Pólipos endometriales, fisiopatología y factores de riesgo

Endometrial polyps, pathophysiology and risk factors

■

CARLOS ARTURO VIVAS[1], JUAN JOSE RÍOS[2], HÉCTOR ANDRÉS ROMERO[2]
Forma de citar: Vivas CA, Ríos JJ, Romero HA. Pólipos endometriales, fisiopatología y factores de riesgo.
Rev CES Med 2012; 26(2): 175-184

RESUMEN

Objetivo: *revisar la literatura disponible acerca de la fisiopatología en el desarrollo de los pólipos endometriales* (EP).

Metodología: *se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos* Medline *y en el buscador* Pubmed, *usando la palabra clave "endometrial polyps", identificando aquella información relevante relacionada con su fisiopatología, publicada entre los años* 2000 – 2011, *de artículos publicados tanto en castellano como en inglés.*

Resultados: *se pueden resumir los fenómenos asociados con la aparición de los pólipos endometriales en factores hormonales, inflamatorios, proliferativos y genéticos. Con respecto a la influencia hormonal se ha demostrado un aumento de los receptores de estrógenos y progestágenos, y una sobreexpresión de la aromatasa en el endometrio de los pólipos endometriales. Con respecto a los factores inflamatorios y proliferativos, la presencia de pólipos se asocia con el aumento de la concentración de mastocitos activados, aumento de los niveles de ciclooxigenasa* 2 *y el incremento de otras*

1 Especialista en Ginecología y Obstetricia, Profesor Universidad del Tolima, Director Científico UNIFERTIL
2 Estudiantes V año. Programa de Medicina. Universidad del Tolima

Recibido: junio 19 de 2012. **Revisado:** octubre 11 de 2012. **Aceptado:** octubre 16 de 2012

sustancias inhibidoras de la apoptosis, tales como, el Bcl_2 *y el* Ki_{67}. *Además, se han relacionado anormalidades genéticas en diversos cromosomas, junto con reacomodamientos producidos por proteínas de alta movilidad, con la presencia de los* EP.

Conclusiones: *aunque la etiología de los pólipos endometriales sigue siendo desconocida, se puede pensar que para su aparición se requiere de un proceso proliferativo estimulado por algunos factores hormonales asociados a un fenómeno inflamatorio.*

PALABRAS CLAVE

Pólipos endometriales
Revisión

ABSTRACT

Objective: To make a review of the available literature about the pathophysiology of endometrial polyps (EP) development.

Methods: A search was conducted using Medline database and the browser Pubmed in order to retrieve relevant information related to the pathophysiology of endometrial polyps, using as search terms *endometrial polyps*, including publications from 2000 through 2011.

Results: The factors associated with the endometrial polyps can be summarized within hormonal, inflammatory, proliferative and genetic factors. Related to the hormonal influence, it has been demonstrated by an increase in estrogens and progestagen receptors, and overexpression of aromatase in endometrial tissue of EP. Related with inflammatory and proliferative factors EP are associated with the increase of mastocytes activated concentration, increase of cycloxigenase2 levels and increase of other inhibiting apoptosis substances such as Bcl 2 and Ki 67. Furthermore, EP has been associated with genetic abnormalities in various chromosomes, together with rearrangement produced by high mobility proteins.

Conclusions: In spite of the EP etiology being unknown, it could be established that for it to occur requires a proliferative process stimulated by hormonal factors associated with an inflammatory process.

KEY WORDS

Endometrial Polyps
Review

INTRODUCCIÓN

Los pólipos endometriales (EP) son proyecciones formadas por estroma fibroso recubierto de epitelio y glándulas endometriales. En su mayoría, son tumoraciones de tipo benigno, cuya anormalidad básica es la hiperplasia, sin embargo hay datos que indican que 1 a 2 % de los pólipos endometriales sufren transformación maligna (1-3). Esta entidad es poco frecuente en menores de 20 años y su incidencia aumenta con la edad, con mayor prevalencia en la perimenopausia y un declive gradual después de la menopausia (4). Los pólipos endometriales son sintomáticos en cerca de la mitad de los casos, siendo el principal síntoma el sangrado vaginal anormal. En algunos casos es un hallazgo incidental (4).

