

ARMANDO ANTUNES JUNIOR

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A PÓLIPOS
ENDOMETRIAIS PRÉ-MALIGNOS E MALIGNOS EM
MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. LUCIA HELENA S. DA COSTA PAIVA

**Unicamp
2006**

ARMANDO ANTUNES JUNIOR

**PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS A PÓLIPOS
ENDOMETRIAIS PRÉ-MALIGNOS E MALIGNOS EM
MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. LUCIA HELENA S. DA COSTA PAIVA

**Unicamp
2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

An89p

Antunes Júnior, Armando

Prevalência e fatores associados a pólipos endometriais pré-malignos e malignos em mulheres na pré e pós-menopausa / Armando Antunes Júnior. Campinas, SP: [s.n.], 2006.

Orientador: Lucia Helena Simões da Costa Paiva
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Menopausa. 2. Neoplasias do endométrio. 3. Terapia hormonal. 4. Histeroscopia. I. Paiva, Lucia Helena Simões da Costa. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Diagramação e Revisão
ASSESSORIA TÉCNICA DO CAISM

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: ARMANDO ANTUNES JUNIOR

Orientador: Prof^a. Dr^a. LUCIA HELENA S. DA COSTA PAIVA

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 13/12/2006

Dedico este trabalho...

*...aos meus pais (in memoriam), pelo
maravilhoso exemplo de vida que me deram,
por tudo que me ensinaram, pelo incentivo e
apoio nos estudos e na minha vida profissional,
por todo amor e carinho recebidos
e pela imensa saudade que deixaram.*

*A eles dedico este meu trabalho como
agradecimento por toda a confiança depositada
em mim desde os meus primeiros anos de estudo.*

Agradecimentos

À Prof^a. Dr^a. Lucia Helena S. da Costa Paiva, pela dedicação e carinho na realização desta dissertação. Agradeço todo apoio, amizade e aprendizado recebidos durante estes anos de mestrado.

Ao Prof. Dr. Aarão M. Pinto Neto, pelo seu incentivo e amizade.

Aos professores do Curso de Pós-Graduação do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, que muito contribuíram para a minha formação.

Ao acadêmico Michael Arthuso, pela sua dedicação e grande participação na coleta de dados do trabalho.

Aos estatísticos José Vilton Costa e Sirlei Siani de Moraes pelo apoio e eficiência na realização da análise estatística deste trabalho.

Aos funcionários do SAME pela grande colaboração, facilitando o nosso trabalho na coleta de dados dos prontuários médicos.

Ao Klésio Palhares, por todo o apoio na elaboração do banco de dados e execução dos slides.

À Margarete A. Donadon, pela amizade e apoio recebidos durante estes anos de mestrado.

À Vanda, bibliotecária do CAISM, por toda a sua gentileza e ajuda desde o início do mestrado.

Aos funcionários da ASTEC do CAISM, pela finalização deste trabalho.

A todos os funcionários e médicos do Ambulatório de Menopausa do CAISM, pelo carinho e apoio que me deram durante todos estes meses.

Às minhas irmãs Rossana e Rosangela, pelo amor e carinho que me dispensaram. Os meus sinceros agradecimentos.

Ao meu grande amigo Reinaldo Correa Jr., pela amizade tão sincera, de tantos anos. Muito obrigado pelo apoio.

A todos os meus amigos, pelo carinho e incentivo recebidos.

Às pacientes, sem as quais a realização desta pesquisa não seria possível.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	viii
Resumo	ix
Summary	xi
1. Introdução	13
2. Objetivos	24
2.1. Objetivo geral	24
2.2. Objetivos específicos	24
3. Publicação.....	25
4. Conclusões	43
5. Referências Bibliográficas.....	44
6. Bibliografia de Normatizações	50
7. Anexos	51
7.1. Anexo 1 – Instrumento de coleta.....	51
7.2. Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	54

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
DM	Diabetes Mellitus
DP	Desvio-Padrão
DTG	Departamento de Tocoginecologia
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
RP	Razão de prevalência
SAS	<i>Statistical Analyses System</i>
TH	Terapia Hormonal
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Os pólipos endometriais são achados freqüentes em mulheres na pós-menopausa e têm sido associados a lesões precursoras e neoplasia endometrial. Entretanto seu potencial de malignidade ainda está pouco esclarecido. Devido à alta prevalência dos pólipos uterinos na pós-menopausa e possível potencial de malignidade, torna-se importante a sua detecção e remoção. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de lesões precursoras e malignas endometriais e associação com estado menopausal, uso de terapia hormonal e características clínicas em mulheres na pré e pós-menopausa submetidas à ressecção histeroscópica de pólipos endometriais. **Sujeitos e métodos:** Realizou-se um estudo de corte transversal através da identificação em base de dados de cirurgias histeroscópicas onde foram selecionadas as mulheres na pré e pós-menopausa submetidas à ressecção histeroscópica de pólipos endometriais no CAISM/Unicamp, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2005. Foram incluídas 475 mulheres com idade acima de 40 anos que apresentassem diagnóstico histológico do pólipo endometrial ressecado. Foram avaliadas as características clínicas como presença de hipertensão arterial, diabetes, obesidade, uso de terapia hormonal, tamoxifeno, achados histeroscópicos e diagnóstico histológico dos pólipos ressecados. A

análise estatística foi realizada através de frequência, médias e desvio padrão. Para avaliar os fatores associados à pré-malignidade ou malignidade utilizou-se a razão de prevalência. **Resultados:** A média etária das mulheres foi de 58,5 anos ($DP \pm 10$) e 77,3% estavam na pós-menopausa. A maioria das mulheres apresentava lesões endometriais benignas, sendo 78,53% pólipos endometriais e 13,47% pólipos com hiperplasia endometrial simples ou complexa. Pólipos com hiperplasias endometriais associados a atipias estiveram presentes em 1,05% e 2,74% apresentaram carcinoma endometrial no pólo ressecado. A análise através da razão de prevalência mostrou que a maior prevalência de lesões pré-malignas e malignas estiveram associadas à idade e ao sangramento pós-menopausa. Mulheres com mais de 60 anos apresentaram uma razão de prevalência de 5,31 (IC95% 1,22-23,09) e com sangramento na pós-menopausa uma razão de prevalência de 3,71 (IC 95% 1,21-11,34). A hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, uso de terapia hormonal ou tamoxifen não mostraram associação significativa com pré-malignidade ou malignidade. **Conclusões:** Os pólipos endometriais apresentam uma baixa prevalência de lesões pré-malignas e malignas. Mulheres com idade avançada e sangramento na pós-menopausa apresentam maior risco de malignidade e devem ser submetidas à ressecção histeroscópica de pólipos endometriais.

