

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA
Dottorato di ricerca in Scienze Ostetriche e Ginecologiche
Ciclo XXIII

**Polipi endometriali e lesioni pretumorali e tumorali dell'endometrio:
Studio prospettico su una popolazione selezionata**

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. Alberto Bacchi Modena

Tutor:
Chiar.mo Prof. Alberto Bacchi Modena

Dottorando: Andrea De Ioris

ASPETTI CLINICI SUI POLIPI ENDOMETRIALI

I polipi endometriali sono dei disordini ginecologici comuni la cui incidenza è sconosciuta poiché molti polipi sono asintomatici (8-11). La prevalenza è riportata essere tra il 7.8% e il 34.9%, a seconda della popolazione in studio (5,12-14).

I fattori di rischio per lo sviluppo di polipi endometriali sono l'età, l'ipertensione, l'obesità, l'uso di tamoxifene (3,4). L'aumento dell'età sembra essere il più documentato fattore di rischio per polipi endometriali. La prevalenza di polipi endometriali sembra aumentare con l'età durante la fase riproduttiva, ma non è chiaro se tende ad aumentare o diminuire dopo la menopausa (5, 14-18). Sembra esserci una associazione tra il riscontro di polipi endometriali e altre patologie benigne inclusi miomi, polipi cervicali e endometriti (11, 18-20).

Donne in terapia con tamoxifene sono ad ulteriore specifico rischio per polipi endometriali, con una percentuale di prevalenza secondo uno studio di Classe II del 30-60% (17, 21-23). I dati riguardanti una eventuale relazione tra terapia ormonale e polipi endometriali sono contraddittori, alcuni studi riportano una maggiore prevalenza di polipi endometriali in donne in terapia ormonale (24,25) come altri ne descrivono l'opposto (26-30). Un progestinico con alta capacità antiestrogenica, come l'uso di contraccettivi orali possono avere un effetto protettivo sullo sviluppo di polipi endometriali (24,31). L'uso di IUD a rilascio di levonorgestrel come trattamento per polipi endometriali o per prevenire il loro sviluppo in una popolazione a basso rischio non è stata ancora valutata.

Molte donne con polipi endometriali sintomatici presentano AUB, e questo è stato recentemente classificato come AUB-P per donne in premenopausa accettata dalla FIGO

(32). i polipi si riscontrano nel 10-40% nelle donne con AUB in premenopausa (14,16,20), e i sintomi non si correlano con il numero di polipi, il diametro o la localizzazione (33).

La prevalenza di polipi endometriali appare aumentata in donne infertili. In un ampio trial prospettico su 1000 donne infertili selezionate per fertilizzazioni in vitro, la prevalenza di polipi endometriali si è riscontrata essere del 32% (7). L'alta prevalenza di polipi endometriali in donne infertili suggeriscono una relazione tra la presenza di polipi endometriali e infertilità. comunque, una relazione causale tra polipi endometriali e infertilità sembra essere confermato in un solo trial randomizzato (34).

Sebbene non comune, sia l'iperplasia atipica che il cancro endometriale possono originare da polipi endometriali. I risultati di precedenti serie di casi indica che la patologia maligna si verifica tra lo 0% e il 12,9% dei polipi (14, 35-41). Molti autori convengono che il rischio di malignità nei polipi endometriali aumenta con l'età e il rischio di malignità in premenopausa sembra essere bassa. La presenza di sintomi (AUB) è stata identificata come un possibile indicatore di rischio di malignità nei polipi endometriali (37, 39, 42-44). Le dimensioni dei polipi sembrano essere anche degli indicatori di rischio di malignità dei polipi endometriali (36,37). Sebbene la documentazione non è consistente, altri fattori di rischio noti per cancro endometriale, come l'obesità, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa sono stati riportati come fattori di rischio di malignità per i polipi endometriali (14,40,45). L'uso di tamoxifene sembra aumentare il rischio di iperplasia atipica e patologia maligna in polipi endometriali (3,45,46).

Le conoscenze riguardo la storia naturale e le conseguenze cliniche dei polipi endometriali non trattate è limitata. in un solo studio di classe II, il 27% dei polipi endometriali regrediscono spontaneamente durante il follow-up di 1 anno (11). I polipi che regrediscono sembrano essere più piccoli di quelli che persistono (11,47).

LINEE GUIDA PER IL RICONOSCIMENTO DELLA PRESENZA DI POLIPI ENDOMETRIALI

1. L'aumento dell'età è il più comune fattore di rischio per la presenza di un polipo endometriale (level B).
2. Per donne sintomatiche con un polipo, l'AUB è il più frequente sintomo (levelB)
3. Le donne infertili sono quelle in cui è più frequentemente diagnosticabile un polipo endometriale (level B)
4. I polipi possono spontaneamente regredire in oltre il 25% delle pazienti, con polipi di piccole dimensioni che più facilmente possono regredire spontaneamente (level A)
5. La terapia come il tamoxifene possono predisporre alla formazione di polipi endometriali (level B)

L'insorgenza di malignità nei polipi è rara con l'aumentare dell'età, la comparsa di AUB e l'uso di tamoxifene ne aumentano la possibilità (level B).

