

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
MÉDICAS

Avaliação da taxa de malignidade de pólipos endometriais
e dos fatores de risco associados

Julia Marques da Rocha de Azevedo

Orientadora: Dra. Maria Celeste Osorio Wender

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas, UFRGS,
como requisito para obtenção de título de Mestre

Porto Alegre, Novembro de 2013

CIP - Catalogação na Publicação

Azevedo, Julia Marques da Rocha de
Avaliação da taxa de malignidade de pólipos
endometriais e dos fatores de risco associados /
Julia Marques da Rocha de Azevedo. -- 2013.
88 f.

Orientadora: Maria Celeste Osorio Wender.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2013.

1. menopausa. 2. Sangramento uterino. 3. Pólipo
endometrial. I. Wender, Maria Celeste Osorio,
orient. II. Título.

Aos meus amores

Ricardo e Renato

“De que adianta falar de motivos, às vezes basta um só, às vezes nem juntando todos”

José Saramago

AGRADECIMENTOS

À minha grande orientadora Profa, Maria Celeste Wender que sempre acreditou no meu projeto e capacidade, incentivando-me cada vez mais. Sua experiência, inteligência e competência como professora e mestre foram muito importantes para a conclusão deste projeto.

Ao Prof. Fernando Freitas, mestre que colaborou com a formulação e conclusão deste estudo.

Ao Prof. Sergio Martins Costa, chefe dor serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA que sempre me apoiou e chefia com grande competência este serviço.

Ao professor José Geraldo Ramos que durante a minha formação para o mestrado e da residência foi um exemplo de professor e pesquisador, ensinando-me como ser pesquisadora séria e competente.

À minha irmã e doutoranda de Medicina Lígia Marques da Rocha de Azevedo, que participou diretamente e como colaboradora incansável deste projeto.

Ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para este trabalho

RESUMO

Objetivo do estudo: Estimar a prevalência de lesões malignas e pré-malignas nos pólipos endometriais e correlacionar com fatores associados com risco de neoplasia de endométrio.

Métodos: Revisados dados sobre características clínicas e resultado anatomopatológico dos pólipos ressecados em histeroscopias cirúrgicas com polipectomia realizados entre janeiro de 2005 e julho de 2013 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Resultados: Incluídas 359 pacientes submetidas a polipectomias histeroscópicas. 87,2% das pacientes apresentaram pólipos benignos e 9,9% apresentaram hiperplasia sem atipias. Pólipos com hiperplasia atípica corresponderam a 2,6% da amostra, enquanto que adenocarcinoma de endométrio foi encontrado de 0,3% dos casos. Verificou-se correlação de resultado maligno/pré-maligno dos pólipos com idade da paciente, seu *status* menopausal e a presença de sangramento uterino anormal. Todas as mulheres com resultados malignos/pré-malignos apresentaram sangramento uterino anormal. Observou-se maior frequência de malignidade dos pólipos entre usuárias de tamoxifeno, porém sem significância estatística (p 0,059%). Não houve correlação com hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, obesidade, uso de terapia hormonal, espessura endometrial ou diâmetro do pólipo.

Conclusão: A prevalência de lesões malignas/pré-malignas nos pólipos endometriais é baixa, tendo sido nula nas pacientes sem sangramento. Não se recomenda a exérese rotineira dos pólipos em pacientes assintomáticas.

Palavras-chave: Neoplasia endometrial, histeroscopia, menopausa, pólipo

ABSTRACT

Objective: To estimate the prevalence of malignant and premalignant lesions among endometrial polyps and correlate this prevalence with risk factors for endometrial neoplasms.

Methods: Review of clinical and histopathological data on polyps resected during hysteroscopic polypectomies performed from January 2005 through July 2013 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.

Results: The sample comprised 359 patients who underwent hysteroscopic polypectomy. Overall, 87.2% of patients had benign polyps and 9.9% had hyperplasia without atypia. Polyps with atypical hyperplasia were found in 2.6% of patients, and endometrial adenocarcinoma, in 0.3%. Polyp malignancy/premalignancy correlated with patient age, menopausal status, and presence of abnormal uterine bleeding. All women with malignant/premalignant lesions had abnormal uterine bleeding. The rate of polyp malignancy was higher among tamoxifen users, although the difference did not reach statistical significance ($p=0.059$). There was no correlation with hypertension, diabetes mellitus, obesity, hormone replacement therapy, endometrial thickness, or polyp diameter.

Conclusion: The prevalence of malignancy/premalignancy among endometrial polyps is low; no cases were identified in patients without uterine bleeding. Routine excision of asymptomatic polyps cannot be recommended.

Keywords: Endometrial neoplasms, Hysteroscopy, menopause, polyp

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	9
INTRODUÇÃO	10
REVISÃO DA LITERATURA	16
Fisiopatologia dos pólipos endometriais	16
Epidemiologia e Apresentação Clínica	19
Classificação	22
História Natural	23
Diagnóstico	24
Diagnóstico por imagem	24
Ultrassonografia transvaginal	24
Histerossonografia	26
Ultrassonografia e histerossonografia	26
tridimensional	
Histeroscopia diagnóstica	26
Diagnóstico Histológico	28
Biópsia às cegas	28
Biópsia guiada por	29
histeroscopia	
Ressecção histeroscópica	29
Risco de malignidade	31
Manejo dos pólipos	35
Tratamento conservador	36
Tratamento cirúrgico	37
JUSTIFICATIVA	40

OBJETIVOS	41
Objetivo geral	41
Objetivos específicos	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO	42
ARTIGO EM PORTUGUES	51
ARTIGO EM INGLÊS	71

LISTA DE ABREVIATURAS

HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Cm	centímetro
mm	milímetro
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IMC	Índice de massa corporal
SERM	Modulador seletivo do receptor de estrogênio
ECA	Enzima convertora de angiotensina
OR	Odds Ratio

INTRODUÇÃO

Os pólipos endometriais são lesões uterinas exofíticas, geralmente sésseis, projetadas para a cavidade endometrial (Kumar 2009). São compostas de glândulas, estroma e vasos sanguíneos (Salim, 2011). Podem ser assintomáticos ou causar sangramento uterino anormal (Kumar, 2009). Não existe consenso sobre sua história natural ou seu significado patológico (Lev-Sagie A, 2005).

Hoje, devido ao grande número de ultrassonografias transvaginais e de histeroscopias diagnósticas realizadas, o achado de pólipo endometrial tem se tornado cada vez mais frequente, surgindo a dúvida se todos devem ser avaliados histologicamente. Ao se proceder a exérese rotineira dos pólipos poderíamos estar cometendo o mesmo equívoco ocorrido há alguns anos, quando se realizava tratamento cirúrgico rotineiro dos miomas e dos cistos anexiais (Miranda SMN, 2010).

A causa exata dos pólipos endometriais permanece desconhecida, e sua heterogeneidade torna improvável a identificação de um único fator causador. Fatores genéticos parecem estar envolvidos, como mutações nos cromossomos 6 e 12 e no gene p63 (Salim, 2011). Além disso, uma série de fatores ambientais também parece estar relacionada.

A sua prevalência na população varia entre 7,8 e 34,9%, dependendo da definição utilizada, do método diagnóstico e da população estudada (Dreisler E, 2009) (Anastasiadis PG, 2000) (Haimov-Kochman R, 2009). A prevalência parece aumentar com a idade, e são reportados mais

frequentemente em mulheres na pós-menopausa do que na pré-menopausa, tendo seu pico de prevalência na quinta década de vida, o que pode ser decorrente de um viés de seleção, uma vez que as pacientes pós-menopáusicas são mais frequentemente investigadas quanto à possibilidade de apresentarem patologia endometrial. (Dreisler E, 2009). Eles se constituem na doença endometrial mais frequente entre as mulheres ao longo de suas vidas.

O uso do tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio amplamente utilizado na adjuvância do tratamento do câncer de mama com receptores hormonais positivo, é um importante fator de risco para desenvolvimento de pólipos endometriais, pois tem efeito agonista no tecido endometrial. A prevalência de pólipos neste grupo é de 8 a 36% (Cohen, 2004), e eles tendem a ser grandes (maiores do que dois cm), múltiplos e com alterações moleculares (Cohen, 2004) (McGurgan P, 2006).

Outros fatores de risco que podem predispor aos pólipos endometriais são a obesidade (Giordano, 2007) e a hipertensão (Reslova T, 1999). A relação da obesidade se deve ao aumento na concentração de estrona através da conversão periférica da aromatase (MacDonald PC 1978). A hipertensão é um fator de risco frequentemente associado, porém é possível que haja um fator de confusão, pois a HAS é mais comum em mulheres obesas.

O curso clínico dos pólipos endometriais ainda não é bem estabelecido. Estima-se que após um período de um ano de observação,

apenas 27% dos pólipos (mais frequentemente os de menor tamanho) sofram regressão (Lieng M, 2009). Essa taxa de regressão não parece estar relacionada a fatores hormonais, entretanto não há estudos grandes para determinar essa evolução natural.

A maioria dos pólipos é de histologia benigna. Entretanto, eles podem se tornar hiperplásicos, com achado de malignidade de até 6,3% (Ben-Arie A, 2004).

Em relação aos fatores de risco associados à malignidade dos pólipos endometriais, parece razoável que os fatores de risco associados sejam os mesmos fatores relacionados ao câncer de endométrio em geral: sangramento pós-menopáusicos, diabetes, hipertensão, obesidade, uso de tamoxifeno ou de terapia hormonal com estrogênio isolado, entre outros (Antunes Jr 2007) (Anastasiadis PG 2000) (Ben-Arie A 2004) (Ferrazzi E 2009) (Papadia A 2007) (Reslova T 1999) (Savelli L 2003). Além disso, a apresentação clínica dos pólipos pode ser idêntica ao do câncer de endométrio: sangramento aumentado na pré-menopausa ou sangramento pós-menopáusicos associado à imagem ecográfica de espessamento endometrial. Dessa forma, as pacientes sintomáticas necessitam de investigação para diagnóstico diferencial entre os mesmos.

O conhecimento real dos fatores que se associam com o achado de malignidade dos pólipos tem extrema importância, pois ainda é controversa a determinação de quais pacientes devam ser tratados, independente de sintomatologia, como investigação de possível patologia maligna. Diversos estudos têm sido realizados com esse objetivo,

relacionando os fatores de risco conhecidos para câncer de endométrio e a prevalência dos pólipos com alterações malignas e pré-malignas, entretanto os resultados tem sido discordantes entre si, sugerindo que os fatores tenham maior ou menor impacto isoladamente dependendo da população estudada.

Um estudo italiano multicêntrico avaliou fatores de risco associados à malignidade de pólipos em 1922 mulheres. Foram avaliados: idade da paciente, paridade, idade de menopausa, tempo de menopausa, índice de massa corporal (IMC), hipertensão, uso de terapia hormonal, diabetes e diâmetro do pólipo. Entre os resultados, apenas o diâmetro do pólipo >1,5cm foi relacionado como fator de risco para malignidade (Ferrazzi E, 2009).

Outros estudos, todavia, apontaram resultados discordantes. Ben-Arie e cols realizaram estudo observacional avaliando fatores de risco associados com malignidade dos pólipos no qual avaliou estado menopausal (pré-menopausa vs. pós-menopausa), uso de terapia hormonal, uso de tamoxifeno, tamanho do pólipo e sintomatologia; Nesse estudo foi encontrada correlação positiva de malignidade com estado menopausal e tamanho do pólipo (Ben-Arie A, 2004). Outro estudo de semelhante metodologia realizado em Campinas por Antunes e cols. pesquisou relação entre achado de malignidade e estado menopausal, uso de terapia hormonal, IMC, paridade, hipertensão, diabetes, sintomatologia, história de câncer de mama e uso de tamoxifeno. Houve associação entre malignidade e idade da mulher e presença de sangramento pós-menopausa (Antunes Jr, 2007).

Lee et al realizaram metanálise a respeito do assunto, com inclusão de 17 artigos e com n=1552 pacientes submetidas a polipectomia, e encontrou maior frequência de transformação maligna e pré-maligna nas pós-menopáusicas e nas sintomáticas, não havendo correlação com tamanho de pólipos (Lee, 2010). Outros estudos também encontraram maior prevalência de malignização em mulheres com hipertensão arterial sistêmica (Baiocchi G, 2009) e uso de tamoxifeno (Cohen, 2004).

O diagnóstico diferencial entre um pólipo benigno e o câncer de endométrio não pode ser realizado com avaliação ultrassonográfica ou por visão histeroscópica isoladamente. Apenas com avaliação histopatológica da lesão isso é possível, o que torna a o tratamento cirúrgico necessário em muitos casos (Ben-Arie A, 2004) (Shushan A, 2004).

O tratamento dos pólipos endometriais se constitui na polipectomia, cujo método mais efetivo de realização é através da histeroscopia cirúrgica (Preutthipan S, 2005), definida como exérese de lesão sob visão histeroscópica, geralmente realizada com alça de ressectoscópico. Nos casos de pacientes com sintomas, a melhora após o tratamento é bastante significativa, chegando a 100% de efetividade quando realizada com esse propósito (Nathani F, 2006). Apesar de ser um procedimento minimamente invasivo e considerado bastante seguro, requer anestesia geral ou regional, dilatação cervical, equipe médica e instrumental especializados, implicando em riscos e custos não desprezíveis. Um grande estudo multicêntrico coordenado por Aydeniz identificou taxa de complicações em torno de 0,22%, sendo as mais freqüentemente encontradas a perfuração uterina, a

intoxicação hídrica, a hemorragia intra-operatória, a lesão de bexiga ou de alças intestinais e a endometrite (Aydeniz B, 2002).

A indicação de tratamento nos casos de pólipos assintomáticos permanece controversa, não havendo dados suficientes para definição de quais os casos que devem ser tratados e quais podem ser apenas observados. Para tal, é importante identificarmos em nossa população quais as pacientes que apresentam risco elevado do achado de malignidade dos pólipos e que conseqüentemente devam ser tratadas independentemente de sintomatologia.

O objetivo deste estudo é avaliar a taxa de malignidade dos pólipos endometriais e os fatores de risco associados em nossa população, bem como a frequência de complicações cirúrgicas da polipectomia realizada por histeroscopia cirúrgica. O estudo foi realizado através de revisão dos prontuários das mulheres submetidas à histeroscopia cirúrgica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com avaliação de seus fatores de risco e das complicações cirúrgicas e pós-operatórias.

