Peters N, Veersema S, van Hooft M, van Kesteren P, Huirne JA, Opmeer BC, Bongers MY, Mol B, Timmermans A. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2017 Jan;124(2):231-240. doi: 10.1111/1471-0528.14126. Epub 2016 May 26. PMID: 27225535.
- Venturella R, Miele G, Cefali K, Lico D, D'Alessandro P, Arduino B, Di Cello A, Zullo F, Di Carlo C. Subcutaneous Progesterone for Endometrial Polyps in Premenopausal Women: A Preliminary Retrospective Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Jan;26(1):143-147. doi: 10.1016/j.jmig.2018.04.023. Epub 2018 May 2. PMID: 29729409.
- Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, Santarsiero CM, Greco P, Buzzaccarini G, Noventa M, Cicinelli E. Association between Endometrial Polyps and Chronic Endometritis: Is It Time for a Paradigm Shift in the Pathophysiology of Endometrial Polyps in Pre-Menopausal Women? Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov 24;11(12):2182. doi: 10.3390/diagnostics11122182. PMID: 34943419; PMCID: PMC8700534.
- Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J; From the Global Community of Hysteroscopy Guidelines Committee. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 May;260:70-77. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.017. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33756339.
- Vroom AJ, Timmermans A, Bongers MY, van den Heuvel ER, Geomini PMAJ, van Hanegem N. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Jul;54(1):28-34. doi: 10.1002/uog.20229. Epub 2019 Jun 12. PMID: 30693579.
- Wang Y, Li L, Douville C, Cohen JD, Yen TT, Kinde I, Sundfelt K, Kjær SK, Hruban RH, Shih IM, Wang TL, Kurman RJ, Springer S, Ptak J, Popoli M, Schaefer J, Silliman N, Dobbyn L, Tanner EJ, Angarita A, Lycke M, Jochumsen K, Afsari B, Danilova L, Levine DA, Jardon K, Zeng X, Arseneau J, Fu L, Diaz LA Jr, Karchin R, Tomasetti C, Kinzler KW, Vogelstein B, Fader AN, Gilbert L, Papadopoulos N. Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection of endometrial and ovarian cancers. *Sci Transl Med*. 2018 Mar 21;10(433):eaap8793. doi: 10.1126/scitranslmed.aap8793. PMID: 29563323; PMCID: PMC6320220.
- Wang Y, Yang M, Huang X, Li X, Lin E, Feng Y. Prevention of Benign Endometrial Polyp Recurrence Using a Levonorgestrel-releasing Intrauterine System in Premenopausal Patients: A Retrospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Sep-Oct;27(6):1281-1286. doi: 10.1016/j.jmig.2019.11.023. Epub 2020 May 21. PMID: 32446971.
- Weschler T. Taking charge of your fertility. Revised ed. New York: Harper Collins, 2002.
- Wethington SL, Herzog TJ, Burke WM, Sun X, Lerner JP, Lewin SN, Wright JD. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps. *Ann Surg Oncol*. 2011 Dec;18(13):3819-23. doi: 10.1245/s10434-011-1815-z. Epub 2011 Jun 24. PMID: 2170193
- Wong M, Crnobrnja B, Liberale V, Dharmarajah K, Widschwendter M, Jurkovic D. The natural history of endometrial polyps. *Hum Reprod*. 2017 Feb; 32(2):340-345. doi: 10.1093/humrep/dew307. Epub 2016 Dec 18.
- Wong CLH, So PL. Prevalence and risk factors for malignancy in hysteroscopy-resected endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Dec;155(3):433-441. doi: 10.1002/ijgo.13656. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33621356.
- Xu J, Rao X, Lu W, Xie X, Wang X, Li X. Noninvasive Predictor for Premalignant and Cancerous Lesions in Endometrial Polyps Diagnosed by Ultrasound. *Front Oncol*. 2022 Jan 27;11:812033. doi: 10.3389/fonc.2021.812033. PMID: 35155203; PMCID: PMC8828905.
- Xuebing P, TinChiu L, Enlan X, Jing L, Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Nov;159(1):198-203. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.06.036. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21726930.

