

Lesões precursoras e câncer em pólipos do endométrio de pacientes submetidas à polipectomia histeroscópica

Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy

Marco Antonio Lenci^{1,3}, Vanessa Alessandra Lui do Nascimento², Ana Beatriz Grandini³, Walid Makin Fahmy³, Daniella de Batista Depes³, Fausto Farah Baracat³, Reginaldo Guedes Coelho Lopes³

RESUMO

Objetivo: Avaliar a incidência de lesões precursoras e câncer em pólipos do endométrio de pacientes submetidas à polipectomia histeroscópica. **Métodos:** Análise dos resultados de 1.020 exames anatomopatológicos de pacientes submetidas, em hospital público, à polipectomia histeroscópica, e achados em suas histeroscopias diagnóstica e cirúrgica. Em termos de estado menstrual, 295 (28,9%) pacientes encontravam-se na menarca. Do total, 193 (65,4%) apresentavam sangramento uterino anormal e 102 (34,6%) eram assintomáticas, com alteração da medida do eco endometrial à ultrassonografia transvaginal. Das 725 (71,1%) pacientes na pós-menopausa, 171 (23,6%) eram sintomáticas (sangramento uterino anormal) e 554 (76,4%) assintomáticas, com eco endometrial >5,0mm. **Resultados:** Vinte e uma (2,0%) pacientes apresentaram lesões precursoras nos pólipos, 13 com hiperplasia glandular simples, das quais 5 sem atipias e 8 com atipias. Oito pólipos apresentavam área focal de hiperplasia complexa, quatro com atipias e quatro sem lesões. Câncer foi diagnosticado em cinco (0,5%) pólipos. Dos 21 pólipos que abrigavam lesões precursoras, 12 foram interpretados como benignos nas histeroscopias diagnóstica e cirúrgica. Quatro dos pólipos com câncer também foram interpretados histeroscopicamente como normais. **Conclusão:** Os pólipos sintomáticos na menarca, bem como todos na pós-menopausa, devem ser ressecados para realização de exame anatomopatológico, por poderem apresentar aspecto benigno, mesmo quando abrigam áreas de atipia celular ou câncer.

Descritores: Histeroscopia; Neoplasias do endométrio; Pólipos/cirurgia

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence of premalignant lesions and cancer in endometrial polyps, in patients undergoing hysteroscopic

polypectomy. **Methods:** The results of 1,020 pathological examinations of patients submitted to hysteroscopic polypectomy were analyzed, as well as their diagnostic and surgical hysteroscopy findings. As to their menstrual status, 295 (28.9%) patients were in menarca. Of the total, 193 (65.4%) presented abnormal uterine bleeding, and 102 (34.6%) were asymptomatic with altered endometrial echo on transvaginal ultrasound. Out of 725 (71.1%) postmenopausal patients, 171 (23.6%) were symptomatic (abnormal uterine bleeding), and 554 (76.4%) were asymptomatic with endometrial echo >5.0mm. **Results:** Twenty-one (2.0%) patients presented premalignant lesions in the polyps, 13 had simple glandular hyperplasia, of which 5 had no atypia, and eight presented atypia. Eight polyps presented focal area of complex hyperplasia: 4 with atypia and 4 without lesions. Cancer was diagnosed in 5 (0.5%) polyps. Of the 21 polyps that harbored premalignant lesions, 12 were interpreted as benign in diagnostic and surgical hysteroscopy. Of the polyps with cancer, 4 were also hysteroscopically interpreted as normal. **Conclusion:** Symptomatic polyps in menarca and in all postmenopausal women should be resected and submitted to histopathological examination, since they may have a benign aspect, even when harboring areas of cellular atypia or cancer.