Com isso, espera-se determinar quais as pacientes em nosso meio necessitam de avaliação histológica complementar diante de um achado prévio de pólipo endometrial em ultrassonografia ou histeroscopia diagnóstica considerando-se o risco de malignidade ou de pré-malignidade do mesmo. Além disso, espera-se determinar a frequência de complicações cirúrgicas implicadas no tratamento histeroscópico dos pólipos, dado que tem peso significativo na tomada de decisão clínica de se levar uma paciente a um procedimento diagnóstico.

REVISÃO DA LITERATURA

Fisiopatologia dos pólipos endometriais

Pólipos endometriais são massas exofíticas de tamanho variável que se projetam para dentro da cavidade endometrial, podendo ser simples ou múltiplos. São geralmente sésseis, medindo entre 0,5 a 3 cm de diâmetro, mas podem eventualmente ser pediculados e grandes (Kumar 2009). Sua localização predominante é no fundo uterino, e se estendem em direção ao orifício cervical interno. Ocasionalmente podem se projetar através do orifício externo e serem vistos na vagina (Salim 2011).

Microscopicamente, consistem em um tecido fibroso denso (estroma), vasos sanguíneos grandes e espessos e glândulas endometriais que variam em tamanho e forma, recobertos por epitélio de superfície (Salim 2011). Geralmente o estroma é mais denso e as glândulas mais tortuosas e irregulares do que no endométrio normal.

A causa exata dos pólipos endometriais não é conhecida, e sua heterogeneidade torna improvável a identificação de um fator causal único. Fatores genéticos podem estar relacionados, tendo-se identificadas anomalias nos cromossomos 6 e 12, que provavelmente estejam relacionadas ao processo proliferativo, resultando em super-crescimento endometrial e na formação polipóide (Vanni R 1993). Além disso, tem se estudado mutações do gene do receptor de progesterona, em especial os polimorfismos PROGINS – uma inserção da família Alu no íntron G, entre os exons 7 e 8 – geralmente associada com mutações adicionais no exon 5(H77OH) e no exon 4(V660L)

(Rowe SM 1995). Esses polimorfismos parecem estar associados com diversas patologias do sistema reprodutor feminino, como endometriose, miomatose uterina e neoplasias de mama, endométrio e ovário, indicando uma associação de alterações do receptor de progesterona com essas desordens (Gomes MT 2007) (De Carvalho VC 2007) (Junqueira MG 2007). A associação desses polimorfismos com os pólipos endometriais permanece incerta (Miranda SM 2010). Além disso, algumas hipóteses levam à hipótese de que os pólipos endometriais seriam resultado de uma perda dos mecanismos pro-apoptóticos secundários à persistente expressão do gene Bcl-2. Os hormônios podem regular a expressão desse gene, com subsequente surgimento ou crescimento do pólipo, e podem induzir o crescimento do pólipo através da produção de fatores de crescimento no endométrio (Rutanen EM 1993) (Maia H 2001).

O papel dos hormônios esteróides na patogênese dos pólipos endometriais tem sido alvo de diversas pesquisas. Sabe-se que o estrogênio e a progesterona regulam o balanço de proliferação e apoptose no endométrio normal. O estímulo para o crescimento dos pólipos é desconhecido, entretanto há evidências de que exista uma base hormonal para sua ocorrência, pois pólipos nunca são vistos antes da menarca e são diagnosticados em sua maioria na quinta década de vida. O papel do estrogênio no desenvolvimento dos pólipos também é suportado pelo nível de receptores hormonais. Os receptores de estrogênio e de progesterona se encontram superexpressos no estroma de pólipos endometriais nas mulheres na pós-menopausa, em especial os de estrogênio (Sant'Ana de Almeida EC 2004) (Lopes RG 2007). Esse pode ser um possível mecanismo na gênese dos pólipos endometriais encontrados em mulheres pós-menopáusicas. O papel desses receptores nas

mulheres pré-menopausicas persiste incerto, sugerindo uma diferente patogênese nesse grupo de mulheres (Lopes RG 2007). Acredita-se que os pólipos sejam relativamente menos sensíveis às mudanças do ciclo hormonal e dificilmente sofram decidualização com consequente descamação menstrual, tornando-se assim, massas hiperplásicas nas mulheres pré-menopáusicas (Mc Gurcan P). Também suportando o papel dos hormônios esteróides na patogênese dos pólipos endometriais, estudo realizado em mulheres pré-menopáusicas evidenciou uma maior concentração de aromatase no endométrio de mulheres com pólipos uterinos em comparação com as que tinham endométrio normal (Maia H Jr 2006).

Os mecanismos moleculares associados ao surgimento dos pólipos endometriais ainda não são completamente compreendidos. Acredita-se que o surgimento dos pólipos uterinos possa estar relacionado com a um aumento de expressão da proteína p63. Trata-se de uma proteína que regula o processo de proliferação e diferenciação epitelial e que também é um marcador das células de reserva e da camada basal no trato genital feminino – local no qual se acredita que se originam os pólipos endometriais (Nogueira AA 2006). A maior predisposição ao aparecimento de pólipos em mulheres pós-menopausa pode ser em parte explicada por um aumento da proteína p63 nesse grupo (Nogueira AA 2006).

Além disso, observa-se também que mulheres com várias doenças intrauterinas (pólipos, miomas, adenomiose) apresentam níveis mais elevados de metaloproteinases – em especial MMP-2 e MMP-9 - e de citocinas (IL-1beta, IFN-gamma,) no endométrio do que mulheres sem essas doenças (Inagaki N 2003). Esses achados sugerem uma correlação entre as diversas patologias

uterinas, uma vez que mulheres com essas alterações teriam maior predisposição a desenvolver todas essas desordens.

Epidemiologia e Apresentação Clínica

Os pólipos endometriais são lesões geralmente assintomáticas, o que torna muito difícil a avaliação de sua real prevalência na população em geral. Diversos estudos foram realizados com esse propósito, entretanto encontramos resultados muito discrepantes. A prevalência dos pólipos endometriais tem grande variação na literatura, com resultados que vão de 7,8% a 34,9%, dependendo da definição de pólipo, do método diagnóstico utilizado e da população estudada (Haimov-Kochman R 2009)(Dreisler E 2009)(Fabres C 1998)(Anastasiadis PG 2000). A prevalência dos pólipos parece aumentar conforme a idade, tendo o seu pico na quinta década de vida, e de acordo com o *status* menopausal, sendo mais alta entre as mulheres na pós-menopausa (11,8%) em comparação com as pré-menopáusicas (5,8%) (Dreisler E 2009). Ainda com relação ao *status* menopausal, acredita-se que essa maior prevalência encontrada possa ser em parte explicada por um viés de seleção, uma vez que as mulheres pós-menopáusicas são mais frequentemente investigadas em caso de sangramento uterino do que as pré-menopáusicas.

Outro importante fator de associação dos pólipos endometriais é o sangramento uterino anormal, seja ele definido como sangramento pós-menopáusico ou como sangramento aumentado na pré-menopausa. Quando avaliamos a presença de sangramento, observamos que os pólipos endometriais são mais prevalentes em mulheres sintomáticas em comparação

com as assintomáticas (33% versus 10%) (Clevenger-Hoeft M 1999). Quando estudadas amostras apenas de mulheres com sangramento, a prevalência de pólipos varia entre 13% a 50% (Tjarks M 2000).

Como a maior parte dos pólipos é assintomática, se desconhece a real prevalência dos pólipos endometriais na população em geral, e muitas vezes ele é um achado ocasional de um exame de imagem da pelve. A queixa mais frequentemente relacionada aos pólipos é o sangramento uterino anormal. Este sangramento pode se manifestar como *spotting* tanto na pré como na pós-menopausa, sangramento volumoso (menorragia) e/ou prolongado (metrorragia), e com frequência associados à dismenorréia (Ryan GL 2005) (Tjarks M 2000). Os pólipos endometriais representam 39% dos casos de sangramento uterino anormal em mulheres pré-menopáusicas (Valle 1983), enquanto que na pós-menopausa essa frequência varia entre 21% e 28% (Nagele F 1996) (Golan A 2001) (Valle 1983). É importante ressaltar que a presença de sintomas não se relaciona com o número de pólipos, diâmetro do pólipo ou localização (Hassa H 2006).

O tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio (SERM), é uma droga amplamente usada no tratamento adjuvante de câncer de mama em casos de tumores com presença de receptores de estrogênio e de progesterona. Essa medicação tem ação ora de agonista e ora de antagonista hormonal, efeito que varia conforme o tecido em avaliação. Enquanto que na mama o efeito é de antagonista, no endométrio o tamoxifeno é capaz de estimular a sua proliferação. Como consequência, ocorre aumento do risco de patologias uterinas, como a hiperplasia glandular típica e atípica, a miomatose uterina, os pólipos endometriais e as neoplasias de endométrio, como o

adenocarcinoma e o sarcoma (Fornander T 1989) (Bergman L 2000) (Jones ME 2012). Mulheres em uso de tamoxifeno constituem um grupo de risco específico para o surgimento dos pólipos, com prevalências que variam entre 30% e 60% (Reslova T 1999)(Cain J 2009) (LE Donne M 2013) (Gao WL 2011).

Situações clínicas marcadas por hiperestrinismo, das quais uma das principais é a obesidade, estão relacionadas com uma maior prevalência de pólipos endometriais. Em estudo realizado em mulheres na pré-menopausa, observou-se que as que tinham IMC maior do que 30 eram mais propensas a apresentar pólipos do que as com IMC menor do que esse valor (52 vs. 15%) (Onalan R 2009). Além disso, no mesmo estudo, observou-se que a obesidade também está relacionada com o tamanho dos pólipos e com a ocorrência de pólipos endometriais múltiplos (Onalan R 2009). A Hipertensão parece ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de pólipos endometriais (Nappi L 2009), apesar de alguns estudos terem encontrado resultados positivos apenas na associação com a obesidade, sugerindo que se trate de um viés de confusão (Reslova T 1999). Em estudo observacional publicado recentemente, Indraccolo verificou associação do uso de inibidores da ECA e de bloqueadores do receptor de angiotensina para tratamento de hipertensão com o achado de pólipos endometriais (OR 2,4 e 2,09 respectivamente) (Indraccolo U 2013). A associação entre *diabetes mellitus* e a ocorrência de pólipos endometriais é bastante controversa na literatura e geralmente associado como fator de confusão de obesidade (Nappi L 2009), uma vez que mulheres obesas são mais frequentemente diabéticas. Entretanto, em estudo retrospectivo Indraccolo encontrou associação independente do achado de

pólipo endometrial com os níveis de glicemia de jejum (B. F. Indraccolo U 2011).

Classificação

Os pólipos endometriais podem ser classificados de acordo com características de sua base, podendo ter uma base larga (sésseis) ou podem ser ligados à superfície por um pedículo estreito (pediculados).

Além disso, os pólipos podem ser divididos em categorias de acordo com sua resposta à estimulação hormonal. Pólipos funcionais são aqueles que respondem ao estímulo de hormônios sexuais, mais comuns em mulheres jovens e com maior tendência ao sangramento. Histologicamente, esses pólipos tendem a se assemelhar com o endométrio normal. Pólipos não funcionais são aqueles que tendem a não responder ao estímulo hormonal, e são mais comumente encontrados em mulheres mais idosas e na pós-menopausa. São também menos associados com sangramento anormal. É nos pólipos não funcionais que a maioria dos carcinomas é encontrada. (Ryan GL 2005) .

Os pólipos endometriais podem apresentar também algumas variantes histológicas. Quando associados ao uso do tamoxifeno, podem sofrer processos de hiperplasia, transformação adenomatosa (aumento de proliferação glandular) e atrofia cística (Kalampokas T 2013).

História Natural

Os pólipos endometriais são lesões que podem ou não causar sintomas. Em uma pequena parcela, podem estar associados à hiperplasia endometrial e ao achado de malignidade. Com a disseminação da ultrassonografia transvaginal até como parte da revisão ginecológica, muitos pólipos passaram a ser encontrados em mulheres assintomáticas. O significado clínico desses pólipos até então assintomáticos não é completamente compreendido. Não sabemos ao certo qual o potencial de transformação maligna ou de hiperplasia dessas lesões, bem como sobre taxa de regressão espontânea ou de surgimento de sintomas após um período de observação. Além disso, se desconhece se os pólipos sintomáticos e assintomáticos terão a mesma história natural. Lieng et al realizaram estudo de coorte com mulheres entre 45 e 50 anos portadoras de pólipos assintomáticos com acompanhamento ultrassonográfico pelo período de um ano. Neste estudo, observou-se que após esse período, houve regressão de 27% dos pólipos, em especial os com dimensões menores do que 10 mm, enquanto que os que mediam mais de 15 mm tenderam a persistir (I. O. Lieng M 2009). Em outro estudo com desenho semelhante, DeWaay encontrou taxa de regressão de 57% em um ano e a taxa de incidência cumulativa dos pólipos foi de 12,5% após dois anos e meio de observação. Nesse estudo, observou-se que em alguns casos, essa regressão dos pólipos poderia estar associada a episódios de menorragia e dismenorréia, seguidos de um período de fluxo menstrual normal, possivelmente relacionados à passagem do pólipo. Esse fenômeno é mais frequente na regressão dos pólipos maiores, enquanto que os menores costumam ter evolução assintomática (DeWaay DJ 2002).

Diagnóstico

a) Diagnóstico por imagem

a.1) Ultrassonografia Transvaginal

Na ultrassonografia transvaginal, os pólipos tipicamente se apresentam como uma lesão ovóide hiperecótica com contornos regulares dentro do lúmen uterino, circundado por um halo hiperecótico (Martinez-Perez O 2003). Os pólipos também podem se apresentar como espessamento endometrial inespecífico ou massa focal na cavidade endometrial. Esses achados não são específicos dos pólipos e outras anormalidades endometriais como miomas podem ter as mesmas características (Bernard JP 2001). Algumas vezes, os pólipos também podem apresentar pequenas áreas císticas em seu interior, achado que aumenta a especificidade do seu diagnóstico (Lane BF 2009). O uso do Doppler pode evidenciar vascularização, em especial um vaso central no pedículo da lesão (Lane BF 2009). Quando pediculados, os pólipos são de mais fácil diagnóstico devido ao achado clássico de lesão pediculada que se projeta para dentro da cavidade endometrial. Entretanto, quando são sésseis, os pólipos podem ser confundidos com hiperplasia focal, carcinoma ou mioma submucoso. A ultrassonografia deve ser realizada preferencialmente entre os primeiros 10 dias do ciclo menstrual para maior acurácia no diagnóstico dos pólipos.

