Pólipos endometriais e seu risco de malignização: aspectos epidemiológicos, clínicos e imunoistoquímicos

Endometrial polyps and the risk of malignancy: epidemiological, clinical and immunohistochemical aspects

Daniel Spadoto Dias[1]
Flávia Neves Bueloni-Dias[1]
Rogério Dias[2]
Jorge Nahás-Neto[3]
Eliana Aguiar Petri Nahás[4]

Palavras-chave
Endométrio/patologia
Histeroscopia
Imunoistoquímica
Neoplasias do endométrio
Pólipos/epidemiologia/cirurgia

Keywords
Endometrium/pathology
Hysteroscopy
Immunohistochemistry
Endometrial neoplasms
Polyps/epidemiology/surgery

Resumo Pólipos endometriais são neoformações resultantes de uma hiperplasia focal da camada basal do endométrio associada a um hiperestímulo hormonal. Sua etiologia ainda não está bem estabelecida, não havendo consenso sobre sua história natural, seu real significado como entidade patológica e sua relação com a neoplasia endometrial. Os pólipos endometriais são a principal indicação de histeroscopia cirúrgica, sem que haja, no entanto, um protocolo definido para seu melhor manejo. Uma visão abrangente sobre essa condição pode auxiliar na escolha da conduta mais adequada.

Abstract Endometrial polyps are neoformations that result from focal hyperplasia of the endometrial basal layer associated with hormonal hyperstimulation. Their pathogenesis is still unclear, and there is no consensus on their natural history, actual relevance as pathologic entities, and relationship with endometrial neoplasia. Endometrial polyps are the most frequent indication of surgical hysteroscopy, but their optimal management remains controversial. Therefore, an overview of this condition may help choosing the most adequate treatment strategies.

Trabalho realizado no programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP) – Botucatu (SP), Brasil.
[1]Médicos Assistentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP – Botucatu (SP), Brasil.
[2]Professor Adjunto, Chefe do Setor de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP – Botucatu (SP), Brasil.
[3]Professor Assistente Clínico do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e Vice-Diretor Clínico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP – Botucatu (SP), Brasil.
[4]Professora Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP – Botucatu (SP), Brasil.
Endereço para correspondência: Daniel Spadoto Dias – Distrito de Rubião Júnior, s/n – CEP: 18.618-970 – Botucatu (SP), Brasil – E-mail: dspdias@hotmail.com

Introdução

Pólipos endometriais são definidos como neoformações resultantes de uma hiperplasia focal da camada basal do endométrio, constituída por células estromais, glandulares e vasos sanguíneos em proporções variadas. Tais projeções podem ser sésseis ou pediculadas, múltiplas ou solitárias[1,2] (C, B). Sua etiologia ainda não está bem estabelecida, não havendo consenso sobre sua história natural e seu real significado como entidade patológica. Estima-se que sua prevalência seja bastante elevada, em torno de 25 a 30% da população[2] (B). A manifestação clínica mais comum dos pólipos endometriais é o sangramento uterino, com especial atenção àqueles que ocorrem após a menopausa, mas podem também ser um achado incidental durante exames de rotina[3] (B). Uma associação com o câncer de endométrio também já foi descrita na literatura, sem uma completa definição sobre seus mecanismos e seus fatores de risco[4,5] (B).

Devido ao seu diagnóstico frequente, associado muitas vezes à ausência de sintomas, o tratamento dos pólipos é muito discutível, variando desde conduta expectante e tratamento clínico até sua remoção cirúrgica, conservadora ou radical[6-9] (B) [10-12] (A, B, C). Os pólipos endometriais são hoje a principal indicação de histeroscopia cirúrgica, sem que haja, no entanto, um protocolo estabelecido para seu melhor manejo. Uma visão abrangente sobre essa condição pode auxiliar na escolha da conduta mais adequada.