Summary

Endometrial polyps are frequent findings in postmenopausal women and have been associated with precursor lesions and endometrial neoplasia. Nevertheless, their potential for malignancy is yet to be fully clarified. Due to their high prevalence in the postmenopause and their possible potential for malignancy, detection and removal of uterine polyps is an important issue. **Objective:** To evaluate the prevalence of precursor and malignant endometrial lesions and their association with menopausal status, the use of hormone therapy and the clinical characteristics of pre- and postmenopausal women submitted to hysteroscopic resection of endometrial polyps between January 1998 and December 2005 at CAISM/UNICAMP. **Methods:** A total of 475 women over 40 years of age with histological diagnosis of a resected endometrial polyp, were included in the study. Their clinical characteristics, such as presence of arterial hypertension, diabetes, obesity, use of hormone therapy or tamoxifen, hysteroscopic findings and histological diagnosis of the resected polyps, were evaluated. Statistical analysis was carried out using frequency, means and standard deviations. Prevalence ratios were used to evaluate factors associated with premalignancy or malignancy. **Results:** The mean age of women in this study was 58.5 ± 10 years (mean $\pm$ SD), and 77.3% were

postmenopausal. The majority of women had benign endometrial lesions, 78.53% of which were endometrial polyps and 13.47% polyps with simple or complex endometrial hyperplasia. Polyps with endometrial hyperplasia associated with atypia were found in 1.05% of women, while endometrial carcinoma was found in the resected polyp in 2.74% of cases. Analysis of prevalence ratios detected a greater prevalence of premalignant and malignant lesions associated with age and postmenopausal bleeding. Women over 60 years of age had a prevalence ratio of 5.31 (95%CI:1.22-23.09), while those with postmenopausal bleeding had a prevalence ratio of 3.71 (95%CI:1.21-11.34). No significant association was found between arterial hypertension, *diabetes mellitus*, obesity, use of hormone therapy or tamoxifen and premalignancy or malignancy. **Conclusions:** There is a low prevalence of premalignant and malignant lesions in endometrial polyps; however, there is a greater risk of malignancy in elderly women and those with postmenopausal bleeding, and these patients should be submitted to hysteroscopic resection of endometrial polyps.

1. Introdução

Os pólipos endometriais são definidos como crescimento de tecido endometrial localizado, de forma pediculada ou séssil, podendo ser únicos ou múltiplos, de poucos milímetros a vários centímetros de tamanho, contendo quantidades variáveis de glândulas, estroma e vasos sanguíneos recobertos por epitélio pseudo estratificado ativo ou, na pós-menopausa, por epitélio plano e inativo. O estroma do pólipo endometrial é composto de células fusiformes, contendo abundante tecido conectivo extracelular e vasos com paredes espessadas. As glândulas dos pólipos endometriais usualmente mostram alguma dilatação cística (Peterson e Novak, 1956).

Os pólipos endometriais podem ser classificados em glandulares, císticos, fibrosos e adenofibromatosos. Os pólipos glandulares apresentam superfície lisa e brilhante, assemelhando-se ao endométrio adjacente, porém não participam, em geral, das modificações cíclicas do endométrio. Estes se caracterizam por exibir padrão glandular normal de fase secretória ou estroma decidualizado de fase secretória final. Os pólipos císticos mostram cistos de retenção em sua

superfície, em quantidade e tamanhos diversos, observando-se o conteúdo mucoso por transiluminação durante a histeroscopia diagnóstica. Podem apresentar-se bastante vascularizados, mostrando vasos hipertróficos na sua superfície. Os pólipos endometriais fibrosos revelam um estroma denso por acúmulo de colágeno, circundando as glândulas revestidas por uma única camada de epitélio plano, sendo mais observados em mulheres com idade avançada. Sua superfície tem aspecto semelhante ao de um endométrio atrófico, isto é, lisa, brilhante e esbranquiçada. Os pólipos adenofibromatosos mostram um componente fibroso abundante e intensa vascularização, podendo ser confundidos com miomas submucosos na histeroscopia (Nicolau, 1990). Alguns estudos mostram que os pólipos endometriais podem apresentar um padrão histológico misto com combinações dos demais (Kim et al., 2004).

Em alguns pólipos, contudo, o estroma é mais celular e mitoticamente ativo, semelhante ao encontrado nas hiperplasias endometriais. Algumas lesões polipóides podem exibir alterações hiperplásicas endometriais tanto simples como complexa. A transformação maligna dos pólipos endometriais é rara, mas podendo ocorrer na forma de carcinoma endometrial *in situ* ou invasivo (Rosai e Ackerman's, 2004).

Os pólipos endometriais são encontrados em mais de 30% das mulheres do mundo ocidental (Machtinger et al., 2005). Constituem lesões do corpo uterino e são comumente observados em mulheres na perimenopausa. São mais comuns em mulheres acima dos 35 anos (DeWaay et al., 2002), mais

freqüentes durante a pós-menopausa, sendo a maior prevalência entre 51 e 70 anos (Reslová et al., 1999).

O sangramento uterino anormal é um sintoma que pode estar presente, mas os pólipos endometriais muitas vezes são assintomáticos e encontrados durante a realização de ultra-sonografia de rotina (Goldstein et al., 2002). Em estudo realizado na Universidade de Israel verificou-se que 236 (54,9%) dos 420 pólipos endometriais ressecados por histeroscopia eram assintomáticos (Ben-Arie et al., 2004). Nesse estudo, com base apenas nos sintomas, não foi possível prever, entre os pólipos examinados, quais os benignos e quais os com alterações pré-malignas e/ou malignas. Resultados semelhantes foram observados por Reslová et al. (1999) que avaliaram 245 mulheres na pós-menopausa com pólipos e observaram que 56% dos pólipos endometriais de mulheres na pós-menopausa eram assintomáticos.

Apesar da alta prevalência de pólio endometrial verificada em alguns estudos, seu potencial de malignidade ainda não é plenamente conhecido (Savelli et al., 2003). A etiopatogenia dos pólipos endometriais não está completamente esclarecida, mas parece que estes constituem fatores de risco para câncer endometrial.

Fatores hormonais também parecem estar envolvidos na patogênese dos pólipos endometriais. Estudos com receptores celulares têm mostrado influência hormonal no crescimento endometrial. A detecção imuno-histoquímica de receptores de estrógeno e progesterona no epitélio glandular dos pólipos é maior do que no

endométrio adjacente. No estroma, apenas a detecção de receptores estrogênicos é maior do que no endométrio adjacente, o mesmo não se observando com a detecção de receptores de progesterona (Almeida et al., 2004). Belisário et al. (2006) sugerem que os pólipos endometriais representam um crescimento localizado do endométrio, no qual ocorre uma maior expressão de receptores estrogênicos, o que levaria à maior proliferação.

O equilíbrio entre a atividade mitótica endometrial e a apoptose regula o desenvolvimento normal do endométrio durante o ciclo menstrual normal. Há vários anos têm sido realizados estudos com imuno-histoquímica para avaliar a relação mitose/apoptose. Em pólipos endometriais de mulheres na pré-menopausa observa-se uma maior expressão do marcador de apoptose celular Bcl-2 comparado ao tecido endometrial normal, o que sugere que a inibição da apoptose celular é um mecanismo importante no desenvolvimento destas lesões. A expressão do marcador Bcl-2 é conhecida por demonstrar indiretamente o aumento da longevidade celular, inibindo a apoptose (Inceboz et al., 2006). O marcador de proliferação celular, Ki67, apresenta uma alta expressão nos carcinomas endometriais; entretanto, estudos têm mostrado uma expressão muito baixa nos pólipos endometriais (Risberg et al., 2002; McGurgan et al., 2006a).