A visualização de pedículo arterial com o uso de Doppler tem especificidade de 95% e valor preditivo negativo de 94% para o diagnóstico de pólipo endometrial (Timmerman D 2003). Entretanto, existem poucos dados na

literatura que suportem o uso do Doppler na diferenciação de hiperplasia e malignidade nos pólipos (de Kroon 2010), não havendo diferença no tipo histológico com base nos seus índices de resistência, índice de pulsatilidade ou tamanho do pólipo (Goldstein SR 2002). Até o momento, a ultrassonografia, mesmo acrescida de Doppler, não substitui o diagnóstico patológico dos pólipos realizado após sua remoção cirúrgica. Em estudo realizado recentemente, observou-se que nenhum parâmetro ultrassonográfico é capaz de diferenciar uma lesão polipóide do câncer de endométrio (Dias DS 2013).

Com o advento da ultrassonografia pélvica para avaliação de sangramento uterino anormal e até como parte da “revisão ginecológica”, o diagnóstico de espessamento e de pólipos endometriais se tornou muito frequente, chegando a 50% das mulheres com sangramento uterino anormal e 12% das assintomáticas (Godoy CE Jr 2013). Esse fato se tornou um problema, uma vez que grande número de pacientes assintomáticas passam a ter uma suspeita diagnóstica, com possível necessidade prosseguimento da investigação e de intervenção cirúrgica do achado. A consequência disso é a realização de inúmeros tratamentos cirúrgicos possivelmente desnecessários, acarretando riscos para as pacientes, custos elevados e impacto psicológico.

O valor da espessura endometrial como preditor de lesões endometriais focais é controverso. Geralmente paciente pós-menopáusicas com espessura endometrial maior do que 5 mm são encaminhadas para biópsia de endométrio, particularmente quando associado a sangramento uterino anormal. A histeroscopia revela pólipo endometrial em 74,3% das pacientes pós-menopáusicas assintomáticas com espessura endometrial maior do que 12 mm (Schmidt T 2009).

a.2) Histerossonografia

O método consiste na realização de ultrassonografia transvaginal após infusão intraútero de solução salina. Esse método melhora a acurácia da ultrassonografia transvaginal convencional para avaliação dos pólipos endometriais, pois o contraste permite a definição do delineamento, do tamanho, da localização e outras características da massa. Com essa técnica, os pólipos aparecem como massas intracavitárias hiperecogênicas com base larga ou fina e circundadas por líquido. Em comparação com a ultrassonografia convencional, essa técnica tem maior sensibilidade e sensibilidade na identificação dos pólipos, uma vez que permite a identificação de pequenos pólipos endometriais, que frequentemente passam despercebidos na ultrassonografia transvaginal convencional (Schwarzler P 1998).

a.3) Ultrassonografia e Histerossonografia tridimensional

Essa técnica tem o diferencial de obter o plano coronal, não visualizado adequadamente no exame convencional bidimensional. Ela permite mais acurada visão do miométrio e do endométrio no fundo e nos cornos uterinos, proporcionando uma maior acurácia no diagnóstico dos pólipos endometriais em comparação com o exame em duas dimensões (Ayida G 1996).

b.4) Histeroscopia Diagnóstica

A histeroscopia diagnóstica consiste em um exame que permite a visualização direta do canal cervical e da cavidade endometrial, permitindo

avaliação de anormalidades intrauterinas. Esse método tem como vantagens poder ser realizada sem anestesia e em consultório médico, com menores custo e morbidade do que a histeroscopia cirúrgica. É superior à ultrassonografia transvaginal no diagnóstico de pólipos, em especial em pacientes mais idosas, pós-menopáusicas e com lesões endometriais maiores do que 15 mm (Shinar S 2013). Essa ferramenta permite avaliação adequada do tamanho, da localização e das características da lesão, com sensibilidade de 58 a 99% e especificidade de 87 a 100% quando comparada com ressecção histeroscópica para o diagnóstico dos pólipos endometriais (K. K. Makris N 2007) (Birinyi L 2004) (Lo KW 2000) (Makris N 2007) (van Dongen H 2007). É especialmente indicada em achados de pólipos menores do que 15 mm no exame ultrassonográfico, pois estes podem ser considerados artefatos do exame e em pacientes pré-menopáusicas, uma vez que a repetição do exame após novo fluxo menstrual pode evitar uma histeroscopia cirúrgica desnecessária (Shinar S 2013).

A histeroscopia diagnóstica tem baixa sensibilidade na diferenciação entre pólipo e neoplasia maligna de endométrio, o que provavelmente decorra da presença de pólipo concomitante em 25% dos casos de neoplasia (Dias DS 2013). O achado histeroscópico de hipervascularização difusa associada com atipias vasculares, caracterizadas por espessamento progressivo e interrupção abrupta de vasos de grande calibre deve ser valorizado. Em estudo realizado recentemente, esses sinais foram identificados em 36,4% dos casos de câncer de endométrio em que a histeroscopia diagnóstica não foi considerada sugestiva de neoplasia (Dias DS 2013). Os estudos demonstram a grande dificuldade de distinguir pólipos endometriais e neoplasia de endométrio

utilizando apenas métodos não invasivos, uma vez que não há achados específicos para nenhum dos diagnósticos, tornando quase sempre necessária a avaliação histológica adicional.

b) Diagnóstico Histológico

b.1) Biópsia às cegas

A biópsia às cegas para amostragem endometrial pode ser realizada de diferentes maneiras. O uso de *Pipelle®*, cureta de *Novak* ou biópsia aspirativa apresentam como vantagens poderem ser realizadas em consultório médico, sem a necessidade de anestesia. A dilatação de colo uterino seguida de curetagem apresenta como vantagem uma maior amostragem do material endometrial, entretanto deve ser executada em ambiente hospitalar e sob anestesia. Quando comparadas as diferentes técnicas, observamos que a dilatação seguida de curetagem é a que apresenta maior sensibilidade para a detecção de lesões focais. Em estudo comparando essa técnica com o uso de *Pipelle®*, observou-se que a *Pipelle®* detectou apenas 1 em 13 casos de pólipos endometrial (Kazandi M 2012). Para avaliação de lesões difusas de endométrio, as técnicas são equivalentes.

Todas essas formas de biópsia endometrial às cegas constituem um método com pouca acurácia para o diagnóstico de pólipos endometriais e não deve ser utilizado rotineiramente para esse fim (Gimpelson RJ 1988). A maioria dos estudos desenhados para essa comparação mostram especificidade e valor preditivo positivo elevados, entre 93 % e 100%. Contudo, a sensibilidade do método varia entre 11% e 46% e seu valor preditivo negativo é entre 7% a

58% quando comparados com a biópsia guiada por histeroscopia (Angioni S 2008) (Bettocchi S 2001). Assim, resultados negativos não excluem o achado de pólipos endometriais. Em virtude dessa baixa sensibilidade e desse baixo valor preditivo negativo, não se trata de um método adequado para o diagnóstico de lesões endometriais focais, como é o caso dos pólipos.

b.2) Biópsia guiada por histeroscopia

Esse método consiste na biópsia de endométrio durante ou logo após a realização da histeroscopia diagnóstica, usualmente com cureta de *Novak*. Com essa técnica, apenas parte do pólipo é removido para análise histológica, determinando as limitações dessa técnica, pois além de não ser realizado o tratamento definitivo da lesão, há uma menor sensibilidade para identificação das lesões malignas e pré-malignas (Wang CJ 2007). Em estudo realizado para avaliação da sensibilidade no método, observou-se que a sensibilidade da amostragem endometrial com cureta de *Novak* após visualização histeroscópica de pólipo endometrial foi de 8,4%, com valor preditivo positivo de 30,9% e valor preditivo negativo de 57,9% (S. N. Svirsky R 2008). Apresenta como vantagens poder ser realizada mesmo em consultório médico, sem anestesia e com poucas complicações associadas (Chang 2007).

b.3) Ressecção Histeroscópica

Trata-se do padrão ouro para o diagnóstico dos pólipos endometriais. Consiste na ressecção completa da lesão sob visão histeroscópica. Apesar da popularização da histeroscopia diagnóstica sem anestesia – e mesmo realizada em consultório – a maioria dos procedimentos requer anestesia geral e sua

realização em nível hospitalar, especialmente se for realizada a histeroscopia cirúrgica com ressecção da lesão, pois com a técnica anterior pode não ser possível avaliação histológica adequada de uma lesão focal.

Além disso, essa técnica permite tratamento definitivo dos pólipos sintomáticos, além da amostragem para diagnóstico histológico dos mesmos. Sua indicação é bem definida nos casos de pólipos com sangramento uterino associado, pois além de ser diagnóstica, é a sua terapia usual. Porém, no caso dos pólipos assintomáticos, sua indicação é bastante controversa, pois traz como benefício apenas o diagnóstico definitivo de lesão com provável mínima possibilidade de malignidade às custas do risco cirúrgico atrelado ao procedimento.

As complicações das histeroscopias são raras. Um grande estudo identificou uma taxa de complicações de 0,28% em uma série de 13600 procedimentos. Nesse estudo, a taxa de exérese de pólipos endometriais foi de 0,4% (Jansen FW 2000). Cerca de metade das complicações eram associadas com a entrada do instrumento de trabalho, enquanto que a outra metade era relacionada à experiência do cirurgião e ao tipo de procedimento: a polipectomia teve metade do risco de complicações em comparação à miomectomia e à ablação endometrial e um doze avos do risco da lise de sinéquias uterinas. As complicações mais frequentemente encontradas foram a sobrecarga hídrica (0,2%) e a perfuração da cavidade uterina (0,76%), esta principalmente ocorrida no momento da entrada do aparelho (Jansen FW 2000). Outro grande estudo multicêntrico com inclusão de 21676 histeroscopias identificou como complicações mais comuns perfuração uterina, sobrecarga hídrica, infecção e sangramento perioperatório (Aydeniz B 2002).

Apesar de se tratar de um procedimento relativamente fácil e com poucos riscos associados, não existe consenso se todos os pólipos devem ser excisados. Deve-se levar em conta os riscos cirúrgicos, necessidade de anestesia e o custo do tratamento para a tomada de decisão.

Risco de Malignidade

A grande maioria dos pólipos tem histologia benigna. Estudos transversais mostram taxas de achados malignos e pré-malignos nos pólipos endometriais que variam de 0% a 12,9% (Savelli L 2003)(Anastasiadis PG 2000) (Ben-Arie A 2004) (Ferrazzi E 2009) (Lieng M 2007) (Papadia A 2007) (Antunes Jr 2007) (I. O. Lieng M 2010) (Wang JH 2010). Como mencionado anteriormente, desconhece a história natural dos pólipos, e assim não sabemos ao certo se os pólipos podem sofrer transformação maligna ou se o achado de malignidade compreende apenas de um diagnóstico diferencial dos mesmos. Da mesma forma, há dúvidas sobre quais são os fatores que se associam com esse achado de malignidade entre os pólipos endometriais.

Torres et al publicaram recentemente estudo de coorte de avaliação de presença de malignidade em biópsia de endométrio entre mulheres que tinham amostragem prévia benigna, obtida através de dilatação e curetagem endometrial. A mediana de tempo entre os dois procedimentos era de 6,7 anos e foram incluídas tanto pacientes pré-menopáusicas como pós-menopáusicas. O achado de pólipo endometrial na primeira amostra foi associado com achado posterior de neoplasia de endométrio (OR 4,12 IC 95% 1,40- 12,17). As outras variáveis que se associaram com o câncer endometrial foram a história pessoal

de câncer colorretal e a obesidade mórbida (IMC acima de 35), enquanto que o uso de contraceptivos orais foi considerado como fator protetor para o achado de malignidade após uma biópsia com resultado benigno. As pacientes que tinham associação dos dois ou três fatores que se associaram ao achado de malignidade apresentaram risco relativo de câncer de endométrio de 8,12 e 17,87 respectivamente (Torres ML 2012). Esse estudo sugere que os pólipos endometriais sejam realmente fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia de endométrio, possivelmente por uma transformação maligna subsequente. Entretanto, este estudo tem algumas limitações importantes. Uma dessas limitações é que a primeira amostragem foi obtida através de curetagem uterina que, como mencionado anteriormente, não é o melhor método para diagnóstico e tratamento de lesões endometriais focais, como é o caso dos pólipos. Além disso, sabendo-se que a neoplasia de endométrio está associada com o achado concomitante de pólipo endometrial em até 25% dos casos (Dias DS 2013), paira também a dúvida se o achado maligno provém do pólipo ressecado ou de outra área do endométrio que sofreu transformação maligna independente da presença do pólipo.

Observamos que muitos fatores de risco para o surgimento dos pólipos também são fatores de risco independentes para a neoplasia de endométrio. Esse é o caso da obesidade, da hipertensão arterial sistêmica e do uso de tamoxifeno (Hoskins, et al. 2005). Da mesma forma, o sangramento pós-menopáusico é o sintoma mais importante das duas patologias. Portanto, permanece a dúvida se o achado de malignidade corresponde a uma transformação de um pólipo endometrial ou se a associação entre as duas entidades possa ser apenas em virtude dos fatores de risco em comum.

Entretanto, mais importante do que a compreensão dos mecanismos que determinam a associação entre os pólipos e a neoplasia de endométrio, é o entendimento de que em quais pacientes o achado dos pólipos endometriais mais provavelmente possam estar associados ao achado de malignidade na avaliação histológica dos mesmos. Essa questão é particularmente importante na avaliação de pacientes assintomáticas, pois essas pacientes não se beneficiariam do tratamento cirúrgico dos pólipos como alívio sintomático, apenas para elucidação diagnóstica. A partir desse questionamento, alguns estudos observacionais foram realizados com o objetivo de identificar quais os fatores que, quando associados aos pólipos endometriais, imprimem risco mais elevado de neoplasia. Também com igual importância, é necessário avaliar quais os fatores que se relacionam inversamente com o câncer de endométrio, possivelmente até excluindo a possibilidade desse achado, pois as pacientes com esses fatores poderiam ser poupadas de um tratamento cirúrgico desnecessário, que objetiva apenas o diagnóstico histológico definitivo.

