

RIEVANI DE SOUSA DAMIÃO¹
REGINALDO GUEDES COELHO LOPES¹
EMILLY SERAPIÃO DOS SANTOS¹
MARCELO RENATO SOARES CARDOSO²
JOSÉ FRANCISCO DÓRIA RAMOS¹
DANIELA BAPTISTA DEPES¹
UMBERTO GAZZI LIPPI¹

Passagem de células endometriais para a cavidade peritoneal durante histeroscopia diagnóstica

Dissemination of endometrial cells into the peritoneal cavity during diagnostic hysteroscopy

Artigos originais

Palavras-chave

Endométrio/citologia
Cavidade peritoneal
Histeroscopia
Neoplasias do endométrio
Estudos prospectivos

Keywords

Endometrium/cytology
Peritoneal cavity
Hysteroscopy
Endometrial neoplasms
Prospective studies

Resumo

OBJETIVO: avaliar a passagem de células endometriais para a cavidade peritoneal durante histeroscopia diagnóstica. **MÉTODOS:** estudo descritivo, prospectivo, envolvendo 61 pacientes sem afecção endometrial maligna e 15 com câncer do endométrio. Duas amostras de lavado peritoneal foram colhidas, uma antes (LP-1) e outra (LP-2), imediatamente após a realização da histeroscopia diagnóstica. A passagem para a cavidade peritoneal foi definida como a presença de células endometriais no LP-2, devendo tais células estarem ausentes no LP-1. Utilizou-se histeroscópio com 5 mm de diâmetro (Storz). O meio de distensão foi o CO₂ com pressão de fluxo de 80 mmHg controlada eletronicamente. O LP foi fixado em álcool absoluto (1:1). As lâminas foram preparadas pelo método de Papanicolaou e todas as leituras feitas pelo mesmo observador. **RESULTADOS:** foram excluídas quatro pacientes (5,26%) por apresentarem células endometriais no LP-1, sendo duas em cada grupo. Nas 72 restantes, não houve passagem de células para a cavidade peritoneal. No grupo sem afecção maligna endometrial, 88,1% (52/59) apresentaram endométrio secretor, com correlação de 80% entre o diagnóstico histeroscópico e a biópsia do endométrio. No grupo com afecção maligna endometrial, a maioria das pacientes encontrava-se no estágio I (92,3%). A correlação entre histeroscopia/biópsia endometrial e exame anatomopatológico da peça cirúrgica foi de 100%. **CONCLUSÕES:** a realização de histeroscopia diagnóstica com CO₂ e pressão de fluxo de 80 mmHg não determinou passagem de células endometriais para a cavidade peritoneal em ambos os grupos, sugerindo que a histeroscopia é método seguro nas pacientes com suspeita de câncer endometrial.

Abstract

PURPOSE: to evaluate the spreading of endometrial cells to the peritoneal cavity during diagnostic hysteroscopy. **METHODS:** a prospective, descriptive study involving 76 patients divided in two groups: one with 61 patients without malignant endometrial cancer, and the other with 15 patients with endometrial cancer. Two samples of peritoneal fluid were collected, one before (PF-1) and the other immediately after (PF-2) the diagnostic hysteroscopy. Spread to the peritoneal cavity was defined by the presence of endometrial cells in PF-2, with the absence of such cells in PF-1. The 5 mm diameter Storz's hysteroscopy was used. Distention was obtained by CO₂ with electronically controlled flow pressure of 80 mmHg. The PF was fixated in absolute alcohol (ratio 1:1). The PF samples were centrifuged and aliquots were smeared and stained using the Papanicolaou method. Analyses were performed by the same observer. **RESULTS:** during the study, four patients (5.26%) were excluded for presenting endometrial cells in PF-1. In the remaining 72 patients, there was no spread of cells to the peritoneal cavity. In the non-endometrial cancer group, 88.1% (52/59) presented secretory endometrial phase, with correlation of 80% between the hysteroscopy and the biopsy. In the group with endometrial cancer, most of the patients were in stage I (92.3%). There was a 100% correlation between the hysteroscopy/biopsy and histopathology of the surgical sample. **CONCLUSIONS:** the diagnostic hysteroscopy with CO₂ at flow pressure of 80 mmHg did not cause spread of endometrial cells to the peritoneal cavity in both groups, thus suggesting that the diagnostic hysteroscopy is safe for patients at high risk for endometrial cancer.