Hasta la fecha existen diversas teorías que tratan de explicar la etiopatogenia de los pólipos endometriales, sin embargo no se ha logrado llegar a una conclusión clara sobre del origen de los mismos. Por tanto, aunque el tratamiento es relativamente sencillo, aún no se sabe con

certeza entre aquellas pacientes asintomáticas cuáles requieren tratamiento, cuál es el riesgo de recidiva o cuáles son sus implicaciones sobre la fertilidad.

Esta revisión busca estudiar las diferentes teorías acerca de la etiología y la fisiopatología de los pólipos endometriales, y de esta manera, aportar conocimientos que puedan generar conceptos útiles para definir estrategias de manejo.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos M*edline* y en el buscador P*ubmed*, usando las palabras clave "endometrial polyp". Se revisaron los artículos disponibles, publicados entre 2000 - 2011, en inglés y castellano, utilizando para el análisis aquellos que hacían énfasis en información relacionada con la fisiopatología de los pólipos endometriales. Posteriormente se revisaron artículos de años anteriores, que se consideraron relevantes para el entendimiento de la fisiopatología de los EP. Inicialmente se identificaron 86 artículos, de ellos 60 cumplían los criterios de inclusión: 10 casos y controles, 19 estudios de cohorte, 10 series de casos y 11 artículos de revisión y, finalmente, se realizó un análisis cualitativo de los datos recolectados.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La etiología y fisiopatología de los pólipos endometriales aún no se encuentra descrita en su totalidad. Se han formulado algunas hipótesis relacionadas con su origen, las cuales serán expuestas a continuación.

Factores hormonales

Los estrógenos y progestágenos son conocidos moduladores de la proliferación y la diferenciación endometrial a través de sus receptores. Los receptores de estrógenos (ER) se clasifican en receptores de estrógeno beta (ER-β) y receptores de estrógeno alfa (ER-α). Los ER-α se expresan en útero, hígado, mama y riñón; los ER-β en tejidos no reproductivos como hueso, cerebro, hipófisis, tracto urinario, aparato cardiovascular y próstata, y en tejidos reproductivos como ovario y testículo. Ambos receptores se presentan en ovarios, cerebro, hueso, sistema cardiovascular y mamas. Los ER endometriales tienen un papel esencial en la fisiología reproductiva, siendo ellos determinantes del estado morfológico y funcional del tracto genital y especialmente del endometrio (5).

Algunos estudios han mostrado una relación entre la presencia de pólipos endometriales y la expresión de receptores hormonales (6,7). En un estudio realizado con pacientes postmenopaúsicas y sangrado vaginal, se encontró una mayor expresión de receptores, tanto de estrógenos como de progesterona, en las células estromales y glandulares de las muestras de los pólipos endometriales, comparadas con las del endometrio de pacientes sin pólipos (6).

A diferencia de estos hallazgos, Liu no encontró diferencias en la expresión de ER-beta y ER alfa en el endometrio del pólipo y el endometrio distante al pólipo. Pero sí una mayor expresión de receptores de progesterona (PR) y del receptor estrogénico de membrana ligado a proteína G (GPR 30) (8).

Los niveles de aromatasa, enzima implicada en la producción local de estrógenos, también se han asociado a la presencia de pólipos endometriales. Maia encontró niveles mayores de aromatasas, tanto en el tejido del pólipo como en el endometrio adyacente, lo cual contrastaba con la menor cantidad de esta enzima en el endometrio de las pacientes sin pólipos endometriales (9). Algunos autores sugieren que la base de la patogénesis podría ser la sobre-expresión de la aromatasa endometrial, especialmente en pacientes premenopáusicas (10).