- Yela DA, Ikejiri TA, Machado CR, Mutta D, Benetti-Pinto CL. Tamoxifen use as a malignancy risk factor in postmenopausal women with endometrial polyps. *Menopause*. 2019 Aug;26(8):863-866. doi: 10.1097/GME.0000000000001340. PMID: 30969185.
- Yuksel S, Tuna G, Celik HG, Salman S. Endometrial polyps: Is the prediction of spontaneous regression possible? *Obstet Gynecol Sci*. 2021 Jan;64(1):114-121. doi: 10.5468/ogs.20242. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33321559; PMCID: PMC7834764.
- Zhang J, Chen K, Fan ZH. Circulating Tumor Cell Isolation and Analysis. *Adv Clin Chem*. 2016;75:1-31. doi: 10.1016/bs.acc.2016.03.003. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27346614; PMCID: PMC5123699.
- Zhang H, He X, Tian W, Song X, Zhang H. Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps and Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes Compared with No Treatment: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 May-Jun;26(4):618-627. doi: 10.1016/j.jmig.2018.10.024. Epub 2018 Dec 15. PMID: 30557636.
- Zheng QM, Mao HI, Zhao YJ, Zhao J, Wei X, Liu PS. Risk of endometrial polyps in women with endometriosis: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Sep 17;13:103. doi: 10.1186/s12958-015-0092-2. PMID: 26377086; PMCID: PMC4574029.

11. ANEXOS

The page features two horizontal bars below the title. The top bar is dark blue and spans the entire width of the page. The bottom bar is orange and is shorter, starting from the left edge and ending before the right edge of the blue bar.

ANEXO 1



DICTAMEN DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DE EUSKADI (CEIC-E)

D^a. Iciar Alfonso Farnós como Vicepresidenta del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

CERTIFICA

Que este Comité, en cumplimiento de las exigencias de Real Decreto 1591/2009, por el que se regulan los productos sanitarios, Real Decreto 1616/2009, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos y resto de principios éticos y legales actualmente exigidos, ha evaluado la propuesta del promotor: **Laboratorio REIG JOFRE, SA**, para que se realice el estudio de investigación con código Promotor: **RJ-GYN01**.

Título: **"Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para evaluar el uso clínico de la prueba molecular GynEC®-Dx para el descarte de cáncer de endometrio y posterior seguimiento en mujeres asintomáticas con formaciones polipoideas endometriales"**.

Código Interno: PI2016170 (PS).

Versión del Protocolo: Versión 2.0 de 13 enero 2017.

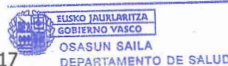
Versión Hoja Información al Paciente y Consentimiento Informado: GENERAL / Versión 3.0 de 8 de febrero de 2017.

Y que este Comité reunido el día 22/02/2017 (recogido en acta Reunión CEIC-E 02/2017) ha decidido emitir **Dictamen Favorable** a que dicho ensayo sea realizado en:

- Dr. Iñaki Lete Lasa del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Araba (sede Santiago)
- Dr. Txantón Martínez-Astorquiza del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Cruces .

Lo que firmo en Vitoria, a 05 de mayo de 2017

D^a. Iciar Alfonso Farnós
Vicepresidenta del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)



2017 MAI. 05

Euskadiko Ikerketa Klinikostarako Batzorde Etikoa
Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E)

Nota: Una vez comenzado el estudio, se recuerda la obligación de enviar un **informe de seguimiento anual** y **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIC-E:

https://apps.euskadi.eus/r85-pkfarm03/es/contenidos/informacion/ceic_proyectos_investigacion/es_ceic/proyectos_investigacion.html

ANEXO 2



APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN

Dr. José Luis Simón Riazuelo, Presidente del Comité Ético de la Investigación del Grupo Hospitalario Quirón en Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta realizada por el promotor: **Laboratorios REIG JOFRE, S.A.**, código de protocolo: **RJ-GYN01**, titulado: "Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para evaluar el uso clínico de la prueba molecular GynEC®-Dx para el descarte de cáncer de endometrio y posterior seguimiento en mujeres asintomáticas con formaciones polipoideas endometriales", Protocolo versión 2.0 de 13 Enero de 2017 con la enmienda 01 de fecha 27 de octubre de 2016, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 2.0 de fecha 13 de Enero de 2017 y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados los procedimientos previstos para obtener el Consentimiento Informado.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el **Dr. Luis Cabero Roura como Investigador Principal del Hospital Quirónsalud Barcelona** y el **Dr. Rafael Sánchez Borrego como Investigador principal del Centro Médico Teknon, grupo Quirónsalud.**

En Barcelona, a 24 de mayo de 2017.