Apesar de geralmente os pólipos serem considerados benignos, a incidência de carcinoma associado aos pólipos endometriais varia de 0 a 4,8% dependendo da seleção de pacientes e dos métodos utilizados no diagnóstico e ressecção (Anastasiadis et al., 2000). Os pólipos endometriais podem ser de difícil diagnóstico quando o material encaminhado para avaliação histológica é

obtido através de biópsia ou curetagem uterina (Anderson et al., 2002). Nestes casos apenas fragmentos do pólipos são obtidos e a distinção da hiperplasia endometrial é feita após análise histológica do estroma. Os pólipos também têm sido descritos em associação com lesões precursoras endometriais, apesar desta relação ainda não estar bem estabelecida (Savelli et al., 2003). Orvieto et al. (1999) observaram nos pólipos ressecados hiperplasia endometrial em 10% dos casos, sendo 2,5% com atipia. Nenhum caso de carcinoma endometrial foi encontrado. Bakour et al. (2000), em estudo de coorte prospectivo de mulheres com sangramento uterino anormal, compararam os achados histológicos de 62 pólipos endometriais, com 186 casos em que nenhum pólipo foi encontrado. Os autores obtiveram que a incidência de hiperplasia foi maior nas mulheres com pólipos (11,3% vs 4,3%), porém a incidência de carcinoma foi de 3,2% nos dois grupos. Mais recentemente, Savelli et al. (2003) encontraram, em 509 pólipos examinados, 16 casos associados à hiperplasia atípica (3,1%) e quatro associados ao carcinoma endometrial (0,8%).

A razão para as discrepâncias encontradas nas taxas de hiperplasia e carcinoma associadas aos pólipos deve-se provavelmente ao tamanho da amostra nos estudos e às diferentes técnicas utilizadas para diagnóstico e ressecção dos pólipos endometriais (Ben-Arie et al., 2004). Nos estudos mais antigos utilizava-se muito mais frequentemente a curetagem uterina, método que muitas vezes falha em remover lesões focais endometriais e extrai apenas escassos fragmentos de endométrio (Gebauer et al., 2001; Ebstein et al., 2001).

Atualmente, a histeroscopia com polipectomia é o tratamento de escolha por remover inteiramente a lesão, deixando intacto o endométrio adjacente e permitindo, desta forma, estimar o risco exato de malignidade do pólipó endometrial (Tjarks et al., 2000; Fernandez-Parra et al., 2006). Fernández-Parra et al. (2006) encontraram câncer mais freqüentemente em mulheres que apresentavam três ou mais pólipos. A probabilidade de diagnosticar-se carcinoma ou hiperplasia com atipia em um pólipó de aspecto atípico na histeroscopia diagnóstica é baixa (21%), mas em pólipos de aspecto normal à histeroscopia diagnóstica, a probabilidade de que o pólipó seja benigno é de 99% (Fernández-Parra et al., 2006). Segundo Marcone (1994), algumas características dos pólipos endometriais na histeroscopia poderiam contribuir na detecção de pólipos malignos como superfície irregular, vascularização atípica ou áreas de espessamento focal no pólipó. Todavia, é necessário lembrar que a avaliação histológica às vezes detecta carcinoma em pólipos que aparentam ser benignos na histeroscopia (Shushan et al., 2004; Bettocchi et al., 2004). A retirada do pólipó é o único meio de excluir a malignidade com segurança, o que não é possível durante a histeroscopia diagnóstica (Garuti et al., 2001; Fernández-Parra et al., 2006).

Não há um consenso sobre a conduta médica diante de mulheres na pós-menopausa com pólipos endometriais. O sangramento na pós-menopausa é motivo de preocupação, consultas médicas freqüentes e ultra-sonografias pélvicas repetidas. Quando ocorre sangramento uterino anormal o tratamento cirúrgico com remoção do pólipó é uma prática comum, determinando o diagnóstico final e o alívio dos sintomas. Entretanto em mulheres assintomáticas, em

que o diagnóstico do pólio foi acidental, não existe um consenso sobre a real necessidade de removê-los rotineiramente. O diagnóstico de pólio endometrial em mulheres assintomáticas está se tornando mais comum, e os médicos têm que decidir quando tratá-las. A maior preocupação com as mulheres sem sangramento é o diagnóstico diferencial entre pólipos endometriais benignos e pré-malignos ou tumores polipóides malignos (Shushan et al., 2004).

Diversos fatores de risco para câncer de endométrio também têm sido apontados como associados aos pólipos endometriais. A idade, raça, estado menopausal, uso de hormônios e algumas doenças clínicas como hipertensão arterial e obesidade são fatores de risco conhecidos para câncer de endométrio (Reslová et al., 1999). Contrariamente, Savelli et al. (2003) verificaram que o risco de lesão pré-maligna ou maligna nos pólipos endometriais não se correlaciona com paridade, peso, IMC, *diabetes mellitus*, uso de contraceptivo hormonal oral e tamoxifeno. Nesse estudo também não se observou influência estatisticamente significativa da terapia hormonal sobre o risco de malignidade dos pólipos endometriais examinados. Além destes achados, os autores concluíram que a hipertensão arterial foi um fator de risco para pólipos com achados histológicos pré-malignos e malignos, e mostrou-se como a variável mais significativa na análise multivariada.

A hipertensão arterial associada à obesidade e outras patologias parecem ser importantes fatores que, em combinação, apresentam influência na patogênese dos pólipos endometriais assim como a menopausa tardia, a qual foi observada em 30% das mulheres menopausadas. Estudo realizado na República Tcheca,

onde foram analisados 245 pólipos endometriais retirados por histeroscopia de mulheres na pós e perimenopausa, não observou qualquer relação entre diabetes e os pólipos endometriais (Reslová et al., 1999).

A obesidade, caracterizada pela aromatização periférica aumentada de andrógenos em estrógenos no tecido adiposo, parece estar associada com o nível estrogênico. A menopausa tardia, como fator que induz a uma exposição prolongada do endométrio aos estrógenos, associada à obesidade tem sido vista como uma combinação de fatores que induzem a anormalidades endometriais. É também conhecido que a pressão sistólica e a prevalência de hipertensão arterial sistêmica aumentam dramaticamente com a idade, podendo tomar parte na patogênese dos pólipos endometriais (Oguz et al., 2005).

Vários estudos nas últimas décadas têm procurado observar o efeito da hipertensão arterial sistêmica sobre o endométrio e os resultados são controversos. Vorgias et al (2006) observaram que a hiperplasia endometrial foi o achado histológico mais encontrado associado aos pólipos endometriais de mulheres hipertensas, comparados aos pólipos de mulheres normotensas. A hiperplasia endometrial, com ou sem atipia, ocorreu em aproximadamente 50% das mulheres hipertensas (Vorgias et al., 2006). Bornstein et al (2000) verificaram que mulheres hipertensas, após terem sido afastados outros agentes etiopatogênicos como obesidade e *diabetes mellitus*, apresentaram maior espessamento endometrial quando comparadas às mulheres normotensas. Entretanto, estudo realizado por Sedar et al. (2003) concluiu que a hipertensão arterial sistêmica pode levar ao aumento do espessamento endometrial somente quando associada à obesidade e

não de forma independente. A hipertensão arterial sistêmica deve favorecer o crescimento tumoral por inibir a apoptose e conseqüentemente por afetar a regulação do “*turn over*” celular (Hamet, 1997). Mesmo na ausência do conhecimento exato do mecanismo biológico envolvido, o papel da hipertensão arterial no risco neoplásico dos pólipos endometriais tem importância relevante quando uma escolha deve ser feita entre o tratamento conservador e o procedimento cirúrgico (Savelli et al., 2003).

A idade avançada, o estado menopausal e o tamanho do pólipo mostraram-se fatores significativos para predizer malignidade nos pólipos endometriais. Os pólipos maiores que 1,5cm mostraram-se mais freqüentemente associados com malignidade que os menores (Ben-Arie et al., 2004). Outro estudo mostra que pequenos pólipos endometriais podem regredir e desaparecer, enquanto pólipos maiores que 1cm costumam persistir. O mecanismo pelo qual estes pólipos regredem é desconhecido (DeWaay et al., 2002).