Lieng et al realizaram metanálise em 2010 com seleção de estudos com pacientes com pólipos endometriais e que foram submetidas à excisão do mesmo. Nesta metanálise foram selecionados 20 estudos observacionais (total de 9266 pacientes) para avaliação de taxa de malignidade. A prevalência de lesões malignas variou de 0% a 12,9%, enquanto que de pré-malignas variou de 0,2% a 23,8%. Em relação aos fatores de risco avaliados, a presença de sintomas – sangramento uterino anormal ou sangramento pó-menopausa- foram os mais associados com taxas de malignidade mais elevadas. Outros fatores de risco identificados foram idade (mais comum em mulheres com idade mais avançada), *status* menopausal (maior na pós-menopausa),

tamanho do pólipo (maior do que 1,5 cm), hipertensão e o uso de tamoxifeno. A associação dos fatores de risco entre os estudos foi bastante díspar, sugerindo que os fatores variem conforme a população estudada (I. O. Lieng M 2010). O mesmo autor publicou estudo observacional em 2007 com inclusão de 411 pacientes, pré-menopáusicas e pós-menopáusicas, com presença ou ausência de sintomas, que eram submetidas à ressecção histeroscópica de pólipos endometriais. Neste estudo, as taxas de malignidade e de hiperplasia foram semelhantes entre pacientes sintomáticas (3,2%) e assintomáticas (3,9%), sugerindo a ressecção de todos os pólipos encontrados (Lieng M 2007). Um estudo retrospectivo recentemente publicado e realizado no Rio de Janeiro incluiu apenas pacientes na menopausa. O único fator de associação identificado para hiperplasia dos pólipos foi o tamanho da lesão acima de 1,5 cm. Não houve diferenças em relação à paridade, uso de contraceptivos, uso de tamoxifeno, idade e indicação da histeroscopia (Lasmar BP 2013).

Uma coorte publicada recentemente identificou taxa de malignidade de 2,8% entre os pólipos endometriais. Um dado interessante nesse estudo é que a prevalência de malignidade entre os pólipos entre mulheres abaixo de 50 anos foi de apenas 0,3%. Esse dado sugere que entre pacientes mais jovens a conduta conservadora diante dos pólipos de endométrio possa ser tomada com maior segurança (Uglietti A 2013).

Como mencionado anteriormente, a ultrassonografia transvaginal, mesmo acrescida de estudo Doppler, tem papel limitado na identificação de quais pólipos podem ser associados com achados de malignidade. Dessa forma, tem papel limitado na decisão de quais pólipos devem ser investigados com exames invasivos e quais poderiam ser apenas acompanhados. Com

base nessas informações, torna-se necessária a identificação de quais pacientes devem prosseguir com a investigação diante do achado de pólipos endometrial. Em especial entre as pacientes assintomáticas, é necessário que tenhamos conhecimento de quais os fatores de risco para malignidade são significativos em nosso meio para adequada individualização da investigação e do tratamento.

Manejo dos pólipos

A conduta diante de uma paciente com pólipo endometrial deve variar conforme a presença de sintomas, o desejo de gestação e o risco de malignidade. Em suma, as opções terapêuticas são o seguimento clínico e a exérese cirúrgica do pólipo – esta geralmente realizada sob visão histeroscópica. Está bem definido de que a polipectomia é indicada em pacientes sintomáticas como tratamento do sangramento uterino anormal e naquelas que estão tentando gestar (Bosteels J 2013). Ainda há dúvidas sobre quais as pacientes que teriam o risco aumentado de malignidade e qual é a porcentagem de risco que justificaria o tratamento cirúrgico para as pacientes assintomáticas, que não teriam outro benefício de um tratamento invasivo, a não ser para exclusão de malignidade. Portanto, perdura a dúvida sobre qual é a melhor opção para as pacientes sem sintomas, com achado incidental de pólipo de endométrio em ultrassonografia realizada “de rotina” ou por qualquer outra razão, sem necessidade de tratamento de sintomas ou de infertilidade e que a cirurgia se justificaria apenas pelo suposto risco de malignidade. Sem a definição de quais pacientes assintomáticas que realmente se beneficiariam do

tratamento cirúrgico por um risco elevado de lesão maligna ou pré-maligna na lesão encontrada, permanecemos na dúvida se estamos ou não realizando uma superindicação de cirurgias diante do achado de pólipos endometriais. Questionamos se não estamos fazendo o mesmo equívoco de anos atrás quando se ressecava rotineiramente os miomas uterinos, devido ao medo de transformação sarcomatosa (Miranda SMN 2010).

a) Tratamento conservador

Uma vez diagnosticados, a exérese dos pólipos é um procedimento de baixo risco, porém requer alguma forma de anestesia (geralmente anestesia geral) e não é isento de riscos. Como cerca de 27% dos pólipos terá regressão espontânea em um ano de observação (I. O. Lieng M 2009), especialmente os com menos de 10mm, essa é uma opção terapêutica para os pólipos assintomáticos, menores do que 1 cm, e com baixo risco de malignidade. Essa opção é especialmente interessante em paciente com comorbidades que contraindiquem a realização de procedimentos cirúrgicos.

O uso de análogos do GnRH está associado com diminuição dos sintomas relacionados aos pólipos. Entretanto há uma grande taxa de recorrência dos sintomas após a cessação do tratamento (Vercellini P 1994). O uso do SIU-LNG parece estar relacionado a diminuição na incidência dos pólipos de endométrio através da ação do progestagênio como protetor do endométrio, entretanto mais estudos devem ser realizados a respeito do tema (Gardner FJ 2009)

b) Tratamento cirúrgico

A dilatação de colo uterino seguida de curetagem uterina às cegas foi o tratamento padrão dos pólipos endometriais durante muitos anos. Porém, essa técnica tem baixa sensibilidade na detecção das lesões endometriais focais, como é o caso dos pólipos (Gimpelson RJ 1988). Além disso, a curetagem uterina apresenta maior risco de complicações em comparação com a histeroscopia cirúrgica (Gorostiaga A 2001). Dessa forma, essa forma de tratamento cirúrgico se tornou uma opção obsoleta para a abordagem dos pólipos endometriais.

A polipectomia histeroscópica é hoje o tratamento mais utilizado na abordagem dos pólipos endometriais. Suas vantagens incluem a possibilidade de diagnosticar e tratar a lesão no mesmo momento cirúrgico, sua efetividade e conveniência para paciente e médico, bem como o baixo índice de complicações (Jansen FW 2000). Com essa técnica, a remoção do pólipo é realizada sob visualização direta, diminuindo a probabilidade de recorrência local da lesão. Além disso, permite rápido retorno às atividades e que pode ser realizado em nível ambulatorial ou com internação breve. Hoje, trata-se da técnica padrão-ouro para tratamento de pólipos endometriais.

A histeroscopia é conhecida por ser uma modalidade cirúrgica com baixa prevalência de complicações. Quando presentes, as complicações mais frequentemente descritas na literatura são a formação de falsa via ou perfuração uterina, geralmente durante a dilatação do colo uterino e a infecção de sítio cirúrgico (Cravello L 2000) (Preutthipan S 2005). Outras complicações também descritas são a intoxicação hídrica, a endometrite, a lesão vesical ou de alças intestinais, entre outras.

O tipo de instrumento utilizado na polipectomia histeroscópica depende da experiência do cirurgião, disponibilidade do mesmo e tamanho e localização da lesão endometrial. Progressivamente observamos avanços em relação à técnica e ao material utilizado nas histeroscopias cirúrgicas. Em geral, pólipos grandes e sésseis requerem o uso de ressectoscópio, enquanto os pequenos e pediculados podem ser removidos com microtesouras, fórceps ou probe elétrico (Preutthipan S 2005). Hoje, quando os pólipos são pequenos, sua ressecção pode ser realizada com histeroscópios de pequeno diâmetro (≤ 4 mm), e sob uma ampla variedade de regimes analgésicos e anestésicos. Já em 2000, Sesti et al publicaram série de polipectomias histeroscópicas utilizando sistema bipolar *Ginecare Versapoint®* e anestesia local obtendo bons resultados em relação a efetividade e taxa de complicações (Sesti F 2000). Com esse progresso, espera-se que as taxas de satisfação e de complicações associadas ao método melhorem progressivamente, assim como com necessidades cada vez menores de anestesia.

Em estudo realizado para avaliação de complicações e satisfação de pacientes submetidas à histeroscopia cirúrgica em nível ambulatorial e com inclusão de 414 pacientes, Wortman e cols. Encontraram taxa de infecção de 1,9% e apenas uma paciente precisou ser submetida à laparotomia. Além disso, em avaliação pós-operatória, 98,8% das pacientes se disseram muito satisfeitas ou satisfeitas com o método (Wortman M 2013). Esses resultados sugerem uma baixa prevalência de complicações cirúrgicas e boa aceitação do procedimento por parte das pacientes.

Preutthipan ET AL compararam diferentes técnicas de polipectomia histeroscópica. Seus resultados foram um maior tempo cirúrgico e maior absorção de glicina com o uso de ressectoscópio em comparação com as outras técnicas avaliadas (microtesoura, fórceps ou probe elétrico) quando eram abordados os pólipos de pequeno diâmetro. As taxas de complicações foram semelhantes entre as técnicas e ocorreram em 10,8% das pacientes (Preutthipan S 2005).

Esses estudos que avaliam taxas de complicações, necessidade de anestesia e satisfação das histeroscopias apresentam limitações em sua validade externa. Trata-se de um procedimento que exige cirurgião treinado e habituado não só com a técnica, mas também com o instrumental, assim como material adequado disponível para sua execução. Na revisão de literatura, observamos uma grande variedade em relação ao tipo de material utilizado, o que provavelmente resulta em diferentes resultados em relação às complicações operatórias, à necessidade de anestesia e à satisfação das pacientes. Portanto, para trazermos esses resultados para nossa realidade clínica, é necessário realizarmos estudo específico em nosso meio, levando em conta o material que temos disponível e a experiência de nossos cirurgiões.

Justificativa

De acordo com a revisão da literatura, existe discordância entre os estudos no que se refere à prevalência de lesões malignas e pré-malignas, e principalmente dos fatores de risco associados à malignidade de pólipos endometriais.

É necessário conhecer a prevalência de pólipos malignos e pré-malignos em nossa comunidade, bem como os seus fatores de risco associados para que se tenha a informação adequada dos grupos de maior risco, que devem ser necessariamente tratados, independente da presença ou ausência de sintomas.

Igualmente, é importante determinar a taxa de complicações secundárias ao procedimento em nosso meio, pois se trata de um dado significativo na decisão de se adotar uma conduta clínica que envolve um procedimento invasivo. Com isso, esperamos ter uma maior validade externa do que na literatura estudada no que se refere às complicações cirúrgicas do procedimento, uma vez que estaremos avaliando a frequência real na nossa população. Trata-se de um dado com valor relevante na prática da tomada de decisão entre risco e benefício em se submeter determinada paciente a uma polipectomia histeroscópica.

Objetivos

Geral:

Avaliar prevalência de malignidade e de lesões pré-malignas em pólipos endometriais

Específicos:

Avaliar a relação entre a prevalência da malignidade dos pólipos com: estado menopausal (pré-menopausa vs. pós-menopausa), idade da paciente em anos, tempo de pós-menopausa em meses, espessura endometrial na ultrassonografia, realização prévia de ultrassonografia e de histeroscopia diagnóstica, sintomatologia (definido como sangramento aumentado na pré-menopausa ou qualquer sangramento na pós-menopausa), comorbidades (Diabetes e Hipertensão Arterial Sistêmica), índice de massa muscular (definida como peso/ altura X altura ao quadrado), uso de tamoxifeno ou de terapia hormonal (estrogênio + progestagênio ou estrogênio isolado).

Avaliação de frequência de complicações cirúrgicas das histeroscopias cirúrgicas: Perfuração/falsa via, endometrite, sepse, consulta em serviço de emergência após o procedimento (definido como dentro dos primeiros 15 dias), uso de antibióticos, reintervenção, intoxicação hídrica, transfusão sanguínea e lesão de bexiga ou de alças intestinais.

Referências bibliográficas

1. 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): 180–183.
2. Angioni S, Loddo A, Milano F, Piras B, Minerba L, Melis GB. "Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy." *J Minim Invasive Gynecol*, 2008 Jan-Feb;15(1): 87-91.
3. Antunes 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.
4. Aydeniz B, Gruber IV, Schauf B, Kurek R, Meyer A, Wallwiener D. "A multicenter survey of complications associated with 21,676 operative hysteroscopies ." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio*, 2002 Sep 10;104(2):160-4.
5. Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. "Contrast sonography for uterine cavity assessment: a comparison of conventional twodimensional with three-dimensional transvaginal ultrasound; a pilot study." *Fertil Steril*, 1996 Nov;66(5):848-50.
6. 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 Aug 10;115(2):206-10.
7. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al. "Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group Assessment of Liver and Endometrial cancer risk following Tamoxifen." *Lancet*, 2000 Sep 9;356(9233):881-7.
8. Bernard JP, Rizk E, Camatte S, Robin F, Taurelle R, Lecuru F. "Saline contrast sonohysterography in the preoperative assessment of benign intrauterine disorders." *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001 Feb;17(2):145-9.
9. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marelllo F, Impedovo L, Selvaggi L. "Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage." *Fertil Steril*, 2001 Apr;75(4):803-5.