Keywords: Hysteroscopy; Endometrial neoplasms; Polyps/surgery

INTRODUÇÃO

Pólipos do endométrio são crescimentos localizados, pediculados ou sésseis e compostos por quantidade variável de glândulas, estroma e vasos sanguíneos.⁽¹⁾ Têm consistência amolecida, semelhante à do endométrio, e sua superfície é escura e brilhante. Por vezes ulceram,

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

² Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³ Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Marco Antonio Lenci – Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Rua Pedro de Toledo, 1.800, 4º andar – Vila Clementino – CEP: 04039-901 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 3849-7099 – E-mail: malenci@uol.com.br

Data de submissão: 20/6/2013 – Data do aceite: 4/12/2013

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082014AO2764

sangram ou torcem, o que pode levar à sua necrose parcial ou total.⁽²⁾

Originam-se em qualquer ponto da cavidade uterina, mas a maioria se insere no fundo, geralmente na região cornual.⁽³⁾ A prevalência do pólipo endometrial, na população em geral, varia de 6 a 38% e raramente eles estão presentes antes da menarca, sendo que sua maior frequência ocorre entre os 40 e 50 anos, havendo um gradual aumento antes e um decréscimo após esse período.⁽²⁾

Os pólipos podem surgir em locais onde haja uma expressão aumentada dos receptores para estrogênio, uma expressão reduzida para receptores de progesterona ou ambos.^(4,5) A concentração de receptores de estrogênio e progesterona no pólipo do endométrio é maior no epitélio glandular do que no estroma, bem como no endométrio normal.⁽⁶⁾

Apesar de infrequente, o pólipo pode se tornar maligno. Para que seja considerado o local primário de malignidade, é necessário que o tumor esteja confinado ao ápice e que sua base, assim como o endométrio ao seu redor, esteja livre da lesão.⁽⁷⁾

A prevalência de lesões precursoras e câncer nos pólipos do endométrio é baixa, mas há estudos nos quais tentam relacionar diferentes parâmetros clínicos e epidemiológicos à ocorrência de neoplasia maligna associada aos pólipos, como idade, tempo após a menopausa, obesidade, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, terapia hormonal, utilização de tamoxifeno, tamanho do pólipo e sangramento uterino anormal.⁽⁸⁻¹¹⁾ Há, entretanto, quem defenda a ideia de que esse aumento do risco ocorre apenas quando esses dados são considerados em conjunto e não separadamente.⁽¹²⁾ O pólipo endometrial também deve ser apontado como um fator de risco para a presença do adenocarcinoma endometrial, que é nove vezes mais frequente em relação às não portadoras.⁽¹³⁾

Vários são os recursos para o diagnóstico de pólipo endometrial, sendo a ultrassonografia transvaginal, com ou sem dopplerfluxometria, considerada padrão-ouro entre os métodos não invasivos. Entre os métodos considerados invasivos, a histeroscopia ambulatorial é o melhor para diagnosticar pólipos endometriais, com concordância de 95,6% entre a imagem e o diagnóstico anatomopatológico.⁽¹⁴⁾ Com o uso da histeroscopia, é possível quantificar os pólipos, analisar a vascularização de sua superfície, sua forma, localização, tamanho e largura da base de implantação, além de tornar exequível a biópsia dirigida ou orientada.^(2,9,15)

Com relação à conduta, há autores que defendem a remoção sistemática de todos os pólipos sintomáticos.^(2,5,7,13,15-18) Para tanto, a melhor opção é a histeros-

copia operatória, por ser uma cirurgia rápida e com poucos riscos, apresentando excelente relação custo-benefício.⁽¹⁹⁾

OBJETIVO

Avaliar a incidência de lesões precursoras e câncer em pólipos do endométrio de pacientes submetidas à polipectomia histeroscópica.

MÉTODOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, e registrada sob o número 037/08.

Em análise retrospectiva, foram consultados os prontuários de 1.020 pacientes consecutivas, submetidas à polipectomia histeroscópica, realizadas pelo Setor de Endoscopia Ginecológica, Seção de Ginecologia, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira”, no período de agosto de 1988 a janeiro de 2010.