DIAGNOSI

Imaging

All'ecografia transvaginale (TVUS) un polipo endometriale appare tipicamente come una lesione iperecogena con margini regolari all'interno del lume uterino, circondato da un sottile alone iperecogeno (10). Spazi cistici possono essere visualizzati all'interno del polipo (48), o i polipi possono apparire come ispessimenti endometriali diffusi o focali all'interno della cavità endometriale (49). Questi quadri ecografici non sono specifici e

possono essere riscontrate con altre patologie come miomi (50). Le prestazioni dell'TVUS nella fase proliferativa del ciclo mestruale provvede a fornire i risultati più attendibili (51). Ripetere l'ecografia in fase postmestruale può essere di aiuto nella differenziazione dell'"endometrio polipoide" da un reale polipo, rimanendo la diagnosi definitiva istologica.

La TVUS ha dimostrato una sensibilità dal 19 al 96%, specificità dal 53 al 100%, valore predittivo positivo (PPV) dal 75 al 100%, e un valore predittivo negativo (NPV) dal 87 al 97% nella diagnosi di polipo endometriale se confrontato con la biopsia mirata isteroscopica (13,52-58). La scarsità di evidenze di tipo I motiva l'ampio range di questi dati, così come per il limitato numero di pazienti descritto dagli studi. In un singolo, ampio, studio di II livello la sensibilità, specificità, PPV e NPV della TVUS erano dell'86%, 94%, 91% e 90% rispettivamente (55).

L'introduzione del color o power Doppler può implementare la capacità diagnostica della TVUS. Il color-flow Doppler può mostrare il singolo vaso tipico del polipo endometriale (49). Il power doppler è riportato aumentare la sensibilità del 91 e 97% in paziente con o senza sintomi, rispettivamente (59). La specificità e il NPV può essere aumentato al 95% e 94%, rispettivamente, quando il color doppler si aggiunge alla scala di grigi della TVUS per l'identificazione del polo vascolare (60). Ci sono limitati dati riguardo al supporto del power e color doppler nell'aiutare nella differenziazione tra iperplasia e polipi maligni (61-63), Senza alcuna differenza nel grading istologico dei polipi sulla base dell'indice di resistenza, pulsatilità, o dimensioni (64). conseguentemente, la valutazione doppler non è un sostituto alla rimozione chirurgica dei polipi nei follow-up quando vi sia una sospetta malignità.

L'aggiunta di contrasto intrauterino con l'ultrasonografia con infusione salina (SIS) o l'ultrasonografia con instillazione di gel (65) possono evidenziare piccoli polipi endometriali sfuggiti alla TVUS a scala di grigi e probabilmente migliorare l'accuratezza diagnostica

(14, 54,66-69). quando confrontate con l'isteroscopia con biopsia mirata, la SIS ha una sensibilità di 58-100%, specificità 35-100%, PPV 70-100%, e NPV 83-100% (50,53,54,56,70). Alcuni studi di livello II riportano differenze non significative tra SIS e l'isteroscopia diagnostica nella diagnosi dei polipi endometriali (54-71). I vantaggi della SIS includono la valutazione sia della cavità endouterina che delle altre strutture uterine e pelviche (71) e la possibilità di valutare la pervietà tubarica in pazienti infertili (10). Gli svantaggi della SIS includono l'incapacità di determinare le minime patologie endometriali (50), Una lenta curva di apprendimento se confrontata con la TVUS (67) e il disagio delle pazienti causato dal passaggio di fluido o il dolore durante la valutazione (65).

Studi con TVUS 3D senza contrasto mostrano un limitato miglioramento alla diagnostica quando confrontati con la TVUS 2d con una sensibilità del 100%, specificità del 71-99%, PPV 89-99%, e NPV del 100% (58). aggiungendo un contrasto con soluzione salina alla sonografia 3D i conducono ad una lieve miglioramento della specificità (88-99%) e del PPV (97-100%) per polipi endometriali rispetto quelle della ultrasonografia 3D, con un rimarcabile aumento della sensibilità 92-95% e del NPV 97% (58,72). Sembra che il contrasto intrauterino permetta una accuratezza diagnostica maggiore della ultrasonografia 3D senza mezzo di contrasto.

Biopsia alla cieca

La dilatazione con biopsia o curettage endometriale è inadeguato per la diagnosi dei polipi endometriali (73) anche con una specificità e una PPV del 100%. La bassa sensibilità dell'8-46% e una NPV del 7-58% quando confrontato con l'isteroscopia e la biopsia guidata (56,74,75) indicano che questa tecnica non dovrebbe essere utilizzata per la diagnosi. Questa tecnica potrebbe causare inoltre la frammentazione dei polipi e rendere la diagnosi istologica difficoltosa (76).

Biopsia sotto guida isteroscopica

L'isteroscopia con biopsia mirata è il più comune comparatore per le altre tecniche per la diagnosi dei polipi offrendo la più alta sensibilità e specificità nelle procedure conservative (77). L'isteroscopia diagnostica da sola permette una soggettiva valutazione delle dimensioni e delle caratteristiche delle lesioni con una sensibilità riportata del 58-99%, specificità dell'87-10%, PPV del 21-100% e NPV del 66-99% quando comparata con la biopsia sotto guida isteroscopica (13,54,56,72,78,79). La scelta delle pazienti per accertamenti diagnostici o terapeutici ambulatoriali dipendono dalla disponibilità delle pazienti, la scelta delle pazienti e l'abilità del chirurgo, con un buon successo riportato in entrambi i casi (50,79-81).