Correspondência:

Rievani de Sousa Damião
Rua Dr. Diogo de Faria, 85/122
CEP 04037-000 – São Paulo/SP
Fone/fax: (11) 5573-4397
E-mail: rievani@yahoo.com

Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira – HSPE – São Paulo (SP), Brasil.

¹ Médicos do Serviço de Ginecologia e Obstetria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – HSPE – São Paulo (SP), Brasil.

² Médico do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – HSPE – São Paulo (SP), Brasil.

Recebido

12/12/2006

Aceito com modificações

04/04/2007

Introdução

A histeroscopia diagnóstica (HSC) é propedêutica indicada em situações que exijam o estudo da cavidade uterina, tais como: em pacientes com ultra-sonografias ou histerossalpingografias alteradas, com sangramento uterino anormal, em casos de dispositivo intra-uterino perdido, no controle da hiperplasia endometrial, na infertilidade conjugal e nas malformações uterinas¹⁻⁴. Assim, em virtude de sua alta sensibilidade e especificidade, este método é atualmente considerado por alguns pesquisadores como um importante método de investigação do carcinoma endometrial⁵⁻⁷.

A realização da HSC requer distensão da cavidade uterina com meio gasoso ou líquido com pressão variando entre 50 e 200 mmHg, cuja finalidade é permitir completa visibilização do fundo uterino e dos óstios tubários^{1,5,8-11}. Há evidências, em relatos de caso e estudos retrospectivos, de que a distensão da cavidade uterina poderia estar associada ao refluxo de células endometriais para a cavidade peritoneal por meio das tubas uterinas⁸⁻¹⁷. A Tabela 1 apresenta os trabalhos mais relevantes descrevendo o meio de distensão e a pressão, relacionando-as com a citologia peritoneal pós-histeroscopia.

Uma vez que a detecção de células endometriais malignas na cavidade peritoneal de mulheres com câncer do endométrio poderia mudar a proposta terapêutica, o refluxo após a HSC torna-se relevante quando se investigam pacientes com suspeita de câncer endometrial. Por outro lado, apesar de a importância do refluxo transtubário em relação à evolução da doença endometrial maligna não ter sido demonstrada claramente, seria seguro evitar tal refluxo em pacientes com risco elevado para adenocarcinoma endometrial^{18,19}.

Estudos retrospectivos demonstram que pode haver refluxo por via transtubária em mulheres submetidas à HSC, sendo aproximadamente de 10% quando o meio de distensão é líquido e 7% quando o meio é gasoso^{6,8,16}. O meio gasoso parece ser melhor que o meio líquido quando há risco de disseminação de células malignas^{3,10} e evidências sugerem que quanto menor a pressão de distensão menor será o risco de disseminação (Tabela 1). Todavia, estes estudos apresentam resultados contraditórios, uma vez que há diferenças nas técnicas utilizadas para realização da HSC, tais como: pressão intra-uterina e meio de distensão utilizados, momento em que o lavado peritoneal foi colhido e época do ciclo menstrual no momento do exame.

O objetivo deste trabalho é avaliar se há disseminação de células endometriais para a cavidade peritoneal em pacientes com e sem afecção maligna do endométrio submetidas à histeroscopia diagnóstica, utilizando CO₂ a uma baixa pressão de distensão da cavidade endometrial.