La exposición a hormonas exógenas también se ha asociado con el riesgo de aparición de pólipos endometriales. Maia elaboró otro estudio con el fin de conocer los efectos de la terapia de reemplazo hormonal en los pólipos endometriales durante la menopausia, para ello incluyó 44 pacientes que consultaron por sangrado anormal y tenían un endometrio mayor de 4 mm, de las cuales 16 tomaban terapia de suplencia combinada con estrógenos y progestágenos, mientras que las restante 28 mujeres no tenían historia de consumo de hormonas en los 12 meses anteriores. Se encontró que el uso continuo de progestágenos, durante la menopausia, se asoció a una menor incidencia de pólipos endometriales, junto con una disminución de las tasas de proliferación y un descenso en la expresión de algunos factores antiapoptóticos en el endometrio (bcl-2 y Ki-67) (11).

Esta situación es similar a la que se produce en la fase lútea del ciclo menstrual, en la cual existe un aumento en la tasa apoptótica de las células endometriales (11). Sin embargo, no todos los estudios respaldan la idea de un efecto inhibitorio de la proliferación endometrial por parte de los progestágenos: algunos trabajos reportan un efecto antiapoptótico con una correlación positiva entre los receptores de progesterona y los niveles de bcl-2 y Ki67 (6).

Las pacientes que usan tibolona pueden tener un mayor riesgo de presentar EP. El grupo de Pérez Medina realizó un estudio en 485 mujeres postmenopaúsicas, divididas en dos grupos: 249 quienes recibían dosis terapéuticas de tibolona y 244 hormonoterapia con estrógenos y progestágenos combinados (12). La tibolona incrementó el riesgo de pólipos endometriales en un factor de tres, en comparación con la hormonoterapia combinada, lo cual estaría en directa relación con los datos encontrados acerca de la acción inhibitoria de la progesterona sobre la proliferación endometrial. La tibolona produce una hiperplasia del estroma, lo que hace característico en estas pacientes los pólipos de tipo atrófico (12).

Otra razón para pensar en la relación causal entre los pólipos endometriales y el estímulo hormonal, es la mayor incidencia de pólipos observada en pacientes que toman moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, tales como el tamoxifeno o el raloxifen (13-15). Ioannis asoció la presencia de pólipos endometriales en pacientes que toman tamoxifeno con los niveles de catepsina D, endoproteasa asociada con los fenómenos de proliferación celular y renovación tisular, y sugirió este mecanismo como secundario al estimulo hormonal, específicamente al efecto estrogénico del tamoxifeno (16). Lo anterior es corroborado por los hallazgos del grupo de la Dra. Dibi, que demostró que todas las pacientes que desarrollaron pólipos mientras tomaban tamoxifeno, eran ER positivas (17). Incluso algunos autores sugieren el uso de levonorgestrel en las pacientes que toman tamoxifeno para prevenir la aparición de los EP (18).

Factores inflamatorios y proliferativos

Mastocitos

Algunos estudios han sugerido que los mastocitos juegan un rol fundamental en el desarrollo de los pólipos nasales y los pólipos adenomatosos intestinales (19). Parece que el papel de los mastocitos en la iniciación y progresión de los pólipos endometriales es igualmente importante.

A la fecha, es sabido que los mastocitos cumplen funciones de gran importancia en varias respuestas biológicas como son: angiogénesis (21), cicatrización de heridas, inflamación y remodelación tisular (22). Adicionalmente, contienen una variedad de potentes mediadores como la histamina, heparina, proteasas, leucotrienos, citocinas y factores de crecimiento, que posiblemente intervendrían en los diversos cambios morfológicos asociados, no solo con el ciclo menstrual, sino también con la aparición y progresión de los pólipos endometriales (23).

Una sustancia fundamental presente en el mastocito es la triptasa, un compuesto bioquímico entre cuyas funciones se encuentra el actuar como un mitógeno de las células epiteliales (24). También estimula la liberación de IL-8 y la expresión de $ICAM_1$, encargados de producir un aumento de la permeabilidad vascular y la adhesión de los leucocitos a la pared endotelial (25). Así pues, se deduce que el papel de los mastocitos es esencial en la reparación epitelial.

En un estudio llevado a cabo por Al-Jefout, en el cual se aplicaron técnicas inmuno-histoquímicas para estudiar la presencia de triptasa de los mastocitos activados en muestras de pólipos endometriales, endometrio adyacente y endometrio lejano al pólipo, se identificaron densidades elevadas de mastocitos activados en los tejidos de los pólipos en comparación con el endometrio adyacente ($p < 0,001$) y con el endometrio lejano al pólipo (23).