Altri test diagnostici

L'isterosalpingografia ha un'alta sensibilità (98%) ma bassa specificità (34,6%) confrontata con la biopsia sotto guida isteroscopica (70). L'uso delle radiazioni ionizzanti, del mezzo di contrasto iodato e il disagio delle pazienti, limitano l'utilità di questa indagine per questa indicazione. I polipi endometriali possono essere identificati sulla risonanza magnetica come masse intracavitari con segnale a bassa intensità circondati da segnali fluidi ad alta intensità con RMI T2 pesate. Gli elevati costi e la ridotta disponibilità con limitati vantaggi rispetto la sonografia preclude questa tecnica all'uso routinario. La scansione tomografica computerizzata (TC) ha un ruolo limitato a causa della scarsa sensibilità del 53% quando comparata con la TVUSS, anche con enhancement (82).

Guidelines per la diagnosi dei polipi endometriali

1. TVUS fornisce delle informazioni affidabili per l'identificazione di polipi endometriali e dovrebbe essere utilizzata come indagine di scelta quando disponibile (Level B)
2. L'aggiunta del Colordoppler o del Power doppler aumenta la capacità della TVUS nella diagnosi dei polipi endometriali (level B).
3. L'aggiunta del contrasto intrauterino alla ultrasonografia (con o senza immagine 3D) migliora la capacità diagnostica nei polipi endometriali (level B).
4. La dilatazione e il curettage o la biopsia alla cieca non dovrebbero essere usati per la diagnosi dei polipi endometriali (level B).

MANAGEMENT

Gestione conservativa

Assodato che la maggior parte dei polipi non sono maligni, esiste l'opzione di una gestione conservativa senza interventi chirurgici.

C'è una evidenza di Classe II che i polipi possono regredire spontaneamente in circa il 25% dei casi, con una possibilità di regressione maggiore per i polipi di piccole dimensioni rispetto quelli con lunghezza >1cm (11,47,83). Polipi asintomatici in postmenopausa difficilmente possono diventare maligni (37) e l'osservazione può essere una opzione dopo counseling con la paziente.

Gestione medica

La gestione medica ha un ruolo limitato nei polipi endometriali. Sebbene i GnRHa potrebbero essere usati come trattamento addizionale prima dell'isteroscopia resettoscopica (84), questi devono essere bilanciati con gli elevati costi e gli effetti collaterali e la sola chirurgia escissionale da sola. non ci sono dati a supporto dell'uso di GnRHa in questo ambito.

L'uso di alcuni tipi di terapia ormonale potrebbero avere un ruolo conservativo nella formazione di polipi (31). l'uso di IUD con levonorgestrel in donne in terapia con tamoxifene è riportato ridurre l'incidenza di polipi endometriali. tuttavia, il suo uso nel trattamento di polipi dovrebbe essere attualmente limitato a protocolli di ricerca (85).

Trattamento chirurgico conservativo

La dilatazione e il curettage alla cieca è stato riportato in uno studio di classe II rimuover polipi endometriali in 4/51 pazienti (8%), mentre l'aggiunta di una pinza aumenta la completa estrazione in 21/51 pazienti (41%). Studi di classe II-2 e Classe II-3 indicano che la rimozione di patologia benigna con il curettage alla cieca è efficace in meno del 50% dei casi, e in molti casi la rimozione è incompleta (74,75,86-88). quando il trattamento isteroscopico è disponibile, il curettage alla cieca non dovrebbe essere usato come procedura diagnostica o terapeutica. quando viene diagnosticato un polipo endometriale o sospettato e l'isteroscopia non è accessibile, la paziente dovrebbe essere indirizzata verso un trattamento adeguato.

Resezione isteroscopica

La polipectomia isteroscopica è efficace e sicura come procedura diagnostica o terapeutica. Ci sono una varietà di metodi pratici per rimuovere i polipi endometriali per via isteroscopica; comunque, non ci sono studi comparativi di questi studi riguardo ad efficacia o costi, e il metodo di scelta risulta essere quello con il quale il clinico è stato formato o ha il maggiore dimestichezza.

La rimozione isteroscopica o resettoscopica dei polipi è in genere accessibile e dai bassi costi. La visualizzazione e la rimozione diretta è riportata essere efficace nella riduzione delle ricorrenze se confrontata con l'uso della visualizzazione e rimozione con pinza (89). Altre strumentazioni includono i sistemi bipolari (90,91), e la morcellazione isteroscopica (92,93), sebbene queste tecniche possono essere limitate dalla disponibilità e i costi dei dispositivi ed equipe specializzate.

Ci sono alcuni studi che prospettivamente hanno valutato gli effetti della polipectomia sui sintomi. Nei soli casi di studi di classe I su questo soggetto, 150 donne sono state eleggibili a polipectomia isteroscopica o osservazione per 6 mesi. Non ci sono differenze nel volume della perdita mestruale tra i due gruppi, sebbene un sintomatico miglioramento, come nelle perdite intermestruali, sono significativamente migliorate dalla rimozione del polipo (83).

Il rischio di aderenze intrauterine sono scarse dopo la polipectomia poiché il miometrio non viene inciso (94). Uno studio di Classe I riporta l'assenza di aderenze dopo polipectomia isteroscopica (95).

Opzione chirurgica radicale

L'isterectomia garantisce l'assenza di ricorrenza di polipi e non potenzialità maligna; tuttavia, è una procedura chirurgica maggiore, con costi significativamente più alti e

potenzialmente soggetto a morbidità. Dovrebbe essere eseguita con criterio e solo dopo discussione con la paziente sulle sue implicazioni. Non ci sono dati comparativi il trattamento radicale e conservativo.