Métodos

Entre junho de 2000 e junho de 2003, 76 pacientes foram incluídas, 61 das quais submetidas à laparoscopia para esterilização tubária (grupo sem afecção maligna endometrial/Grupo SAM) e 15 à laparotomia por câncer do endométrio (grupo com afecção maligna endometrial/Grupo CAM). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital do Servidor Público Estadual, "Francisco Morato de Oliveira" e todas as pacientes assinaram consentimento pós-informado.

Os critérios de inclusão foram pacientes com função reprodutiva normal sem história de gestação nos últimos 12 meses, sem antecedentes de doença e/ou cirurgia

Tabela 1 - Revisão dos estudos relacionando à disseminação peritoneal após histeroscopia.

Autor	n	Indicação da cirurgia	Histeroscopia		Laparoscopia Citologia pPositiva-LP
			Distensão	Pressão	
Biewenga et al. (2004) ⁵	43	Câncer endometrial	Sorbitol 5%	80 mmHg	0/43
Lo et al. (2004) ⁸	93	Câncer endometrial	NaCl 0,9%	n/a	10/93 (10,8%)
Sainz de la Cuesta et al. (2004) ⁹	30	Câncer endometrial	NaCl 0,9%	100 mmHg	1/30 (10%)
Lo et al. (2002) ¹⁰	70	Câncer endometrial	CO ₂	100 mmHg	1/70 (1,4%)
Lo et al. (2002) ¹⁰	50	Câncer endometrial	NaCl 0,9%	100 cmH ₂ O	7/50 (14%)
Leveque et al. (1998) ¹²	19	Câncer endometrial	CO ₂ NaCl 0,9% (2 casos)	150 mmHg	7/19 (36,8%)
Bradley et al. (2004) ¹³	52	Câncer endometrial	n/a	-	7/52 (13,5%)
Gücer et al. (1998) ¹⁴	31	Câncer endometrial	NaCl 0,9%	200 mmHg	3/31 (9,7%)
Sagawa et al. (1994) ¹⁵	24	Câncer endometrial	Solução de glicose ou dextran	50 cmH ₂ O	2/24 (8,4%)
Ranta et al. (1990) ¹⁶	51	Infertilidade	CO ₂	80 mmHg	8/51 (15,6%)
Total	463	-	-	-	46/463 (9,9%)

n=número de casos; LP=lavado peritoneal; n/a=não referido no texto.

tubária, tais como: doença inflamatória pélvica aguda, prenhez ectópica e hidrossalpinge. Todas as pacientes foram orientadas a não utilizar método anticoncepcional hormonal nos três meses anteriores à histeroscopia.

Foram excluídas as pacientes com citologia positiva para células endometriais no primeiro lavado peritoneal (LP-1), as com teste de permeabilidade tubária negativa (cromotubagem) e as com diagnóstico de endometriose pélvica.

O estudo foi conduzido em dois estágios. No primeiro, foi realizada laparoscopia nas pacientes Grupo SAM ou laparotomia nas pacientes Grupo CAM e o líquido peritoneal foi colhido para estudo citológico (LP-1) em ambos os grupos. Imediatamente após a coleta do primeiro lavado, procedeu-se ao segundo estágio, no qual realizou-se a histeroscopia diagnóstica, e, a seguir, novo lavado peritoneal (LP-2) foi colhido em ambos os grupos. Todas as pacientes foram submetidas à cromotubagem após a realização do LP-2.

As Tabelas 2 e 3 resumem as principais características da população. Dentre as pacientes do Grupo CAM, 11 (84,6%) estavam na pós-menopausa e duas (15,4%) na perimenopausa. Neste grupo, a histeroscopia foi indicada por sangramento uterino anormal em 9/13 casos (69,2%) e por espessamento endometrial à ultra-sonografia transvaginal em 4/13 (30,8%). O tipo histológico predominante foi carcinoma endometrióide (14/15 ou 93,3%) e a maioria destas pacientes estava no estágio I (12/15 ou 80%), com grau de diferenciação 1 em 4/15 (26,7%), 2 em 8/15 (53,3%) e 3 em 3/15 (20%). O resultado do exame anatomopatológico da peça cirúrgica mostrou 100% de concordância com o diagnóstico obtido por histeroscopia e biópsia do endométrio.