Objetivo

O objetivo desta revisão foi realizar um levantamento da literatura médica, com ênfase na última década, sobre os pólipos endometriais e seu risco de malignização, procurando informar sobre dados epidemiológicos, clínicos, do diagnóstico e do tratamento, assim como apresentar novas tendências de estudos imunoistoquímicos.

Aspectos epidemiológicos e clínicos

Devido ao seu caráter aparentemente benigno, associado à frequente ausência de sintomas, muitas lesões são sub-reportadas, trazendo dificuldades em determinar a real incidência dos pólipos endometriais. Estima-se que sua prevalência seja bastante elevada, em torno de 25 a 30% da população, sendo maior entre mulheres na faixa etária dos 40 aos 60 anos, e duas vezes maior na pós-menopausa (11,8%), comparativamente ao período de menacme (5,8%)[3,13] (B).

Acredita-se que um ambiente hiperestrogênico, levando a uma proliferação tanto focal quanto difusa do endométrio, seja responsável pela formação dos pólipos, podendo ainda, a depender da suscetibilidade da mulher e do tempo de exposição, determinar até mesmo alterações atípicas e neoplásicas[2] (B). No endométrio normal, os processos de proliferação e apoptose celular são influenciados pela concentração dos esteroides sexuais. Sendo assim, tanto o estrogênio quanto a progesterona atuariam no crescimento das glândulas endometriais, do tecido estromal e das artérias espiraladas, determinando condições próprias ao desenvolvimento dos pólipos[14] (B). Contraditoriamente, a incidência dos pólipos endometriais tende a aumentar durante o climatério, época em que a mulher apresenta diminuição na produção dos esteroides sexuais, em decorrência da falência ovariana própria da idade. Uma das possíveis etiologias atualmente consideradas é a influência de fatores genéticos, particularmente relacionados aos cromossomos 6 e 12, que alterariam o ciclo celular, resultando na formação dos pólipos endometriais[15-18] (C, B, C, C).

Clinicamente podem ser assintomáticos em até 80% dos casos, sendo comum seu diagnóstico incidental em exames rotineiros de ultrassonografia pélvica-transvaginal, observados como espessamentos difusos ou focais da camada endometrial[3] (B). Quando apresentam sintomatologia, mais comumente se manifestam como sangramento uterino anormal, em suas diferentes apresentações (menorragia, metrorragia, hipermenorragia, sangramento após a menopausa), associado ou não à dismenorreia. Segundo a maioria dos estudos, estima-se que 39% dos sangramentos uterinos anormais, que ocorram durante o menacme, estejam associados aos pólipos endometriais, enquanto 21 a 28% dos sangramentos após a menopausa são relacionados a eles[5] (B).

A depender de sua localização, tamanho e quantidade, as lesões polipoides podem frequentemente causar infertilidade. De fato, elas são diagnosticadas em aproximadamente 16,5 a 26,5% das mulheres com infertilidade sem causa aparente e menos significativamente, em torno de 0,6 a 5%, nas mulheres que apresentam abortamentos de repetição[19] (B). A hipótese de uma obstrução mecânica, particularmente quando os pólipos encontram-se localizados próximo aos óstios tubários, seria o mecanismo principal, por impossibilitar a ascensão dos espermatozoides. Contudo, alguns estudos têm demonstrado que concentrações maiores de metaloproteínas e citocinas na matriz dos pólipos endometriais teriam um impacto na receptividade endometrial, gerando um ambiente desfavorável à implantação e ao desenvolvimento embrionário[20,21] (B).

Diagnóstico

Os pólipos endometriais podem ser diagnosticados durante a realização de exame ginecológico de rotina, quando da visi-

bilização de lesões exteriorizando-se através do canal cervical. Estima-se que de 24 a 27% dos pólipos endocervicais estejam associados aos pólipos endometriais, reforçando a importância da avaliação da cavidade uterina quando da identificação de lesões cervicais[22] (B).