Fdo.: Dr. José Luis Simón Riazuelo

**Ref.: Estudio**

el promotor: **Laboratorios REIG JOFRE, S.A.**, código de protocolo: **RJ-GYN01**.

Título: "Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para evaluar el uso clínico de la prueba molecular GynEC®-Dx para el descarte de cáncer de endometrio y posterior seguimiento en mujeres asintomáticas con formaciones polipoideas endometriales"

Protocolo versión 2.0 de 13 Enero de 2017 con la enmienda 01 de fecha 27 de octubre de 2016

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 2.0 de fecha 13 de Enero de 2017

Dr. José Luis Simón Riazuelo, Presidente del Comité Ético de la Investigación del Grupo Hospitalario Quirón en Barcelona,

Hace constar que:

En la reunión celebrada el día 23 de mayo de 2017, se decidió emitir el informe favorable al protocolo de referencia,

En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEI sea válida.

El CEI del Grupo Hospitalario Quirón en Barcelona, tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas BPC (CPMP/ICH/135/95) y que su composición actual es la siguiente:

Dr. José Luis Simón Riazuelo. Presidente CEIm
 Dr. Joan Costa Pagés. (Farmacología Clínica). Vicepresidente CEIm
 Sra. Mónica Martínez Durán. Secretaria CEIm
 Dr. Joan Albert Arnaiz Gargallo (Farmacología clínica). Vocal
 Dr. Robert Belvis Nieto. (Neurología). Vocal
 Dr. Fernando Cereto Castro. (Medicina interna). Vocal
 Dra. Anna Cisteró Bahima (Alergología). Vocal
 Sra. Mónica Gallardo González (Enfermería). Vocal
 Sra. Mercedes Gozalbo Mestre (Project Manager I+D+i, Docencia). Vocal
 Dr. Roman Julià Masip. Director del Hospital Universitario Dexeus. Vocal
 Dr. Vicente López Navarro. Director Mèdic Hospital Quirónsalud Barcelona. Vocal
 Dr. Fermín Mearín Manrique (Digestivo). Vocal
 Sr. Isaac Millán Fernández (Jurista)
 Dr. Jordi Peláez De Loño (Farmacia Atención Primaria). Vocal
 Dr. Josep Rodiera Olivé (Anestesiología). Vocal
 Sr. Ignacio Rodríguez García (Epidemiología y Estadística). Vocal
 Dra. Susana Roig Pérez (Farmacia Hospitalaria). Vocal
 Sra. Ana Torres Cobo. Persona ajena. Vocal.

Para que conste donde proceda,

Lo que firmo en Barcelona a 24 de mayo de 2017.

Fdo.: Dr. José Luis Simón Riazuelo

ANEXO 3

Listado de centros participantes

NÚMERO DE CENTRO	INVESTIGADORES Jefes de Servicio
1. HOSPITAL DE ARABA (Bilbao)	Dr. Iñaki Lete Lasa
2. HOSPITAL LA ZARZUELA (Madrid)	Dr. Ignacio Cristobal
3. HOSPITAL FUNDACION JIMENEZ DIAZ (Madrid)	Dr. Javier Plaza
4. HOSPITAL LA MORALEJA (Madrid)	Dr. Santiago Cabrillo
5. HOSPITAL DE LA PAZ (Madrid)	Dr. Javier de Santiago
6. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO SAN CARLOS (Madrid)	Dr. Miguel Ángel Herráiz Martínez
7. INSTITUTO PALACIOS (Madrid)	Dr. Santiago Palacios
8. GRUPO HOSPITALARIO QUIRON (Barcelona)	Dr. Luis Cabero Roura
9. CLÍNICA DIATROS (Barcelona)	Dr. Rafael Sánchez Borrego
10. HOSPITAL DE BELLVITGE (Barcelona)	Dr. Jordi Sebastian Ponce
11. HOSPITAL DE CRUCES (Bilbao)	Dra. Txantón Martínez-Astorquiza
12. HOSPITAL CLINICO DE OURENSE (Orense)	Dr. José Luis Doval
13. HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA (Murcia)	Dr. Anibal Nieto
14. HOSPITAL DE REQUENA (Valencia)	Dr. Ezequiel Pérez Campos
15. CLÍNICA PEDROSA (Granada)	Dra. Concepción Pedrosa
16. HOSPITAL LA CANDELARIA (Santa Cruz de Tenerife)	Dra. M ^a Nieves Suárez Hernández