As evidências clínicas para bases hormonais estão associadas ao fato de os pólipos endometriais nunca serem identificados antes da menarca, serem mais freqüentes na quinta década, em mulheres com menopausa tardia (McGurgan et al., 2006b), em pacientes usuárias de terapia de reposição hormonal e terapia coadjuvante com tamoxifeno para câncer de mama (Van den Bosch et al., 2003). A terapia hormonal na peri e pós-menopausa, com ou sem progestágeno, e terapias com tamoxifeno têm sido associadas com o desenvolvimento de pólipos endometriais ou à estimulação de pólipos preexistentes, provavelmente mediados através de efeitos agonistas dos estrógenos (Bakour et al., 2000).

O efeito dos progestágenos parece depender da potência dos efeitos antiestrogênico e androgênico da droga utilizada. A progesterona de alta potência deve induzir a uma acentuada hiperplasia do estroma e vascular (Oguz et al., 2005). Nesse estudo prospectivo, Oguz et al. encontraram mais pólipos endometriais em mulheres usuárias de terapia hormonal, em esquema contínuo, com estradiol associado à noretisterona, em comparação às mulheres em uso de estrógenos com acetato de medroxiprogesterona. Em um terceiro grupo de mulheres que utilizavam tibolona, a prevalência de pólipos endometriais foi ainda menor, em relação aos dois grupos anteriores, sugerindo que a tibolona apresenta uma potente atividade antiestrogênica. Nesse estudo nenhum caso de malignidade associado aos pólipos foi encontrado. Outros estudos não têm observado diferenças nos pólipos endometriais de usuárias e não-usuárias de terapia hormonal combinada contínua, sem diferenças na expressão de receptores hormonais endometriais (McGurgan et al., 2006a).

O pólipo é a patologia endometrial mais comum associada com a exposição ao tamoxifeno em pacientes na pós-menopausa com câncer de mama, devido ao seu efeito proliferativo sobre o endométrio. Além da maior prevalência de pólipos endometriais em usuárias de tamoxifeno, existe maior associação com carcinomas de tipo e grau histológico mais agressivo.(Bergman et al., 2000).

A introdução da ultra-sonografia transvaginal nos anos oitenta, revolucionou a prática clínica em ginecologia. A partir do início dos anos noventa, com o largo uso desta técnica, maior número de pólipos endometriais têm sido diagnosticados. Entretanto ainda não se conseguiram estabelecer parâmetros de benignidade

dos pólipos endometriais através dos índices de resistência e pulsatilidade, ou pelo tamanho dos pólipos endometriais. Tais avaliações feitas por ecografia, em relação aos pólipos, não substituem a remoção cirúrgica e avaliação histológica dos pólipos endometriais (Goldstein et al., 2002).

Encontrar um método não invasivo que permita diferenciar pólipos endometriais benignos e malignos, ou mesmo pólipos com hiperplasia seria vantajoso, principalmente em mulheres na perimenopausa assintomáticas, evitando-se uma intervenção cirúrgica.

Devido à alta prevalência dos pólipos uterinos na pós-menopausa e possível potencial de malignidade, torna-se importante a sua detecção e remoção nesta fase da vida da mulher. Apesar da baixa prevalência de lesões pré-malignas e malignas em pólipos endometriais, a conduta médica, nestes casos, tem sido de exérese dos mesmos através de histeroscopia. Todavia, a histeroscopia cirúrgica é uma intervenção que envolve riscos e custos, particularmente quando se trata do procedimento em pacientes que pela própria faixa etária e comorbidades já apresentam maior risco cirúrgico. Além disso, no Brasil a histeroscopia ainda não está disponível com tanta facilidade nos serviços públicos devido ao alto custo do procedimento.

Este estudo pretende estabelecer a prevalência e fatores associados a pólipos endometriais pré-malignos e malignos em mulheres na pré e pós-menopausa, submetidas à histeroscopia cirúrgica no CAISM/Unicamp.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar a prevalência e fatores associados a pólipos endometriais pré-malignos e malignos em mulheres na pré e pós-menopausa submetidas à histeroscopia cirúrgica com polipectomia.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de pólipos endometriais pré-malignos e malignos em mulheres na pré e pós-menopausa submetidas à histeroscopia cirúrgica.
- Determinar a associação entre as características clínicas, estado menopausal e uso de terapia hormonal com o diagnóstico histológico dos pólipos endometriais.

3. Publicação

Dear Professor Costa-Paiva,

Your submission entitled "Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women:

factors associated with malignancy" has been assigned the following

manuscript number: MAT-D-06-00193.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to

the Elsevier Editorial System as an author.

The URL is <http://ees.elsevier.com/mat/>.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Prof. Peter Kenemans
Editor in Chief
Maturitas

Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy

Antunes A Jr ^a, Costa-Paiva L ^b, Arthuso M ^c, Costa JV ^d, Pinto-Neto AM ^b

^a Physician undergoing postgraduate training at the Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Science, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

^b MD, PhD. Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Science, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

^c Medical student, School of Medical Science, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

^d Statistician. Center for Women's Integrated Healthcare (CAISM), Campinas, São Paulo, Brazil.

Corresponding author:

Lúcia Costa-Paiva

Institutional Address:

Rua Alexander Flemming, 101

13081-970 Campinas, São Paulo, Brazil.

Telephone: +55 (19) 3521-9306

Fax: +55 (19) 3521-9354

E-mail: paivaepaiva@uol.com.br

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of premalignant and malignant polyps and their association with menopausal status, hormone therapy and clinical characteristics in perimenopausal and postmenopausal women. **Methods:** A surgical database was used to select pre- and postmenopausal women ≥ 40 years of age, submitted to hysteroscopic resection of endometrial polyps. The medical records of 475 women were reviewed and clinical characteristics and histological diagnosis of resected polyps were assessed. **Results:** The majority of women had benign endometrial lesions, 78.53% of which were endometrial polyps and 13.47% polyps with simple or complex endometrial hyperplasia without atypia. Polyps with endometrial hyperplasia with atypia comprised 1.05% of cases, while 2.74% were carcinomatous polyps. Analysis using prevalence ratios showed that premalignant and malignant lesions were associated with age and postmenopausal bleeding. Women > 60 years of age had a prevalence ratio 3.28 times greater (95%CI: 1.19-9.07) of premalignant or malignant polyps. When only postmenopausal women were evaluated for the effect of age, those over 60 years of age had a prevalence 5.31 times greater (95%CI: 1.22-23.09), while those with postmenopausal bleeding had an age-adjusted prevalence ratio of 3.71 (95%CI: 1.21-11.34) compared to asymptomatic women. No significant association was found between arterial hypertension, *diabetes mellitus*, obesity, use of hormone therapy or tamoxifen and premalignancy or malignancy. **Conclusions:** There was a low prevalence of premalignant and malignant lesions in endometrial polyps. Older women and those with postmenopausal bleeding had a greater prevalence of malignancy and in these cases hysteroscopic resection of endometrial polyps is mandatory.

Introduction

Endometrial polyps are a common pathology, occurring in more than 25% of the general population, most frequently in women in the peri- and postmenopause, and often in association with abnormal uterine bleeding [1]. Endometrial polyps are protuberant lesions on the surface of the endometrium, containing an irregular distribution of endometrial glands with hypercellular stroma with thick-walled blood vessels [2]. The morphological diversity of endometrial polyps is a reflection of the type of endometrium from which they originate. Therefore, endometrial polyps may vary from atrophic to hyperplastic or carcinomatous [3]. The etiopathogenesis of endometrial polyps has yet to be fully clarified, although these focal growths may transform into endometrial carcinoma in around 0.8 to 4.8% of cases [4-7].