À ultrassonografia transvaginal, os pólipos podem ser identificados como espessamentos difusos ou focais da camada endometrial ou ainda estar associados a áreas císticas de permeio, que corresponderiam à dilatação glandular com acúmulo de líquido proteináceo, própria do pólipo[5] (B). O auxílio do estudo Doppler tem sido bastante empregado na caracterização de pedículos vasculares, em alguns casos podendo indicar possíveis processos de neovascularização[23] (B). A identificação de pedículo único no eixo vascular da lesão confere ao estudo Doppler especificidade de 95% na identificação dos pólipos endometriais[24] (B).

Além da ultrassonografia, o diagnóstico pode ser realizado através da histerossonografia, que traz subsídios importantes por permitir a individualização e melhor caracterização de espessamentos focais em contraste ao meio líquido, apresentando sensibilidade e especificidade superior à ultrassonografia convencional[25] (B). Recentemente, exames ecográficos em três dimensões (3D) têm-se mostrado mais precisos na diferenciação entre o endométrio e o miométrio, principalmente na região uterina fúndica e nos ângulos cornuais, propiciando acurácia diagnóstica superior na detecção de pólipos endometriais, comparativamente à ecografia em duas dimensões (2D)[26] (B). Porém, os custos do equipamento e a falta de uniformidade na técnica do exame ainda não permitem sua utilização em larga escala[27] (B).

A histerossalpingografia pode também ser útil como método diagnóstico, quando realizada durante a investigação dos casos de infertilidade. Apresenta, contudo, baixa especificidade, em torno de 34,9%, com taxa de acurácia de 73,2%, revelando-se com falhas de enchimento intracavitário, sugerindo a presença de lesões polipoides[28] (B).

Com o advento da histeroscopia, iniciada por Pantaleoni em 1869 na Inglaterra, criou-se a possibilidade de visibilização direta da cavidade uterina, tendo se firmado essa modalidade de exame como *padrão ouro* para o diagnóstico de lesões intrauterinas, por propiciar a identificação e caracterização mais precisa de afecções[29] (D). Combinada à biópsia de endométrio, o exame histeroscópico pôde substituir métodos mais invasivos e menos eficazes para o diagnóstico, tal como a curetagem uterina.

Diz-se de biópsia orientada quando após a visibilização de lesões intrauterinas retira-se o histeroscópio e posiciona-se a pinça de biópsia, normalmente a cureta de Novak ou Pipelle de Cornier®, em direção à parede uterina identificada como alterada. Uma vez que o procedimento não é realizado sob visibilização direta, essa modalidade também é denominada de biópsia às cegas. Por sua vez, a biópsia dirigida, isto é, sob visibilização histeroscópica direta, só é possível graças ao sistema desenvolvido por Bettocchi[(1)], o qual permite o acoplamento de pequenas pinças e tesouras de 5 ou 7 French de diâmetro, propiciando a coleta do material durante o exame de histeroscopia.

Dados da literatura mostram que a biópsia realizada às cegas nem sempre confirma o achado histeroscópico, devido às altas taxas de material insuficiente ou inadequado[30] (B). Levantamento realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB/UNESP) mostrou que a biópsia orientada foi capaz de diagnosticar com sucesso apenas 15% das lesões benignas e 20% das lesões atípicas, e foi incapaz de diagnosticar lesões malignas, quando estiveram restritas aos pólipos[31] (D). Contudo, a biópsia orientada é um método altamente eficaz no diagnóstico de lesões difusas do endométrio, com sensibilidade de quase 100% nos casos de adenocarcinoma[32,33] (B). A literatura mostra que a biópsia orientada tem uma baixa capacidade diagnóstica para os pólipos endometriais e que, nesses casos, essa modalidade de procedimento deveria ser abandonada[5,33] (B).