ANEXO 4


CRF SECTIONS APPROVAL FORM
RJ-GYN01
DM_FRM001_v1_CRF Sections Approval Form

SYNTAX[™]
FOR SCIENCE

CRF Sections Approval Form

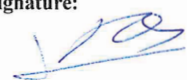
Study Title:	Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para evaluar el uso clínico de la prueba molecular GynEC®-Dx para el descarte de cáncer de endometrio y posterior seguimiento en mujeres asintomáticas con formaciones polipoideas endometriales
Protocol Number:	RJ-GYN01
Sponsor:	LABORATORIO REIG JOFRE, S.A
Project Code:	REI005

CRF SECTIONS DESIGN

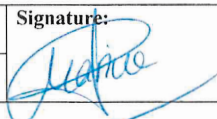
Version:	V8.0	Signature: 
Created by:	Marina Llopis	
Date:	11 / DEC / 2017	

APPROVAL

Sponsor:

Approval Responsible:	Jordi Picas	Signature: 
Date:	13 / DEC / 2017	

Syntax for Science:

Data Manager:	Marina Llopis	Signature: 
Date:	11 / DEC / 2017	

ANEXO 5

CODIGO PROTOCOLO : RJ-GYN01

Laboratorio Reig Jofre, S.A.

8 de febrero de 2017

Versión 3.0

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

PARA PACIENTES

CODIGO PROTOCOLO: RJ-GYN01

TÍTULO DEL PROTOCOLO: Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para evaluar el uso clínico de la prueba molecular GynEC®-Dx para el descarte de cáncer de endometrio y posterior seguimiento en mujeres asintomáticas con formaciones polipoideas endometriales.

Médico responsable: Dr. _____

Centro: _____

Número de teléfono: _____

Fuera del horario de oficina: _____

a. Información básica y objetivos:

Se le ofrece la oportunidad de participar en este estudio porque se le han detectado pólipos endometriales (masa de células que se forma y crece en los tejidos que cubren las membranas mucosas de diferentes tejidos, en este caso del endometrio, en el útero). En la mayoría de casos son masas de células del tipo benigno, pero en algunos casos (4% en mujeres postmenopáusicas), pueden derivar a una transformación maligna (cáncer de endometrio).

El carcinoma de endometrio es la neoplasia más frecuente del tracto genital femenino en los países desarrollados, representando un 6% de los tumores malignos en la mujer.

En la actualidad, la compañía Laboratorio Reig Jofre SA está comercializando GynEC®-Dx, una nueva prueba para el diagnóstico de cáncer de endometrio. Se trata de una prueba molecular basada en la detección de la expresión de determinados genes en una muestra de tejido del útero, que se obtiene por aspiración endometrial. La eficacia de GynEC®-Dx ya ha sido validada en un ensayo clínico sobre muestras representativas de aspirado en pacientes con hemorragias uterinas anómalas proporcionando un valor predictivo negativo (VPN) muy elevado (99%).

Laboratorio Reig Jofre SA es el promotor de este estudio. Esto significa que Laboratorio Reig Jofre SA está proporcionando el producto en estudio a los centros de investigación y se está haciendo cargo de los costes necesarios del personal médico y de enfermería para llevar a cabo los procedimientos del estudio y recopilar la información médica durante el estudio.

El principal objetivo de este estudio es comprobar la eficacia de la introducción de GynEC®-Dx en el protocolo para descartar cáncer de endometrio en mujeres asintomáticas (sin presencia de sangrado uterino anómalo y otros síntomas) y que presenten pólipos endometriales. También se pretende realizar un seguimiento de un máximo de dos años y medio para comprobar la persistencia del resultado negativo (sin riesgo cáncer de endometrio) de la prueba.

El estudio se llevará a cabo en aproximadamente 15 centros en España en los que se realicen visitas ambulatorias de control ginecológico rutinario.

b. Participación en el estudio:

Número de personas que participarán en el estudio

Se estima necesario incluir un total de 150 pacientes.

CODIGO PROTOCOLO : RJ-GYN01

8 de febrero de 2017

Laboratorio Reig Jofre, S.A.

Versión 3.0

Requisitos para participar

Para poder ser incluida en este estudio, en el momento de la firma de este consentimiento, usted debe tener 18 años o más, tienen que habersele detectado pólipos endometriales y debe ser asintomática (sin sangrado vaginal anómalo y recurrente u otros síntomas relacionados).