Células estromales

Las células estromales atípicas son células primitivas provenientes de células mesenquimales multipotenciales, las cuales tienen la capacidad para diferenciarse a cualquier linaje del estroma endometrial o del musculo liso. Tai y Tavassoli demostraron la presencia de células estromales atípicas en pacientes con EP, sugiriendo una relación entre los pólipos y las células mesenquimales (26). Sin embargo, aún no se aclaran los mecanismos fisiopatológicos o los factores asociados al desarrollo de los pólipos por esta vía, debido a que la presencia de estas células se relaciona en general, con procesos reactivos o degenerativos.

Cicloxigenasa-2

Las cicloxigenasas son un grupo de enzimas que intervienen en diferentes procesos fisiológicos como la coagulación sanguínea, la función renal y el mantenimiento de la función gastrointestinal, promueven la proliferación celular e inhibe la apoptosis (27), además participan de algunos procesos fisiopatológicos como la inflamación y el cáncer (28). Algunos autores han sugerido una asociación de la cicloxigenasa-2 (COX_2) en el desarrollo de los pólipos endometriales (9, 29).

Se ha mostrado la participación de la COX_2 en la etiopatogenia de los pólipos intestinales. Se investigó acerca de una posible relación de esta enzima con la patogénesis de los pólipos endometriales. Se realizó un estudio con 52 mujeres, de las cuales 18 no habían recibido estímulo hormonal, 25 fueron expuestas a estrógenos conjugados vaginal, cinco fueron tratadas con tibolona y cuatro con tamoxifeno. Independiente del estímulo hormonal, los pólipos endometriales exhibieron diversos grados de expresión de COX_2 en su epitelio glandular. Adicionalmente, llama la atención la presencia de pólipos endometriales sin un incremento en la proliferación endometrial, tal como se observó en las mujeres tratadas con tibolona y tamoxifeno (30).

Esto refuerza la idea que la COX_2 es un factor importante en el desarrollo de pólipos endometriales en este grupo de pacientes y que su aparición se asocia más a un proceso inflamatorio que a uno exclusivamente proliferativo (29). Erdemogluy *et al*. encontraron mayores niveles de COX_2 en los pólipos endometriales de mujeres premenopaúsicas, comparados con los de mujeres postmenopausicas, sugiriendo una fisiopatología diferente en estos dos grupos (31). Otros autores no lograron demostrar esta asociación de los EP con niveles elevados de COX_2 (32)

Apoptosis

La apoptosis o muerte celular programada, es un proceso genéticamente controlado mediante el cual las células inducen su propia muerte (33). Una red de señales de traducción celular controla en forma precisa el proceso de apoptosis (34). Este mecanismo se encuentra alterado en los pólipos endometriales. Taylor sugiere que, más una proliferación sin control, se trata de un

crecimiento anormal del tejido durante las diferentes etapas ciclo endometrial (7).

Estudios relacionados someten a estudio inmunohistoquímico muestras de pólipos y tejido endometrial, encontrando una sobre expresión del modulador anti-apoptótico Bcl_2, especialmente durante la fase proliferativa, sugiriendo de esta manera una modificación de la apoptosis en algunos momentos del ciclo (35-39).

Un estudio realizado por Miranda (40) demostró una mayor expresión del Ki_{67}, un marcador de proliferación celular, en los pólipos endometriales de mujeres expuestas al tamoxifeno, en comparación con aquellas muestras de mujeres no expuestas a esta hormona. En el grupo de pacientes con cáncer de endometrio esta expresión fue aún mayor. En el mismo estudio se encontró una sobre-expresión de CD_{31}, marcador de angiogénesis, en las pacientes con pólipos endometriales, tanto en las que usaban tamoxifeno, como en las que no usaban. Otros autores demostraron también esta asociación (41,42,43)