Risco de malignização

Desde os primeiros estudos, como de Armênia em 1967, os pólipos endometriais são relacionados com o risco para o desenvolvimento de câncer endometrial[34] (C). Na literatura, a incidência de câncer de endométrio associado aos pólipos está em torno de 3,5%, variando segundo a maioria dos estudos entre 0 e 4,8%[5,13] (B). Como fatores de risco para o desenvolvimento dos pólipos endometriais, bem como para sua degeneração maligna, são considerados os mesmos fatores associados ao câncer de endométrio, tais como idade avançada, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, hipertensão, diabetes e uso de tamoxifeno[4,35] (B).

Segundo a literatura, mulheres hipertensas apresentam 2,2 vezes maior risco para o desenvolvimento de pólipos endometriais ($p<0,001$; IC95% 1,3–3,7) e mulheres com antecedente de neoplasia mamária apresentam risco 14,4 vezes maior ($p=0,01$; IC95% 1,9–111,9) pelo uso do tamoxifeno[2] (B). Contudo, tem-se demonstrado que, embora a hipertensão, diabetes e obesidade sejam variáveis associadas aos pólipos endometriais, sua influência perde significância quando são realizados estudos de regressão logística multivariada para ajuste da idade[4,35] (B).

Outro fator possivelmente associado ao risco de atipias nos pólipos endometriais está relacionado ao seu tamanho. Pólipos grandes, isto é, que ocupam mais que 1/3 da cavidade endometrial,

[(1)] Stefano Bettocchi – Professor da Clínica Obstétrica e Ginecológica da Universidade de Bari. Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital Santa Maria, Bari, Itália.

parecem ser mais suscetíveis a sangramentos e à degeneração maligna[36,37] (B). Dados da literatura ainda demonstram que a taxa de hiperplasia e malignização dos pólipos pode ser similar em mulheres com sangramento (3,2%) e sem sangramento (3,9%), a depender da população analisada[38] (B).

Aspectos imunoistoquímicos

Recentemente, estudos histoquímicos têm sido propostos para determinar a presença de proteínas relacionadas à proliferação (Ki–67, CD105) e à apoptose (Bcl-2, p53)[39,40] (C, B). Um desequilíbrio entre elas poderia influenciar no desenvolvimento de diferentes afecções endometriais, tanto benignas quanto malignas[41] (B). A proteína Ki-67 se manifesta nas fases ativas do ciclo celular (G1, S, G2 e mitose), mas não está expressa na fase de repouso celular (G0), sendo excelente marcador para quantificar o crescimento de determinada população de células[42] (B).

Marcadores endoteliais também têm sido propostos na caracterização de pólipos endometriais devido ao risco de malignização associado à neovascularização. O CD31 e o CD34 são glicoproteínas transmembrânicas encontradas, geralmente, na superfície de células endoteliais de grandes vasos sanguíneos nos tecidos normais, por isso mesmo são definidas como marcadores pan-endoteliais[43] (B). Sua expressão, contudo, parece estar diminuída, não sendo seletiva na identificação de microvasos nos tecidos que estão sofrendo processo de neoangiogênese. Sendo assim, o uso de marcadores específicos para células endoteliais neoformadas, tal como o CD105, parece ser uma alternativa promissora na identificação do potencial de malignidade dos pólipos endometriais[44] (B). A endoglina (CD105) se expressa em baixos níveis no tecido celular endotelial em repouso, mas a sua expressão está aumentada no tecido endotelial vascular ativo e na angiogênese tumoral. Nos vasos sanguíneos está envolvida no controle da formação de tubos capilares, apresentando um papel pró-angiogênico. O uso de anticorpos contra a endoglina tem se mostrado mais eficiente na mensuração da densidade microvascular quando comparado a outras proteínas marcadoras de endotélio, tal como o CD31 e CD34[45] (B).