Foram analisados e comparados os laudos das histeroscopias ambulatoriais e operatórias, com os resultados dos exames anatomopatológicos, que confirmavam serem todos pólipos do endométrio. Casos suspeitos de pólipos, mas não confirmados pelo exame histopatológico, foram excluídos. Pólipos com hiperplasia simples ou complexa sem atipias, ou com atipias leves, foram considerados como sendo portadores de lesões precursoras de câncer, e pólipo com hiperplasia complexa com atipias graves foi considerado pólipo com câncer. Foram ainda analisados e comparados, especificamente, os resultados das interpretações dos pólipos com lesões precursoras e malignas.

A pós-menopausa foi definida como a ausência de menstruação durante período ≥ 1 ano, afastadas quaisquer afecções ou uso de medicamentos que pudessem determinar tal fato.

Todas as cirurgias foram feitas sob anestesia peridural ou raquianestesia, sendo utilizado ressectoscópio com 9,0mm de calibre e extremidade distal em alça, conectada a equipamento com corrente elétrica monopolar de alta frequência (90 Watts). A distensão uterina foi realizada com solução de glicina a 1,5% ou solução de manitol a 3,0%, com controle da infusão por meio de histerodistensor eletrônico, sendo mantida pressão intracavitária entre 100 e 150mmHg. Utilizou-se sistema de vídeo-câmera, que permitiu a gravação das cirurgias em fitas de videocassete e, mais recentemente, em DVD.

RESULTADOS

Para o estudo de fatores de risco para a presença de pólipos, foram analisados e comparados, isolados e em conjunto, os seguintes parâmetros: idade, condição menstrual (se a paciente estava na menacme ou na pós-menopausa), idade da menopausa, presença de sangramento na pós-menopausa, tempo após a menopausa e medida do eco endometrial.

Média e desvio padrão (DP) da idade das pacientes foi de $56,5 \pm 10,4$ anos com mínimo de 24 e máximo de 88 anos, com intervalo de confiança (IC) de 95% entre 55,9 e 57,2 anos. A curva de distribuição da idade mostrou-se normal, comprovada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, com desvio máximo de 0,0383 e $p < 0,1$.

As 1.020 pacientes foram classificadas em três grupos, de acordo com o resultado do exame anatomopatológico dos pólipos encontrados, sendo normal (N), com 994 pacientes (97,5%); portadora de lesão precursora (P), com 21 pacientes (2,0%); e com câncer (C), com 5 pacientes (0,5%).

A média de idade para cada um dos três grupos foi: para N de $56,5 \pm 10,4$ anos (IC95%: 55,8-57,1); para P de $56,7 \pm 12,9$ (IC95%: 50,8-62,6), e para C de $63,6 \pm 6,5$ (IC95%: 55,5-71,7). Embora o grupo C tenha apresentado um valor médio de idade maior do que os dos grupos N e P, não houve diferença estatística entre os três grupos ($F=1,17$; $p=0,3096$).

Entre as 1.020 pacientes, 295 (28,9%) encontravam-se na menacme, com idades variando de 24 a 60 anos e média de 45,2, enquanto 725 (71,1%) encontravam-se na pós-menopausa, com idades variando de 41 a 88 anos e média de 60,9. A idade da menopausa variou de 35 a 64 anos, com média de 49,4. Apresentaram menopausa tardia, acima de 52 anos, 145 (14,2%) pacientes. Considerando-se os três grupos, 707 eram do grupo N, 13 de P e cinco de C. Os valores da idade da menopausa foram: para N de $49,4 \pm 4,2$ (IC95%: 49,0-49,7); para P de $50,4 \pm 2,6$ (IC95%: 48,8-51,9); e para C de $52,0 \pm 3,5$ (IC95%: 47,7-56,3). Houve elevação da média de idade da menopausa no grupo P e ainda maior no grupo C, porém sem diferença estatística significativa entre as médias dos três grupos ($F=1,33$; $p=0,2642$).