Al inicio del estudio, tras detectar y valorar la presencia de pólipos endometriales, su médico evaluará si usted presenta los requisitos necesarios para participar. Para ello le hará preguntas sobre su estado de salud, como enfermedades que tenga y tratamientos que haya o esté tomando y posibles alergias. No podrá participar en el estudio si: ha sufrido repetidos sangrados anómalos durante los últimos 6 meses, si ha recibido tratamiento previo por radioterapia por cáncer pélvico o presenta estenosis que impida la toma de muestra de aspirado endometrial. Su médico podrá excluirla si considera que no podrán realizar el seguimiento completo del estudio de dos años o si tiene circunstancias que dificulten su participación en el estudio. Es necesario que usted cumpla los requisitos del estudio para poder participar en él.

Para finalizar, se requiere la firma de este Consentimiento informado por su parte.

c. Descripción de los procedimientos del estudio**Consentimiento informado**

Antes de aceptar la participación en este estudio, debe leer este documento de Hoja de información y consentimiento informado y realizar todas las preguntas que considere necesarias al personal del estudio. El personal del estudio está para facilitarle la comprensión, de modo que pueda elegir la opción más acertada para usted. También puede consultar a su médico de cabecera u otros especialistas, así como a su familia o amigos, antes de decidirse a participar en el estudio. Debe comprender los beneficios y riesgos potenciales de la participación en el estudio, de modo que pueda tomar una decisión a partir de la información que le proporcionamos.

Una vez que hayan dado respuesta a todas sus dudas y si decide participar en este estudio, deberá firmar este documento de Consentimiento informado y se le entregará una copia de este documento de Consentimiento informado firmado para que la conserve.

Visitas del estudio

Tras la firma del consentimiento informado usted acudirá a las visitas del estudio (su ginecólogo le indicará a cuantas en función del resultado de las pruebas) a su centro de salud para realizar los procedimientos del estudio. Si fuera necesario, podrá visitar a su médico en visitas adicionales no programadas.

En la primera visita, su médico decidirá si usted es **apta para el estudio**. Valorará sus pólipos mediante una **ecografía transvaginal** y le realizará una exploración ginecológica. También le hará preguntas sobre posibles signos y síntomas, como el sangrado anómalo. En la primera visita del estudio, usted no debe tener síntomas como sangrado anómalo (ni en los últimos 6 meses) para poder participar en el estudio.

Se recopilará también información demográfica (como edad, peso, etc), características clínicas (como enfermedades ginecológicas y otras enfermedades que tenga o haya tenido) y de tratamiento (como tratamiento con estrógenos, etc.) Esta información será de utilidad para el estudio y para que su médico pueda valorar siguientes actuaciones médicas (como realizar una polipectomía).

Su médico también tomará nota del peso, la altura y la fecha de nacimiento.

En esta primera visita, **se le realizará la prueba molecular GynEC®-Dx**. Para ello, su médico tomará una muestra de **aspirado endometrial** mediante una cánula. Para realizar el aspirado endometrial usted se acostará boca arriba y si su ginecólogo lo considera necesario podrá aplicar anestesia para que no sienta dolor. Con una cánula se realizará el aspirado y se recogerá la muestra dentro del útero. Si le aplican anestesia el personal médico se asegurará de que usted esté cómoda y despierte con normalidad y sin problemas a raíz de la anestesia.

CODIGO PROTOCOLO : RJ-GYN01

8 de febrero de 2017

Laboratorio Reig Jofre, S.A.

Versión 3.0

Las muestras extraídas serán procesadas y enviadas al laboratorio central (Oryzon Genomics Diagnóstico SL - c/Provença 392, 08025 Barcelona) quien realizará la **prueba molecular GynEC®-Dx** sobre su muestra, según instrucciones del kit. Para ello, se le solicitará que firme una autorización para que el departamento de anatomía patológica pueda enviar el número de identificación de **la muestra de aspirado endometrial** a dicho laboratorio. Tras el análisis, las muestras serán destruidas y los resultados enviados a su médico, quien se los transmitirá a usted.

En función de los resultados o si corresponde por la práctica habitual, su médico podrá decidir realizar otras pruebas diagnósticas (como ecografías, histeroscopia, etc.)