The menopause may be considered a risk factor for the endometrial neoplasia that originates in endometrial polyps [8]. Some studies have reported carcinoma in endometrial polyps only in postmenopausal women [9], while others have found carcinoma only in symptomatic women [10]. However, there are studies in which cases of carcinoma have been reported in endometrial polyps in premenopausal women and in asymptomatic postmenopausal women [11].

Other risk factors, such as advanced age, late menopause, obesity, arterial hypertension, use of hormone therapy and adjuvant tamoxifen therapy in women with breast cancer, have also been identified [12].

With the growing use of transvaginal pelvic ultrasonography over the past twenty years, a greater number of endometrial polyps have been diagnosed and, despite their low potential for malignancy, it is now almost routine clinical practice to remove these

polyps. Up to the present moment, no consensus has been formed with respect to the indication of polypectomy, principally in asymptomatic women and in the premenopause. Polypectomy by hysteroscopy is considered the optimal technique for total resection of polyps; however, implications to be considered include the high cost, surgical risks and the need for a trained professional to carry out the procedure. Moreover, it is not readily available within the public healthcare network [13].

Although histological evaluation of polyps is the only way to assure absence of malignancy, expectant management may be sufficient in cases of low-risk women with polyps, thereby avoiding unnecessary surgery.

The objective of this study was to determine the prevalence of premalignant and malignant lesions in endometrial polyps resected by surgical hysteroscopy in pre- and postmenopausal women, and to evaluate the association of premalignancy and malignancy with menopausal status, the use of hormone therapy and some clinical characteristics, with a view to identifying factors related to the malignancy of the polyps.

Methods

Using the surgical database of the hospital belonging to the Center for Women's Integrated Healthcare (CAISM) at the Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), all women who had been submitted to surgical hysteroscopy for endometrial polypectomy in the period between January 1998 and December 2005 were selected for this study. Diagnosis of endometrial polyp had been previously made using pelvic ultrasonography and/or diagnostic hysteroscopy. A total of 475 pre- or postmenopausal women ≥ 40 years of age were included in the study. Women were considered postmenopausal when they had

been in amenorrhea for at least 12 months. Postmenopausal uterine bleeding was defined as the occurrence of any bleeding following 12 months of amenorrhea. Patients' clinical data were obtained retrospectively from the medical records. Factors evaluated included the clinical characteristics of the patients and possible risk factors for malignancy in the polyps, such as age, age at menopause, parity, arterial hypertension (defined as diastolic pressure >90 mmHg and/or systolic pressure >140 mmHg), obesity (BMI ≥ 30 kg/m²), *diabetes mellitus* (fasting glucose >110 mg/dL), use of hormone therapy, breast cancer or tamoxifen use. Surgical hysteroscopy was carried out under spinal anesthesia by a gynecological surgeon. Hysteroscopy was performed using a 10 mm Storz resectoscope (Karl Storz, Tuttlingen, Germany). Distention of the uterine cavity was achieved using a 1.5% glycine solution. Evaluation of the cervical canal and endometrial cavity was carried out and any endometrial lesion was identified. Hysteroscopic resection of lesions was performed using a resection loop and monopolar electrocautery.

The pathologists from the Histology Department evaluated the hematoxylin and eosin-stained tissue samples and classified them as benign (endometrial polyp, polyp with simple hyperplasia without atypia, polyp with complex hyperplasia without atypia) or premalignant/malignant (polyps with simple hyperplasia and atypia, polyps with complex hyperplasia and atypia or endometrial carcinoma) [14].

Statistical analysis

Statistical analysis was carried out by calculating frequencies, means and standard deviations. To evaluate the risk factors associated with premalignancy or malignancy, prevalence ratios with their respective 95% confidence intervals were calculated. Adjusted prevalence ratios were calculated using the log-binomial model. The SAS

(Statistical Analyses System) software program, version 8.2 was used in these statistical calculations. Significance level was established as $p < 0.05$.

Results

The mean age of women in this study was 58.5 ± 10 years (mean $\pm$ SD) and the majority of them were postmenopausal. Mean time since menopause was 12.7 ± 9.4 years. Table 1 lists the clinical characteristics of women submitted to resection of endometrial polyps by operative hysteroscopy.

Diagnostic hysteroscopy carried out in 475 women adequately identified the presence of polyps in 95.8% (455/475) of cases. In the majority of cases, histology detected benign endometrial polyps; however, simple or complex hyperplasia was diagnosed in 13.5%. Hyperplasia with atypia was found in 1.05% of cases, and in 2.74% endometrial carcinoma was detected (Table 2).

Factors associated with a risk for premalignant or malignant polyps, analyzed by calculating prevalence ratios, showed that of the parameters analyzed (age, menopausal status, use of hormone therapy, body mass index, parity, *diabetes mellitus*, systemic arterial hypertension, breast cancer, use of tamoxifen and postmenopausal bleeding), only age and postmenopausal bleeding had a significant association. Women over 60 years of age had a 3.28-fold prevalence of premalignant or malignant polyps (95%CI: 1.19-9.07) (Table 3). When the effect of age was evaluated only in postmenopausal women, the adjusted prevalence ratio was 5.31 (95%CI: 1.22-23.09) in those > 60 years and in the group of women with postmenopausal bleeding the age-adjusted prevalence ratio was 3.71 (95%CI: 1.21-11.34) compared to asymptomatic women (Table 4).

Discussion

The findings of this study indicate a low prevalence of premalignancy and malignancy in endometrial polyps, and only age and postmenopausal bleeding were identified as factors associated with malignancy. In this study, which included a large sample size, a prevalence of 3.8% of premalignancy or malignancy was observed in the polyps resected by hysteroscopy (1% hyperplasia with atypia and 2.74% endometrial adenocarcinoma). This prevalence was lower than that observed by Ben-Arie et al [9], who reported a rate of 6.3% for premalignant and malignant lesions associated with polyps. The presence of hyperplasia with atypia was found in 3.3% of these lesions and endometrial adenocarcinoma in 3%. There is a wide variation in the literature with respect to these rates, some studies reporting a rate of endometrial carcinoma as low as 0.8%, but with a prevalence of hyperplasia with atypia of 3.1% and a high rate of hyperplasia without atypia (25.7%) [7]. A recent study involving one of the largest sample sizes published (653 polyps resected by hysteroscopy or hysterectomy) reported a prevalence of carcinoma of 1.5% [8]. These variations in the prevalence rates reported in the various studies have been attributed to the different techniques used for the diagnosis and removal of polyps, some based on the results of uterine curettage and others on surgical hysteroscopy. Hysteroscopy today is considered the gold standard for the diagnosis of endometrial polyps, resulting in high sensitivity and specificity (95%) [15,16]. Moreover, hysteroscopy offers direct, high quality visualization and the possibility of complete resection of polyps in an outpatient procedure.

When the rates observed in this study are compared with others reported in the literature in which surgical hysteroscopy was also used to detect endometrial polyps,

differences in the rates persist despite use of the same technique. Another explanation for these differences may be attributed to the characteristics of the population selected in the different studies, which include symptomatic and asymptomatic patients, and high risk populations for neoplasia such as obese women and users of tamoxifen, among other factors.