Outcomes clinico

Polipi sintomatici dovrebbero essere rimossi in donne in premenopausa o postmenopausa a causa dell'evidenza di un miglioramento dei sintomi, con la risoluzione del l'AUB dopo isteroscopia nel 75-100% dei casi (83,96,97). A causa del fatto che AUB in donne in postmenopausa si associano al più alto rischio di cambiamenti del tessuto in lesioni maligne e premaligne, è fondamentale escludere questa evenienza con l'esame istologico (39,42-44).

In studi di classe II 3, la ricomparsa di polipi diagnosticati istologicamente dopo oltre 9 anni di follow-up dopo la polipectomia isteroscopica è del 2,5 e 3,7% (89,98).

Tuttavia, studi con maggior tempo e di miglior qualità sono richiesti per stabilire il tasso di recidiva.

La polipectomia in paziente subfertili è efficace nel migliorare la fertilità, con un tasso di gravidanza riportato variabile dal 43 all'80% (89,99,100). La percentuale di gravidanze spontanee risulta essere aumentata, così come quelle associate alle tecniche di procreazione assistita. Uno studio di classe I sulla polipectomia dopo inseminazione intrauterina mostrava in aumento significativo di gravidanza successive (RR of 2.1, 95% CI 1.5-2.9, $p < .001$), con 65% di donne che, dopo polipectomia, concepivano naturalmente prima di altre tecnologie di riproduzione assistita (34).

Guidelines per il management dei polipi endometriali

1. Il management conservativo è ragionevole, particolarmente per i polipi di piccole dimensioni asintomatici (Level A)
2. Il management medico dei polipi non può essere raccomandato attualmente (Level A)
3. La polipectomia isteroscopica rimane il gold standard per il trattamento (Level B)
4. Non sembrano esserci differenze nell'outcomes clinico tra le diverse tecniche di polipectomia isteroscopica (Level C)
5. La rimozione per la diagnosi istologica è indicata per le donne in postmenopausa sintomatiche (Level B)
6. La rimozione isteroscopica è da preferire all'isterectomia per la sua bassa natura invasiva, i bassi costi e i ridotti rischi per la paziente (Level C).

Per le pazienti infertili con polipi, la rimozione chirurgica raccomandata per permettere una maggiore probabilità di successo ad un concepimento naturale o alle tecniche di riproduzione assistita (Level A).

POLIPi ENDOMETRIALI E LESIONI PRETUMORALI E TUMORALI DELL'ENDOMETRIO: STUDIO PROSPETTICO SU UNA POPOLAZIONE SELEZIONATA

Introduzione

I polipi endometriali sono escrescenze endometriali intrauterine singole o multiple, peduncolate o sessili, che possono misurare da pochi millimetri ad alcuni centimetri. I polipi endometriali sono costituiti da una componente ghiandolare, una stromale e una vascolare . I fattori di rischio per la loro insorgenza sono rappresentati dall'età, l'ipertensione, l'obesità e l'uso di tamoxifene. I polipi endometriali possono essere asintomatici o sintomatici , e quando si verificano dei sintomi più comunemente sono rappresentati dal sanguinamento uterino anormale (AUB) e, meno frequentemente, infertilità . Una patologia maligna è infrequente e si riscontra dallo 0% al 12,9% dei casi, a seconda della popolazione in studio .

La possibilità di un cambiamento maligno in pazienti con polipi endometriali aumenta nel caso di AUB e utilizzo di tamoxifene (Livello B). Talora, sono stati identificati come predittori di malignità le dimensioni del polipo così come altri parametri clinici come l'ipertensione arteriosa.

In genere , le donne con polipi endometriali asintomatiche e in premenopausa sono a basso rischio per patologia maligna, tuttavia dovrebbero essere sottoposte ad un follow-up attento visto gli occasionali riscontri di cancro anche in questa popolazione. Al contrario, il rischio di cancro è significativamente aumentato in donne in postmenopausa

con AUB. A tali pazienti dovrebbe essere consigliata una rimozione chirurgica. Donne sintomatiche in premenopausa e donne asintomatiche in postmenopausa con polipi sembrano rappresentare gruppi a rischio intermedio.

Con questo studio ci siamo posti l'obiettivo di fornire dei dati tali da poter identificare quale possa essere il management più indicato per una specifica tipologia di pazienti, ovvero donne in postmenopausa, asintomatiche, con diagnosi isteroscopica di polipo endometriale.

Materiali e metodi

Durante il periodo da Maggio 2010 a Maggio 2011 sono state valutate le pazienti asintomatiche con diagnosi isteroscopica di polipo endometriale in postmenopausa afferenti all'ambulatorio di diagnostica isteroscopia dell'Ospedale Israelitico di Roma. Sono state inserite in una cohorte le pazienti con diagnosi istologica dopo polipectomia isteroscopica e biopsia mirata endometriale su endometrio apparentemente indenne. Sono state escluse le pazienti in terapia con tamoxifene o con pregressa patologia premaligna o maligna uterina nota. Tutte le pazienti con quadro isteroscopico dubbio per patologia premaligna o maligna sono state sottoposte a prelievo endometriale ambulatoriale ed escluse dalla cohorte.

Tutte le pazienti avevano eseguito una isteroscopia diagnostica in regime ambulatoriale. In nessun caso è stato eseguito pretrattamento medico. Non si sono verificate complicanze e non è mai stato necessario praticare terapie successive. Quando l'isteroscopia diagnostica non è stata eseguibile, sono state riportate le motivazioni e il quadro diagnostico è stato completato in corso di isteroscopia operativa.