Quanto à sintomatologia, das 1.020 pacientes estudadas, 364 (35,7%) tinham sangramento uterino anormal, das quais 193 (53,0%) encontravam-se na menacme e 171 (47,0%) na pós-menopausa. Das 656 (64,3%) pacientes assintomáticas, com alteração da medida do eco endometrial ($>5\text{mm}$) à ultrassonografia transvaginal, 554 (84,5%) encontravam-se na pós-menopausa e 102 (15,5%) na menacme. Para pacientes do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", que se encontrem na pós-menopausa, a espes-

sura endometrial considerada normal é de até 5mm.⁽²⁰⁾ Entre as 295 pacientes na menacme, observou-se que 193 (65,4%) queixavam-se de sangramento uterino anormal e 102 (34,6%) eram assintomáticas. Das 725 pacientes na pós-menopausa, 554 (76,4%) eram assintomáticas e 171 (23,6%) apresentavam sangramento genital. Considerando-se agora os três grupos, o sangramento pós-menopausa ocorreu em 162 (16,2%) das 994 pacientes do grupo N, em 7 (33,3%) das 21 pacientes do grupo P e em 2 (40,0%) das 5 do grupo C.

Quando da avaliação ultrassonográfica transvaginal, em 629 (61,6%) pacientes os relatórios referiam haver espessamento endometrial; em 170 (16,7%), alteração sugestiva de pólipos; em 112 (11,0%), suspeita de mioma submucoso; em 53 (5,2%), o exame havia sido considerado normal, e em 56 (5,5%) não havia qualquer referência em relação ao endométrio. A medida do eco endometrial, que variou de 2,0 a 34,0mm, foi realizada somente em 889 das 1.020 pacientes, sendo 863 do grupo N, 21 do grupo P e 5 do grupo C. A média geral e respectivo DP da espessura para as 889 pacientes foi de $10,7 \pm 4,9\text{mm}$ (IC95%: 10,4-11,0). Os valores da espessura endometrial para cada grupo foram: $10,7 \pm 4,9\text{mm}$ (IC95%: 10,4-11,0), igual à média geral, para o grupo N; de $11,9 \pm 5,3$ (IC95%: 9,5-14,3) para o grupo P; e de $12,8 \pm 4,4$ (IC95%: 7,3-18,3) para o grupo C. Observou-se um valor crescente da média aritmética da espessura do grupo N para o grupo C, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ($F=1,09$; $p=0,3376$).

A tabela 1 mostra os resultados dos exames anatomopatológicos, obtidos a partir do material ressecado.

Tabela 1. Resultados dos exames anatomopatológicos

Anatomopatológico	n (%)
Pólipo endometrial	994 (97,5)
Pólipo com hiperplasia glandular simples ou complexa, sem atipias ou com atipias leves	21 (2)
Pólipo com áreas de hiperplasia complexa com atipias graves	1 (0,1)
Adenocarcinoma de endométrio tipo endometrióide bem diferenciado grau I originando-se em pólipo endometrial	4 (0,4)
Total	1.020 (100)

Os achados observados durante a realização da histeroscopia ambulatorial estão relacionados na tabela 2.

Reunindo-se os pólipos com as lesões precursoras e com câncer, observou-se a ocorrência de 26 casos, entre os 1.020 estudados. Com a utilização da histeroscopia ambulatorial realizada ao longo dos anos desse estudo, mediante diversas etapas, vários recursos e realizada por diferentes observadores, foram diagnosticadas dez (38,5%) dessas lesões.

Tabela 2. Resultados obtidos à histeroscopia ambulatorial

Histeroscopia ambulatorial	n (%)
Pólipo endometrial	980 (96,1)
Mioma submucoso	28 (2,7)
Hiperplasia simples do endométrio	7 (0,7)
Pólipo suspeito de afecção maligna	5 (0,5)
Total	1.020 (100)

Para análise da concordância entre a histeroscopia ambulatorial e o resultado do exame anatomopatológico, os pólipos foram reunidos em uma única categoria, de lesões pré-malignas e malignas. Dessa forma, as 1.020 pacientes puderam ser dicotomizadas pelo estudo anatomopatológico, tomado como verdade em 994 portadoras de pólipos benignos e 26 portadoras de pólipos de natureza pré-maligna e maligna. Por sua vez, a histeroscopia ambulatorial, tomada como teste, também foi dividida mediante o mesmo critério binário ou dicotomizado, em pólipos benignos e pólipos de natureza pré-maligna e maligna.