10. Birinyi L, Darago P, Torok P, et al. "Predictive value of hysteroscopic examination in intrauterine abnormalities." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004 Jul 15;115(1):75-9.
11. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BW, D'Hooghe TM. "Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities." *Cochrane Database Syst Rev*, 2013 Jan 31;1.
12. Cain J, ElMasri WM, Gregory T, Kohn EC. "Chapter 41. Gynecology." In: *Schwartz's principles of surgery. In: Brunnicardi FC, Anderson D, Billiar TR, et al., editors. New York: McGraw-Hill Professional, 2009.*
13. Chang, CC. "Efficacy of office diagnostic hysterofibroscopy." *J Minim Invasive Gynecol*, 2007 Mar-Apr;14(2):172-5.
14. Clevenger-Hoeft M, Syrop CH, Stovall D et al. "Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding." *Obstet Gynecol*, 1999 Oct;94(4):516-20.
15. Cravello L, Stolla V, Bretelle F, Roger V, Blanc B. "Hysteroscopic resection of endometrial polyps: a study of 195 cases." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000 Dec;93(2):131-4.
16. De Carvalho VC, Nogueira-de-Souza NC, Costa AM, Baracat EC, Girão MJ, D'Amora P, et al. "Genetic polymorphism of cytochrome P450c17 α (CYP17) and progesterone genes (PROGINS) in the assessment of endometriosis risk." *Gynecol Endocrinol*, 2007 Jan;23(1):29-33.
17. de Kroon, C, Hiemstra E, Trimbos JB, Jansen FW. "Power Doppler area in the diagnosis of endometrial cancer." *Int J Gynecol Cancer*, 2010 Oct;20(7):1160-5.
18. 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.
19. Dias DS, Bueloni-Dias FN, Dias R, Nahás-Neto J, Petri Nahás EA, Leite NJ, Custódio Domingues MA, Bueno Angela SP, Padovani CR. "Usefulness of Clinical, Ultrasonographic, Hysteroscopic and Immunohistochemical Parameters in Differentiating Endometrial Polyps from Endometrial Cancer." *J Minim Invasive Gynecol*, 2013 Oct 21.
20. 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 Jan;33(1):102-8.

21. Fabres C, Alam V, Balmaceda J, Zegers-Hochschild F, Mackenna A, Fernandez E. "Comparison of ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine lesions in infertile women." *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 1998 Nov;5(4):375-8.
22. 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.
23. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. "How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal present women? A multicenter study." *Am J Obstet Gynecol*, 2009 Mar;200(3):235.e1-6.
24. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, et al. "Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers." *Lancet*, 1989 Jan 21;1(8630):117-20.
25. Gao WL, Zhang LP, Feng LM. "Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen." *Chin Med J*, 2011 Aug;124(15):2335-9.
26. 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 randomized control trial." *gynecol oncol*, 2009 Sep;114(3):452-6.
27. Gimpelson RJ, Rappold HO. "A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. A review of 276 cases." *Am J Obstet Gynecol*, 1988 Mar;158(3 Pt 1):489-92.
28. Godoy CE Jr, Antunes A Jr, Morais SS, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. "Accuracy of sonography and hysteroscopy in the diagnosis of premalignant and malignant polyps in postmenopausal women." *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2013 Jun;35(6):243-8.
29. Golan A, Sagiv R, Berar M, Ginath S, Glezerman M. "Bipolar electrical energy in physiologic solution: a revolution in operative hysteroscopy." *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2001 May;8(2):252-8.
30. Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. "Evaluation of endometrial polyps." *Am J Obstet Gynecol*, 2002 Apr;186(4):669-74.
31. Gomes MT, Castro RA, Villanova FE, da Silva ID, Baracat EC, de Lima GR, et al. "The progesterone receptor gene polymorphism, PROGINS,

- may be a factor related to the development of uterine fibroids." *Fertil Steril*, 2007 May;87(5):1116-21.
32. Gorostiaga A, Andía D, Arrizabalaga M, Lobato JL, Brouard I, Usandizaga JM. "Hysteroscopy: an alternative to dilatation and curettage in the diagnosis of postmenopausal bleeding." *J Obstet Gynaecol*, 2001 Jan;21(1):67-9.
 33. 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 Aug;92(2):828.e11-2.
 34. Hassa H, Tekin B, Senses T, Kaya M, Karatas A. "Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology?" *Am J Obstet Gynecol*, 2006 Mar;194(3):718-21.
 35. Hoskins, William J., Carlos A. Perez, Robert C. Young, Richard R. Barakat, Maurie Markman, e Marcus E Randall. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 4th edition*. Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
 36. 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 Reproduct Biol*, 2003 Dec 10;111(2):197-203.
 37. Indraccolo U, Barbieri F. "Relationship between adenomyosis and uterine polyps." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011 Aug;157(2):185-9.
 38. Indraccolo U, Matteo M, Greco P, Barbieri F, Mignini F. "ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers could promote the onset of endometrial polyps in hypertensive women." *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013 Oct 14.
 39. Jansen FW, Vredevoogd CB, Van Ulzen K, Hermans J, Trimbos JB, Trimbos-Kemper TCM. "Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study." *Obstet Gynecol*, 2000 Aug;96(2):266-70.
 40. Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, et al. "Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries." *Breast Cancer Res*, 2012 Jun 12;14(3):R91.
 41. Junqueira MG, da Silva ID, Nogueira-de-Souza NC, Carvalho CV, Leite DB, Gomes MT, et al. " Progesterone receptor (PROGINS) polymorphism and the risk of endometrial cancer development." *Int J Gynecol Cancer*, 2007 Jan-Feb;17(1):229-32.

42. Kalampokas T, Sofoudis C, Anastasopoulos C, Boutas I, Melloy S, Kondi-Pafiti A, Kalampokas E, Botsis D, Salakos N. "Effect of tamoxifen on postmenopausal endometrium." *Eur J Gynaecol Oncol*, 2013;34(4):325-8.
43. Kazandi M, Okmen F, Ergenoglu AM, Yeniel AO, Zeybek B, Zekioglu O, Ozdemir N. "Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation-curettage and Pipelle endometrial sampling." *J Obstet Gynaecol*, 2012 Nov;32(8):790-4.
44. Kumar. In: *Robbins e Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition*, 1197-206. Saunders, 2009.
45. Lane BF, Wong-You-Cheong JJ. "Imaging of endometrial pathology." *Clin Obstet Gynecol*, 2009 Mar;52(1):57-72.
46. Lasmar BP, Lasmar RB. "Endometrial polyp size and polyp hyperplasia." *Int J Gynecol Obstet*, 2013 Dec;123(3):236-9.
47. LE Donne M, Alibrandi A, Ciancimino L, Azzerboni A, Chiofalo B, Triolo O. "Endometrial pathology in breast cancer patients: Effect of different treatments on ultrasonographic, hysteroscopic and histological findings." *Oncol Lett*, 2013 Apr;5(4):1305-1310.
48. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. "Treatment of endometrial polyps: a systematic review." *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010 Aug;89(8):992-1002.
49. 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.
50. 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 Mar-Apr;14(2):189-94.
51. Liu Z, Kuokkanen S, Pal L. "Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps." *Reprod Sci*, 2010 Apr;17(4):377-83.
52. Lo KW, Yuen PM. "The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity." *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2000 Aug;7(3):381-5.
53. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, et al. "Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps." *J Minim Invasive Gynecol*, 2007 May-Jun;14(3):300-3.

54. MacDonald PC, Edman CD, Hemsell DL, Porter JC, Siiteri PK. "Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer." *Am J Obstet Gynecol*, 1978 Feb 15;130(4):448-55.
55. Maia H Jr, Pimentel K, Silva TM, Freitas LA, Zausner B, Athayde C, Coutinho EM. "Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle." *Gynecol Endocrinol*, 2006 Apr;22(4):219-24.
56. Maia H, Maltez A, Athayde C, Coutinho EM. "Proliferation profile of endometrial polyps in post-menopausal women." *Maturitas*, 2001 Dec 14;40(3):273-81.
57. Makris N, Kalmantis K, Skartados N, Papadimitriou A, Mantzaris G, Antsaklis A. "Three-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities." *Int J Gynecol Obstet*, 2007 Apr;97(1):6-9.
58. 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.
59. Martinez-Perez O, Perez-Medina T, Bajo-Arenas J. "Ultrasonography of endometrial polyps." *Ultrasound Rev Obstet Gynecol*, 2003; 3: 43.
60. Miranda SM, Gomes MT, Silva ID, Girão MJ. "Endometrial polyps: clinical and epidemiological aspects and analysis of polymorphisms." *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2010 Jul;32(7):327-33.
61. Miranda SM, Gomes MT, Silva ID, Girão MJ "Endometrial Polyps: clinical and epidemiological aspects and analysis of polymorphisms." *Rev Bras Ginecol Obstet* , 2010 Jul;32(7):327-33.
62. Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A. "2500 Outpatient diagnostic hysteroscopies." *Obstet Gynecol*, 1996 Jul;88(1):87-92.
63. 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.
64. Nogueira AA, Sant'Ana de Almeida EC, Poli Neto OB, Zambelli Ramalho LN, Rosa e Silva JC, Candido dos Reis FJ. "Immunohistochemical expression of p63 in endometrial polyps: evidence that a basal cell

- immunophenotype is maintained." *Menopause*, 2006 Sep-Oct;13(5):826-30.
65. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. "The role of hormone Therapy in endometrial polyp formation." *Maturitas*, 2005 Mar 14;50(3):231-6.
66. 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.
67. Papadia A, Gerbaldo D, Fulcheri E, Ragni N, Menoni S, Zanardi S, et al. "The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? ." *Minerva Ginecologica*, 2007 Apr;59(2):117-2.
68. Preutthipan S, Herabutya Y. "Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women." *Fertil Steril*, 2005 Mar;83(3):705-9.
69. Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vavrova I. "Endometrial polyps: a clinical study of 245 cases." *Arch Gynecol Obstet*, 1999;262(3-4):133-9.
70. Rowe SM, Coughlan SJ, McKenna NJ, Garrett E, Kieback DG, Carney DN, et al. "Ovarian carcinoma-associated TaqI restriction fragment length polymorphism in intron G of the progesterone receptor gene is due to an Alu sequence insertion." *Cancer Res*, 1995 Jul 1;55(13):2743-5.
71. Rutanen EM, Pekonen F, Nyman T, Wahlström T. "Insulin-like growth factors and their binding proteins in benign and malignant uterine diseases." *Growth Regul*, 1993 Mar;3(1):74-7.
72. Ryan GL, Syrop CH, Van Voorhis BJ. "Role, epidemiology, and natural history of benign uterine mass lesions." *Clin Obstet Gynecol*, 2005 Jun;48(2):312-24.
73. Salim, S. "Diagnosis and Management of Endometrial polyps: A Critical Review of the Literature." *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2011 Sep-Oct;18(5):569-81.
74. Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. "Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women." *Maturitas*, 2004 Nov 15;49(3):229-33.

75. Savelli L, De Iaco P, Santini D, et al. "Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyp." *Am J Obstet Gynecol*, 2003 Apr;188(4):927-31.
76. Schmidt T, Breidenbach M, Nawroth F, Mallmann P, Beyer IM, Fleisch MC, et al. "Hysteroscopy for asymptomatic postmenopausal women with sonographically thickened endometrium." *Maturitas*, 2009 Feb 20;62(2):176-8.
77. Schwärzler P, Concin H, Bösch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, Bourne TH "An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology." *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1998 May;11(5):337-42.
78. Sesti F, Marziali M, Santomaro N. "Hysteroscopic surgery for endometrial polyps using a bipolar microelectrode." *Int J Gynaecol Obstet*, 2000 Dec;71(3):283-4.
79. Shinar S, Bibi G, Barzilay L, Rubens P, Almog B, Levin I. "The Value of Diagnostic Hysteroscopy before Operative Hysteroscopy for Suspected Abnormal Intrauterine Findings." *J Minim Invasive Gynecol*, 2013 Sep 4.
80. Shushan A, Revel A, Rojansky N. "How often are endometrial polyps malignant?" *Gynecol Obstet Invest*, 2004;58(4):212-5.
81. Svirsky R, Smorgick N, Rozowski U, et al. "Can we rely on blind endometrial biopsy for detection of focal intrauterine pathology?" *Am J Obstet Gynecol*, 2008 Aug;199(2):115.e1-3.
82. 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.
83. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, van Huffel S. "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 Aug;22(2):166-71.
84. Tjarks M, Van Voorhis BJ, "Treatment of endometrial polyps." *Obstet Gynecol*, 2000 Dec;96(6):886-9.
85. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, Dowdy SC, Gostout BS, Mariani A. "Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling." *Obstet Gynecol*, 2012 Nov;120(5):998-1004.

86. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. "Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy." *Arch Gynecol Obstet*, 2013 Oct 5.
87. Valle, RF. "Hysteroscopy for gynecologic diagnosis." *Clin Obstet Gynecol*, 1983 Jun;26(2):253-76.
88. van Dongen H, de Kroon CD, Jacobi CE, Trimbos JB, Jansen FW. "Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis." *BJOG*, 2007 Jun;114(6):664-75.
89. Vanni R, Dal Cin P, Marras S, et al. "Endometrial polyp: Another benign tumor characterized by 12q13-q15 changes." *Cancer Genet Cytogenet*, 1993 Jul 1;68(1):32-3.
90. Vercellini P, Trespidi L, Bramante T, Panazza S, Mauro F, Crosignani PG. "Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic endometrial resection." *Int J Gynecol Obstet*, 1994 Jun;45(3):235-9.
91. Wang CJ, Mu WC, Yuen LT, Yen CF, Soong YK, Lee CL. "Flexible outpatient hysteroscopy without anesthesia: a feasible and valid procedure." *Chang Gung Med J*, 2007 May-Jun;30(3):256-62.
92. 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 Jan-Feb;17(1):53-8.
93. Wortman M, Daggett A, Ball C. "Operative hysteroscopy in an office-based surgical setting: review of patient safety and satisfaction in 414 cases." *J Minim Invasive Gynecol*, 2013 Jan-Feb;20(1):56-63.

Quais pólipos endometriais dever ser ressecados?

Julia Marques da Rocha de Azevedo¹

Maria Celeste Osorio Wender²

Fernando Freitas²

Ligia Marques da Rocha de Azevedo³

1- Aluna do programa de mestrado acadêmico de ciências médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

2- Professores do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFRGS. Ambulatório de Climatério do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia (SGO) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

3- Aluna da Faculdade de medicina da UFRGS

Correspondência:
Julia Azevedo
Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clinicas de Porto
alegre
Ramiro Barcelos, 2350/1125
Telefones: 0XX.51.33598117
email: juliazevedo@hotmail.com

Quais pólipos endometriais dever ser ressecados?