O Bcl-2 é um proto-oncogene associado à inibição da apoptose, prolongando o tempo de vida celular. Sua expressão foi caracterizada no tecido endometrial normal, estando aumentada nos casos de hiperplasias endometriais simples e complexas[46] (B). O p53, por sua vez, é um fator de transcrição relacionado a diversos processos celulares, incluindo a regulação do ciclo celular, apoptose, angiogênese e reparação de danos no DNA. Aproximadamente 50% dos cânceres humanos apresentam inativações mutantes do p53, sendo que na maioria das neoplasias recidivantes o p53 também se encontra desativado. Inibições do p53 têm sido associadas a maior agressividade do tumor, com prognóstico mais reservado[47] (B).

Análise imunoistoquímica para receptores estrogênicos e progestagênicos já foi também realizada na tentativa de elucidar a natureza hormonal dos pólipos endometriais. Demonstrou-se uma concentração maior de receptores estrogênicos e de progesterona no epitélio glandular de pólipos endometriais quando comparados ao tecido endometrial normal, corroborando com a hipótese de um hiperestímulo hormonal no desenvolvimento dessas afecções[48,49] (B).

Tratamento

Estudos têm demonstrado que pólipos menores que 10 mm podem sofrer regressão espontânea em até 27% dos casos, indicando que em mulheres assintomáticas a mera conduta expectante, por período de até 12 meses, pode ser alternativa razoável[8,11,12] (B, C).

O uso de contraceptivos hormonais orais parece diminuir o risco de desenvolvimento dos pólipos endometriais. A prevalência de pólipos durante o menacme na população geral foi estimada em 5,8%, enquanto em mulheres usuárias de pílulas contraceptivas foi de 2,1%[3] (B). Ao contrário do que se pensava, a terapia substitutiva hormonal parece também reduzir o desenvolvimento dos pólipos. Em um estudo com mulheres na pós-menopausa o uso de estrogênios conjugados 0,625 mg associado a medroxiprogesterona 2,5 mg, estradiol 2 mg associado a noretisterona 1 mg e tibolona 2,5 mg demonstrou uma redução no aparecimento de lesões polipoides, através da realização de exames de histeroscopia 36 meses após a instituição do tratamento[5] (B). A terapia hormonal causaria uma involução dos pólipos ao diminuir a atividade proliferativa e estimular a apoptose no interior da lesão[50] (B).

O dispositivo intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG), apesar de suas propriedades antiproliferativas no endométrio, ainda está limitado a protocolos de pesquisa, sem recomendações formais para seu uso nos casos diagnosticados de pólipos endometriais[10] (A). Tratamento medicamentoso baseado no uso de agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) demonstrou efeito apenas temporário na sintomatologia e insatisfatório na regressão e eliminação da lesão[6] (B). Devido ao seu alto custo e significativos efeitos colaterais, não há recomendações para o uso desse tipo de medicação no tratamento dos pólipos.

A ressecção histeroscópica dos pólipos é um método seguro, eficiente, que permite rápida recuperação, amostragem do material para estudo histopatológico, além da possibilidade de ser realizada em ambiente ambulatorial, sendo assim considerada tratamento de eleição[9] (B). A execução de polipectomia ambula-

torial, sem anestesia, quando o diâmetro do pólipo é menor que o diâmetro do canal cervical, já foi demonstrada ser exequível, com taxa de recorrência da lesão em torno de 15%[51] (B). A polipectomia cirúrgica, pela necessidade de dilatação cervical e pelo maior risco de complicação do procedimento, estaria reservada aos casos de lesões grandes e na polipose difusa, apresentando taxa de recorrência da lesão de até 4,5%[9,52] (B). A histerectomia seria o tratamento definitivo dos pólipos endometriais, evitando recorrências e o risco de malignização. Contudo, a morbidade associada a esse tipo de procedimento e seus custos não justificam sua indicação como tratamento dos pólipos endometriais[53] (C).