Of all the risk factors analyzed in this study, only age and postmenopausal bleeding were identified as factors associated with premalignancy or malignancy in endometrial polyps. With respect to age, the results of the study confirm that women above 60 years of age have a prevalence of premalignant or malignant polyps 5.31 times greater than women 40 to 59 years of age. Hileeto et al [3] also found a strong association between age and malignancy in endometrial polyps, reporting a rate of 32% of malignant polyps in a group of women over 65 years of age compared to 7.2% in women 25-65 years of age. Advanced age and menopausal status have also been identified in other studies as predictors of malignancy in endometrial polyps [7,9].

In this study, we observed that the prevalence of premalignant or malignant endometrial polyps was 3.71 times greater in symptomatic women. Nevertheless, it is important to emphasize that premalignancy or malignancy was also diagnosed in four asymptomatic patients. Not all the studies published in the literature have reported the presence of bleeding to be a factor predictive of malignancy in endometrial polyps. High rates of endometrial polyps are seen in asymptomatic women diagnosed by chance at routine vaginal sonography. The presence of abnormal bleeding, either in the menopause or in the perimenopause, was not found to be a risk factor for premalignancy or malignancy in the study carried out by Ben-Arie et al [9], and this finding was confirmed by Savelli et al [7]. On the other hand, recent studies carried out by Shushan et al [10] and Fernández-Parra et al [8] reported carcinoma in endometrial polyps only in

symptomatic women, i.e. those with irregular uterine bleeding. Fernandez-Parra et al [8] failed to find carcinoma in the polyps of premenopausal or asymptomatic patients.

In the present study, no association was found between menopausal status and malignancy, contradicting the findings of other investigators who reported the postmenopause as being a risk factor for malignancy [7,9]. These discrepancies may be related to the influence of age, since very young women were included in these previous studies, whereas in the present study only women over 40 years of age were included. With respect to hormone therapy or tamoxifen use, the findings of the present study are in agreement with others that also failed to find any association between use of these therapies and malignancy. Nevertheless, it is important to emphasize that the lack of association may be related to the small number of women with these characteristics in the study sample.

Studies using immunohistochemical techniques to evaluate the etiology of polyps have found a greater expression of estrogen and progesterone receptors in the tissue of polyps compared to the subjacent endometrium [17,18]. Nevertheless, when endometrial polyps from pre- and postmenopausal women are compared, some studies have shown an increase in the expression of estrogen and progesterone receptors in the postmenopause compared to the secretory phase of the premenopause; nevertheless, the normal regulatory endometrial control mechanism for cell proliferation is maintained in both cases, but the mechanism for the regulation of apoptosis expressed by Bcl-2 would appear to have been lost, resulting in an increase in cell longevity [19_a].

Hormone therapy (HT) appears to have no effect on the expression of hormone receptors in the polyps due to the low concentrations of exogenous hormones used; nevertheless, HT may inhibit apoptosis and cell proliferation, affecting the growth of polyps [19_b]. With respect to the effect of tamoxifen, Bergman et al (2000) observed that in

users of this drug, as well as a higher incidence of endometrial polyps, there was also a greater association of these polyps with carcinomas of a more aggressive histological type and grade [20].

It was not possible to identify any other risk factors for malignancy, such as hypertension, diabetes or obesity, in this study population. Controversy remains with respect to whether these factors exert an isolated effect in causing endometrial thickening, and consequent pathology, or whether they operate through an interaction between obesity, hypertension, diabetes and advanced age to form a set of conditions closely related amongst themselves.

One of the limitations of the present study may be the fact that it is a cross-sectional study in which the power to establish a causal relationship does not permit hypotheses with a strong power of association to be made since cause and effect were not evaluated in the logical sequence in which they occurred. However, it should be emphasized that this is a study with a large sample size using operative hysteroscopy as diagnostic criteria, a technique that permits direct removal of the lesion, reducing the possibility of diagnostic failure and providing an adequate estimate of the prevalence of premalignant and malignant polyps.

The results of this study suggest that polyps should be removed in all elderly women and whenever postmenopausal bleeding is present. In women with no risk factors, it may be possible to avoid routine removal in order to minimize surgical risks and costs. Nevertheless, our findings confirm the need to manage polyps carefully since premalignant or malignant polyps, albeit rare, may be found even in the absence of these risk factors. Studies with the objective of establishing the etiopathogenic origin of endometrial polyps, including the evaluation of hormone receptors, immunohistochemical proliferation and cell apoptosis

markers, appear promising to determine the malignancy potential and establish a consensus for the safe management of endometrial polyps.

References

- [1] Sherman ME, Mazur MT, Kurman RJ. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, eds. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer-Verlag, 2002; 421-6.
- [2] Peterson WF, Novak ER. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 1956; 8:40-9.
- [3] Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol* 2005; 3(1): 8.
- [4] Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, Bar J, Ben-Rafael Z, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 883-6.
- [5] 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; 21:180-3.
- [6] Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 669-74.
- [7] Savelli L, De Iacco P, Santini D, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 927-31.

- [8] Fernandez-Parra J, Rodriguez Oliver A, Lopez Criado S, Parrilla Fernandez F, Montoya Ventoso F. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95(2): 144-8
- [9] Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 206-10.
- [10] Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 212-5.
- [11] Martinez MA, Jou P, Nonell R, Cardona M, Alonso I, Vanrell JA. Pólipos endometriales: riesgo de malignización y correlación clínico-anatómica. *Prog Obstet Ginecol* 2004; 47:506-10.
- [12] Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas* 2005; 50: 231-6.
- [13] Tjarks M, Van Voorhis B. Treatment of endometrial polyps. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 886-9.
- [14] Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
- [15] Garuti G, Sambruni I, Colonnelli M, Luerti M. Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1500 women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 207-13.

- [16] Machtinger R, Korach J, Padoa A, et al. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 325-8.
- [17] 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; 49: 229-33.
- [18] Belisário MS, Vassallo J, Andrade LA, Alvarenga M, Pinto GA, Monteiro IM. The expression of the hormone receptors in the endometrium and endometrium polyps in postmenopausal women and its relationship to body mass index. *Maturitas* 2006; 53: 114-8.
- [19_a] McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Are endometrial polyps from pre-menopausal women similar to post-menopausal women? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from pre and post-menopausal women. *Maturitas* 2006; 54: 277-84.
- [19_b] McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to HRT. *Maturitas* 2006; 53: 454-61.
- [20] Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. 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; 356: 881-7.

Table 1**Clinical characteristics of the women with endometrial polyps**

Characteristic	n	%
Menopausal status		
postmenopausal	367	77.3
premenopausal	108	22.7
Use of hormone therapy	51	10.7
BMI (Kg/m²)		
< 18.5	2	0.43
18.5 - 24.9	89	19.14
25.0 – 29.9	156	33.55
> 30	218	46.88
Parity		
0	34	7.2
1-3	240	50.5
> 3	201	42.3
Systemic arterial hypertension	282	59.6
<i>Diabetes mellitus</i>	95	20.2
Breast cancer	79	16.6
Use of tamoxifen	47	9.9

Table 2**Histological diagnosis of the endometrial polyps resected by operative hysteroscopy**

Histological Diagnosis	n	%
Benign		
Endometrial polyp	373	78.53
Polyp with simple hyperplasia	60	12.63
Polyp with complex hyperplasia	04	0.84
Subtotal	437	92.0
Premalignant / malignant		
Polyp with simple hyperplasia with atypia	02	0.42
Polyp with complex hyperplasia with atypia	03	0.63
Endometrial carcinoma	13	2.74
Subtotal	18	3.80
Others		
Myomas / Proliferative/secretory/atrophic	20	4.20
Total	475	100