Tutte le procedure operative di polipectomia isteroscopica si sono svolte in anestesia generale e i ricoveri in regime di day hospital. Nessuna complicanza maggiore si è verificata intraoperatorialmente o nel postoperatorio, o riferite al controllo postoperatorio dopo 1 mese.

Tutte le isteroscopie diagnostiche e operative sono state eseguite dal medesimo operatore. Le tecniche isteroscopiche utilizzate sono state quelle resettoscopica con isteroscopia di Iglesias e polipectomia con micropinze e micro forbici, a discrezione dell'operatore. In tutti i casi sono state eseguite delle biopsie endometriali con medesima tecnica isteroscopica su endometrio apparentemente indenne. Nelle pazienti in cui l'isteroscopia diagnostica non era stata eseguibile, in caso di endometrio sospetto per patologia premaligna o maligna è stata eseguita biopsia mirata ed esclusione dalla coorte. Nel caso di voluminose formazioni polipoidi limitanti la valutazione isteroscopica ambulatoriale, il definitivo quadro isteroscopico è stato completato durante la procedura operativa e quindi inserito nella coorte secondo i criteri sopradescritti.

Risultati

Sono state valutate 123 pazienti in postmenopausa con diagnosi isteroscopica di polipo endometriale sottoposte ad escissione isteroscopica.

Le caratteristiche della coorte sono esposte in tabella 1.

Solo il 15,9% delle pazienti utilizzava o aveva utilizzato TOS. Solo in una di queste pazienti in TOS si è riscontrato una iperplasia semplice senza atipia nell'endometrio apparentemente indenne mentre l'esame istologico del polipo risultava negativo.

Nei rimanenti casi quando il polipo era negativo anche il campione endometriale risultava negativo. Nei 5 casi di iperplasia senza atipia sui polipi singoli e delle dimensioni di 2-2,5 cm, nella metà dei casi l'endometrio risultava indenne. Nell'unico caso di carcinoma endometriale la patologia è stata riscontrata su un polipo singolo di 4 cm e sull'endometrio circostante apparentemente indenne.

Tabella 1. Caratteristiche della coorte (123 pz)				
		Media ± DS	range	N (%)
età		60 ± 8,4	45-78	
Menopausa		49,5 ± 4,86	42-58	
Parità	<i>Nullipare</i>			18 (14,6%)
	<i>Primipare</i>			21 (17,1%)
	<i>Pluripare</i>			84 (68,3%)
Anamnesi	<i>Ipertensione arteriosa</i>			21 (17,1%)
	<i>diabete</i>			3 (2,4%)
N polipi	1			107 (87%)
	2			13 (10,6%)
	3			3 (2,4%)
Dimensioni		2 ± 1,1	0,5-6	
Isc amb non eseguibile	<i>Si</i>			13* (10,5%)
TOS	<i>Si</i>			20 (16,3%)
	<i>No</i>			103 (83,7%)
Tecnica operatoria	<i>Office</i>			24 (19,5%)
	<i>Recettore</i>			99 (80,5%)
istologia	<i>Negativa</i>			113 (91,9%)
	<i>Iperplasia§</i>			9 (7,3%)
	<i>Cancro °</i>			1 (0,8%)

* 3 per la presenza di sinechie cervicoistmiche tenaci la cui rimozione ambulatoriale era fonte di iperalgesia della paziente; 9 stenosi dell'OUE e 3 stenosi dell'OUI.

§ in nessun caso si sono riscontrate atipie.

° adenocarcinoma endometriode ben differenziato.

Conclusioni

Alcuni studi precedenti hanno riportato un rischio di cancro sino al 4.8% in donne con polipi endometriali. Tuttavia, i dati di un recente studio di Perri T et al hanno mostrato che i polipi endometriali non sono di per se dei precursori del cancro. L'apparente alta associazione con il carcinoma endometriale è correlato con i bias diagnostici nelle donne sintomatiche con AUB e non con un aumentato potenziale cancerogenico dei polipi endometriali.

Oltre al cancro, l'iperplasia atipica è stata riportata frequentemente con percentuali tra lo 0,3% e il 3,3% di donne con polipi endometriali.

Alcuni studi hanno cercato di identificare i fattori di rischio per cancro associati ai polipi.. Ferrazzi e colleghi hanno riscontrato in pazienti con AUB un rischio di cancro 10 volte maggiore rispetto alle donne asintomatiche (0,1% vs 1%) .In uno studio su 438 donne con polipi endometriali, Machtinger e colleghi hanno riscontrato che sia l'età che la sintomatologia era correlata ad un rischio di malignità. Tra le donne in postmenopausa con AUB, il rischio di iperplasia atipica o cancro era del 10% contro lo 0,9% delle donne in postmenopausa senza sintomatologia. Analogamente, nelle donne in premenopausa l'iperplasia atipica e il cancro endometriale erano riscontrati nello 0,7% delle donne con sanguinamento ma in nessuna delle donne senza sanguinamento . Una recente review sistematica ha evidenziato un rischio relativo per iperplasia atipica o cancro nelle donne in postmenopausa a confronto con quelle in premenopausa di 3,86 (95% confidence interval [95% CI], 2,92-5,11).

Dai nostri dati il rischio di incidenza di cancro con polipi tra la popolazione in postmenopausa asintomatica è dello 0,8%.