Resumo

Objetivo do estudo: Estimar a prevalência e lesões malignas e pré-malignas nos pólipos endometriais e correlacionar com fatores de associação com neoplasia de endométrio.

Métodos: Revisadas histeroscopias cirúrgicas com polipectomia através base de dados cirúrgica do hospital de clínicas de Porto Alegre (HCPA). Revisados prontuários médicos das pacientes submetidas ao procedimento e avaliados características clínicas e resultado anatomopatológico dos pólipos ressecados.

Resultados: Incluídas 359 pacientes submetidas a polipectomias histeroscópicas. 87,2% das pacientes apresentaram pólipos benignos e 9,9% tiveram hiperplasia sem atipias. Pólipos com hiperplasia atípica corresponderam a 2,6% da amostra, enquanto que adenocarcinoma de endométrio teve frequência de 0,3%. A análise com fatores de associação mostrou correlação de resultado maligno/pré-maligno com idade, *status* menopausal e presença de sangramento. Todas as mulheres com resultados malignos/pré-malignos apresentaram sintomas. Houve aumento de frequência de malignidade entre usuária de tamoxifeno, porém sem significância estatística ($p 0,059\%$). Não houve correlação com hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, obesidade, uso de terapia hormonal, espessura endometrial ou diâmetro do pólipo.

Conclusão: A prevalência de lesões malignas/pré-malignas entre pólipos endometriais é baixa, tendo sido nula nas pacientes sem sangramento. Não se recomenda a exérese rotineira dos pólipos em pacientes assintomáticas.

Palavras-chave: Neoplasia endometrial, histeroscopia, menopausa, pólipo

Quais pólipos endometriais dever ser ressecados?

1. Introdução

Pólipos endometriais são massas compostas por estroma, glândulas e vasos e que se projetam para dentro da cavidade endometrial (Kumar 2009). Costumam ser assintomáticos, mas podem causar sangramento uterino anormal. Sua prevalência entre mulheres com sangramento varia de 13% a 50% (Tjarks M 2000). Como os pólipos não costumam trazer sintomas, sua real prevalência na população em geral persiste desconhecida. Sua patogênese ainda não é totalmente compreendida, porém estudos mostram relação com alterações nos cromossomos 6 e 12 (Vanni R 1993) como base genética para o achado. Estudos com bases moleculares também mostram alterações na proteína p63(Nogueira AA 2006), em receptores de estrogênio e progesterona (Sant'Ana de Almeida EC 2004) e em concentrações da aromatase no endométrio (Maia H Jr 2006). Acredita-se que os pólipos endometriais constituam fator de risco para o processo de hiperplasia e de carcinogênese no endométrio(Savelli L 2003), com prevalência de lesões malignas e pré-malignas que variam de 0% a 12,9% (Savelli L 2003)(Anastasiadis PG 2000) (Ben-Arie A 2004) (Ferrazzi E 2009) (Q. E. Lieng M 2007) (Papadia A 2007) (Antunes Jr 2007) (I. O. Lieng M 2010)(Wang JH 2010).

Discute-se a associação de alguns fatores de risco a uma maior prevalência de lesões malignas e pré-malignas diante do achado de pólipo endometrial. Entre eles estão o *status* menopausal, a idade da paciente, a

presença de sintomas, a obesidade, a hipertensão, o tamanho do pólipó, o uso de terapia hormonal ou de tamoxifeno (Antunes Jr 2007)(Q. E. Lieng M 2007)(I. O. Lieng M 2010)(Ayida G 1996)(Uglietti A 2013). Os estudos desenhados para avaliação dos fatores de risco associados à malignidade dos pólipos endometriais encontraram resultados bastante díspares, sugerindo que esses fatores variem conforme características da população estudada.

Com a popularização da ultrassonografia transvaginal, muitos pólipos passaram a ser encontrados como achado incidental em pacientes assintomáticas. A remoção cirúrgica desses pólipos se tornou rotineira, apesar de muitos terem risco muito baixo de malignidade. Ainda não existe consenso se é necessária a polipectomia rotineira, em especial nas pacientes assintomáticas. (Antunes Jr 2007) (Shushan A 2004) (Ben-Arie A 2004)

A histeroscopia cirúrgica com polipectomia é o tratamento cirúrgico padrão para os pólipos endometriais. Trata-se de um procedimento geralmente ambulatorial e com poucos riscos. Entretanto, implica alto custo, necessidade de profissionais treinados e, como todo procedimento cirúrgico, não é isenta de riscos. O tratamento tem a vantagem de possibilitar a avaliação histológica, que é a única forma de excluir completamente a possibilidade de malignidade. Entretanto, questiona-se se é sempre necessária.

Este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de lesões malignas e pré-malignas nos pólipos endometriais ressecados por

polipectomia histeroscópica, bem como avaliar a associação com os fatores de risco descritos na literatura: idade da paciente, *status* menopausal, sintomatologia (sangramento uterino), uso de terapia hormonal e de tamoxifeno, obesidade, hipertensão, *diabetes mellitus*, tamanho de pólio e espessura endometrial.

2. Materiais e métodos

Foram identificadas todas as pacientes submetidas a histeroscopia cirúrgica por pólipos endometriais de 01 de janeiro de 2005 a 30 de julho de 2013 no Serviço de Ginecologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre através de banco de dados cirúrgicos da instituição. Os pólipos endometriais eram sugeridos por ultrassonografia transvaginal ou diagnosticados por histeroscopia diagnóstica realizados previamente à histeroscopia cirúrgica.

Foram registrados dados de idade, índice de massa muscular (IMC) e *status* menopausal das pacientes. Aquelas com período mínimo de 12 meses de amenorréia foram definidas como pós-menopáusicas. Outros dados registrados foram presença de sintomas, definidos como sangramento uterino anormal na pré-menopausa ou sangramento pós-menopáusico, uso de terapia hormonal ou de tamoxifeno, e presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de *diabetes mellitus* (DM).

As ressecções histeroscópicas foram realizadas sob anestesia geral, com histeroscópio tipo Hamou 10 mm. A distensão uterina era realizada com infusão de solução de manitol. Eram realizadas avaliação do canal cervical e da cavidade endometrial. As lesões identificadas eram ressecadas com alça de eletrocautério monopolar.

A avaliação histológica era realizada por patologistas da instituição de forma rotineira. Os pólipos eram classificados como benignos (funcionais, não funcionais, atróficos ou hiperplásicos sem atipias), pré-malignos (pólipos com hiperplasia atípica simples ou complexa) ou malignos (carcinoma de endométrio).

3. Análise Estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana e amplitude interquartílica. As variáveis qualitativas foram descritas por frequências absolutas e relativas.

Para comparar médias entre os grupos, o teste t-student foi aplicado. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi utilizado.

Para comparar proporções entre os grupos, os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram aplicados.

O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 18.0.

4. Resultados

Foram incluídas no estudo trezentos e cinquenta e nove pacientes submetidas a histeroscopia cirúrgica com polipectomia. Em relação à sintomatologia, a frequência de sangramento anormal foi de 77,38% entre as pacientes pré-menopáusicas e de 64,6% entre as pós-menopáusicas, com frequência global de sintomas de 70,8%. A idade

média das pacientes era $53,0 \pm 11,7$ anos (média \pm DP) e cerca da metade era pós-menopáusicas (51,4%). Entre as pós-menopáusicas, a mediana do tempo passado desde a menopausa era de 132 meses (diferença interquartilica 60-231). As características demográficas estão descritas nas tabelas 1 e 2.

De todas as histeroscopias realizadas, em 5 (1,39%) delas não se obteve resultado anatomopatológico devido a complicações cirúrgicas: uma parada cardiorrespiratória na indução anestésica e 4 perfurações identificadas no início dos procedimentos, não sendo possível prosseguir a cirurgia e realizar a ressecção do pólipóide. Entre as demais, o resultado anatomopatológico de pólipóide benigno foi encontrado em 87,2% dos casos. Hiperplasia endometrial sem atipias foi diagnosticada em 9,9% das pacientes. Já a hiperplasia atípica foi identificada em 2,6% das pacientes (9 casos), enquanto que carcinoma de endométrio teve frequência de 0,3% das amostras coletadas (uma paciente) (figura 1). Esta paciente procurou a emergência da instituição com quadro de ascite e derrame pleural de origem neoplásica, sem sítio primário estabelecido. A histeroscopia foi realizada durante a investigação do tumor primário e o resultado anatomopatológico foi adenocarcinoma polipóide. A paciente faleceu na internação, 12 dias após o procedimento.

Na avaliação dos fatores de associação potencialmente relacionados à malignidade endometrial, verificou-se diferença estatisticamente significativa em *status* pós-menopausal, a idade da paciente e a presença de sintomas. Entre as pacientes com lesões

malignas e pré-malignas, 90% eram pós-menopáusicas e de 10% em pré-menopáusicas enquanto que nas com pólipos benignos a freqüência de pós-menopausa foi de 51,1% (p 0,021). Todas as pacientes com lesões malignas ou pré-malignas apresentaram sintomas. Já entre as com lesões benignas a freqüência de sangramento foi de 37,6% entre as pré-menopáusicas e de 33% nas pós-menopáusicas. A idade média foi de $64,7 \pm 10,7$ para as com lesões malignas e pré-malignas e de $52,7 \pm 11,6$ anos para as que tinham lesões benignas (Tabela 3).

Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de pós-menopausa, presença de *diabetes mellitus* ou hipertensão arterial sistêmica, IMC, espessura endometrial, tamanho do pólipos na ultrassonografia ou uso de terapia hormonal. Houve um aumento na freqüência de lesões malignas/pré-malignas entre as usuárias de tamoxifeno, porem sem significância estatística (30% para os malignos/pré-malignos VS. 8,8% para os benignos, p 0,059).

Em 88,6% dos casos, as histeroscopias foram realizadas sem complicações. Entre as complicações encontradas, a mais comum foi a necessidade do uso de antibioticoterapia (utilizada em 5,6% dos casos) seguido de perfuração uterina/formação de falsa via, presentes em 4,5% dos procedimentos. As complicações cirúrgicas identificadas estão listadas na tabela 4. Houve complicações transoperatórias maiores em três casos. Uma paciente teve parada cardiorrespiratória na indução anestésica, sendo reanimada na sala cirúrgica e internada no centro de terapia intensiva, onde permaneceu por três dias, e não foi possível a realização da polipectomia histeroscópica. Outra paciente apresentou

perfuração uterina com perda de um dos elementos do histerocópio dentro da cavidade abdominal, sendo então submetida à laparotomia exploradora para retirada do mesmo e ressecção de segmento de cólon lesionado durante a histeroscopia. No terceiro caso ocorreu sepse de foco abdominal no pós-operatório, sendo a paciente posteriormente submetida à laparotomia exploradora e à transfusão sanguínea. Esta faleceu no 12º dia pós-operatório.

5. Discussão

Neste estudo, a prevalência de lesões malignas e pré-malignas foi de 2,9% (2,6% de hiperplasia atípica e 0,3% de adenocarcinoma). Essa prevalência é semelhante a taxas encontradas em outros estudos semelhantes na literatura, cujas prevalências variaram de 0% a 12,9% (Savelli L 2003)(Anastasiadis PG 2000) (Ben-Arie A 2004) (Ferrazzi E 2009) (Q. E. Lieng M 2007) (Papadia A 2007) (Antunes Jr 2007) (I. O. Lieng M 2010)(Wang JH 2010). Esses estudos apresentaram frequências semelhantes entre lesões malignas e lesões pré-malignas. Antunes et al encontraram 1% de hiperplasia com atipias e 2,74% de adenocarcinomas (Antunes Jr 2007); Lieng et AL obtiveram 0,7% de hiperplasias atípicas e 2,6% de adenocarcinomas (Q. E. Lieng M 2007). Observa-se na literatura que o risco de lesões malignas e pré-malignas é significativamente aumentado entre as pacientes mais idosas e em especial na pós-menopausa. No presente estudo, incluímos todas as polipectomias histeroscópicas realizadas em nossa instituição durante um determinado período de tempo, sem nenhuma forma de seleção de população

específica. Provavelmente por esta razão a proporção de pacientes pré-menopáusicas e pós-menopáusicas submetidas à cirurgia era semelhante, o que provavelmente explica a baixa prevalência de lesões malignas encontradas (apenas 1 caso em 359 histeroscopias), diferentemente de outros estudos em que as lesões malignas eram mais freqüentes do que as pré-malignas.

A presença de sintomas, de acordo com outros estudos da literatura (Q. E. Lieng M 2007)(Antunes Jr 2007), é um importante fator de associação com o achado de malignidade e de pré-malignidade dos pólipos endometriais. Em nosso estudo, todas as pacientes que tinham lesões malignas ou pré-malignas apresentaram sangramento uterino anormal. Entre os 10 casos encontrados e malignidade e de pré-malignidade dos pólipos endometriais, nove ocorreram em pacientes pós-menopáusicas e que apresentaram sangramento pós-menopáusico e um caso ocorreu em uma paciente na pré-menopausa com sangramento uterino aumentado. Não encontramos relação entre malignidade e achados ultrassonográficos, como espessura endometrial e tamanho do pólipo. Da mesma forma, não houve correlação entre a malignidade e comorbidades da paciente (*diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica) e nem com o IMC. O uso de terapia hormonal também não foi associado com o achado histológico. Em relação ao uso de tamoxifeno, medicação usada como terapia adjuvante no câncer de mama, observamos um aumento de freqüência de lesões malignas e pré-malignas associadas com o seu uso, porém sem diferença estatística ($p = 0,059$). Acreditamos que provavelmente essa diferença seria evidenciada com uma maior amostra.

O tratamento dos pólipos assintomáticos é bastante controverso na literatura. Outros estudos observacionais encontraram freqüências semelhantes de pólipos malignos em pacientes sintomáticas e assintomáticas, indicando exérese dos mesmos, em especial na pós-menopausa (Ben-Arie A 2004)(Q. E. Lieng M 2007)(Tjarks M 2000)(DeWaay DJ 2002). De acordo com nossos dados, assim como dados de outros autores (Fernández-Parra J 2006) (Shushan A 2004), não indicamos a exérese rotineira dos pólipos assintomáticos, pois os mesmos não se associaram com malignidade na nossa população.