O cálculo da concordância foi feito de acordo com o auxílio de tabela 2x2 mais a aplicação do teorema de Bayes. Os resultados do cálculo revelaram sensibilidade de 38,5%, especificidade de 96,4%, valor preditivo positivo de 21,7% e valor preditivo negativo de 98,4%. A concordância foi de 94,9% e a discordância de 5,1%. O cálculo do coeficiente Kappa de Cohen mostrou valor $k=0,2535$, que, por ser inferior ao valor $k=0,4000$, revelou concordância insuficiente.

A tabela 3 mostra os resultados obtidos durante a realização da histeroscopia operatória.

Tabela 3. Resultados obtidos com a histeroscopia operatória

Histeroscopia operatória	n (%)
Pólipo endometrial	990 (97)
Hiperplasia simples do endométrio	17 (1,7)
Mioma submucoso	13 (1,3)
Total	1.020 (100)

Em condições semelhantes à histeroscopia ambulatorial, foi realizado estudo com os resultados da histeroscopia operatória. Esta conseguiu identificar 8 (30,8%) entre as 26 lesões encontradas pelo exame anatomopatológico. Mediante a mesma metodologia adotada, o cálculo realizado entre a histeroscopia operatória e o exame anatomopatológico forneceu os seguintes resultados: sensibilidade de 30,8%, especificidade de 97,7%, valor preditivo positivo de 25,8% e valor preditivo negativo de 98,2%. A concordância foi de 96%

e a discordância de 4,0%. O cálculo do coeficiente de Kappa de Cohen foi de $k=0,2602$, também considerado concordância insuficiente.

Todas as pacientes portadoras de malignidade e com atipias complexas foram submetidas ao tratamento oncológico clássico e até a presente data não tiveram recorrência da doença.

DISCUSSÃO

O advento da ultrassonografia transvaginal na prática ginecológica diária trouxe um significativo aumento no diagnóstico precoce dos pólipos do endométrio, particularmente nas pacientes assintomáticas.⁽¹⁴⁾ Além disso, com a utilização da histeroscopia, atualmente considerada padrão-ouro na avaliação e no tratamento das afecções da cavidade uterina, foi possível uma melhor identificação do risco de pólipos do endométrio abrigarem lesões pré-malignas ou malignas.^(14,18) Embora esse potencial seja variável, sua simples presença já revela um significativo aumento no risco para a presença do adenocarcinoma endometrial.⁽¹³⁾ Neste estudo retrospectivo, das 1.020 pacientes submetidas à polipectomia histeroscópica, o potencial de malignidade dos pólipos do endométrio foi de 2,5%. Em estudos publicados, a incidência de afecção maligna confinada ao pólipo foi de 0,5% a 4,8%.^(4,9,13,15,17,21-24)

Quanto à análise das idades da menopausa, a despeito de ter havido aumento na média de idade do grupo N para o P, e ainda maior no grupo C, não houve diferença estatística significativa entre os três grupos. Entretanto, um aspecto interessante a ser observado é que três das cinco pacientes portadoras de câncer nos pólipos apresentaram menopausa tardia, mostrando maior tempo de exposição aos estímulos estrogênicos, o que corrobora alguns trabalhos.^(9,10)

O sangramento uterino anormal foi mais frequente em pacientes na menacme, ao contrário das que se encontravam na pós-menopausa, cuja maioria era assintomática, dados estes semelhantes aos da literatura.^(3,6,7,25,26) Analisando os três grupos, observou-se que tanto as pacientes com lesões precursoras (grupo P) quanto as portadoras de câncer (grupo C) eram, em maior número, assintomáticas. Esses resultados divergem dos encontrados por alguns autores, que defendem a ideia de que pacientes assintomáticas têm risco insignificante de apresentarem malignidade nos pólipos do endométrio.^(15,17,27) Talvez essa diferença seja explicada pelo fato de as pacientes analisadas neste estudo terem tido seus pólipos diagnosticados mais precocemente quando submetidas a seus exames de rotina e, portanto, em uma fase ainda sem sangramento.