Si los resultados son **negativos** se le realizará una segunda visita en la que se volverá a realizar la prueba GynEC®-Dx al cabo de un año, siempre dependiendo de su estado de salud y de la decisión de su médico. Si en esta segunda visita los resultados vuelven a ser negativos, se realizará una tercera visita pasado otro año, en la que se volverá a realizar la prueba GynEC®-Dx. Si las pruebas en la segunda y posteriormente en la tercera visita resultan negativas su participación en el estudio habrá concluido y sus visitas al ginecólogo retomarían los procedimientos habituales. Independientemente, si su médico o usted lo consideran preciso, podrán concertarse otras visitas ginecológicas.

Si, por el contrario, los resultados de la prueba son **positivos** en cualquiera de las visitas, su médico seguirá su práctica habitual de seguimiento y o tratamiento y decidirá si debe someterse a cirugía (principalmente, extirpación de los pólipos o polipectomía). En ese caso, a usted se le repetiría la prueba GynEC®-Dx a los 2 - 6 meses de la operación.

En todas las muestras recogidas (aspirado, biopsias o material extirpado), se podrá realizar un estudio anatómico para detectar si existe tejido tumoral, para poder descartar o diagnosticar cáncer de endometrio, siempre en función del criterio y práctica habitual de su ginecólogo.

En las diferentes visitas se **recogerá información sobre su estado de salud**, es decir, las enfermedades que haya tenido o tenga en la actualidad y los medicamentos recibidos.

También se recogerá información de todas las pruebas ginecológicas que se le realicen, como una ecografía transvaginal, u otras **exploraciones ginecológicas**, en función del criterio y práctica habitual de su ginecólogo, y se registrará la presencia de posible sintomatología (como sangrado anómalo).

Otros procedimientos

Debe saber que, en cualquier momento durante este estudio, se le puede solicitar a usted que se someta a otros procedimientos, si desarrolla nuevos problemas de salud o si los resultados de las pruebas son tales que el médico considera necesario realizar otras pruebas.

Fármacos

Antes y durante este estudio, debe informar al médico sobre todos los medicamentos con receta o sin ella que usted esté tomando.

Duración del estudio

El estudio durará un máximo de 2 años y medio, en función de los resultados de las diferentes realizaciones del test GynEC®-Dx. Esta duración podría verse modificada si:

- Usted decide interrumpir su participación en el estudio.
- Usted presenta cualquier complicación inaceptable relacionada con los procedimientos realizados y no puede tolerar las prácticas llevadas a cabo.
- Usted desarrolla una nueva enfermedad que implica que no puede seguir participando en el estudio.
- El médico le pide que interrumpa su participación en este estudio.

CODIGO PROTOCOLO : RJ-GYN01

Laboratorio Reig Jofre, S.A.

8 de febrero de 2017
Versión 3.0

d. Costes y reembolsos:

Laboratorio Reig Jofre SA proporcionará a su médico el producto sanitario GynEC[®]-Dx necesario para este estudio sin coste alguno para usted.

Usted no recibirá ningún pago como retribución por la participación en el estudio ni tampoco le supondrá ningún coste adicional.

e. Beneficios potenciales:

Se espera que la prueba molecular GynEC[®]-Dx evite pruebas adicionales y mucho más invasivas como histeroscopia, polipeptomías e incluso hysterectomías –extracción del útero-, en aquellas mujeres en las que se descarte el riesgo de cáncer de endometrio (prueba negativa). Se evitaría así realizar procesos innecesarios, de cuantía económica importante y molestos para la mujer, además de cuidar el estado anímico de la mujer al proporcionar los resultados mucho más rápido.

f. Riesgos y molestias potenciales:

El producto sanitario GynEC[®]-Dx no entrará en contacto directo con su cuerpo en ningún momento. Por lo tanto, no comporta riesgo para su salud.

El único riesgo por participar en el estudio está asociado a la obtención de muestras de tejido a partir del aspirado endometrial. Durante la toma de la muestra, algunas mujeres pueden presentar un episodio de dolor leve moderado que cede tras la toma de la muestra. Esta muestra se toma según el procedimiento habitual de las visitas ginecológicas y es mínimamente invasiva comparada con los procedimientos actuales que se basan en la extirpación preventiva de los pólipos endometriales.

h. Participación voluntaria

Su participación en este estudio es voluntaria. Es decir, usted es libre para decidir si participa o no en este estudio sin que por ello se vea afectada su futura atención médica.