Factores genéticos

Existen reportes citogenéticos sobre los pólipos endometriales como el realizado por Paola Dal Cin, en el que fueron estudiadas 33 muestras de pólipos endometriales, de las cuales 19 (57 %) presentaron reacomodamientos cromosómicos clonales que se distribuyeron entre subgrupos: aquellos con alteraciones en la región cromosómica 6p21-p22; las que comprometían la región 12q13-15 y por último las identificadas en la región 7q22. Los investigadores reportaron un cuarto subgrupo con un cariotipo normal. La conclusión de este grupo de trabajo es que de la misma manera que en otros tipos de tumores mesenquimales benignos, la cantidad de alteraciones citogenéticas en los pólipos endometriales es amplia a pesar de su apariencia clínica y morfológica tan similar; por tanto, se hace necesario buscar un común denominador de esos tumores a nivel molecular (44).

Otro estudio fue llevado a cabo por Tallini, quien investigó la presencia de anormalidades en el grupo de proteínas de alta movilidad (HMG), que son proteínas nucleares que juegan un importante papel en la regulación de la estructura y función de la cromatina (45).

Coincidentemente, las proteínas de alta movilidad se encuentran localizadas en las regiones 6p21 y 12q15 (46) (discutidas anteriormente), y por tanto, podrían estar relacionados con los reacomodamientos de estas regiones cromosómicas. Los investigadores analizaron 95 tumores humanos de origen mesenquimatoso con tendencia a presentar alteraciones en las regiones 6p21 y 12q15, de los cuales 28 correspondían a EP. Los resultados del estudio demostraron que la expresión de las HMG es de común ocurrencia en los tumores benignos de tipo mesenquimatoso, incluyendo a los pólipos endometriales y que ésta, se relaciona con alteraciones de las regiones cromosómicas estudiadas. Otros estudios han mostrado resultados similares (47, 48, 49, 50).

CONCLUSIONES

Aunque la etiología de los EP sigue siendo desconocida, se puede deducir que para su aparición se requiere de un proceso proliferativo, estimulado por algunos factores hormonales y asociado a un fenómenos inflamatorios. En los cambios que inducen la proliferación epitelial se encuentran involucradas sustancias que inhiben la apoptosis. Todo esto requiere probablemente un terreno previamente susceptible. Estos aspectos deben reforzar la idea que el manejo de los pólipos endometriales debe ir más allá de su simple resección.

REFERENCIAS

1. Ben Aric A, Goldchmit C, Laviv Y. The malignant potential of endometrial polyps. Eur Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;115:206.

2. Machtinger R, Korach J, Padoa A. Transvaginal ultrasound and diagnostic histeroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. Int J Gynecol Cancer 2005; 15:325.

3. Savelli L, De Iaco P, Santini D. Histopatologic features and risk factors for benignity, hiperplasia and cancer in endometrial polyps. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:927.

4. Dreisler E, Stampe SS, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:102–8.

5. Navarro Despaigne D. Moduladores selectivos del receptor estrogénico. Su utilidad en la mujer posmenopaúsica. Rev Cubana Endocrinol 2001;12(2):124-7.

6. Inceboz US, Nese N, Uyar Y, OzcakirHT, Kurtul O, Baytur YB. Hormone receptor expressions and proliferation markers in postmenopausal endometrial polyps. Gynecol Obstet Invest 2006;61:24–28.

7. Taylor L, Jackson T, Reid J, Duffy S. The differential expression of estrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps; BJOG 2003, 110: 794–798.

8. Liu Z, Kuokkanen S, Pal L. Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps. Reprod Sci 2010 Apr;17(4): 377-83.

9. MaiaH, Pimentel K, Correia Silva T, Freitas LA. Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle. Gynecol Endocrinol 2006; 22(4): 219-224.

10. Pal L, Niklaus A. L, Kim M, Pollack S, Santoro N. Heterogeneity in endometrial expression of aromatase in polyp-bearing uteri. Hum Reprod 2008;23 (1):80–84.

11. Maia H, Maltez A, Studard E, Athayde C, Coutinho EM. Effect of previous hormone replacement therapy on endometrial polyps during menopause. Gynecol Endocrinol 2004;18:299-304.

12. Perez-Medina T, Bajo-Arenas J,Haya J, Sanfrutos L, Iniesta S, Bueno B, et al. Tibolone and risk of endometrial polyps: a prospective, comparative study with hormone therapy Menopause. Menopause 2003 Nov-Dec;10(6):534-7.