Oltre all'età e alla sintomatologia , un numero di studi hanno evidenziato nelle caratteristiche morfologiche dei polipi il predittore di malignità. Il fattore molto frequentemente esaminato è la dimensione del polipo. In una serie di oltre 1900 donne con polipi, la dimensione era l'unico fattore indipendentemente associato con una istologia anormale. In un modello multivariabile, donne con un polipo di diametro maggiore o uguale a 18 mm avevano un odds ratio per cancro o iperplasia atipiche di 6,9 . In contrasto, Fernandez-Parra e colleghi non avevano trovato una associazione consistente tra la dimensione e la patologia; il rischio di cancro era di 4.9% tra le donne in postmenopausa con un polipo di 2-3 cm, ma il rischio diminuiva con l'aumentare delle dimensioni del polipo .

Nel nostro studio sono state valutate anche le dimensioni dei polipi, limitandoci a constatare che nel caso di formazioni polipoidi molto voluminose la studio della cavità uterina e dell'endometrio può essere limitato. In questi casi, la diagnosi isteroscopica è stata completata durante la procedura chirurgica e solo allora stabilita l'eleggibilità nella cohorte. In questo modo crediamo di aver limitato eventuali bias legati ad una incorretta valutazione isteroscopica.

Una particolare questione difficile da valutare nelle donne con cancro endometriale è se il cancro è insorto nel polipo o nell'endometrio adiacente. Infatti , appurato che il 20% delle donne in postmenopausa hanno dei polipi, il cancro endometriale può svilupparsi nell'endometrio indipendentemente da eventuali polipi e/o diffondersi successivamente anche all'adiacente polipo . Secondo i nostri dati, il caso isolato di carcinoma endometriale ben differenziato riscontrato sia sul polipo che sull'endometrio, non permette di trarre conclusioni a riguardo.

In questo studio le pazienti sono state identificate prospetticamente sul riscontro isteroscopico di polipo endometriale, quindi, avvicinandoci maggiormente alla

problematica clinica del management di questo gruppo di pazienti. L'intento di questo studio è descrittivo e disegnato per avere un'idea del rischio di cancro quando viene riscontrato un polipo in postmenopausa in pazienti asintomatiche. La compilazione di un'attenta anamnesi e l'identificazione dei noti fattori di rischio e di esclusione hanno permesso di limitare i fattori confondenti. Analogamente, la sistematica esecuzione da parte del medesimo isteroscopista della parte diagnostica come di quella operativa ha eliminato le possibili differenze interosservatore. In accordo con questi dati il riscontro di patologia maligna in queste pazienti è esiguo.

Il training isteroscopico è caratterizzato da una rapida curva di apprendimento se ben strutturato e permette di identificare nella isteroscopia diagnostica ambulatoriale, a cui dovrebbero essere indirizzate tutte le donne con sospetto polipo endometriale, quelle alterazioni strutturali suggestive di malignità e i casi che necessitano di procedure chirurgiche non conservative.

Il management non chirurgico, quando viene correttamente informata la paziente, può essere proposto e giustificato in questi soggetti a rischio intermedio, pur non prescindendo da un follow-up adeguato.

Il sampling endometriale per via isteroscopica o con dilatazione e curettage o biopsia alla cieca come completamento diagnostico, non sembra essere giustificato non fornendo ulteriori informazioni ai dati ottenuti dall'esame istologico ottenuto da una corretta polipectomia isteroscopica.

Il carattere descrittivo dello studio non permette di trarre delle conclusioni riguardo l'outcomes delle due tecniche isteroscopiche prese in considerazione. Tuttavia, in tutti i casi è stato possibile eseguire una rimozione chirurgica completa con materiale adeguato per una valutazione istologica. Crediamo che, come da altri autori suggerito, la scelta della tecnica isteroscopica da adottare sia legata esclusivamente al training e la familiarità

dell'operatore con la strumentazione e il riscontro di condizioni anatomiche (es. stenosi, sinechie...) o patologie concomitanti (es. miomi, dimorfismi uterini...) che consiglino la scelta di una rispetto l'altra.

BIBLIOGRAFIA :

1. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1057–1062.
2. Peterson WF, Novak ER. Endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 1956; 8:40–49.
3. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol.* 2004;94:256–266.
4. 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;91:1056–1060.
5. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33: 102–108.
6. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89: 992–1002.
7. Hinckley MD, Milki AA. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings. *JLSLS.* 2004;8:103–107.
8. Fay TN, Khanem N, Hosking D. Out-patient hysteroscopy in asymptomatic postmenopausal women. *Climacteric.* 1999;2:263–267.
9. de Ziegler D. Contrast ultrasound: a simple-to-use phase-shifting medium offers saline infusion sonography-like images. *Fertil Steril.* 2009;92:369–373.
10. Martinez-Perez O, Perez-Medina T, Bajo-Arenas J. Ultrasonography of endometrial polyps. *Ultrasound Rev Obstet Gynecol.* 2003;3:43.
11. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Qvigstad E. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16: 465–471.
12. Haimov-Kochman R, Deri-Hasid R, Hamani Y, Voss E. The natural course of endometrial polyps: Could they vanish when left untreated? *Fertil Steril.* 2009;92:828.e11–828.e12.
13. Fabres C, am 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;5:375–378.
14. 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;21:180–183.
15. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16:157–162.
16. Nagele F, O'Connor H, Davies A, Badawy A, Mohamed H, Magos A. 2500 Outpatient diagnostic hysteroscopies. *Obstet Gynecol.* 1996;88: 87–92.
17. Reslov_a T, Tosner J, Resl M, Kugler R, V_avrov_a I. Endometrial polyps: a clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 1999; 262:133–139.
18. Vilodre LC, Bertat R, Petters R, Reis FM. Cervical polyp as risk factor for hysteroscopically diagnosed endometrial polyps. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44:191–195.
19. McBean JH, Gibson M, Brumsted JR. The association of intrauterine filling defects on hysterosalpingogram with endometriosis. *Fertil Steril.* 1996;66:522–526.
20. Clevenger-Hoefft M, Syrop CH, StovallDW, Van Voorhis BJ. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding. *Obstet Gynecol.* 1999;94:516–520.
21. Hann LE, tz EM, Bach AM, Francis SM. Sonohysterography for evaluation of the endometrium in women treated with tamoxifen. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:337–342.
22. Cain J, Elmasri W, Gregory T, Kohn E. Chapter 41: gynecology. In: Brunicaardi FC, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, Pollock RE, editors. *Schwartz's principles of surgery.* 9th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Professional.
23. Exacoustos C, Zupi E, Cangì B, Chiaretti M, Arduini D, Romanini C. Endometrial evaluation in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen: an ultrasound, color flow Doppler, hysteroscopic and histological study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;6:435–442.
24. Dreisler E, Sorensen S, Lose G. Endometrial polyps and associated factors in Danish women aged 36–74 years. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:e1–e6.
25. Maia H Jr, Barbosa IC, Marques D, Calmon LC, Ladipo OA, Coutinho EM. Hysteroscopy and transvaginal sonography in menopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1996;4:13–18.
26. Akkad AA, Habiba MA, Ismail N, Abrams K, al-Azzawi F. Abnormal uterine bleeding on hormone replacement: the importance of intrauterine structural abnormalities. *Obstet Gynecol.* 1995;86: 330–334.
27. Bakour S, Gupta J, Khan K. Risk factors associated with endometrial polyps in abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;76: 165–168.
28. Perrone G, DeAngelis C, Critelli C, et al. Hysteroscopic findings in postmenopausal abnormal uterine bleeding: a comparison between HRT users and non-users. *Maturitas.* 2002;43:251–255.
29. 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;78:883–886.
30. Elliott J, Connor M, Lashen H. The value of outpatient hysteroscopy in diagnosing endometrial pathology in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82:1112–1119.

31. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas*. 2005;50:231–236.
32. Munro M, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;113:3–11.
33. 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;194:718–721.
34. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, et al. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod*. 2005;20:1632–1635.
35. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79:317–320.
36. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115: 206–210.
37. 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;200:235.e1–235.e6.
38. Lieng M, Qvigstad E, Sandvik L, Jørgensen H, Langebrekke A, Istre O. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14:189–194.
39. Papadia A, Gerbaldo D, Fulcheri E, et al. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected? *Minerva Ginecol*. 2007;59:117–124.
40. Savelli L, De Iaco P, Santini D, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:927–931.
41. 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;3:8.
42. Antunes A Jr, Costa-Paiva L, Arthuso M, Costa JV, Pinto-Neto AM. Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy. *Maturitas*. 2007;57:415–421.
43. 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; 15:325–328.
44. Shushan A, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? *Gynaecol Obstet Invest*. 2004;58:212–215.
45. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91: 1654–1662.
46. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet*. 1994;343:1318–1321.
47. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2002;100:3–7.
48. Hulka CA, Hall DA, McCarthy K, Simeone JF. Endometrial polyps, hyperplasia, and carcinoma in postmenopausal women: differentiation with endovaginal sonography. *Radiology*. 1994;191:755–758.
49. Schorge J, Schaffer JI, Halvorson LM, et al. Chapter 8. Abnormal uterine bleeding. In: Schorge JO, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, editors. *Williams Gynecology*. Columbus: McGraw-Hill Professional. 2008. 8 *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, Vol 19, No 1, January/February 2012
50. 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;17: 145–149.
51. Nalaboff KM, Pellerito JS, Ben-Levi E. Imaging the endometrium: disease and normal variants. *Radiographics*. 2001;21:1409–1424.
52. Ragni G, Diaferia D, Vegetti W, Colombo M, Arnoldi M, Crosignani PG. Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest*. 2005;59:184–188.
53. Valenzano MM, Lijoi D, Mistrangelo E, Fortunato T, Costantini S, Ragni N. The value of sonohysterography in detecting intracavitary benign abnormalities. *Arch Gynecol Obstet*. 2005;272: 265–268.
54. 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;11:337–342.
55. Vercellini P, Cortesi I, Oldani S, Moschetta M, De Giorgi O, Crosignani PG. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. *Hum Reprod*. 1997;12:1768–1771.
56. Pasqualotto EB, Margossian H, Price LL, Bradley LD. Accuracy of preoperative diagnostic tools and outcome of hysteroscopic management of menstrual dysfunction. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2000;7:201–209.
57. Indman PD. Abnormal uterine bleeding. Accuracy of vaginal probe ultrasound in predicting abnormal hysteroscopic findings. *J Reprod Med*. 1995;40:545–548.
58. La Torre R, De Felice C, De Angelis C, Coacci F, Mastrone M, Cosmi EV. Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps: a comparison with two dimensional and three dimensional contrast sonography. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1999;26:171–173.
59. Jakab A, Ov_ari L, Juh_asz B, Birinyi L, Bacsk_o G, T_oth Z. Detection of feeding artery improves the ultrasound diagnosis of endometrial polyps in asymptomatic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119:103–107.
60. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, et al. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22:166–171.