Quanto à avaliação da medida do eco endometrial das 1.020 pacientes, das 21 com lesões precursoras e das 5 com câncer nos pólipos foi de 10,7mm, 12,2mm e 13,2mm, respectivamente, ou seja, medidas próximas às encontradas na literatura.⁽²⁸⁾ A análise dos três grupos revelou valores crescentes do grupo N para os grupos P e C, embora sem diferença estatisticamente significativa.

Aspecto interessante a ser ressaltado é a análise das interpretações, por parte dos examinadores, dos pólipos às histeroscopias ambulatorial e operatória. No presente estudo, a sensibilidade da histeroscopia ambulatorial pode ser considerada baixa, enquanto a especificidade mostrou um alto valor. Em consequência, a concordância geral foi boa. O coeficiente Kappa de Cohen revelou concordância insuficiente. Há, porém, que se considerar que esse tipo de cálculo fica prejudicado pela pequena proporção de casos dos grupos P e C, em relação aos casos benignos. Já a sensibilidade da histeroscopia operatória mostrou-se inferior à da diagnóstica. Porém, no conjunto de valores, observou-se uma concordância ligeiramente maior, assim como o valor do coeficiente Kappa de Cohen, embora também de concordância insuficiente.

Essa incorreção na interpretação depende, além da experiência do examinador, da forma do pólipo, do tipo de vascularização em sua superfície, do próprio aspecto benigno que alguns podem assumir, a despeito de abrigarem área de tecido pré-maligno ou maligno. Assim, os resultados aqui obtidos referendam a assertiva de que apenas o aspecto histeroscópico benigno não assegura a inexistência de atipia celular ou malignidade nos pólipos endometriais.⁽⁷⁾ Além disso, a diferenciação entre o pólipo com transformação maligna e o carcinoma do endométrio de padrão polipoide é feita pelo estudo histopatológico de sua base.⁽²⁹⁾

Ainda não há consenso na literatura sobre a conduta a ser tomada na presença dos pólipos endometriais. Em pacientes assintomáticas, na menacme ou na pós-menopausa, e nos casos de pacientes sem atipias, no exame anatomopatológico das biópsias obtidas à histeroscopia ambulatorial, a conduta pode ser conservadora, desde que a dopplerfluxometria seja normal.⁽³⁰⁾ O mesmo se aplica nos casos de pólipos $\leq 0,7$ cm, que podem regredir espontaneamente.⁽³¹⁾

Por terem encontrado lesões pré-malignas e malignas na menacme e na pós-menopausa, na falta de resposta definitiva que possa explicar o surgimento dos pólipos endometriais, bem como o desenvolvimento de métodos que permitam diagnosticar uma estrutura maligna que exiba aspecto histeroscópico benigno, há autores que defendem sua retirada sistemática, em qualquer fase da vida.^(15,19,29,32)

Após o desenvolvimento de instrumentos menos calibrosos e mais delicados, que viabilizaram o conceito “ver e tratar”, a conduta passou a ser menos polêmica. Com isso, pólipos de até 2,0cm podem ser removidos no momento de seu diagnóstico, em regime ambulatorial, sem a necessidade de internação e de anestesia⁽³³⁾.

Em função dos resultados obtidos neste levantamento, acreditamos que todas as pacientes na menacme com sangramento uterino anormal, assim como as pacientes na pós-menopausa, sintomáticas ou assintomáticas, devam ser submetidas à polipectomia histeroscópica, referendando o que foi proposto por alguns autores.^(24,34,35)

Em função do número de casos e por ser retrospectivo, este levantamento não torna factível estabelecer, com segurança, quais fatores poderiam ter contribuído para o aparecimento das lesões pré-malignas ou malignas nos pólipos do endométrio.