Si en cualquier momento lo considera necesario, podrá retirarse del estudio, sin que ello pueda afectar a su atención médica y a su relación con el médico que lo atiende y sin tener que dar ninguna explicación.

i. Confidencialidad:

Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico o personal autorizado del centro o del laboratorio central, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad como se establece en la L.O. 15/1999 de 13 de diciembre y en el Real Decreto 1720/2007. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los resultados del estudio serán recogidos y guardados de forma anónima y disociada en una base de datos gestionada por un gestor de datos de **Syntax for science S.L.**, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente su médico puede conocer su identidad.

Asimismo, al firmar este consentimiento, usted autoriza al Promotor Laboratorio Reig Jofre , S.L., y a Syntax for science S.L., empresa de soporte a la investigación clínica, para que pueda realizar un control de la calidad de los datos y a las Autoridades Sanitarias, en caso de inspecciones, para tener acceso directo a la historia clínica y otros documentos clínicos

Formulario de información y consentimiento informado para pacientes

Pág. 4 de 6

CODIGO PROTOCOLO : RJ-GYN01

8 de febrero de 2017

Laboratorio Reig Jofre, S.A.

Versión 3.0

que le identifican, así como al Consentimiento Informado firmado por usted, manteniendo siempre la más estricta confidencialidad acerca de sus datos.

Los datos escritos o electrónicos se almacenarán al menos durante el tiempo que la ley exija. El centro conservará algunos de estos datos (por ejemplo la historia médica) y Laboratorio Reig Jofre SA también conservará datos de carácter no confidencial en sus instalaciones o en instalaciones de almacenamiento elegidas por ellos por un periodo indefinido.

En todo momento y en los aspectos referidos a la conservación y destrucción de las muestras, aseguramos el cumplimiento estricto de la ley 14/2007 de investigación biomédica. En este estudio no se guardará ninguna muestra después del análisis. Las muestras de tejido restantes se destruirán inmediatamente después de ser analizadas.

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:

Dr.: Teléfono:

El investigador le agradece su inestimable colaboración.

Muchas gracias por leer esta hoja de información.

Si está de acuerdo en participar en este estudio,, le proporcionarán una copia de esta hoja y del formulario de consentimiento firmado para que los guarde

CODIGO PROTOCOLO : RJ-GYN01

Laboratorio Reig Jofre, S.A.

8 de febrero de 2017

Versión 3.0

Formulario de consentimiento informado del paciente

Título del protocolo: “*Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico para evaluar el uso clínico de la prueba molecular GynEC®-Dx para el descarte de cáncer de endometrio y posterior seguimiento en mujeres asintomáticas con formaciones polipoideas endometriales*”, con código de protocolo **RJ-GYN01**.

La paciente¹

.....
(Nombre completo de la paciente) y actuando como testigo o representante legal² (en caso necesario)

.....
(Nombre completo del representante legal)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y han sido contestadas de forma satisfactoria
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin tener que dar explicaciones
- sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha ____ / ____ / ____

Fecha ____ / ____ / ____

Firma de la paciente

Firma del investigador

Firma del testigo o representante legal²

¹ En cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, los datos personales serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y exclusivamente su médico conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-usuaria.

² Firma del testigo en caso que el paciente no pudiera firmar el consentimiento informado, y del representante legal en caso que la paciente esté incapacitado

ANEXO 6

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El protocolo del estudio fue revisado por el Comité Ético Independiente (CEI) de Euskadi (CEIC-E) (Anexo 1).

CONDUCTA ÉTICA DEL ESTUDIO

El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente por escrito en el momento de la selección, antes de recopilar cualquier dato relacionado con el estudio. Todos los sujetos recibieron información escrita y verbal sobre el estudio. La información proporcionada enfatizó que la participación en el estudio era voluntaria y que el sujeto podía retirarse del estudio en cualquier momento y por cualquier motivo. A todos los sujetos se les dio la oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio y se les dio tiempo suficiente para decidir si participar o no en el estudio.

En el Anexo 5 se presentan ejemplos de la información escrita entregada a cada paciente y el formulario de consentimiento.

INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO

En el Anexo 3 se proporciona un listado de investigadores, sus afiliaciones y sus calificaciones, además de otro personal importante.

Añadir aquí un párrafo diciendo que los datos se almacenaron de forma segura en una base de datos que cumple con los criterios del reglamento europeo de de protección de datos.

TESIS DOCTORAL

RAFAEL SÁNCHEZ BORREGO
OVIEDO 2023