61. Alcazar JL, Castillo G, Munguez JA, Galan MJ. Endometrial blood flow mapping using transvaginal power Doppler sonography in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:583–588.
62. Vuento MH, Pirhonen JP, M€akinen JI, et al. Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:14–20.
63. de Kroon C, Hiemstra E, Trimbos JB, Jansen FW. Power Doppler area in the diagnosis of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20: 1160–1165.
64. Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:669–674.
65. Exalto N, Stappers C, van Raamsdonk LA, Emanuel MH. Gel instillation sonohysterography: first experience with a new technique. *Fertil Steril.* 2007;87:152–155.
66. Jansen FW, de Kroon CD, van Dongen H, Grooters C, Louwe L, Trimbos-Kemper T. Diagnostic hysteroscopy and saline infusion sonography: prediction of intrauterine polyps and myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13:320–324.
67. Syrop CH, Sahakian V. Transvaginal sonographic detection of endometrial polyps with fluid contrast augmentation. *Obstet Gynecol.* 1992;79:1041–1043.
68. Guven M, Bese T, Demirkiran F. Comparison of hydrosoneography and transvaginal ultrasonography in the detection of intracavitary pathologies in women with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14:57–63.
69. Dijkhuizen F, De Vries LD, Mol BW, et al. Comparison of transvaginal ultrasonography and saline infusion sonography for the detection of intracavitary abnormalities in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15:372–376.
70. Preutthipan S, Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003; 29:33–37.
71. Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1327–1334.
72. 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;28:39–42.
73. 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;158(Pt 1):489–492.
74. Bettocchi S, Ceci O, Vicino M, Marelllo F, Impedovo L, Selvaggi L. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. *Fertil Steril.* 2001;75:803–805.
75. 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;199:115.e1–115.e3.
76. Hamou J. *Hysteroscopy and micro-colopo-hysteroscopy: text and atlas.* Norwalk: Appleton & Lange; 1991.
77. 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;97:6–9.
78. Birinyi L, Darago P, T€or€ok P, et al. Predictive value of hysteroscopic examination in intrauterine abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115:75–79.
79. 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;7:381–385.
80. Bettocchi S, Ceci O, Nappi L, et al. Operative office hysteroscopy without anesthesia: analysis of 4863 cases performed with mechanical instruments. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11:59–61.
81. Clark TJ, Khan KS, Gupta JK. Current practice for the treatment of benign intrauterine polyps: a national questionnaire survey of consultant gynaecologists in UK. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;103: 65–67.
82. Grossman J, Ricci ZJ, Rozenblit A, Freeman K, Mazzariol F, Stein MW. Efficacy of contrast-enhanced CT in assessing the endometrium. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:664–669.
83. Lieng M, Istre O, Sandvik L, Engh V, Qvigstad E. Clinical effectiveness of transcervical polyp resection in women with endometrial polyps: randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17:351–357.
84. 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;45:235–239.
85. Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial. *Gynecol Oncol.* 2009;114:452–456.
86. Moghal N. Diagnostic value of endometrial curettage in abnormal uterine bleeding: a histopathological study. *J Pak Med Assoc.* 1997;47:295–299.
87. Gebauer G, Hafner A, Siebzehner E, Lang N. Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: Results of a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:59–63. Special Article 9
88. Loffer FD. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. *Obstet Gynecol.* 1989;73:16–20.
89. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2005;83: 705–709.
90. Golan A, Sagiv R, Berar M, Ginath S, Glezerman M. Bipolar electrical energy in physiologic solution: a revolution in operative hysteroscopy. *Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8:252–258.
91. Vilos GA. Intrauterine surgery using a new coaxial bipolar electrode in normal saline solution (Versapoint): a pilot study. *Fertil Steril.* 1999; 72:740–743.
92. Emanuel MH, Wamsteker K. The Intra Uterine Morcellator: a new hysteroscopic operating technique to remove intrauterine polyps and myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005;12:62–66.

93. van Dongen H, Emanuel MH, Wolterbeek R, Trimbos JB, Jansen FW. Hysteroscopic morcellator for removal of intrauterine polyps and myomas: a randomized controlled pilot study among residents in training. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15: 466–471.
94. Deans R, Abbott J. Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17:555–569.
95. Taskin O, Sadik S, Onoglu A, et al. Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000;7:351–354.
96. Brooks PG, Loffer FD, Serden SP. Resectoscopic removal of symptomatic intrauterine lesions. *J Reprod Med.* 1989;34:435–437.
97. Nathani F, Clark TJ. Uterine polypectomy in the management of abnormal uterine bleeding: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13:260–268.
98. Henriquez DD, van Dongen H, Wolterbeek R, Jansen FW. Polypectomy in premenopausal women with abnormal uterine bleeding: effectiveness of hysteroscopic removal. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007; 14:59–63.
99. Spiewankiewicz B, Stelmach_ow J, Sawicki W, Cendrowski K, Wypych P, Swiderska K. The effectiveness of hysteroscopic polypectomy in cases of female infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30: 23–25.
100. Valle RF. Therapeutic hysteroscopy in infertility. *Int J Fertil.* 1984;29: 143–148. 10 *Journal of Minimall*