Na indicação de histeroscopia cirúrgica em uma paciente assintomática, devemos considerar o risco cirúrgico associado. A freqüência de histeroscopias sem complicações associadas foi de 88,6%, semelhante aos dados de outros autores (Preutthipan S 2005) (Cravello L 2000). Já a prevalência de complicações graves foi de 0,9%. Esses dados devem ser considerados na indicação de tratamento de pacientes assintomáticas, com uma baixíssima chance de benefício da terapia, uma vez que a probabilidade de lesão maligna é pequena.

Ainda não conhecemos o curso natural dos pólipos endometriais, bem como todos os fatores que possam estar relacionados ao achado de malignidade. Com os dados que temos até o momento, não indicamos a realização de polipectomia histeroscópica rotineira para pacientes assintomáticas. Entretanto, acreditamos que são necessários mais estudos para seu esclarecimento, em especial estudos experimentais controlados.

Bibliografia

1. 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.
2. Antunes 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.
3. Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. "Contrast sonography for uterine cavity assessment: a comparison of conventional twodimensional with three-dimensional transvaginal ultrasound; a pilot study." *Fertil Steril*, 1996 Nov;66(5):848-50.
4. 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 Aug 10;115(2):206-10.
5. Cravello L, Stolla V, Bretelle F, Roger V, Blanc B. "Hysteroscopic resection of endometrial polyps: a study of 195 cases." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000 Dec;93(2):131-4.
6. 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.
7. 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.
8. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. "How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study." *Am J Obstet Gynecol*, 2009 Mar;200(3):235.e1-6.
9. Kumar. In: *Robbins e Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition*, 1197-206. Saunders, 2009.
10. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. "Treatment of endometrial polyps: a systematic review." *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010 Aug;89(8):992-1002.
11. 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 Mar-Apr;14(2):189-94.

12. Maia H Jr, Pimentel K, Silva TM, Freitas LA, Zausner B, Athayde C, Coutinho EM. "Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle." *Gynecol Endocrinol*, 2006 Apr;22(4):219-24.

13. Nogueira AA, Sant'Ana de Almeida EC, Poli Neto OB, Zambelli Ramalho LN, Rosa e Silva JC, Candido dos Reis FJ. "Immunohistochemical expression of p63 in endometrial polyps: evidence that a basal cell immunophenotype is maintained." *Menopause*, 2006 Sep-Oct;13(5):826-30.

14. Papadia A, Gerbaldo D, Fulcheri E, Ragni N, Menoni S, Zanardi S, et al. "The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected?" *Minerva Ginecologica*, 2007 Apr;59(2):117-24.

15. Preutthipan S, Herabutya Y. "Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women." *Fertil Steril*, 2005 Mar;83(3):705-9.

16. Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. "Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women." *Maturitas*, 2004 Nov 15;49(3):229-33.

17. Savelli L, De Iaco P, Santini D, et al. "Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyp." *Am J Obstet Gynecol*, 2003 Apr;188(4):927-31.

18. Shushan A, Revel A, Rojansky N. "How often are endometrial polyps malignant?" *Gynecol Obstet Invest*, 2004;58(4):212-5.

19. Tjarks M, Van Voorhis BJ, "Treatment of endometrial polyps." *Obstet Gynecol*, 2000 Dec;96(6):886-9.

20. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. "Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy." *Arch Gynecol Obstet*, 2013 Oct 5.

21. Vanni R, Dal Cin P, Marras S, et al. "Endometrial polyp: Another benign tumor characterized by 12q13-q15 changes." *Cancer Genet Cytogenet*, 1993 Jul 1;68(1):32-3.

22. 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 Jan-Feb;17(1):53-8

Tabelas

Tabela 1 – Caracterização da amostra

Característica	N	%
Status menopausal		
Pós-menopausa	178	51,4
Pré-menopausa	168	48,6
Obesidade (IMC >30)	168	51,9
HAS	165	46
DM	49	13,6
Uso de tamoxifeno	32	9,3
Uso de TH E+P	28	8,1
Uso de TH E	2	0,6
Sangramento Menopausa	Pré 130	37,8
Sangramento Menopausa	Pós 115	33,4

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: *diabetes mellitus*; TH E+P: terapia hormonal combinada estrogênio + progestagênio; TH E: terapia hormonal com estrogênio isolado

Tabela 2: caracterização da amostra (cont)

Idade	53,0 ± 11,7
Tempo pós-menopausa (meses)	132 (60 – 231)
IMC (kg/m ²)	30,3 ± 6,6
Espessura Endometrial (mm)	11 (8 – 15)
Tamanho do pólipó (mm)	13 (10 – 18)

* variáveis contínuas descritas por média ± desvio padrão ou mediana (percentis 25 – 75); IMC: índice de massa corporal

Tabela 3 - Associação do resultado do pólipos com as variáveis em estudo

Variáveis	Lesões malignas/pré- malignas (n=10)	Lesões benignas/Hiperpla sia atípica (n=342)	P
Idade (anos)	64,7 ± 10,7	52,7 ± 11,6	0,001
Status menopausa			0,021
Pré	1 (10,0)	161 (48,9)	
Pós	9 (90,0)	168 (51,1)	
Tempo pós menopausa (meses)	228 (138 – 282)	120 (57 – 228)	0,105
IMC (kg/m ²)	32,6 ± 6,4	30,3 ± 6,7	0,348
Obesidade	4 (50,0)	160 (51,6)	1,000
Comorbidades			
HAS	6 (60,0)	158 (46,2)	0,524
DM	2 (20,0)	47 (13,7)	0,636
Espessura Endometrial (mm)	15 (11 – 20)	11 (8 – 15)	0,086
Tamanho do pólipo (mm)	26 (26 – 26)	13 (10 – 18)	0,087
Histeroscopia Dx	8 (80,0)	174 (53,7)	0,118
Uso de tamoxifeno	3 (30,0)	29 (8,8)	0,059
TH E + P	2 (20,0)	26 (7,9)	0,197
Pré-menopausa			
Sangramento	1/1 (100%)	119/161 (73,9%)	1,000
Pós menopausa			
Sangramento	9/9 (100%)	108/166 (65,1%)	0,031
Total			
Sangramento	10/10 (100%)	227/327 (69,4%)	0,037

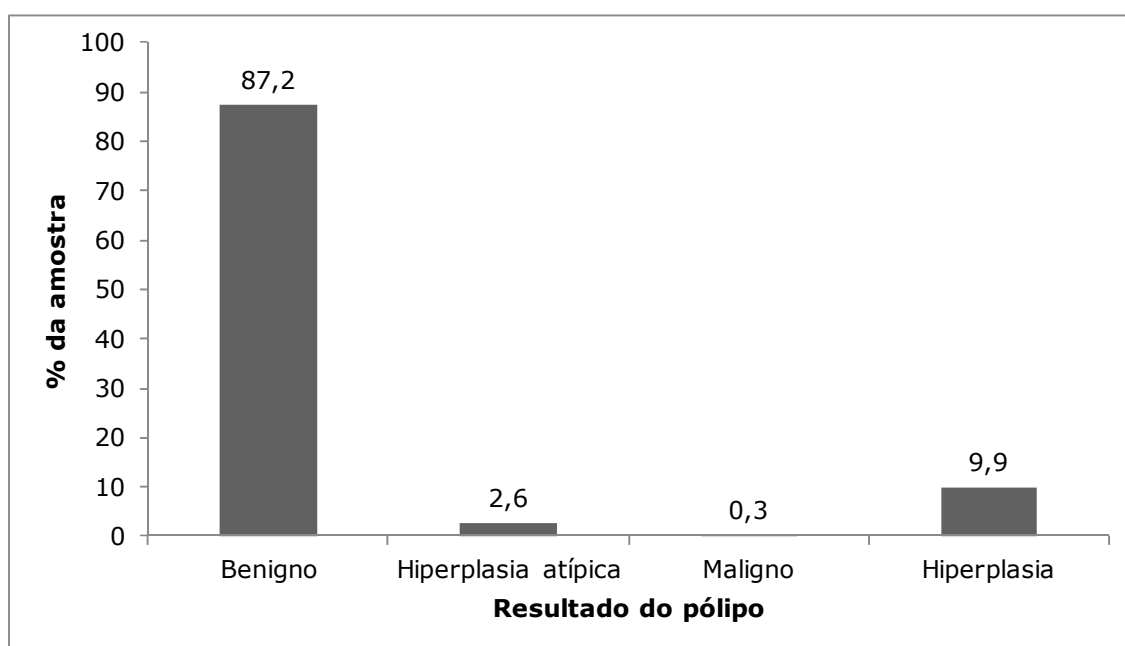
HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: *diabetes mellitus*; TH E+P: terapia hormonal combinada estrogênio + progestagênio; IMC: índice de massa corporal

Tabela 4- Complicações cirúrgicas (n=57)

Variáveis	n (%)
Perfuração ou falsa via	16 (4,5)
Endometrite	2 (0,6)
Sepse	1 (0,3)
Consulta na emergência nos 15 dias seguintes	11 (3,1)
Uso de antibióticos	20 (5,6)
Intoxicação hídrica	0 (0,0)
Reintervenção	2 (0,6)
Transfusão sanguínea	1 (0,3)
Lesões intestinais	1 (0,3)
Lesões vesicais	0 (0,0)
Internação em UTI	2 (0,6)
Óbito	1(0,3)

Figuras

Figura 1 – Resultados anatomopatológicos (n=352)



Which endometrial polyps should be resected?

Julia Marques da Rocha de Azevedo¹

Ligia Marques da Rocha de Azevedo²

Fernando Freitas³

Maria Celeste Osorio Wender^{4,5}

- 4- Master's candidate, Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) School of Medicine
- 5- MS-V, UFRGS School of Medicine
- 6- Visiting Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, UFRGS School of Medicine
- 7- Head of Menopause Clinic, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)
- 8- Professor, Department of Obstetrics and Gynecology and Graduate Program in Medical Sciences, UFRGS School of Medicine

Corresponding author:

Julia Azevedo

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clinicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/1125

Tel: +55 5133598117

Email: juliazevedo@hotmail.com

Which endometrial polyps should be resected?

Abstract

Objective: To estimate the prevalence of malignant and premalignant lesions among endometrial polyps and correlate this prevalence with risk factors for endometrial neoplasms.

Methods: Review of clinical and histopathological data on polyps resected during hysteroscopic polypectomies performed from January 2005 through July 2013 at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil.

Results: The sample comprised 359 patients who underwent hysteroscopic polypectomy. Overall, 87.2% of patients had benign polyps and 9.9% had hyperplasia without atypia. Polyps with atypical hyperplasia were found in 2.6% of patients, and endometrial adenocarcinoma, in 0.3%. Polyp malignancy/premalignancy correlated with patient age, menopausal status, and presence of uterine bleeding. All women with malignant/premalignant lesions had uterine bleeding. The rate of polyp malignancy was higher among tamoxifen users, although the difference did not reach statistical significance ($p=0.059$). There was no correlation with hypertension, diabetes mellitus, obesity, hormone replacement therapy, endometrial thickness, or polyp diameter.

Conclusion: The prevalence of malignancy/premalignancy among endometrial polyps is low; no cases were identified in patients without uterine bleeding. Routine excision of asymptomatic polyps cannot be recommended.

Keywords: Endometrial neoplasms, Hysteroscopy, menopause, polyp

Which endometrial polyps should be resected?

1. Introduction

Endometrial polyps are masses composed of stroma, glands, and vessels that project into the endometrial cavity (Kumar 2009). They are usually asymptomatic, but may cause abnormal uterine bleeding. The prevalence of endometrial polyps in women with uterine bleeding ranges from 13% to 50% (Tjarks M 2000). Due to their usually asymptomatic nature, the true prevalence of polyps in the general population remains unknown. Their pathogenesis is also unclear, although studies have shown changes in chromosomes 6 and 12 (Vanni R 1993) as a potential genetic basis. Molecular studies have also shown changes in the p63 protein (Nogueira AA 2006), in estrogen and progesterone receptors (Sant'Ana de Almeida EC 2004), and in levels of aromatase in the endometrium (Maia H Jr 2006). Endometrial polyps are believed to constitute a risk factor for hyperplasia and carcinogenesis in the endometrium (Savelli L 2003), with a prevalence of malignant and premalignant lesions ranging from 0% to 12.9% (Savelli L 2003)(Anastasiadis PG 2000)(Ben-Arie A 2004)(Ferrazzi E 2009)(Q. E. Lieng M 2007)(Papadia A 2007)(Antunes Jr 2007)(I. O. Lieng M 2010)(Wang JH 2010).

The association between certain risk factors and increased prevalence of malignant and premalignant lesions on detection of endometrial polyps is a matter of debate. These factors include menopausal status, patient age, presence of symptoms, obesity, hypertension, polyp size, and use of hormone replacement therapy or tamoxifen (Antunes Jr 2007)(Q. E. Lieng M

2007)(I. O. Lieng M 2010)(Ayida G 1996)(Uglietti A 2013). Studies designed to assess risk factors associated with endometrial polyp malignancy have found quite conflicting results, suggesting that these factors vary depending on the profile of the study population.

With the advent of widely available transvaginal ultrasonography, endometrial polyps are now often found incidentally in asymptomatic patients. Surgical removal of these polyps has become routine practice, although many pose a very low risk of malignancy. There is no consensus as to whether routine polypectomy is advised, particularly in asymptomatic patients (Antunes Jr 2007) (Shushan A 2004) (Ben-Arie A 2004).

Operative hysteroscopy and polypectomy is the standard of surgical care for endometrial polyps. The procedure can generally be performed on an outpatient basis and poses little hazard to the patient. However, it is expensive, requires trained professionals and, as all surgical procedures, is not entirely devoid of risk. One advantage of polypectomy is that it enables histological assessment, which is the only reliable way of ruling out the possibility of malignancy. However, whether removal of polyps is always necessary is questionable.

The objective of this study was to assess the prevalence of malignant and premalignant lesions among endometrial polyps resected via hysteroscopic polypectomy, as well as its potential association with risk factors described in the literature: patient age, menopausal status, presence of symptoms (uterine bleeding), hormone replacement therapy and tamoxifen use,

obesity, hypertension, diabetes mellitus, polyp size, and endometrial thickness.