■ Coleta do lavado peritoneal

No Grupo SAM, a via de acesso foi laparoscópica. Após a realização do pneumoperitônio e avaliação da cavidade peritoneal, injetou-se 40 mL de soro fisiológico a 0,9% nas regiões do fundo de saco posterior e fossas ovarianas. Por meio de pinça laparoscópica, aspirou-se este lavado (LP-1), que foi enviado para avaliação citológica. Em seguida, foi desfeito o pneumoperitônio e realizada a histeroscopia diagnóstica. O segundo lavado peritoneal (LP-2) foi realizado logo após o término da histeroscopia, depois de novo pneumoperitônio, seguindo a mesma metodologia anterior. A permeabilidade tubária foi avaliada por cromotubagem após a coleta do LP-2.

No Grupo CAM, a via de acesso foi por laparotomia. Imediatamente após a laparotomia, foi injetado 40 mL de soro fisiológico a 0,9% no fundo de saco posterior e

nas fossas ovarianas. O LP-1 foi aspirado com seringa de 20 mL da marca BD e o material enviado para avaliação citológica. Em seguida, realizou-se a histeroscopia diagnóstica. O segundo lavado peritoneal (LP-2) foi realizado respeitando a mesma metodologia citada anteriormente. A permeabilidade tubária foi avaliada por cromotubagem, após coleta do LP-2.

Os LP-1 e LP-2 foram fixados separadamente em dois tubos estéreis, previamente identificados, em álcool absoluto.

■ Técnica para histeroscopia

Para realização da histeroscopia diagnóstica, foi utilizado histeroscópio de marca Storz de 5 mm de diâmetro com ângulo de visão de 30°. A distensão da cavidade uterina foi obtida com gás carbônico e controlada eletronicamente com distensor uterino que mantinha pressão de 80 mmHg e fluxo constante de 50 mL/min. O exame foi considerado satisfatório quando se obtinha distensão adequada das paredes uterinas com boa visão panorâmica da cavidade e visualização dos óstios tubários. Após um tempo, que variou de 3 a 5 minutos, finalizava-se o exame, retirando-se o histeroscópio.

Tabela 2 - Características das pacientes sem afecção maligna do endométrio.

	N	%
Total de mulheres	59/72*	81,9
Idade (anos)	35 (17-41)	-
Nuliparas	10	17,0
Indicação para cirurgia		
Esterilização tubária	36	61,0
Histerectomia	14	23,7
Tumor ovariano	6	10,2
Dor pélvica crônica	3	5,1
Fase do ciclo menstrual		
Secretória	52	88,1
Proliferativa	7	11,9

*Duas pacientes foram excluídas da análise do total inicial, que era de 61 pacientes.

Tabela 3 - Características das pacientes com carcinoma de endométrio.

	N	%
Número de mulheres	13/72*	18,1
Idade (anos)	57 (51-79)	-
Indicação da histeroscopia		
Sangramento uterino anormal	9	69,2
Endométrio espessado	4	30,8
Estádio*		
IA	5	38,4
IB	3	23,1
IC	3	23,1
IC	1	7,7
IIIC	1	7,7

*Duas pacientes foram excluídas da análise do total inicial, que era de 15 pacientes. As pacientes excluídas apresentavam estágio IIIAG2, tipos histológicos carcinoma endometrióide e carcinosarcoma.

Citologia peritoneal

A leitura das lâminas foi realizada sempre pelo mesmo observador, do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, utilizando microscópio óptico da marca DF Vasconcelos, com aumento de 40x, após citocentrifugação e preparação do esfregaço celular corado pelo método de Papanicolaou.

Ao final do estudo, todas as lâminas foram reavaliadas, sendo a leitura confirmada por outro patologista que não conhecia o resultado da primeira leitura.

A citologia foi descrita como positiva para células endometriais quando da presença de estruturas celulares semelhantes ao tecido endometrial (glândulas e/ou glândulas com estroma) no lavado peritoneal.

Os dados foram coletados em planilha eletrônica. A análise estatística foi realizada pelo programa estatístico Stata, versão 12.0. Foram calculados os valores de frequência, média e variância de cada uma das variáveis estudadas.

Resultados

Das 76 pacientes, quatro (5,2%) foram excluídas por apresentarem a primeira amostra do lavado peritoneal (LP-1) positiva para células endometriais. Duas tinham câncer de endométrio (estádio IIIAG2, tipos histológicos carcinoma endometrióide e carcinosarcoma) e duas estavam na fase secretória do ciclo menstrual. Assim, das 72 pacientes restantes, 13 tinham diagnóstico de câncer endometrial (Grupo CAM) e 59 não apresentavam lesão maligna do endométrio (Grupo SAM).

O diagnóstico de câncer de endométrio foi realizado pela histeroscopia com biópsia, realizada, em média, 28 dias antes da laparotomia, variando este período entre 24 e 40 dias.

Em relação à histeroscopia realizada nas mulheres do Grupo SAM, observou-se correlação de 88% entre a imagem histeroscópica e a biópsia endometrial. Como descrito na Tabela 4, a biópsia do endométrio revelou que 88,1% (52/59) das pacientes apresentavam endométrio secretor, 10,2% (6/59) proliferativo e 1,7% misto (1/59).

Tabela 4 - Biópsia endometrial das pacientes sem afecção endometrial.

Biópsia endometrial	n	FR%
Endométrio secretor	52	88,1
Endométrio proliferativo	6	10,1
Endométrio misto	1	1,7
Total	59	100

n=número absoluto; FR%=frequência relativa percentual.

A avaliação do lavado peritoneal realizado após a histeroscopia (LP-2) não demonstrou presença de células endometriais em nenhuma paciente dos dois grupos.

Discussão

Os resultados deste estudo revelam que a histeroscopia diagnóstica com pressão de CO₂ a 80 mmHg não está associada à disseminação de células endometriais para a cavidade peritoneal em pacientes com ou sem afecção maligna do endométrio e que, com esta pressão, é possível realizar, de forma adequada, a avaliação da cavidade uterina.

A imagem obtida à HSC com pressão de 80 mmHg e meio de distensão gasoso no Grupo SAM apresentou correlação com a biópsia endometrial de 88%, sendo o endométrio secretor o mais freqüente. Estudos recentes demonstram que a sensibilidade da HSC é de aproximadamente 90%, não havendo diferença significativa entre meio líquido e gasoso quanto à capacidade de avaliação da cavidade uterina, e mesmo a uma baixa pressão a acurácia é elevada^{1,3,4,20}.

Além da pressão de 80 mmHg e do meio de distensão da cavidade uterina utilizados neste estudo, outro fator que pode ter contribuído para a não passagem de células endometriais no Grupo SAM seria a fase do ciclo menstrual na qual estas pacientes foram submetidas à HSC. A maioria destas estava na fase secretória do ciclo menstrual (88,1%). Sabe-se que a presença de células endometriais no lavado peritoneal encontra-se marcadamente diminuída na fase lútea do ciclo menstrual²¹ e isto pode ser devido ao aumento do tônus da junção útero-tubária e da consistência do endométrio sob ação progesteronal²².

A histeroscopia tornou-se indicação freqüente na clínica ginecológica, uma vez que o sangramento uterino anormal é uma das queixas rotineiras tanto na pré como na pós-menopausa. Nesta fase, a prevalência de carcinoma endometrial em pacientes com sangramento uterino anormal é de, aproximadamente, 10-15%⁵. Desta forma, é mister investigar de maneira acurada a cavidade endometrial com estudo histológico do endométrio. Por outro lado, o risco teórico de disseminação de células endometriais malignas para a cavidade peritoneal durante a HSC inquieta o especialista, uma vez que tal risco poderia mudar o estágio da doença e, possivelmente, o prognóstico das pacientes com câncer endometrial inicial^{17,23-25}.

Sabe-se que o grau de invasão da neoplasia na parede uterina, o tipo histológico e o grau de diferenciação tumoral são fatores que influenciam diretamente a disseminação da doença para a cavidade

peritoneal^{2,18} e, recentemente, alguns autores relatam que a pressão e o meio de distensão utilizados no exame histeroscópico poderiam influenciar o risco de tal disseminação^{12,24}. Algumas publicações relatam citologia peritoneal positiva em pacientes com afecção maligna endometrial em estágio inicial (IA e IB). No entanto, o lavado peritoneal foi colhido no momento do tratamento cirúrgico, aproximadamente três semanas após a HSC, e o tipo histológico (adenocarcinoma) era moderadamente indiferenciado, com invasão menor que metade da espessura da parede uterina^{11,17}.

São poucos os estudos prospectivos que avaliam a disseminação de células tumorais após a realização da HSC, como também fatores de risco tais como: estágio e tipo histológico do tumor, grau de diferenciação e meio e pressão de distensão da cavidade uterina. Alguns autores sugerem que a recorrência de câncer de endométrio no primeiro ano esteja relacionada com a realização prévia da HSC^{11,17}. Para estes, o fator mais importante associado com a disseminação por via transtubária parece ser a pressão. Em pacientes submetidas à HSC com meio líquido, 20% apresentam citologia positiva quando a pressão é igual ou superior a 150 mmHg^{12,14}, 10% quando a pressão é igual a 100 mmHg^{9,10} e apenas 3% quando a pressão é inferior a 100 mmHg^{5,15}. A uma mesma pressão de distensão, o meio líquido disseminou mais células que o meio gasoso¹⁰.

O presente estudo empregou a HSC com CO₂ e com uma baixa pressão de distensão (<80 mmHg). A

citologia peritoneal foi realizada em lavado peritoneal colhido imediatamente antes e após a realização da histeroscopia. No grupo representado por pacientes com adenocarcinoma de endométrio, a maioria das pacientes incluídas apresentava estágio precoce (12/13 ou 92,3%), com grau e tipo histológico de bom prognóstico. A não passagem de células malignas para a cavidade peritoneal neste grupo pode ser atribuída a estes fatores, pois, em tais situações, as células endometriais estariam mais aderidas em comparação à neoplasia mais avançada ou mais agressiva. Assim, teoricamente, a doença avançada propiciaria maior exfoliação quando exposta à distensão da cavidade endometrial²⁵. É importante ressaltar que as duas pacientes excluídas neste grupo por positividade do primeiro lavado peritoneal apresentavam carcinoma endometrióide e carcinosarcoma, ambos em estágio avançado (IIIAG2).

Enfim, este estudo demonstrou que HSC utilizando CO₂ a uma baixa pressão de distensão (<80 mmHg) não dissemina células endometriais para a cavidade endometrial, em pacientes com ou sem afecção maligna endometrial. A despeito dos resultados favoráveis observados neste estudo, não está claro se, nas pacientes com adenocarcinoma de endométrio avançado, a HSC com CO₂ à pressão de fluxo de 80 mmHg poderia favorecer disseminação de células tumorais. Deste modo, estudos adicionais prospectivos apresentando maior casuística em estádios diferentes da doença são necessários para avaliar a disseminação em casos avançados, bem como, a sua repercussão na curva de sobrevida.

Referências

1. Paschopoulos M, Kaponis A, Makrydimas G, Zikopoulos K, Alamanos Y, O'Donovan P, et al. Selecting distending medium for out-patient hysteroscopy. Does it really matter? *Hum Reprod.* 2004;19(11):2619-25.
2. Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla JL, Thoury A, Madelenat P. Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005;33(4):247-52.
3. Revel A, Tsafirir A, Anteby SO, Shushan A. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(4):280-4.
4. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Tartagni M, Marinaccio M, Bulletti C, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12(6):514-8.
5. Biewenga P, de Blok S, Birnie E. Does diagnostic hysteroscopy in patients with stage I endometrial carcinoma cause positive peritoneal washings? *Gynecol Oncol.* 2004;93(1):194-8.
6. Selvaggi L, Cormio G, Ceci O, Loverro G, Cazzolla A, Bettocchi S. Hysteroscopy does not increase the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(2):223-7.
7. Gerbaldo D, Papadia A, Cristoforoni P, Lorenzi P, Fulcheri E, Ragni N. Cytological analysis of the distension fluid used during diagnostic office hysteroscopies in patients with suspected endometrial pathology. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(2):215-8.
8. Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Yu MY, Chan LY, Chung TK. Prospective self-controlled study on prevention of hysteroscopic dissemination in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(5):921-6.
9. Sainz de la Cuesta R, Espinosa JA, Crespo E, Granizo JJ, Rivas F. Does fluid hysteroscopy increase the stage or worsen the prognosis in patients with endometrial cancer? A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115(2):211-5.

10. Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Chung TK. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. *Gynecol Oncol.* 2002;84(3):394-8.
11. Schmitz MJ, Nahhas WA. Hysteroscopy may transport malignant cells into the peritoneal cavity: case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1994;15(2):121-4.
12. Leveque J, Goyat F, Dugast J, Loeillet L, Grall JY, Le Bars S. Value of peritoneal cytology after hysteroscopy in endometrial adenocarcinoma stage I. *Contracept Fertil Sex.* 1998;26(12):865-8.
13. Bradley WH, Boente MP, Brooker D, Argenta PA, Downs LS, Judson PL, et al. Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):1030-3.
14. Gücer FT, Tamussino K, Reich O, Moser F, Arikian G, Winter R. Two-year follow-up of patients with endometrial carcinoma after preoperative fluid hysteroscopy. *Int J Gynecol Cancer.* 1998;8(6):476-80.
15. Sagawa T, Yamada H, Sakuragi N, Fujimoto S. A comparison between the preoperative and operative findings of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol.* 1994;20(1):39-47.
16. Ranta H, Aine R, Oksanen H, Heinonen PK. Dissemination of endometrial cells during carbon dioxide hysteroscopy and chromotubation among infertile patients. *Fertil Steril.* 1990;53(4):751-3.
17. Romano S, Shimoni Y, Muralee D, Shalev E. Retrograde seeding of endometrial carcinoma during hysteroscopy. *Gynecol Oncol.* 1992;44(1):116-8.
18. Mlyneczek M, Uharcek P. Peritoneal cytology in endometrial cancer. *Neoplasma.* 2005;52(2):103-8.
19. Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen HM, Bouchardy C, Ludicke F, Usel M, et al. Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis. *Br J Cancer.* 2004;91(4):720-4.
20. Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2739-42.
21. Koninckx PR, Ide P, Vandenbroucke W, Brosens IA. New aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility. *J Reprod Med.* 1980;24(6):257-60.
22. Pulkkinen MO, Jaakkola UM. Low serum progesterone levels and tubal dysfunction- a possible cause of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):934-7.
23. Egarter C, Krestan C, Kurz C. Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy. *Gynecol Oncol.* 1996;63(1):143-4.
24. Veccek N, Marinovic T, Ivic J, Jukic S, Nola M, Dzanic-Cemalovic N, et al. Prognostic impact of peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1993;14(5):380-5.
25. Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE, Grumbine FC, Abularach S, Montz FJ. Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;79(1):55-8.