Não há, até o presente momento, nenhum consenso estabelecido para determinar a conduta perante o diagnóstico de pólipo endometrial, particularmente em mulheres assintomáticas após a menopausa. Preconiza-se o tratamento individualizado, levando-se em consideração a sintomatologia, a idade da paciente, o tempo de menopausa, antecedentes pessoais e de neoplasia ginecológica, uso de terapia hormonal e o desejo da própria paciente. Em virtude do diagnóstico frequente e da baixa taxa de malignização, muitos autores sugerem que os pólipos devam ser retirados somente nos casos sintomáticos, isto é, aqueles que causam sangramento vaginal ou infertilidade, enquanto outra parcela de pesquisadores sugere a remoção sistemática de todos os pólipos endometriais[5,38] (B). Uma vez que os pólipos têm se tornado a principal indicação de histeroscopia cirúrgica, inexistem informações suficientes para estabelecer o melhor manejo dessa condição, assim como marcadores de malignidade e indicadores para sua remoção.

Considerações finais

Pólipos endometriais são estruturas que continuam a suscitar dúvidas sobre sua patogênese, ocasionando recorrentes discussões sobre a conduta a ser tomada quando diagnosticados. Associados ao hiperestrogenismo local, podem se manifestar no endométrio atrófico e inativo, e nesse ambiente desenvolver um carcinoma. Normalmente esses casos ocorrem em mulheres mais velhas e apresentam um comportamento biológico mais agressivo[50] (B).

Considerando os fatos apresentados, é preciso ter em mente que a correlação entre os resultados histopatológicos de biópsias orientadas e dirigidas, apesar de nem sempre fornecer informações significativas sobre a lesão, pode auxiliar na indicação do tratamento, sendo mandatória a coleta de amostra endometrial quando da presença de lesões intrauterinas, principalmente em mulheres sintomáticas ou após a menopausa. Análise conjunta de parâmetros clínicos, ultrassonográficos e histeroscópicos pode ser determinante na diferenciação dos pólipos endometriais e do câncer de endométrio. Estudo imunoistoquímico do material obtido de biópsias endometriais, ou de fragmentos do pólipo, pode vir a ser um instrumento em potencial para predizer a probabilidade de degeneração maligna e auxiliar o tratamento, principalmente nas mulheres portadoras de múltiplos fatores de risco ou com contraindicação ao procedimento cirúrgico definitivo.

Apesar da ausência de um consenso no tratamento dos pólipos endometriais deve-se sempre ponderar pelo bom senso, evitando riscos, custos e procedimentos desnecessários. O uso da histeroscopia ambulatorial é um instrumento precioso não apenas de diagnóstico como também de tratamento em muitos casos. É de obrigação do profissional da área médica fornecer a suas pacientes todas as informações necessárias, esclarecendo sobre a existência ou ausência de sinais e sintomas, bem como o risco particular de malignização em cada caso específico, para que ela possa decidir de maneira consciente e em conjunto a melhor forma de abordagem terapêutica.

Agradecimentos

Este estudo contou com o suporte da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Leituras suplementares

1. Dias R, Pacheco JF, Pontes AG, Leite NJ, Fontana AL. Pólipos endometriais: uma revisão. Femina. 1998;26(7):579-81.
2. Miranda SM, Gomes MT, Silva ID, Girao MJ. [Endometrial polyps: clinical and epidemiological aspects and analysis of polymorphisms]. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010;32(7):327-33.
3. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;33(1):102-8.
4. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? J Minim Invasive Gynecol. 2009;16(2):157-62.
5. 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;18(5):569-81.
6. Vercellini P, Trespidi L, Bramante T, Panazza S, Mauro F, Crosignani PG. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic endometrial resection. Int J Gynaecol Obstet. 1994;45(3):235-9.
7. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, Di Venere R, Masciopinto V, Pansini V, et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004;11(1):59-61.
8. DeWaay DJ, Syrup CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. Obstet Gynecol. 2002;100(1):3-7.
9. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. Fertil Steril. 2005;83(3):705-9.
10. Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJ, Taylor DJ, et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial. Gynecol Oncol. 2009;114(3):452-6.