2. Materials and methods

All patients undergoing operative hysteroscopy for resection of endometrial polyps at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Department of Gynecology from 1 January 2005 through 30 July 2013 were identified by a search of hospital databases. Endometrial polyps were diagnosed by transvaginal ultrasound or by diagnostic hysteroscopy performed prior to operative hysteroscopy.

Data on patient age, body mass index (BMI), and menopausal status were collected. Patients with at least 12 months amenorrhea were defined as postmenopausal. Other parameters of interest were presence of symptoms (defined as dysfunctional uterine bleeding in premenopause or any postmenopausal bleeding), hormone replacement therapy or tamoxifen therapy, presence of hypertension, and presence of diabetes mellitus (DM).

Polyp excision was performed under general anesthesia, using a 10-mm Hamou hysteroscope. The uterus was distended by infusing mannitol. The cervical canal and endometrial cavity were examined, and any lesions identified were resected with a monopolar electrocautery loop. Histological assessment was conducted by hospital pathologists as per routine protocols. Polyps were classified as benign (functional, nonfunctional, atrophic, or hyperplastic without atypia), premalignant (polyps with simple or complex atypical hyperplasia), or malignant (endometrial carcinoma).

3. Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as means and standard deviations (SD) or medians and interquartile ranges (IQR) as appropriate. Qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies.

Student's *t*-test was used for between-group comparison of means. The Mann–Whitney *U* test was used instead in case of skewed data.

Pearson's chi-square test or Fisher's exact test were used as appropriate for between-group comparison of proportions.

The significance level was set at 5% ($p \leq 0.05$). All analyses were carried out in PASW Statistics 18.0.

4. Results

The study sample comprised 359 patients who underwent hysteroscopic polypectomy. Regarding presence of symptoms, 77.38% of premenopausal patients and 64.6% of postmenopausal patients reported abnormal bleeding, for an overall symptom rate of 70.8%. Mean (SD) age was 53.0 (11.7) years, and just over half of all patients (51.4%) were postmenopausal. Among these, the median time elapsed since onset of menopause was 132 months (IQR 60–231). The demographic profile of the sample is described in Tables 1 and 2.

Of the 359 hysteroscopies performed, five (1.39%) did not yield histopathological specimens due to perioperative complications: one

patient went into cardiorespiratory arrest during anesthetic induction and four sustained uterine perforation detected in the early stages of the procedure. In all five cases, surgery was stopped before polypectomy could be performed. The remaining polypectomies yielded benign lesions in 87.2% of cases. Endometrial hyperplasia without atypia was diagnosed in 9.9% of patients. Atypical hyperplasia was identified in nine women (2.6%), and only one patient in the sample had endometrial carcinoma (0.3%) (Figure 1). This patient originally presented at the emergency department with ascites and malignant pleural effusion of unknown primary origin. Hysteroscopy was performed as part of the workup to locate the primary tumor, and histopathological examination was consistent with polypoid adenocarcinoma. The patient died on postoperative day 12.

On assessment of potential risk factors for endometrial malignancy, statistically significant associations were found with postmenopausal status, patient age, and presence of symptoms. Overall, 90% of patients with malignant or premalignant lesions were postmenopausal, versus 51.1% of those with benign lesions ($p=0.021$). All patients with malignant or premalignant lesions reported symptoms, regardless of menopausal status, whereas only 37.6% of premenopausal and 33% of postmenopausal patients with benign lesions reported bleeding. Mean age was 64.7 (10.7) years among patients with malignant or premalignant lesions and 52.7 (11.6) years among those with benign lesions (Table 3).

There were no between-group differences in time elapsed since menopause onset, presence of DM or hypertension, BMI, endometrial thickness, polyp size on ultrasound, or hormone replacement therapy. The frequency of malignant/premalignant lesions was increased with tamoxifen use (30% of patients with malignant/premalignant lesions vs. 8.8% of those with benign lesions), but the difference did not reach statistical significance ($p=0.059$).

In 88.6% of patients, hysteroscopy was uneventful. The most common complication was need for antibiotic therapy (5.6% of cases), followed by uterine perforation/false passage (4.5%). A list of surgical complications is provided in Table 4. Major perioperative complications occurred in three cases. One patient went into cardiopulmonary arrest during anesthetic induction; she was successfully resuscitated in theater and recovered after 3 days in intensive care, but never underwent the scheduled hysteroscopic polypectomy. In another patient, the uterus was perforated and part of the hysteroscope was lost into the abdominal cavity, which required exploratory laparotomy for retrieval of the instrument and resection of a perforated segment of the colon. The third patient developed intra-abdominal sepsis in the postoperative period, required exploratory laparotomy and blood transfusions, and died on postoperative day 12.

5. Discussion

In this study, the overall prevalence of malignant and premalignant lesions was 2.9% (2.6% atypical hyperplasia, 0.3% adenocarcinoma). This

prevalence is comparable to that reported in similar studies (0% to 12.9%)(Savelli L 2003)(Anastasiadis PG 2000)(Ben-Arie A 2004)(Ferrazzi E 2009)(Q. E. Lieng M 2007)(Papadia A 2007)(Antunes Jr 2007)(I. O. Lieng M 2010)(Wang JH 2010), which also reported similar rates of malignant and premalignant lesions. Antunes et al. reported hyperplasia with atypia in 1% of cases and adenocarcinoma in 2.74% (Antunes Jr 2007); Lieng et al. reported a 0.7% rate of atypical hyperplasia and a 2.6% rate of adenocarcinoma(Q. E. Lieng M 2007). The risk of malignant and premalignant lesions appears to be significantly higher among older patients in general and postmenopausal women in particular. In the present study, we included all hysteroscopic polypectomies performed at our facility during the period of interest, without restricting the study population in any way. Therefore, the proportions of premenopausal and postmenopausal women in the sample were similar, which probably explains the low prevalence of malignant lesions (only one case among 359 hysteroscopies), unlike in other studies, where malignant lesions were more common than premalignant polyps.

According to previous studies (Q. E. Lieng M 2007)(Antunes Jr 2007), the presence of symptoms is a major factor associated with malignant or premalignant endometrial polyps. In the present study, all patients with malignant or premalignant lesions reported abnormal uterine bleeding. Of the 10 cases of malignant or premalignant polyps detected in this sample, nine occurred in postmenopausal women who developed bleeding after menopause, with the remaining case occurring in a premenopausal patient with excessive uterine bleeding. There was no association between

malignancy and ultrasound findings, such as endometrial thickness and polyp size. Likewise, malignancy did not correlate with comorbidities (DM and hypertension) or with BMI. Hormone replacement therapy was equally unrelated to malignant polyps on histological examination. Use of tamoxifen, a drug commonly used for adjuvant therapy of breast cancer, was associated with an increased frequency of malignant and premalignant lesions, but the association did not reach statistical significance ($p=0.059$). We believe a larger sample size would be better powered to show this difference.

Treatment of asymptomatic polyps is a controversial subject in the literature. Other observational studies have reported similar rates of malignant polyps in symptomatic and asymptomatic patients and thus suggested that all polyps should be excised, particularly in postmenopausal women (Ben-Arie A 2004)(Q. E. Lieng M 2007)(Tjarks M 2000)(DeWaay DJ 2002). Conversely, on the basis of our findings and taking into account the reports of other authors (Fernández-Parra J 2006)(Shushan A 2004), we believe routine excision of asymptomatic polyps is not indicated, as these lesions were not associated with malignancy in our sample.

When deciding whether operative hysteroscopy is indicated in an asymptomatic patient, the surgical risk associated with this procedure must be taken into account. The rate of uncomplicated hysteroscopy in this sample was 88.6%, similar to that reported by other authors (Preutthipan S 2005)(Cravello L 2000), and the prevalence of serious complications was 0.9%. These rates should be borne in mind when weighing the risk–benefit ratio of treating asymptomatic patients, in whom hysteroscopic polypectomy

is exceedingly unlikely to be beneficial due to the low likelihood of malignant lesions.

The natural history of endometrial polyps is unknown, as is the set of factors that may be associated with their malignant transformation. In view of the currently available evidence, routine hysteroscopic polypectomy cannot be recommended for asymptomatic women. Nevertheless, further studies – preferably controlled experimental trials – are warranted to clarify the role of this procedure.

References

1. 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.
2. Antunes 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.
3. Ayida G, Kennedy S, Barlow D, Chamberlain P. "Contrast sonography for uterine cavity assessment: a comparison of conventional twodimensional with three-dimensional transvaginal ultrasound; a pilot study." *Fertil Steril*, 1996 Nov;66(5):848-50.
4. 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 Aug 10;115(2):206-10.
5. Cravello L, Stolla V, Bretelle F, Roger V, Blanc B. "Hysteroscopic resection of endometrial polyps: a study of 195 cases." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2000 Dec;93(2):131-4.
6. 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.

7. 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.
8. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. " How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study." *Am J Obstet Gynecol*, 2009 Mar;200(3):235.e1-6.
9. Kumar. In: *Robbins e Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition*, 1197-206. Saunders, 2009.
10. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. "Treatment of endometrial polyps: a systematic review." *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010 Aug;89(8):992-1002.
11. 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 Mar-Apr;14(2):189-94.
12. Maia H Jr, Pimentel K, Silva TM, Freitas LA, Zausner B, Athayde C, Coutinho EM. "Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle." *Gynecol Endocrinol*, 2006 Apr;22(4):219-24.
13. Nogueira AA, Sant'Ana de Almeida EC, Poli Neto OB, Zambelli Ramalho LN, Rosa e Silva JC, Candido dos Reis FJ. "Immunohistochemical expression of p63 in endometrial polyps: evidence that a basal cell immunophenotype is maintained." *Menopause*, 2006 Sep-Oct;13(5):826-30.
14. Papadia A, Gerbaldo D, Fulcheri E, Ragni N, Menoni S, Zanardi S, et al. " The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected?" *Minerva Ginecologica*, 2007 Apr;59(2):117-24.
15. Preutthipan S, Herabutya Y. "Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women." *Fertil Steril*, 2005 Mar;83(3):705-9.
16. Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. "Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women." *Maturitas*, 2004 Nov 15;49(3):229-33.

17. Savelli L, De Iaco P, Santini D, et al. "Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyp." *Am J Obstet Gynecol*, 2003 Apr;188(4):927-31.
18. Shushan A, Revel A, Rojansky N. "How often are endometrial polyps malignant?" *Gynecol Obstet Invest*, 2004;58(4):212-5.
19. Tjarks M, Van Voorhis BJ, "Treatment of endometrial polyps." *Obstet Gynecol*, 2000 Dec;96(6):886-9.
20. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. "Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy." *Arch Gynecol Obstet*, 2013 Oct 5.
21. Vanni R, Dal Cin P, Marras S, et al. "Endometrial polyp: Another benign tumor characterized by 12q13-q15 changes." *Cancer Genet Cytogenet*, 1993 Jul 1;68(1):32-3.
22. 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 Jan-Feb;17(1):53-8

Tables

Table 1 – Sample profile

Variable	N	%
Menopausal status		
Postmenopausal	178	51.4
Premenopausal	168	48.6
Obesity (BMI >30)	168	51.9
HTN	165	46
DM	49	13.6
Tamoxifen therapy	32	9.3
HRT, E+P	28	8.1
HRT, E	2	0.6
Premenopausal bleeding	130	37.8
Postmenopausal bleeding	115	33.4

HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; HRT, hormone replacement therapy; E+P, combined (estrogen + progestin) therapy; E, estrogen only

Table 2: Sample profile (cont.)

Age*	53.0 (\pm 11.7)
Time since menopause, months**	132 (60–231)
BMI, kg/m ² *	30.3 (\pm 6.6)
Endometrial thickness, mm**	11 (8–15)
Polyp size, mm**	13 (10–18)

BMI, body mass index. *Continuous variables expressed as mean (standard deviation). **Continuous variables expressed as median (interquartile range).

Table 3 –Associations between polyp histology and variables of interest

Variable	Malignant/ premalignant (n=10)	Benign/atypical hyperplasia (n=342)	P
Age, years*	64.7 ± 10.7	52.7 ± 11.6	0.001
Menopausal status***			0.021
Pre	1 (10.0%)	161 (48.9%)	
Post	9 (90.0%)	168 (51.1%)	
Time since menopause, months**	228 (138–282)	120 (57–228)	0.105
BMI, kg/m ² *	32.6 ± 6.4	30.3 ± 6.7	0.348
Obesity***	4 (50.0)	160 (51.6%)	1.000
Comorbidities***			
HTN	6 (60.0)	158 (46.2%)	0.524
DM	2 (20.0)	47 (13.7%)	0.636
Endometrial thickness, mm**	15 (11–20)	11 (8–15)	0.086
Polyp size, mm**	26 (26–26)	13 (10–18)	0.087
Diagnostic hysteroscopy***	8 (80.0)	174 (53.7%)	0.118
Tamoxifen therapy***	3 (30.0%)	29 (8.8%)	0.059
HRT, E + P***	2 (20.0%)	26 (7.9%)	0.197
Bleeding, premenopausal***	1 of 1 (100%)	119 of 161 (73.9%)	1.000
Bleeding, postmenopausal***	9 of 9 (100%)	108 of 166 (65.1%)	0.031
Bleeding, total***	10 of 10 (100%)	227 of 327 (69.4%)	0.037

*Expressed as mean (standard deviation). **Expressed as median (interquartile range). ***Expressed as n (%).

HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; HRT, hormone replacement therapy; E+P, combined (estrogen + progestin) therapy; BMI, body mass index.

Table 4 –Surgical complications (n= 57)

Complication	n (%)
Perforation or false passage	16 (4.5)
Endometritis	2 (0.6)
Sepsis	1 (0.3)
ER visit within 15 days of surgery	11 (3.1)
Antibiotic therapy	20 (5.6)
Fluid overload	0 (0.0)
Revision surgery	2 (0.6)
Blood transfusion	1 (0.3)
Bowel injury	1 (0.3)
Bladder injury	0 (0.0)
ICU admission	2 (0.6)
Death	1(0.3)

Figures

Figure 1 – Histopathology findings (n=352)