Outros estudos são necessários para se tentar compreender a gênese e o padrão de comportamento dos pólipos, como também sua eventual transformação maligna.

CONCLUSÃO

Os pólipos sintomáticos na menacme, bem como todos na pós-menopausa, devem ser ressecados para realização de exame anatomopatológico, por poderem apresentar aspecto benigno, mesmo quando abrigam áreas de atipia celular ou câncer.

REFERÊNCIAS

1. Kurman RJ, Mazur MT. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994. p.448-60.
2. Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, Bar J, Ben-Rafael Z, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(10):883-6.
3. 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.
4. Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida PG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(2):180-3.
5. Mittal K, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol*. 1996;15(4):345-8.
6. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depes DB, et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(3):300-3.
7. Silva Reis PA, Nogueira AA, Reis FJ, Campolungo A, Carrara HH, Andrade JM. Is hysteroscopic appearance a safe means of differentiating malignant from benign endometrial polyps in postmenopausal women? *Gynaecol Endosc*. 2001;10(1):49-51.
8. Wang JH, Zhao J, Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):53-8.

9. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(4):927-31.
10. Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):462.e1-4.
11. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric.* 2009;12(5):454-8.
12. 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.
13. Armenia CS. Sequential relationship between endometrial polyps and carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1967;30(4):524-9.
14. Ávila I, Filogônio ID, Macedo RM. Pólipo endometrial: correlação da histeroscopia com achados clínicos, ultra-sonográficos e anátomo-patológicos. *Rev Soc Bras Cir Laparosc.* 1998;3:40-4.
15. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(4):317-20.
16. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv 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.
17. Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(4):212-5.
18. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(8):992-1002. Review.
19. Oliveira MA, Melki LA, Crispi CP, Cará PR, Oliveira HC. Pólipos endometriais: diagnóstico e tratamento. *Femina.* 2003;31(10):885-90.
20. Lippi UG, Lopes RG, Baracat FF. Histeroscopia no climatério. In: Lippi UG, Lopes RGC, Baracat FF, editores. *Ginecologia, manual de normas e condutas.* Rio de Janeiro: EPUB; 2003. p. 98-9.
21. Campaner AB, Carvalho S, Lima SM, Santos RE, Galvão MA, Ayroza Ribeiro P, et al. Avaliação histológica de pólipos endometriais em mulheres após a menopausa e correlação com o risco de malignização. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2006;28(1):18-23.
22. Bosselmann K, Schwarz H. [Uterine mucosa polyps and genital carcinomas]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1972;32(8):687-90.
23. Mossa B, Torcia F, Avenoso F, Tucci S, Marziani R. Occurrence of malignancy in endometrial polyps during postmenopause. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(2):165-8.
24. 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.
25. Nogueira AA. Pólipos endometriais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(5):289-92.
26. Reslová T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vávrová I. Endometrial polyps. *Arch Gynecol Obstet.* 1999;262(3-4):133-9.
27. 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.
28. Martín-Ondarza C, Gil-Moreno A, Torres-Cuesta L, García A, Eyzaguirre F, Díaz-Feijoo B, et al. Endometrial cancer in polyps: a clinical study of 27 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(1):55-8.
29. Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Reis FJ. Princípios para a conduta em pólipos endometriais. *Femina.* 2002;30(9):665-7.
30. Perez-Medina T, Bajo J, Huertas MA, Rubio A. Predicting atypia inside endometrial polyps. *J Ultrasound Med.* 2002;21(2):125-8.
31. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2002;100(1):3-7.
32. Golan A, Cohen-Sahar B, Keidar R, Condrea A, Ginath S, Sagiv R. Endometrial polyps: symptomatology, menopausal status and malignancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(2):107-12.
33. Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R, Pansini MV, Pellegrino A, Marelllo F, et al. Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr. bipolar electrode. *Hum Reprod.* 2002;17(9):2435-8.
34. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1197-205.
35. Elfayomy AK, Habib FA, Alkabalawy MA. Role of hysteroscopy in the detection of endometrial pathologies in women presenting with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):839-43.