11. 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;16(4):465-71.
12. Haimov-Kochman R, Deri-Hasid R, Hamani Y, Voss E. The natural course of endometrial polyps: could they vanish when left untreated? Fertil Steril. 2009;92(2):828 e11-2.
13. Wethington SL, Herzog TJ, Burke WM, Sun X, Lerner JP, Lewin SN, et al. Risk and predictors of malignancy in women with endometrial polyps. Ann Surg Oncol. 2011;18(13):3819-23.
14. Jakab A, Ovary L, Juhasz B, Birinyi L, Bacsko G, Toth Z. Detection of feeding artery improves the ultrasound diagnosis of endometrial polyps in asymptomatic patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;119(1):103-7.
15. Vanni R, Dal Cin P, Marras S, Moerman P, Andria M, Valdes E, et al. Endometrial polyp: another benign tumor characterized by 12q13-q15 changes. Cancer Genet Cytogenet. 1993;68(1):32-3.
16. Vanni R, Marras S, Andria M, Faa G. Endometrial polyps with predominant stromal component are characterized by a t(6;14)(p21;q24) translocation. Cancer Res. 1995;55(1):31-3.
17. Guida M, Sanguedolce F, Bufo P, Di Spiezio Sardo A, Bifulco G, Nappi C, et al. Aberrant DNA hypermethylation of hMLH-1 and CDKN2A/p16 genes in benign, premalignant and malignant endometrial lesions. Eur J Gynaecol Oncol. 2009;30(3):267-70.
18. Di Domenico M, Santoro A, Ricciardi C, Iaccarino M, Iaccarino S, Freda M, et al. Epigenetic fingerprint in endometrial carcinogenesis: the hypothesis of a uterine field cancerization. Cancer Biol Ther. 2011;12(5):447-57.
19. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. Fertil Steril. 2008;89(1):1-16.
20. Inagaki N, Ung L, Otani T, Wilkinson D, Lopata A. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;111(2):197-203.
21. Elbehery MM, Nouh AA, Mohamed ML, Alanwar AA, Abd-Allah SH, Shalaby SM. Insulin-like growth factor binding protein-1 and glycodelin levels in uterine flushing before and after hysteroscopic polypectomy. Clin Lab. 2011;57 (11-12):953-7.
22. Spiewankiewicz B, Stelmachow J, Sawicki W, Cendrowski K, Kuzlik R. Hysteroscopy in cases of cervical polyps. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(1):67-9.
23. Lieng M, Qvigstad E, Dahl GF, Istre O. Flow differences between endometrial polyps and cancer: a prospective study using intravenous contrast-enhanced transvaginal color flow Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;32(7):935-40.
24. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, et al. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22(2):166-71.
25. La Sala GB, Blasi I, Gallinelli A, Debbi C, Lopopolo G, Vinci V, et al. Diagnostic accuracy of sonohysterography and transvaginal sonography as compared with hysteroscopy and endometrial biopsy: a prospective study. Minerva Ginecol. 2011;63(5):421-7.
26. Makris N, Skartados N, Kalmantis K, Mantzaris G, Papadimitriou A, Antsaklis A. Evaluation of abnormal uterine bleeding by transvaginal 3-D hysterosonography and diagnostic hysteroscopy. Eur J Gynaecol Oncol. 2007;28(1):39-42.
27. Van den Bosch T, Valentin L, Van Schoubroeck D, Luts J, Bignardi T, Condous G, et al. Detection of intracavitary uterine pathology using offline analysis of three-dimensional ultrasound volumes: interobserver agreement and diagnostic accuracy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012;40(4):459-63.
28. Preutthipan S, Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility. J Obstet Gynaecol Res. 2003;29(1):33-7.
29. Lasmar R, Barrozo P. Histeroscopia: uma abordagem prática. Rio de Janeiro: MEDSI; 2002.
30. Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, Sagiv R, Feingold M, Halperin R, et al. Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology? Am J Obstet Gynecol. 2008;199(2):115 e1-3.