Table 3

Factors associated with premalignant and malignant polyps: prevalence ratio

Factor	Benign (%)	Premalignant or malignant (%)	p-value	Gross PR	95% CI
Age (n=455)					
40- 59	98.1	1.9	0.014^b	1.00	(1.19-9.07)
≥60	93.8	6.2		3.28	
Menopausal status (n= 455)					
Postmenopausal	95.8	4.2	0.776 ^a	1.34	(0.39-4.52)
Perimenopausal	96.9	3.1		1.00	
HT use (n=455)					
Yes	95.8	4.2	1.000 ^a	1.06	(0.25-4.47)
No	96.1	3.9		1.00	
BMI (n=450)					
< 30 kg/m2	97.5	2.5	0.086 ^b	1.00	(0.87-5.93)
≥ 30 Kg/m2	94.3	5.7		2.26	
Parity (n=437)					
0	97.0	3.0	1.000 ^a	1.01	(0.95-1.08)
>1	96.0	4.0		1.00	
<i>Diabetes mellitus</i> (n=451)					
Yes	94.7	5.3	0.476 ^b	1.44	(0.53-3.94)
No	96.3	3.7		-	
Arterial hypertension (n=454)					
Yes	95.3	4.7	0.302 ^b	1.69	(0.61-4.37)
No	97.2	2.8			
Breast cancer (n=455)					
Yes	97.4	2.6	0.750 ^a	0.61	(0.14-2.61)
No	95.8	4.2			
Use of tamoxifen (n=74)					
Yes	97.8	2.2	1.000 ^a	0.64	(0.04-9.90)
No	96.6	3.4			
Postmenopausal bleeding (n=326)					
Yes	92.9	7.1	0.028	3.26	(1.06-10.04)
No	97.8	2.2			

a Fisher's exact test b Pearson's chi-square test

PR – prevalence ratio and 95%CI - 95% confidence interval

Table 4

**Factors associated with premalignant and malignant polyps
in postmenopausal women (n=326)**

Factor	Benign (%)	Premalignant or malignant (%)	p-value	Gross PR(95%CI)	Adjusted PR (95%CI)
Age (years)					
40-59	98.7	1.3		1.00	1.00
≥ 60	93.7	6.3	0.029^a	4.71 (1.08-20.56)	5.31 (1.22-23.09)
Postmenopausal bleeding					
present	92.9	7.1	0.028^a	3.26	3.71
absent	97.8	2.2		(1.06-10.04)	(1.21-11.34)
				1.00	1.00

^a Fischer's exact test

PR adjusted for age and postmenopausal bleeding

4. Conclusões

- A prevalência de pólipos endometriais pré-malignos e malignos em mulheres na pré e pós-menopausa submetidas à histeroscopia cirúrgica foi baixa.
- Os fatores associados aos pólipos endometriais pré-malignos e malignos foram a idade acima de 60 anos e o sangramento na pós-menopausa.

5. Referências Bibliográficas

- Almeida ECS, Nogueira AA, Reis FJC, Ramalho LNZ, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. **Maturitas** 2004; 49:229-33.
- Anastasiadis PG, Koutlaki NG, Skaphida G, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. **Eur J Gynaecol Oncol** 2000; 21:180-83.
- Anderson MC, Robboy SJ, Russell P. Endometritis, metaplasias, polyps and miscellaneous disorders. In: Robboy SJ, Anderson M, Russell P. Pathology of the Female Genital Tract. London: Churchill Livingstone; 2002. p.298-300.
- Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. **Acta Obstet Gynecol Scand** 2000; 79:317-20.
- Belisário MSN, Vassallo J, Andrade LALA, Alvarenga M, Pinto GA, Monteiro IMU. The expression of the hormone receptors in the endometrium and endometrium polyps in postmenopausal women and its relationship to body mass index. **Maturitas** 2006; 53:114-18.

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; 5:206-10.

Bergman L, Beelen ML, Galee MP, Hollema H, Benraadt J, Van-Leeuwen FE. Comprehensive Cancer Centers ALERT Group. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Assessment of liver and endometrial cancer risk following tamoxifen. ***Lancet*** 2000; 356:881-7.

Bettocchi S, Ceci O, Di Venere R, Pansini MV, Pellegrino A, Mareello F, et al. Advanced operative office hysteroscopy without anaesthesia: analysis of 501 cases treated with a 5 Fr bipolar electrode. ***Hum Reprod*** 2002; 17:2435-8.

Bornstein J, Auslender R, Goldstein S, Kohan R, Stolar Z, Abramovici H. Increased endometrial thickness in women with hypertension. ***Am J Obstet Gynecol*** 2000; 183(3):583-7.

DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural History of Uterine Polyps and Leiomyomata. The American College of Obstetricians and Gynecologists 2002; vol. 100, no.1.

Ebstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. ***Acta Obstet Gynecol Scand*** 2001; 1131-6.

Fernández-Parra J, Oliver AR, Criado SL, Fernández FP, Ventoso FM. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. ***Int J Gynaecol Obstet*** 2006; 20:1-5.

Garuti G, Sambruni I, Colonnelli M, Luerti M. Accuracy of hysteroscopy in predicting histopathology of endometrium in 1,500 women. ***J Am Assoc Gynecol Laparosc*** 2001; 8:207-13.

Gebauer G, Hafner A, Siebzehnruhl E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results from prospective study. ***Am J Obstet Gynecol*** 2001;184:59-63.

Gerber B, Krause A, Muller H, Ultrasonographic detection of asymptomatic endometrial cancer in postmenopausal patients offers no prognostic advantage over symptomatic disease discovered by uterine bleeding. ***Eur J Cancer*** 2001; 37:64-71.

Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. ***Am J Obstet Gynecol*** 2002; 186:669-74.

Hamet P. Cancer and hypertension: a potencial for crosstalk? ***J Hypertens*** 1997; 15:1573-7.

Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. ***World J Surgical Oncol*** 2005; 3:1-6.

Inceboz US, Nese N, Uyar Y, Ozcakil HT, Kurtul O, Baytur YB et al. Hormone receptor expressions and proliferation markers in postmenopausal endometrial polyps. ***Gynecol Obstet Invest*** 2006; 61(1):24-8.

Kim K, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp. ***Am J Surg Pathol*** 2004; 28:1057-62.

Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.

Machtinger R, Korach J, Padoa A, Fridman E, Zolti M, Segal J et al. Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. **Int J Gynecol Cancer** 2005; 15:325-28.

Marccone E, Zupi E, Valli E, Di Felice M, Solima E, Romanini C. Hysteroscopic appearance of benign and malignant endometrial polyps. What are the differences? **J Am Assoc Gynecol Laparosc** 1994; 4(2):521.

Martinez MA, Jou P, Nonell R, Cardona M, Alonso I, Vanrell JA. Pólipos endometriales: riesgo de malignización y correlación clínico-anatómica. **Prog Obstet Ginecol** 2004; 47:506-10.

McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to HRT. **Maturitas** 2006a; 53:454-61.

McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Are endometrial polyps from pre-menopause women similar to post-menopause women? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from pre and post-menopausal women. **Maturitas** 2006b; 54:277-84.

Nicolau RL. Tratado y atlas de histeroscopia. Barcelona: Ed. Salvat Editores; 1990. p.76-8.

Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. **Maturitas** 2005; 50:231-36.