13. PremkumarA, Venzon DJ, Avila N, Johnson DV, Remaley AT, Forman MR, et al. Gynecologic and hormonal effects of raloxifene in premenopausal women. Fertil Steril 2007;88 (6):1637–44.

14. Ansbacher R, Advincula AP. Endometrial polyp secondary to tamoxifen therapy. Fertil Steril 2003; 8(1):216-17.

15. Wan-li G, Lu-ping Z. Li-min F. Comparative study of transvaginal ultrasonographic and diagnostic hysteroscopic findings in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. Chin Med J 2011;124 (15):2335-2339.

16. Ioannis M, Makovitzky J, Dagmar-Ulrike R, Udo J. Cathepsin D expression in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue: An immunohistochemical analysis. Acta Histochem 2003;105 (3) : 245-52.

17. Dibi RP, Zettler CG, Pessini SA, Ayub AV, de Almeida SB, da Silveira GPG. Tamoxifen use and endometrial lesions: hysteroscopic, histological, and immunohistochemical findings in postmenopausal women with breast cancer. Menopause 2009 Mar-Apr;16 (2):293-300.

18. Gardner FJE, KonjeJ Cb, Bell SC, Abrams KR, Brown LJR, Taylor DJ, 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.

19. Kimura S, Pawankar R, Mori S, Nonaka M, Masuno S, Yagi T, et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. Allergy Asthma Immunol Res 2011 July; 3(3):186-193.

20. Colombo MP, Piconese S. Tentacles polyps wrap mast cells and treg within tumorigenic cancer Cancer Res 2009;69:5619-5622.

21. Gilfillan A M, Beaven M A. Regulation of mast cell responses in health and disease. Crit Rev Immunol 2011; 31(6): 475–529

22. Teller P, Therese W, Fisiología de la cicatrización de la herida: de la lesión a la maduración. Surg Clin N Am 2009 ;599–610.

23. Al-Jefout M, Black K, Schulke L, Berbic M, Luscombe G, Tokushige G, et al. Novel finding of high density of activated mast cells in endometrial polyps Fertil Steril 2009; 92:1104–6.

24. Melody C, Dean D. Biología de los mastocitos y síndromes de mastocitocis. En: Fiztpatrick, T. Dermatología en medicina general. Tercera edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana. 2009. Pp 1435.

25. Zubiria E. Patología del asma. En: Zubiria, E. Asma Bronquial. Bogotá, Colombia: Editorial Medica Panamericana. 2004. P. 75.

26. Tai L, Tavassoli F. Endometrial polyps with atypical (bizarre) stromal cells. Am J Surg Pathol. 2002 Apr;26(4):505-9

27. Sinicrope FA, Half E, Morris JS, Lynch PM, Morrow JD, Levin B, et al. Cell proliferation and apoptotic indices predict adenoma regression in a placebo-controlled trial of celecoxib in familial adenomatous polyposis patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(6): 920-927.

28. Hawk E, Levin B. Colorectal cáncer prevention. J ClinOncol 2005; 23:378-391.

29. Maia H, Correia T, Freitas L, Athayde C, Coutinho E, Ciclooxygenase-2 expresion in endometrial polyps during menopause. Gynecol Endocrinol 2005; 21(6): 336-339.

30. Páramo JA, Beloqui O, Orbe J. Cyclooxygenase-2: a new therapeutic target in atherosclerosis? Med Clin (Barc) 2006 May 27;126(20):782-6.

31. Erdemoglu E, Guney M, Karahan N, Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. Maturitas 2008; 59 268–274.

32. Tokyol C, Aktepe F, DilekFH, Sahin O, Arioz DT. Expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-2 in adenomyosis and endometrial polyps and its correlation with angiogenesis. Int J Gynecol Pathol 2009 Mar;28(2):148-56.

33. Meresman G. Relevance of apoptosis in the female reproductive system. Invest Clin 2011 Sep;52(3):274-90.

34. Cuello M, Kato S, Sadarangani A, Saez C,Gejman R, Owen G, et al. Muerte celular mediada por receptores: rol de las hormonas esteroidales ováricas en la apoptosis inducida por el ligando "trail" en cánceres ginecológicos - Boletín Escuela de Medicina U.C., Pontificia U. Católica de Chile 2006; 31(1): 5-15.

35. Maia H Jr, Maltez A, Studart E, Athayde C, CoutinhoEM. Ki-67, Bcl-2 and p53

expression in endometrial polyps and in the normal endometrium during the menstrual cycle. BJOG. 2004 Nov;111(11):1242-7

36. Risberg B, Karlsson K, Abeler V, Lagrelius A, Davidson B, Karlsson M. Dissociated expression of Bcl-2 and Ki-67 in endometrial lesions: diagnostic and histogenetic implications. Int J Gynecol Pathol 2002;21(2): 155-160.

37. Morsi H, Leers M, Jäger W, Björklund V, Radespiel-Tröger M, Kabarity H et al. The Patterns of expression of an apoptosis-related CK18 neoepitope, the bcl-2 proto-oncogene, and the Ki67 proliferation marker in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. International Journal of Gynecological Pathology 2000;19(2):118-126

38. Mc Gurgan P, Taylor L, Duffy S, O'Donovan P. 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(3):277-284.

39. Altaner S, Gucer F, Tokatli F, Guresci S, Ozdemir C, Puyan F, et al. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in tamoxifen-associated endometrial polyps: comparison with postmenopausal polyps. Onkologie 2006;29:376-380.

40. Miranda S, Traiman P, Candido E, Lages E, Freitas G, Lamaita R, et al. Expression of p53, Ki-67, and CD31 Proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. Int J Gynecol Cancer 2010; 20(9): 1525 -1530.

41. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. World Journal of Surgical Oncology 2005, 3:8

42. McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. Maturitas 2006. 54(3): 252-259.

43. Mourits M J E, Ten Hoor K A, van der Zee A G J, Willemse P H B, de Vries E G E, Hollema H. The effects of tamoxifen on proliferation and steroid receptor expression in postmenopausal endometrium. J Clin Pathol 2002; 55 (7): 514-519.

44. Dal Cin P, Vanni R, Marras S, Moerman P, Kools P, Andria M, et al. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. Cancer Res 1995; 55: 1565-1568.

45. Tallini R, Vanni G, Manfioletti G. HMGI-C and HMGI(Y) Immunoreactivity correlates with cytogenetic abnormalities in lipomas, pulmonary chondroid hamartomas, endometrial polyps, and uterine leiomyomas and is compatible with rearrangement of the HMGI-C and HMGI(Y) Genes. Lab Invest 2000;80(3):359-369.

46. Hennig Y, Wanschura S, Deichert U, Bartnitzke S, Bullerdiek J. Rearrangements of the high mobility group protein family genes and the molecular genetic origin of uterine leiomyomas and endometrial polyps. Mol Hum Repro 1996. 2(4):277-283.

47. Dal Cin P, Timmerman D, Van den Berghe I, Wanschura S, Kazmierczak B, Vergote I et al. Genomic changes in endometrial polyps associated with tamoxifen show no evidence for its action as an external carcinogen. Cancer Res 1998; 58(11):2278.

48. Kazmierczak B, Dal Cin P, Wanschura S, Borrmann L, Fusco A, Van den Berghe H et

al. HMGIY is the target of 6p21.3 rearrangements in various benign mesenchymal tumors. Genes Chromosomes Cancer. 1998 Dec ;23 (4):279-85

49. Polito P, Dal Cin P, Kazmierczak B, Rogalla P, Bullerdiek J, Van den Berghe H Deletion of HMG17 in uterine leiomyomas with ring chromosome 1. Cancer Genetics and Cytogenetics 1999; 108 (2):107.

50. Kazmierczak, B.; Wanschura, S.; Dal Cin, P.; Van den Berghe, H.; Bullerdiek, J. Involvement of the HMGIY gene in mesenchymal tumors with 6p21 aberrations. Cancer Genetics and Cytogenetics 1997; Volume 98 (2):151.