31. Dias R, Abrão F, Dias DS, Leite NJ, Modotte WP, Lasmar RB. Analytical study of endometrial polyps: the importance of polypectomy. In: 38th Global Congress of Minimally Invasive Gynecology – Annual Meeting of the AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide; 2009 nov; Orlando, Florida. J Minim Invasive Gynecol 2009;16(Suppl):S61. [Congress Oral Presentation].
32. Machado F, Moreno J, Carazo M, Leon J, Fiol G, Serna R. Accuracy of endometrial biopsy with the Cornier pipelle for diagnosis of endometrial cancer and atypical hyperplasia. Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(3-4):279-81.
33. Epstein E. Management of postmenopausal bleeding in Sweden: a need for increased use of hydrosonography and hysteroscopy. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004;83(1):89-95.
34. Armenia CS. Sequential relationship between endometrial polyps and carcinoma of the endometrium. Obstet Gynecol. 1967;30(4):524-9.
35. 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;18(12):1278-82.
36. Ben-Arie A, Goldchmit C, Lavid Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2004;115(2):206-10.
37. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(3):235 e1-6.
38. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jorgensen H, Langebrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(2):189-94.
39. Sington JD, Manek S. Cytological atypia in endometrial polyps and immunostaining for p16, p53 and Ki67. Histopathology. 2002;41(1):86-8.
40. Maia H, Jr., Maltez A, Studart E, Athayde C, Coutinho EM. Ki-67, Bcl-2 and p53 expression in endometrial polyps and in the normal endometrium during the menstrual cycle. BJOG. 2004;111(11):1242-7.
41. Risberg B, Karlsson K, Abeler V, Lagrelius A, Davidson B, Karlsson MG. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications. Int J Gynecol Pathol. 2002;21(2):155-60.
42. Cimpean AM, Saptefrati L, Ceausu R, Raica M. Characterization of endoglin and Ki-67 expression in endothelial cells from benign and malignant lesions of the uterine cervix. Pathol Int. 2009;59(10):695-700.
43. Miranda SP, Traiman P, Candido EB, Lages EL, Freitas GF, Lamaita RM, et al. Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. Int J Gynecol Cancer. 2010;20(9):1525-30.
44. Saad RS, Jasnosz KM, Tung MY, Silverman JF. Endoglin (CD105) expression in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2003;22(3):248-53.
45. Perez-Gomez E, Del Castillo G, Juan Francisco S, Lopez-Novoa JM, Bernabeu C, Quintanilla M. The role of the TGF-beta coreceptor endoglin in cancer. ScientificWorldJournal. 2010;10:2367-84.
46. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. BJOG. 2003;110(9):794-8.
47. Chen G, Ghosh P, O'Farrell T, Munk R, Rezanka LJ, Sasaki CY, et al. Transforming growth factor beta1 (TGF-beta1) suppresses growth of B-cell lymphoma cells by p14(ARF)-dependent regulation of mutant p53. J Biol Chem. 2012;287(27): 23184-95.
48. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depesr DB, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(3):300-3.
49. Zitao L, Kuokkanen S, Pal L. Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps. Reprod Sci. 2010;17(4):377-83.
50. 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;18(6):299-304.
51. Di Spiezio Sardo A, Bettocchi S, Spinelli M, Guida M, Nappi L, Angioni S, et al. Review of new office-based hysteroscopic procedures 2003-2009. J Minim Invasive Gynecol. 2010;17(4):436-48.
52. Henriquez DD, van Dongen H, Wolterbeek R, Jansen FW. Polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding: effectiveness of hysteroscopic removal. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(1):59-63.
53. Apgar BS, Kaufman AH, George-Nwogu U, Kittendorf A. Treatment of menorrhagia. Am Fam Physician. 2007;75(12):1813-9.