- Orvieto R, Bar-Hava I, Dicker D, Bar J, Neri A. Endometrial polyps during menopause: characterization and significance. ***Acta Obstet Gynecol Scand*** 1999; 78:883-6.
- Peterson WF, Novak ER. Endometrial polyps. ***Obstet Gynecol*** 1956; 8:40-9.
- Reslová T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vávrová I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. ***Arch Gynecol Obstet*** 1999; 262:133-9.
- Risberg B, Karlsson K, Abeler V, Lagrelus A, Davidson B, Karlsson M. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications. ***Int J Gynecol Pathol*** 2002; 21:155-60.
- Rosai J, Ackerman LV. Surgical Pathology. 9 ed. St. Louis: Ed. Mosby; 2004. p.1583-4. V.2.
- Savelli L, De Lacco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hiperplasia, and câncer in endometrial polyps. ***Am J Obstet Gynecol*** 2003; 188:927-31.
- Sedar IS, Ozcelik B, Basbug M, Ozsahin O, Yilmazsoy A, Erez R. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. ***Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*** 2003; 109(1):72-5.
- Sherman ME, Mazur MT, Kurman RJ. Benign diseases of the endometrium. ***Blaunstein's pathology of the female genital tract*** 2002; pag.421-6.
- Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? ***Gynecol Obstet Invest*** 2004; 58:212-15.

Tjarks M, Van Voorhis B. Treatment of endometrial polyps. ***Obstet Gynecol*** 2000; 96:886-9.

Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, Timmerman D. Ultrasound assessment of endometrial thickness and endometrial polyps in women on hormonal replacement therapy. ***Am J Obstet Gynecol*** 2003; 188:1249-53.

Vorgias G, Strigou S, Varthalama E, Savvopoulos P, Dertimas B, Akrivos T. The effect of hypertension and hypertensive drugs on endometrial thickness and pathology. ***Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*** 2006; 125:239-42.

6. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Instrumento de coleta

CAISM-UNICAMP-DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA

TÍTULO: PREVALÊNCIA DE LESÕES PRÉ-MALÍGNAS E MALÍGNAS EM PÓLIPOS ENDOMETRIAIS DE PACIENTES MENOPAUSADAS ATENDIDAS NO CAISM

No. Estudo:

Idade: anos

Menopausa: I, há anos

Peri-menopausa: I

Uso de TH: I sim I não

Se **sim**, há quanto tempo?: meses

Tipo de TH em uso: _____

Se **não**: I nunca usou

I já usou antes por meses e parou há meses

Tipo de TH em uso: _____

Sangramento pós menopausa: I sim I não

Patologias associadas e medicações em uso:

HAS I sim I não _____

DM I sim I não _____

Ca de mama I sim I não uso de tamoxifeno: I sim I não

Obesidade: **Peso:** IKG

Altura: I, Im

A.O.: G__P__A__

Última USG pélvica antes da histeroscopia diagnóstica: __/__/____

Diagnóstico: Linha endometrial: ☐ ☐ Imm
Pólipo endometrial: ☐ sim ☐ não tamanho: ☐ ☐ Imm
Outros achados: _____

Indicação da histeroscopia:

☐ ☐ espessamento endometrial ☐ ☐ sangramento pós-menopausa
☐ ☐ pólipos endometrial ☐ ☐ hipermenorragia/metrorragia
☐ ☐ conteúdo intra-útero a esclarecer
☐ ☐ outros: _____

Histeroscopia diagnóstica : __/__/____

Canal cervical: ☐ ☐ normal ☐ ☐ pólipo endocervical ☐ ☐ atrofico
☐ ☐ outras alterações: _____

Cavidade uterina:

Endométrio: ☐ ☐ proliferativo ☐ ☐ secretor ☐ ☐ atrofico
☐ ☐ hipertrófico ☐ ☐ hipotrófico
Superfície: ☐ ☐ lisa ☐ ☐ polipóide ☐ ☐ lística ☐ ☐ irregular
Vascularização: ☐ ☐ normal ☐ ☐ atípica ☐ ☐ ausente

Orifícios tubéreos: direito: ☐ ☐ normal ☐ ☐ visível ☐ ☐ vascularizado
esquerdo: ☐ ☐ normal ☐ ☐ visível ☐ ☐ vascularizado

Pólipos: ☐ ☐ endocervical ☐ ☐ endometrial ☐ ☐ lístico
☐ ☐ cornual ☐ ☐ IOTD ☐ ☐ IOTE

Sinéquias: tipo: ☐ ☐ mucosa ☐ ☐ fibrosa ☐ ☐ mista
localização: ☐ ☐ corporal ☐ ☐ marginal ☐ ☐ central múltipla
☐ ☐ fúndica ☐ ☐ cornual direita ☐ ☐ cornual esquerda
☐ ☐ IOTD ☐ ☐ IOTE ☐ ☐ cérvico-istmica

DIU: ☐ ☐ in situ ☐ ☐ deslocado ☐ ☐ deformado

BE: ☐ ☐ sim ☐ ☐ não
Se SIM: ☐ ☐ abundante ☐ ☐ escassa **AP:** _____
Outros achados: _____

Histeroscopia cirúrgica: __/__/____ histerometria: ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ cm

cavidade uterina: tamanho do pólio: ☐ ☐ ☐ mm

localização: ☐ Ifúndico ☐ lparede lateral D ☐ lparede lateral E
☐ lparede anterior ☐ lparede posterior ☐ lístmico
☐ lcornual direito ☐ lcornual esquerdo

tipo: ☐ lpediculado ☐ lséssil

superfície do pólio ☐ llisa ☐ lirregular ☐ lcístico

vascularização: ☐ laumentada ☐ ltípica ☐ latípica ☐ lausente

conduta: polipectomia: ☐ lsim ☐ lnão
biópsia de endométrio: ☐ lsim ☐ lnão
curetagem uterina: ☐ lsim ☐ lnão

anátomo patológico: ☐ lpólio atrófico-cístico
☐ lpólio da mucosa endometrial
☐ lpólio atrófico da mucosa endometrial
☐ lpólio c/ hiperplasia simples
☐ lpólio c/ hiperplasia complexa s/ atipia
☐ lpólio c/ hiperplasia simples e focos de atipia
☐ lpólio c/ hiperplasia complexa e focos de atipia
☐ lcarcinoma endometrial ☐ lendométrio proliferativo
☐ lendométrio secretor ☐ lendométrio atrófico
☐ loutros achados: _____

7.2. Anexo 2 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 28/08/06.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: N° 308/2006 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0236.0.146.000-06

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “DIAGNÓSTICO HISTEROSCÓPICO E HISTOLÓGICO DE PÓLIPOS ENDOMETRIAIS EM MULHERES NA PERI E PÓS-MENOPAUSA”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Armando Antunes Junior

INSTITUIÇÃO: CAISM - UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 04/07/06

II - OBJETIVOS

Avaliar a prevalência de lesões pré-malignas e malignas nos pólipos endometriais e a associação com o estado menopausal, o uso de terapia hormonal, características clínicas em mulheres na peri e pós-menopausa submetidas a ressecção histeroscópica de pólipos endometriais.

III - SUMÁRIO

Trata-se de estudo analítico, prospectivo, onde serão avaliados todos os prontuários de mulheres submetidas à histeroscopia cirúrgica com ressecção de pólipo endometrial no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2005, no Centro Cirúrgico do CAISM-UNICAMP. Procedimentos para coleta de dados adequados ao tipo de pesquisa que se pretende.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Projeto bem estruturado, sendo apresentado uma nova versão onde contempla as questões levantadas pelos assessores. Por se tratar de estudo retrospectivo, onde os dados serão coletados em prontuários, foi solicitada a dispensa do TCLE, com o qual concordamos plenamente.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.



VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na VII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 25 de julho de 2006.


Prof. Dr. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP