



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Féres Abrão

**Estudo dos Pólipos Endometriais pela
imunoexpressão das proteínas p53 e PTEN**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia.

Orientador: Prof. Adjunto III/Livre Docente Rogério Dias
Coorientador: Prof. Dr. Daniel S. Dias

**Botucatu
2016**

Féres Abrão

**Estudo dos Pólipos Endometriais pela
imunoexpressão das proteínas p53 e PTEN**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção
do título de Doutor em Ginecologia,
Obstetrícia e Mastologia.

Orientador: Prof. Adjunto III/Livre Docente Rogério Dias
Coorientador: Prof. Dr. Daniel S. Dias

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Abrão, Feres.

Estudo dos pólipos endometriais pela imunoexpressão das proteínas p53 e PTEN / Feres Abrão. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rogério Dias

Coorientador: Daniel S. Dias

Capes: 40101150

1. Imuno-Histoquímica. 2. Proteínas - Pesquisa. 3. Enzimas. 4. Endométrio - Doenças. 5. Pólipos. 6. Histeroscopia.

Palavras-chave: Imunoistoquímica; PTEN; Pólipo Endometrial; vídeo Histeroscopia; P53.

“O sábio nunca diz tudo o que pensa, mas pensa sempre tudo o que diz”.

Aristóteles

Dedicatória

Aos meus pais, Mamedes Abrão (in memória) e Angelina Bassi Abrão, que sempre estiveram ao meu lado nos momentos difíceis, o meu eterno agradecimento pela dedicação e esforço em minha formação.

À minha esposa, Alessandra Gomes S. Abrão, companheira de longa data, sempre participativa e pelo estímulo ao desenvolvimento profissional e afetivo.

Às minhas filhas, Chadia e Laila, maravilhosas e compreensivas à minha ausência em alguns momentos.

Homenagem

Ao Prof. Adjunto III/Livre Docente Rogério Dias, mestre e amigo, grande influência no despertar do meu interesse acadêmico; orientador participativo e determinante na conclusão desta tese. Conhecemo-nos em decorrência do interesse comum pela “endoscopia ginecológica”, o que nos tornou amigos e contribuiu para que eu o tivesse, honrosamente, como orientador.

Ao Prof. Daniel S. Dias, coorientador e amigo, foi determinante na conclusão desta tese, com suas avaliações pontuais e com perspicaz.

Agradecimentos

Aos Médicos e colegas amigos que encaminharam suas pacientes para a realização de procedimentos endoscópicos sob meus cuidados, confiando, plenamente, em nosso serviço de endoscopia ginecológica.

Ao Dr Antonio Carlos Pacheco de Almeida - cuja amizade é recente; mas de grande valor, como se fosse desde à infância .

Ao Prof. Titular Carlos Roberto Padovani pela agilidade e excelência nas análises estatísticas.

Ao Prof. Carlos Bacchi – Patologista que realizou as avaliações das imunoistoquímicas com Excelente Qualidade.

Ao Dr Francisco P. Dias – Profissional de grande prestígio e a quem agradeço a confiança em minhas endoscopias ginecológicas.

Ao Dr Marcos Brasileiro Lopes – Companheiro de vários anos, sempre prestativo nas cirurgias.

A Dra. Maria Aparecida C. Domingues - Patologista que deu sua colaboração ajudando na descrição da Imunoistoquímica.

Ao Prof. Dr Sergio K. Kjnoshita – Professor da Unimar e amigo, teve uma participação decisiva na tese, ajudando na organização da estatística.

Ao Dr Jayro Domingues – Ginecologista respeitado e dedicado com quem iniciamos o serviço de endoscopia em Marília. Confiando, plenamente, em minha pessoa, sempre encaminhou suas pacientes para realização dos procedimentos endoscópicos.

À Ivanil Barros Ivo - Instrumentadora zelosa no cuidado com o equipamento, instrumentais e acessórios da endoscopia ginecológica, sempre presente na realização dos exames e cirurgias.

À Márcia Mesquita Serva - Diretora Executiva do Hospital da Universidade de Marília, pelo apoio ao serviço de endoscopia ginecológica.

Aos Professores do Programa de Pós-graduação (PPG-GOM) pelos ensinamentos e pelo apoio constante.

Às funcionárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Unesp de Botucatu pela prestimosa ajuda e orientação.

Aos funcionários da Pós-graduação, pelo suporte e atenção prestados.

Às funcionárias da biblioteca, pela elaboração da ficha catalográfica.

Agradecimento Especial

*As Pacientes que me permitiram realizar este trabalho, colaborando com estudo dos
pólipos endometriais.*

*“A todos aqueles que, involuntariamente, omitimos - a certeza de que-
este fato não diminui a nossa gratidão”*

Sumário

ABREVIACÕES

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	30
2. OBJETIVOS.....	40
2.1 Objetivo Geral.....	41
2.2 Objetivos Específicos.....	41
3. PACIENTES E MÉTODOS.....	42
3.1 Desenho do estudo.....	43
3.2 Seleção das pacientes.....	43
3.2.1 Critérios de Inclusão.....	43
3.2.2 Critérios de Exclusão.....	44
3.3 Grupo Amostral.....	44
3.3.1 Coleta de dados.....	45
3.3.2 Estudos Imunohistoquímicos.....	45
3.3.3 Método Imunohistoquímico.....	45
3.3.4 Interpretação da expressão do p53.....	46
3.4 Processamento do Material.....	49
3.4.1 Marcadores Imunohistoquímicos (p53, PTEN).....	49
3.5 Reações de Imunoperoxidase.....	49
3.6 Análise das reações.....	49
3.7 Sistema imagenológico, Equipamentos e Instrumental.....	50

3.7.1 Sistema imagenológico.....	50
3.7.2 Equipamento e Instrumental.....	50
3.7.3 Técnicas de Preparo e Exames.....	52
3.7.4 Técnica de Exame Diagnóstico e Círgico.....	53
3.7.4.1 Técnica Diagnóstica.....	53
3.7.4.2 Técnica de cirurgia.....	54
3.8 Variáveis e conceitos.....	55
3.9 Critérios utilizados para o achado histeroscópico.....	56
3.9.1 Macroscopia.....	56
3.9.2 Morfologia histeroscópica (Hamou-1991).....	56
3.10 Critérios utilizados para diagnóstico histológico.....	58
3.10.1 Pólipos hiperpláicos.....	58
3.10.2 Pólipos Atróficos.....	59
3.10.3 Pólipos Funcionais.....	59
3.10.4 Pólipos Endometriais Endocervicais (mistos).....	60
3.10.5 Pólipos Adenomiomatosos.....	60
3.10.6 Adenomioma Polipóide Atípico.....	61
3.11 Aspectos Éticos.....	62
3.12 Análise estatística.....	62
4. RESULTADOS.....	63
4.1 Descrição da casuística.....	64
4.1.1 Idade.....	64
4.1.2 Índice de Massa Corpórea.....	65

4.1.3 Tabagismo.....	65
4.1.4 Hipertensão Arterial Sistemica.....	65
4.1.5 DMII.....	65
4.1.6 Gestação.....	65
4.1.7 Aborto.....	66
4.1.8 Tempo Amenorréia.....	66
4.1.9 Neoplasia Maligna de Endométrio.....	66
5. DISCUSSÃO.....	71
5.1 Considerações Gerais.....	72
5.2 Discussão dos resultados.....	73
6. CONCLUSÕES.....	76
7. REFERÊNCIAS.....	78
8. PAPER.....	90
9. ANEXOS	100

Abreviações

%	Porcentagem
*	Asterisco
+	Positivo
<	Menor
=	Igual
>	Maior
ARF	Alternativa Reading Frame
ATM	Atasia Telangectasia Mutated
ATP	Adenosina Trifosfato
ATR	Ataxia Telangectasia Related
BE	Biópsia de Endométrio
CC	Câncer de Colo
CDKs	Quinase Adesão Focal
CE	Câncer de Endométrio
CF	Citometria de Fluxo
CO₂	Gás Carbônico
D&C	Dilatação e Curetagem
DMII	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Desoxiribonucleico
DP	Desvio Padrão
EP	Receptores de progesterona
ER	Receptores de estrógenos
ESC	Carcinoma Seroso Endometrial
FAK	Quinase adesão
G0/1/2/3/4	Gestação 0/1/2/3/4
GADD-45	Growth DNA Damage Inducible Arrest
GnRH	Análogos de Gonadotropina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HC	Histeroscopia Cirúrgica

HD	Histeroscopia Diagnóstica
HE	Hiperplasia de Endométrio
Hg	Mercúrio
ICQ	Imunocitoquímica
M	Mitose
MDM2	Mouse Double Minute 2
mm	Milímetro(s)
Neg	Negativo
NES	Nuclear Export Signal
NIC	Neoplasia Intra-Epitelial Cervical
NLS	Nuclear Localisation Signals
Nº C	Número de Casos
p53	Proteína p53
PCR	Polimerase Reativa em Cadeia
PE	Pólipo Endometrial
Prb	Proteína Retinoblastoma
ACH	Anticoncepcionais Hormonais
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog Delete on Chromosome Ten
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
S	Síntese
SUA	Sangramento Uterino Anormal
V	Volts
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo
W	Watts

Resumo

Objetivo: Avaliar os pólipos endometriais pela imunoexpressão das proteínas p53 e PTEN como fatores preditivos para riscos de pré-malignidade e malignidade.

Pacientes e Métodos: Estudo transversal com amostra por conveniência, cujos dados foram obtidos através de consultas aos prontuários no período de janeiro de 2010 a dezembro 2014 de pacientes com diagnóstico de pólipos endometriais, submetidas a histeroscopias diagnósticas e cirúrgicas/polipectomia no Setor de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e da Clínica “Abrão” de Marília. Os pólipos endometriais foram encaminhados, em bloco de parafina, à Consultoria em Patologia Dr Carlos Bacchi para avaliação imunoistoquímica, identificando os marcadores p53 e PTEN. Todas as pacientes realizaram, previamente, ultrassonografia transvaginal e histeroscopia diagnóstica. O grupo estudado constituiu-se de 159 pacientes (n=159) com diagnóstico de pólipo confirmado pelo exame anátomo patológico. Grupo amostral: as pacientes foram divididas em 2 (dois) grupos, assim denominados: **Grupo A=120** (pacientes com pólipos endometriais sem atipias) e **Grupo B=39** (pacientes com pólipos endometriais com atipias). O Grupo A foi subdividido em 4 subgrupos, assim denominados: A1- imunoistoquímico p53 negativo e PTEN positivo; A2- imunoistoquímico p53 positivo e PTEN positivo; A3- imunoistoquímico p53 negativo e PTEN negativo e A4- imunoistoquímico p53 positivo e PTEN negativo. O Grupo B foi subdividido em 4 subgrupos, assim denominados: B1- imunoistoquímico p53 negativo e PTEN positivo; B2- imunoistoquímico p53 positivo e PTEN positivo; B3- imunoistoquímico p53 negativo e PTEN negativo e B4 imunoistoquímico p53 positivo e PTEN negativo. **Resultados:** Os Grupos não apresentaram diferenças nas características clínico-epidemiológicas, demonstrando homogeneidade na amostra estudada. No **grupo A:** o subgrupo A1, com 80 pacientes (66,6%) apresentou p53 negativo e PTEN positivo, marcadores tumorais normais e 1 (uma) paciente (1,25%) teve neoplasia maligna de endométrio. As demais 40 pacientes (33,4%) dos subgrupos A2, A3, A4 apresentaram marcadores tumorais alterados, destes, 6 (seis) pacientes (15%) tiveram neoplasia maligna de endométrio; O A2 com 20 pacientes (16,6%) apresentou p53 positivo e PTEN positivo; A3 com 14 pacientes (11,6%) apresentou p53 positivo e PTEN negativo e A4 com 6 pacientes (5,1%) apresentou p53 negativo e PTEN negativo. O **Grupo A** teve, média de idade 57,5 anos, Índice de Massa Corpórea (IMC) 28,45, número médio de gestações 2(duas), índice de Aborto 16,7%, Tabagista 8,3%, Hipertensas 46,7%, Diabéticas 11,7%, amenorreia média 10 anos. Cerca de 5.9% das pacientes do grupo A tiveram neoplasia maligna de endométrio e houve maior incidência de neoplasia nas pacientes com marcadores alterados, em relação aquelas com marcadores normais (15% versus 1,25%, respectivamente; $p=0,0089$ e $OR=13.94$). No **Grupo B:** o subgrupo B1 com 21 pacientes (53,9%) apresentou marcadores tumorais normais (p53 negativo e PTEN positivo) e 1(uma) paciente (4,8%) teve neoplasia maligna de endométrio. As demais 18 pacientes (46,1%) dos subgrupos B2, B3, B4 apresentaram marcadores tumorais alterados, destes 7(sete) pacientes (38,9%) tiveram neoplasia maligna de endométrio. O B2 com 11 pacientes (28,2%) apresentou p53 positivo e PTEN positivo; B3 com 4 pacientes (10,2%)

apresentou p53 positivo e PTEN negativo e A4 com 3 pacientes (7,7%) apresentou p53 negativo e PTEN negativo. O **Grupo B** teve, média de idade 61 anos, Índice de Massa Corpórea (IMC) 27, número médio de Gestações 2 (duas), índice de Aborto 7,7%, Tabagista 8,3%, Hipertensas 64%, Diabéticas 17,9%, com amenorreia média de 10 anos. Cerca de 20,5% das pacientes do grupo B tiveram neoplasia maligna de endométrio e houve maior incidência nas pacientes com marcadores tumorais alterados em relação as pacientes com marcadores normais (38,9 versus 4,8%, respectivamente; $p=0,00255$ e $OR= 12.73$). O grupo B teve maior incidência de neoplasia maligna de endometrio em relação ao grupo A (20,5% versus 5,9% respectivamente; $p=0,011$). No total 159 pacientes (grupo A + Grupo B), 110 pacientes com p53 negativo, 3 pacientes tiveram neoplasia de endométrio; e 49 pacientes com p53 positivo, 11 tiveram neoplasia de endométrio. ($p=0,0006$, $OR=7,67$) e 132 pacientes com PTEN positivo, 8 pacientes tiveram neoplasia de endométrio, 27 pacientes com PTEN negativo, 7 tiveram neoplasia de endométrio. ($p=0,00043$; $OR=5,43$). **Conclusões:** 1- O estudo imunoistoquímico nas pacientes portadoras de pólipos endometrial mostrou ser um armamento útil para predizer o risco de malignização do endométrio, 2- Estudos complementares devem ser aguardados, principalmente com maior casuística, para corroborar os dados encontrados, 3- As pacientes com pólipos endometriais e marcadores tumorais alterados, p53 e PTEN, principalmente, quando associados a obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus II, podem apresentar maior risco de neoplasia maligna de endométrio, 4- As neoplasias malignas do endométrio foram encontrados com maior incidências em mulheres de maior idade e no grupo de pólipos com atipias.

Abstract

Objective: Evaluate the endometrial polyps by immune expression of p53 protein and PTEN as predictive factors for pre malignancy and malignancy risks. **Patients and Methods:** Transversal study with samples by convenience whose data were obtained by consulting the medical charts from January 2010 to December 2014 of patients diagnosed with endometrial polyps, submitted to a diagnostic and surgical hysteroscopy/polypectomy in the Gynaecological Endoscopy and Familiar Planning Division of the Gynaecology Discipline at Medical School of Botucatu (UNESP) and “Abrão” Clinic of Marília. The endometrial polyps, in paraffin blocks, were sent to Doctor Carlos Bacchi Pathology Advisory for immune hystochemical assessment, identifying the markers p 53 and PTEN. Previously, transvaginal ultrasonography and diagnostic hysteroscopy were done in all the patients. The studied group was made up of 159 patients (n=159) with confirmed diagnosis of polyps by anatomical pathological examination. **Sample group:** the patients were divided into 2 groups: Group A=120 (patients with endometrial polyps without atypias) and Group B = 39 (patients with endometrial polyps with atypias). Group A was subdivided into 4 sub groups: A1- immune hystochemical p53 negative and PTEN positive; A2- immune hystochemical p53 positive and PTEN positive; A3- immune hystochemical p53 negative and PTEN negative and A4- immune hystochemical p53 positive and PTEN negative. Group B was subdivided into 4 sub groups: B1- immune hystochemical p53 negative and PTEN positive; B2- immune hystochemical p53 positive and PTEN positive; B3- immune hystochemical p53 negative and PTEN negative and B4- immune hystochemical p53 positive and PTEN negative. **Results:** The groups did not present differences in clinical-epidemiological characteristics, showing homogeneity in the sample studied. In **Group A:** subgroup A1 with 80 patients (66.6%) presented p53 negative and PTEN positive, normal tumor markers and one patient (1.25%) had endometrium malignant neoplasm. The other 40 patients (33.4%) of subgroups A2, A3 and A4 presented altered tumor markers, being 6 (six) patients (15%) with endometrium malignant neoplasm; A2 with 20 patients(16.6%) presented p53 positive and PTEN positive; A3 with 14 patients (11.6%) presented p 53 positive and PTEN negative and A4 with 6 patients (5.1 %) presented p53 negative and PTEN negative. In **Group A**, the average age was 57.5 years, the Body Mass

Index (BMI) 28.45, the medium number of Pregnancy was 2(two), the Abortion rate was 16.7%, Smoking 8.3%, Hypertensive 46.7%, Diabetics 11.7%, with 10 years average amenorrhea, and around 5.9% of them developed endometrium malignant neoplasm and there was higher incidence of neoplasm on patients with altered markers compared to those with normal markers (15% versus 1.25%, respectively; $p=0.0089$ and $OR=13.94$). In **Group B**: the subgroup B1 with 21 patients (53.9%) presented normal tumor markers (p53 negative and PTEN positive) and 1(one) patient (4.8%) had endometrium malignant neoplasm. The other 18 patients (46.1%) of subgroups B2, B3, B4 presented altered tumor markers, being that 7(seven) patients (38.9%) had endometrium malignant neoplasm. B2 with 11 patients (28.2%) presented p53 positive and PTEN positive; B3 with 4 patients (10.2%) presented p53 positive and PTEN negative and A4 with 3 patients (7.7%) presented p53 negative and PTENnegative. In Group B, the average age was 61 years, the Body Mass Index (BMI) 27, the medium number of Pregnancy was 2 (two) , the Abortion rate was 7.7%, Smoking 8.3%, Hypertensive 64%, Diabetics 17.9%, with 10 years average amenorrhea, and around 20.5% of them developed endometrium malignant neoplasm and there was higher incidence on patients with altered tumor in relation to those with normal markers (38.9 versus 4.8%, respectively; $p=0.00255$ e $OR= 12.73$). Group B had higher incidence of endometrium malignant neoplasm than group A (20.5% versus 5.9% respectively; $p=0.011$). Out of 159 patients (Group A + Group B), 110 patients with p53 negative, 3 patients had endometrium neoplasm; and 49 patients with p53 positive, 11 had endometrium neoplasm.($p=0.0006$, $OR=7.67$) and 132 patients with PTEN positive, 8 patients had endometrium neoplasm, 27 patients with PTEN negative, 7 had endometrium neoplasm.($p=0.00043$; $OR=5.43$).

Conclusions:1-Immunohistochemical analysis can be useful to predict malignant transformation in cases of endometrial polyps, 2-Further larger studies to confirm the data obtained are warranted, 3-The risk of malignant endometrial neoplasia is higher in patients with endometrial polyps showing abnormal p53 and PTEN immunohistochemistry in the presence of advanced age, high BMI, systemic arterial hypertension, and type 2 Diabetes Mellitus, 4-The incidence of malignant endometrial neoplasia was higher in women of more advance age with polyps with atypia.

1. Introdução

O endométrio é o local de inúmeras alterações que ocorrem no ciclo menstrual e pode desenvolver diversos quadros histopatológicos que variam desde a atrofia até o câncer, e entre eles, destaca-se o pólio endometrial¹. Os pólipos endometriais, do ponto de vista clínico, são estruturas benignas que não denotam por si qualquer processo patológico específico. O termo designa crescimento focal circunscrito da mucosa endometrial a partir da camada basal que causa uma protrusão para a luz da cavidade uterina.^{2,3}

A etiopatogenia dos pólipos é ainda enigmática podendo ocorrer pela ação hormonal^{4,5} bem como pela decorrência das alterações cromossômicas das porções gênicas p11, p21, q21, q22.⁶

Por meio da histeroscopia, os pólipos endometriais são classificados em pólipos mucosos e fibrosos podendo apresentar as seguintes formas histológicas: *pólipos hiperplásicos, atróficos, funcionais, endometriais/ endocervicais (mistos), pólipos adenomiosomatosos, adenomiosoma polipóide atípico e pseudopólipos*.^{7,8}

A incidência é mais comum entre mulheres na quarta e quinta décadas de vida e duas vezes mais comuns entre as mulheres na pós-menopausa em relação ao período da menacme⁹. A suspeita do diagnóstico dos pólipos pode ser feita pela sintomatologia/sinal e/ou imagenologia (ultrassonografia, histerossomografia) e confirmada pela histeroscopia, ressonância magnética e anátomopatológica;¹⁰ destacando-se, a histeroscopia como o principal método de diagnóstico e de terapia.^{11,12,13}

Os sintomas mais frequentes se caracterizam por dor abdominal, irregularidade menstrual, dismenorréia e os sinais, por sangramento uterino anormal (hipermenorrágia, hipermenorreia, metrorragia e spotting), leucorréia e sinusorragia¹⁴. Até o presente momento não há consenso sobre o tratamento para o pólio endometrial¹⁵. A polipectomia histeroscópica tem sido considerada, entretanto, como uma opção terapêutica mais viável na maioria dos casos, acreditando-se que a remoção da base do pólio endometrial pode prevenir a sua persistência bem como o retorno do pólio endometrial.^{16,17,18,19}

Os pólipos endometriais têm sido relacionados com várias condições clínicas, e entre elas, a infertilidade primária e secundária. Portanto, em tal situação, é compreensível e aceita a sua remoção^{14,18,20,21}. Observa-se que em alteração endometrial é comumente descrita em associação com a medicação tamoxifeno usada no tratamento de câncer de mama na pós menopausa.²² Por meio de estudos imunoistoquímicos com p53, a exposição prolongada ao tamoxifeno, mostrou que o medicamento pode inativar o gene TP53, agindo como um agente mutagênico em uma fração significativa ²³. Há relatos de que o tamoxifeno está associado a aumento da incidência de lesões endometriais, como pólipos, hiperplasia e cerca de duas a quatro vezes de risco aumentado de câncer do endométrio em pacientes na pós-menopausa.²⁴

A literatura relata que a lesão maligna mais frequente localizada em pólipo, é o adenocarcinoma,²⁵ que tem como lesão precursora a hiperplasia atípica, nos seus diversos graus de intensidade.^{26,27,28,29,30}. Os dados da literatura nos mostram que os múltiplos fatores de riscos, tais como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II, obesidade e longo tempo de menopausa, estão associados, significativamente, com a pré malignidade e malignidade do pólipo endometrial.^{31,32,33,34}.

Sendo assim, os pólipos uterinos ganharam, considerável destaque nos estudos imunoistoquímicos,³⁵ principalmente para avaliar sua pré malignidade e malignidade.^{36,37,38,39}.

Diante desse fato, o conhecimento do ciclo celular normal é necessário para que se possa entender que pequenas e diferentes alterações em momentos diversos e por ação de estímulos distintos são capazes de desencadear as mais diversas alterações celulares e, por consequência, perpetuar uma nova linhagem celular. Sabe-se que o ciclo celular é o mecanismo pelo qual a célula se capacita para a autoperpetuação. A manutenção da estabilidade genômica é vital nos processos de prevenção do câncer, e dependente da capacidade da célula de reconhecer um DNA danificado, viabilizando o seu reparo ou induzindo sua saída do ciclo celular por apoptose, diferenciação ou senescência celular⁴⁰.

Inicialmente se precisa entender o processo de lesão celular, que pode ser reversível ou irreversível. A lesão celular reversível ocorre quando a célula, agredida pelo estímulo nocivo, sofre alterações funcionais e morfológicas; porém mantém-se viva, recuperando-se quando o estímulo nocivo cessa ou é retirado. A lesão celular é irreversível quando a célula torna-se incapaz de recuperar-se depois de cessada a agressão, caminhando para a morte.⁴¹

Sabe-se que as lesões celulares levam à alterações bioquímicas e funcionais em um ou mais componentes celulares⁴². A resposta celular depende do tipo da agressão, da sua duração e da sua intensidade; e às consequências da agressão depende do estado e adaptabilidade da célula agredida. A célula que prolifera segue uma ordem sequencial de fases, sendo o período compreendido entre duas divisões mitóticas, denominado de ciclo celular. O período que corresponde à mitose chama-se M, e o período entre uma mitose e a seguinte é conhecido como interfase. A interfase ocupa a maior parte do ciclo e compõem-se de fases sucessivas, G1, S e G2, que compreendem 90% do tempo gasto para a complementação do ciclo celular.⁴³ A passagem da fase G1 para a S é decisiva por induzir, de forma irreversível, esta célula ao processo de divisão, seja ele normal ou anormal. O período seguinte, S (síntese), é caracterizado pela replicação do DNA. A próxima fase, G2, assegura a replicação de DNA antes de entrar em mitose (**Figura 1**). Assim, o produto final do ciclo celular deve ser duas células filhas com integridade genômica e com organelas íntegras, duplicadas e bem distribuídas. Como se conhece, uma das características das células cancerosas é a anulação dos pontos de controle do ciclo celular.^{43,44}

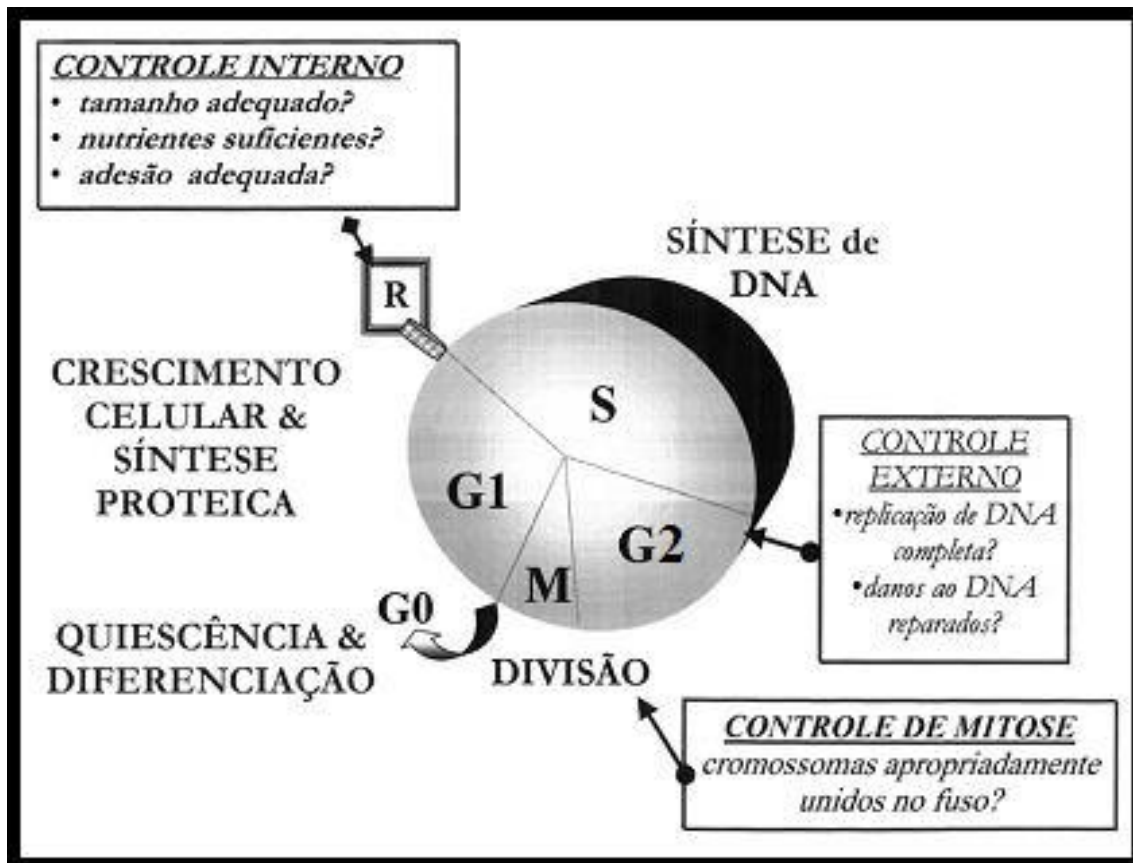
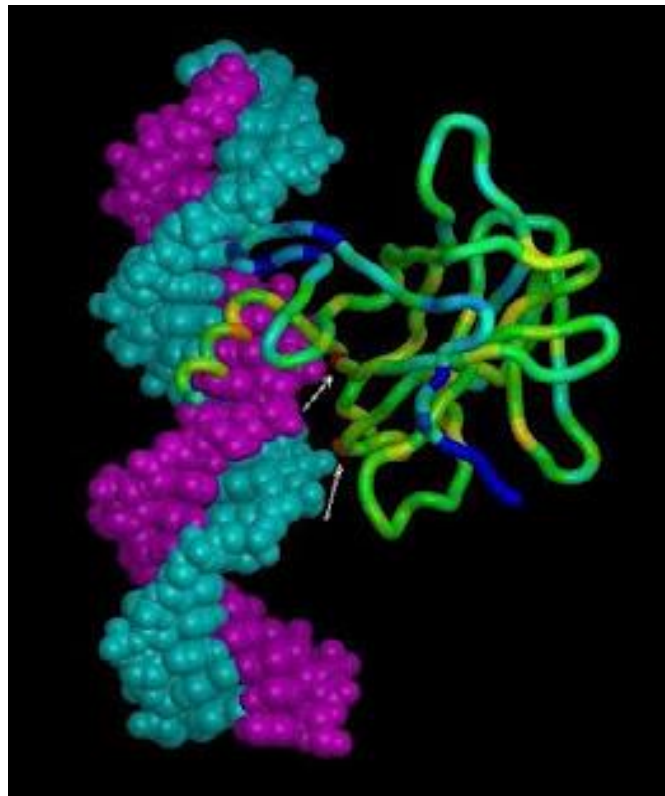


Figura 1 - Progressão e pontos de controle do ciclo celular. Fonte: Ward (2002)

O gene TP53 é o paradigma de ponto de controle. Uma de suas funções é assegurar que, em resposta à lesão do DNA, a célula pare em G1 e tente reparar o DNA, antes de ele ser duplicado.⁴⁵ Na última década tem-se observado grande interesse dos pesquisadores no conhecimento do ciclo celular e na caracterização de oncogenes e seu papel na gênese das neoplasias. Tais estudos mostram a existência de oncoproteínas, isto é, proteínas celulares codificadas por esses genes.⁴⁶ De certo modo, há dois tipos de genes que podem causar câncer quando mutados, provocando ou permitindo o crescimento celular descontrolado de um modo geral. O primeiro tipo chama-se proto-oncogene, ou genes promotores de crescimento, cuja atividade normal na célula está relacionada ao crescimento celular. A maioria das células de nosso organismo cresce e se divide (mitose) durante toda nossa vida e os proto-oncogenes tornam esse processo possível. No entanto, um proto-oncogene mutado (chamado de oncogene) pode provocar um crescimento celular descontrolado, causando a formação de um tumor.

A visão atual é a de que os tumores surgem por um processo no qual ocorrem as mutações somáticas de genes celulares, seguidas de uma seleção clonal da progênie variante com propriedades de crescimento agressivo. Essas alterações consistem na ativação de oncogenes e na inativação de genes supressores de tumor e parece que ambas são necessárias para um fenótipo neoplásico completo.⁴⁷ Cerca de mais da metade (70%) dos cânceres humanos possuem principalmente uma deficiência na função do gene TP53.



Os genes supressores de tumores, localizados no braço curto do cromossomo humano 17 e codificadores da fosfoproteína p53 (gene TP53).

O gene TP53, assim denominado devido à massa molecular de seu produto protéico - uma fosfoproteína nuclear com 393 aminoácidos de 53 quilodaltons - foi o primeiro gene de supressão tumoral identificado e originalmente descrito em 1979. Durante quase uma década, o p53 foi tratado como um oncogene, um promotor do ciclo celular.^{48,49}

Nas células que apresentam o gene TP53 mutado e a inativação da proteína p53, não ocorre a parada do ciclo celular, necessária para o reparo do

DNA.⁵⁰ Essas células, geneticamente instáveis, tendem a acumular mutações e rearranjos cromossômicos adicionais, levando a uma rápida proliferação de clones de células com DNA mutado e transformação neoplásica.^{41,50,51,52,53,54,55,56} Uma mutação no gene TP53, seja pontual ou não, altera de forma significativa a proteína p53, o que resulta na incapacidade de efetuar a parada do ciclo celular ou disparar o mecanismo de apoptose.^{57,58} Essa proteína (p53) pode ser identificada por marcação imunoistoquímica por vários tipos de anticorpos. Os anticorpos monoclonais Pab 240 e 1801 reconhecem formas estruturalmente alteradas da p53; enquanto, o Pab 1620 interage com a proteína em sua forma inativa ou mutante com sítio-ativo.⁵⁹ Métodos que avaliam o p53 incluem: Polimorfismo conformacional de fita simples de DNA (SSCP: Strand Conformational Polymorphism); PCR-Heteroduplex; Sequenciamento; Métodos de Detecção da Proteína p53 - Imunoistoquímica; Imunocitoquímica (ICQ); Citometria de fluxo; Western Blot.⁶⁰

Dados da literatura indicam que 15% dos carcinomas em estádios iniciais e 50% dos carcinomas avançados apresentam o acúmulo da proteína p53, sugerindo que as alterações gênicas representam um evento importante no processo de carcinogênese.⁶¹

Jia e colaboradores (2008) analisaram 139 endométrios, onde foi estudada a mutação do p53 pela imunoistoquímica, sendo que as mutações do p53 foram detectadas em 0% no endométrio atrofico, em 43% na displasia endometrial glandular (EnGD), em 72% no Carcinoma Intraepitelial Endometrial Seroso (EIC), e em 96% no Carcinoma Seroso Endometrial (ESC). A maioria das lesões mostrou superexpressão de proteína p53, a qual foi significativamente correlacionada com a mutação do gene TP53. A mutação do gene TP53 é, provavelmente, um dos fatores mais importantes para iniciar a carcinogênese endometrial serosa. Acredita-se que a identificação correta da displasia endometrial glandular nos dará uma oportunidade de diagnóstico precoce e uma alternativa potencialmente terapêutica eficaz para controlar carcinoma de endométrio.⁶¹

Observa-se, entretanto positividade para a proteína p53 em ambos os

componentes dos carcinomas, sugerindo que a mutação pode ocorrer em fases mais iniciais da oncogênese. Concluiu-se que as mutações do gene TP53 parecem preceder as alterações morfológicas nas células afectadas do endométrio.^{62,63}

A positividade da p53 sugere fortemente a malignização e tem sido relacionada a prognósticos.^{64,65} Mutações pontuais no gene supressor p53 podem explicar, em parte, o rápido crescimento do tumor maligno e seu desfecho desfavorável.⁶⁶

Trahan e colaboradores (2009) estudaram o comportamento do carcinoma papilar seroso em pólipos endometriais e a superexpressão da proteína p53. Observaram uma elevada taxa da mutação p53 no pólipo endometrial. A elevada taxa de superexpressão da proteína p53 sugere que a mutação no gene TP53 pode ocorrer no início da doença explicando o rápido crescimento do tumor.⁶⁶

A inter-relação do p53 com outro gene de supressão tumoral, também, estudado na oncogênese do pólipo endometrial, o PTEN (*phosphatase and tension homolog deleted on chromosome ten*), é descrita como genes que participam na carcinogênese de malignidade. Entretanto, o papel de ambos os genes na carcinogênese do endométrio não está, ainda, completamente elucidado.

Jeanic et al (2010) utilizando o DNA isolado pela polimerase em cadeia em 81 casos de câncer do endométrio, encontraram uma incidência de p53 e mutações no gene PTEN em 64,2% dos casos; podendo ser a ocorrência de mutações em p53 e/ou genes de PTEN. Em 16,1%, as mutações ocorreram no p53; no gene PTEN, em 33,3% e, em ambos os genes, p53 e PTEN, foi de 14,8%; porém, em 35,8% dos casos, não foram encontradas mutações.⁶⁷ Os resultados do estudo demonstram que a mutação do gene TP53 pode ocorrer em alguns dos cânceres endometrioides do endométrio, presença de mutações no gene PTEN também podem ocorrer, sugerindo que ambos os genes participam do desenvolvimento desses tumores.⁶⁸

Em 1997, foi pela primeira vez isolado e sequenciado um novo candidato a gene de supressão tumoral, denominado PTEN.⁶⁹ O PTEN codifica uma proteína de 403 aminoácidos, uma fosfatase com dupla especificidade, capaz de modular a proliferação celular, parada do ciclo celular, apoptose, migração e adesão.⁷⁰ A ligação da proteína PTEN a FAK (quinase de adesão focal) regula negativamente a ativação dessa quinase, inibindo a proliferação e a migração celulares por meio da interação célula-matriz extracelular.⁷¹ Essa relação é especialmente interessante quando se pensa em invasão e em disseminação tumorais. O PTEN apresenta um segundo substrato de natureza lipídica, representado pelo fosfatidilinositol trifosfato ou PIP3.^{72,73,74}

A capacidade da molécula PTEN de bloquear a progressão de G1 tem sido sugerida pela via do p53 e da regulação positiva do p27.⁷⁵ Estudos imunistoquímicos mostram que a distribuição celular do PTEN varia conforme o tecido. Na maioria das células epiteliais, como pele, cólon, mama e próstata, sua marcação ocorre predominantemente no citoplasma; já em neurônios, fibroblastos, tecidos tireoidiano e da medula adrenal sua expressão é mais observada no núcleo.⁷¹ Estudos sobre o PTEN têm demonstrado mutações e/ou deleções em vários tipos de neoplasias humanas: glioblastomas, carcinomas da mama, do endométrio, da próstata, melanomas e carcinomas ovarianos.⁷⁶ A inativação do PTEN é reconhecida precocemente nas neoplasias endometriais de padrão endometriode; em contrapartida, nos carcinomas da próstata e nos melanomas, representa um evento mais tardio na carcinogênese, predizendo um comportamento mais agressivo dessas neoplasias, especialmente revelada pelas metástases.⁷⁷

Como se percebe, então, alguns trabalhos sugerem que as alterações genômicas e protéicas do PTEN representem uma via particular da carcinogênese dos tumores; já outros autores acreditam que possam representar uma via comum a outros tipos histológicos. Frente às alterações estruturais e funcionais que ocorrem nessas moléculas durante a carcinogênese, os marcadores de índice de proliferação permitem uma

quantificação do crescimento populacional celular frente à perda dos mecanismos controladores do ciclo celular.⁷⁸

Desta forma, diferentes estudos têm sido realizados com marcadores de controles do ciclo celular p53 e PTEN, voltados para a elucidação de vias de carcinogênese, mecanismo de resistência a drogas e como fatores prognósticos em câncer.⁷⁹

Existe necessidade de buscar marcadores que auxiliam na identificação de lesões precursoras do carcinoma de pólipos endometrial e que prevejam o comportamento biológico para que possamos dar uma resposta ao tratamento dessas neoplasias que são importantes não só para caracterização diagnóstica como também para otimização da sobrevida.

Ao gene supressor de tumor p53, é atribuído um papel significativo na carcinogênese por possuir como principal função a preservação da integridade do genoma.⁴⁴ A relação entre a proteína p53 e a carcinogênese tem sido amplamente comprovada pelo elevado índice de mutações encontradas em tumores malignos de diferentes tecidos. A mutação do p53 é observada em vários carcinomas e tem sido relacionada a um pior prognóstico. Já o PTEN (*phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten*) determina a produção de uma fosfatase que influencia os sinais de sobrevivência celular, de apoptose e de interações célula-matriz extra-celular a qual tem sido estudada em neoplasias como indicadora de possíveis vias de carcinogênese.

O presente estudo visa, então, avaliar os pólipos endometriais pelo estudo imunohistoquímico da expressão da proteína p53 e PTEN, como fatores preditivos para riscos de pré-malignidade e malignidade e correlacionar os achados da imunoexpressão com os dados clínicos epidemiológicos, na tentativa de compreender o comportamento dos pólipos endometriais por meio das vias de oncogênese. Acreditamos, desta forma, trazer uma contribuição significativa para o entendimento de futuras condutas terapêuticas às pacientes portadoras dessa alteração endometrial.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral:

Avaliar os pólipos endometriais pela imunoexpressão das proteínas p53 e PTEN como fator preditivo para riscos de pré-malignidade e malignidade.

2.2. Objetivos Específicos:

1. Avaliar os aspectos clínico-epidemiológicos das pacientes com diagnóstico de pólipos endometriais com e sem atipia em relação às seguintes variáveis: idade, índice de massa corporal (IMC), tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo II (DMII), gestações e tempo de amenorreia, comparativamente, com os dados da literatura;
 2. Avaliar a expressão dos marcadores p53 e PTEN nos pólipos endometriais sem e com atipias;
 3. Avaliar a expressão dos marcadores p53 e PTEN que sugiram a indicação da remoção cirúrgica dos pólipos endometriais.
-

3. Pacientes e Métodos

3.1. Desenho do estudo:

Trata-se de um estudo transversal com amostra por conveniência, cujos dados foram obtidos por meio de consultas aos prontuários no período de janeiro 2010 a dezembro 2014 de pacientes com diagnóstico de pólipos endometriais submetidas a histeroscopias diagnósticas e cirúrgicas/polipectomia no Setor de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e da Clínica “Abrão” de Marília. Os pólipos endometriais foram encaminhados em bloco de parafina a Consultoria em Patologia em Diagnóstico para avaliação pela imunoistoquímica, identificando os marcadores p53 e PTEN.

3.2. Seleção das pacientes

No presente estudo foram selecionadas 159 pacientes, as quais tinham realizado, previamente, ultrassografia transvaginal e histeroscopia diagnóstica com diagnóstico de pólipos endometrial e, posteriormente, realizado polipectomia histeroscópica e o estudo anátomo patológico.

3.2.1 Critérios de Inclusão

Os critérios para a inclusão das pacientes foram baseados nos seguintes aspectos:

- 1- Ficha de avaliação da paciente, contendo dados clínicos-epidemiológicos, como idade (> 40 Anos), peso corpóreo, altura,
-

IMC, tabagismo, presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II, gestações, tempo de amenorréia;

- 2- Laudo do ultrassom transvaginal;
- 3- Laudo da vídeo histeroscopia diagnóstica;
- 4- Laudo do anátomo patológico;
- 5- Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), assinado pela paciente ou seu responsável. **(Anexo 1)**

3.2.2 Critérios de Exclusão

- 1- Dados clínicos e epidemiológicos e exames histeroscópicos incompletos;
- 2- Impossibilidade do diagnóstico ultrassonográfico e histeroscópico de pólipos endometrial;
- 3- Ausência do diagnóstico do anátomo patológico do pólipo;
- 4- A Recusa da paciente em participar do estudo.

3.3. Grupo Amostral

As pacientes foram 159, divididas em 2 grupos assim denominados:

Grupo A=120 pacientes com pólipo endometrial sem atipias

Grupo B=39 pacientes com pólipo endometrial com atipias

3.3.1 Coleta de dados

Os dados utilizados neste estudo foram coletados dos prontuários das pacientes, no período de janeiro do ano 2010 a dezembro de 2014, nos quais constavam as fichas com os dados clínicos e epidemiológicos, laudo de exame da ultrassonografia transvaginal, laudo da histeroscopia diagnostica e laudo histológico do pólipos após polipectomia.

3.3.2 Estudos Imunoistoquímicos

Os pólipos endometriais foram encaminhados, em bloco de parafina, à Consultoria em Patologia em Diagnóstico para avaliação imunoistoquímica, dos marcadores p53 e PTEN.

3.3.3 Método Imunoistoquímico.

Os pólipos endometriais foram encaminhados em bloco de parafina a Consultoria em Patologia em Diagnóstico para avaliação pela imunoistoquímica, identificando os marcadores p53 e PTEN. A expressão imunoistoquímica da proteína PTEN foi obtida por meio da técnica da polímero marcado com peroxidase. As lâminas foram submetidas à reação imunoistoquímica utilizando os marcadores primários **PTEN** (clone 28H6 mouse, Novocastra ref. NCL-PTEN, diluição 1:150) e **p53** (clone DO-7 mouse, DAKO ref. M7001, diluição 1:3000), ambos detectados com Envision FLEX (DAKO) (**Tabela 1**). Esse sistema detecta anticorpos primários de coelho e camundongo e a reação é visualizada por Envision FLEX DAB mais cromógeno de acordo com o procedimento descrito a seguir: 1. O passo inicial foi realizado em PTLINK (DAKO), equipamento responsável pela desparafinização e recuperação antigênica de tecidos parafinados. O equipamento foi programado para realizar a desparafinização a 65°C por 20 minutos, seguida da

recuperação antigênica a 97°C por 20 minutos em tampão de pH alto (Tris-EDTA pH 9.0). 2. As lâminas foram retiradas do equipamento depois de resfriadas a 65°C e incubadas em solução de lavagem (Envision Flex Wash Buffer – solução salina tamponada com Tris contendo Tween 20, pH 7.6) por 5 minutos; 3. Após o bloqueio da peroxidase por 5 minutos em solução Envision Flex peroxidase block, as lâminas foram incubadas com os anticorpos primários diluídos overnight; 4. No dia seguinte, as lâminas foram incubadas em solução de lavagem por 5 minutos, seguido de incubação com polímero por 20 minutos (Envision Flex/HRP – dextran acoplado com moléculas de peroxidase e anticorpo secundário direcionado contra imunoglobulinas de coelho e camundongo); 5. Depois da incubação das lâminas em solução de lavagem por 5 minutos, a reação imuno-histoquímica foi revelada com DAB mais cromógeno (Envision Flex Substrate Working Solution – DAB mais solução tamponada contendo peróxido de hidrogênio) por 10 minutos; 6. Finalmente, as lâminas foram submetidas a solução de lavagem por 5 minutos e contra-coradas com hematoxilina de Meyer. A desidratação foi realizada em 3 banhos de xilol (2 minutos cada) e as lâminas montadas em meio de montagem permanente (DAKO CS703).

Tabela 1 – Imunoistoquímica: anticorpos, concentração e tempo

Soro	Tipo	Concentração	Procedência	Clones	Incubação
<i>p53</i>	<i>monoclonal</i>	<i>1:3000</i>	<i>DAKO</i>	<i>DO-7mouse</i>	<i>20 min</i>
<i>PTEN</i>	<i>policlonal</i>	<i>1:150</i>	<i>Nocasta</i>	<i>28H6mouse</i>	<i>20 min</i>

3.3.4 Interpretação da expressão do p53

Analisou-se a imunoexpressão do p53 nos núcleos das células endometriais no Laboratório de Patologia em Botucatu. Considerou-se a expressão do p53 como positiva quando o núcleo da célula se encontrava em coloração marrom escura e, negativa, na sua ausência ou em casos de núcleos fracamente corados. Avaliou-se somente a presença de p53 no epitélio endometrial. **(Anexo 2)**

Para a leitura, colocou-se cada lâmina sob a luz de um microscópio de luz com aumento de 400 vezes. Acoplou-se a este microscópio uma videocâmara colorida, que transmitia a imagem a um computador. Esta imagem era capturada e analisada graficamente pelo programa IMAGELAB 2.3, em que se contaram os núcleos das células do epitélio endometrial.

Iniciou-se a contagem pelas áreas mais positivas da amostra com aleatorização dos campos, até totalizar 1000 células. Assim, obteve-se o índice de células (em porcentagem) com imunoexpressão positiva pela relação entre o número de células positivas e o total de células multiplicado por 100. Na **(figura 1)**, observa-se adenocarcinoma endométrio. Considerou-se, também, a expressão do p53 como positiva **(figura 1b)** quando a porcentagem de células coradas era maior que 10% e negativa, quando a porcentagem de células coradas era menor que 10%. Foi utilizado como controle positivo para o PTEN carcinoma endometrial. Para o controle negativo, foi utilizado cortes em blocos de parafina que continham endométrio normal. Após a montagem, realizou-se a contagem de 500 células, em cada caso, por meio da escolha de campos aleatórios em regiões mais representativas da lesão, conforme **(figuras 2a,2b,3a,3b)**.

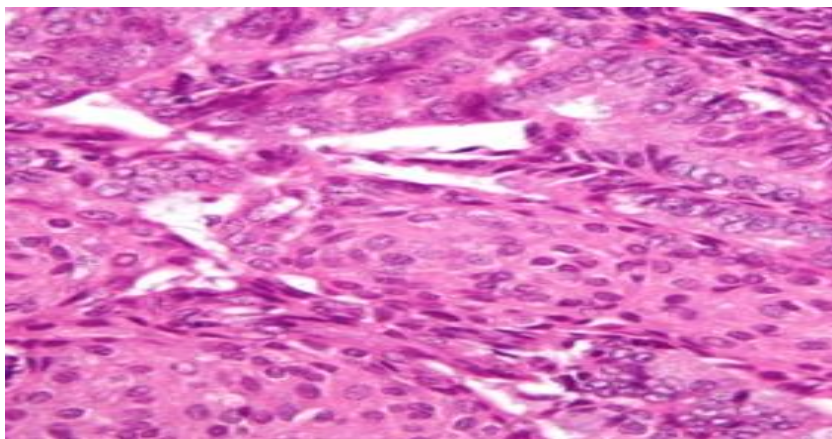


Figura1a- Adenocarcinoma de endométrio

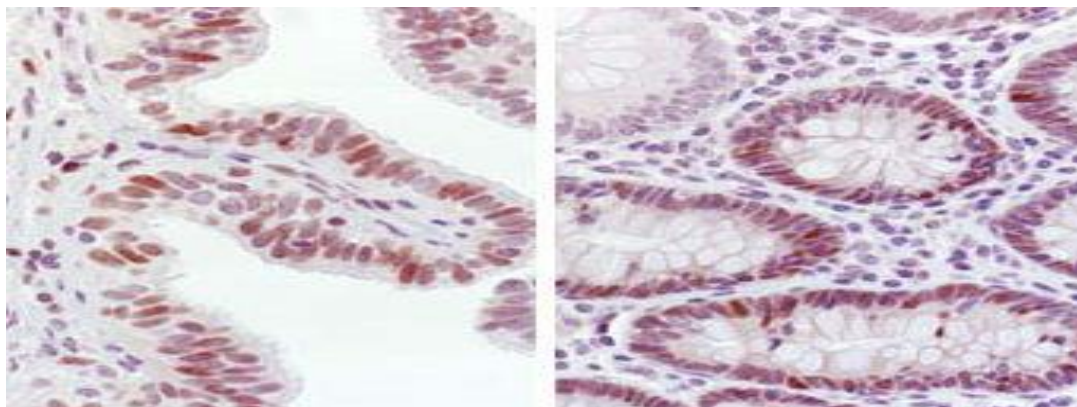


Figura1b- Adenocarcinoma de endométrio (p53 positivo)

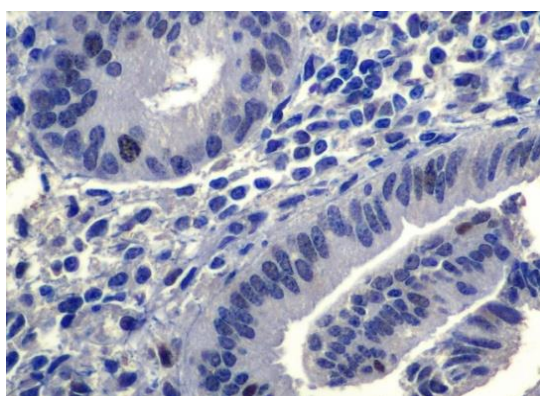


Figura 2a - Polipo endometrial p53 negativo

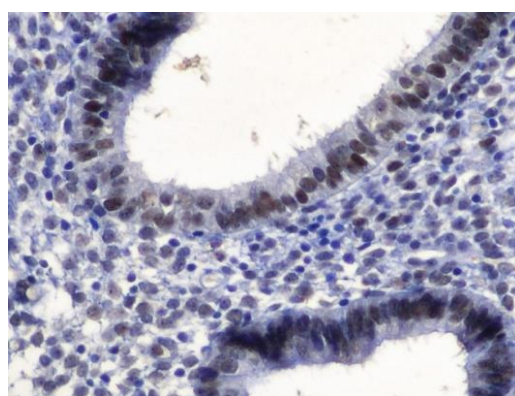


Figura 2b - p53 positivo

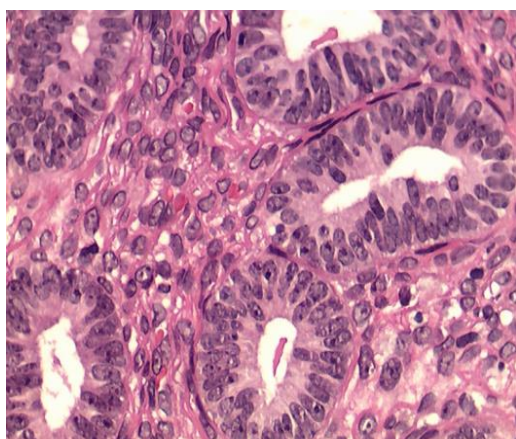


Figura 3a- Polipo endometrial PTEN negativo.

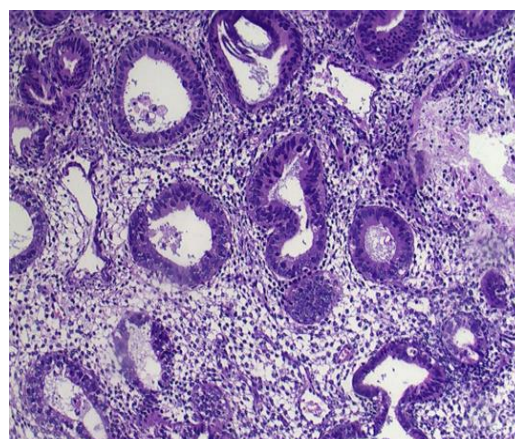


Figura 3b- PTEN positivo.

3.4 Processamento do Material

3.4.1- Marcadores Imunoistoquímicos (p53, PTEN).

O p53 e PTEN, ambos detectados com Envision FLEX (DAKO). As reações de marcação com anticorpos foram realizadas no Laboratório de Patologia, em Botucatu. As reações foram processadas em cortes de parafina, segundo a técnica do Complexo Avidina-Biotina Peroxidase (ABC) com os anticorpos: p53 (clone DO-7 mouse, DAKO ref. M7001, diluição 1:3000) e PTEN (28H6 mouse, Novocastra ref. NCL-PTEN, diluição 1:150) e coradas pela Diaminobenzidina (DAB). A positividade dos marcadores p53 observada no núcleo e do PTEN no citoplasma, foi processados e lâminas-controle, com antigenicidade positiva reconhecida para cada um dos marcadores foram avaliadas para garantir a eficácia da reação de cada lote de lâminas corado (a saber: controle positivo para o p53 – carcinoma em pólio endometrial; controle PTEN–carcinoma). Controles negativos, também, foram processados.

3.5 Reações de Imunoperoxidase

Etapa I: Desparafinização

Etapa II: Coloração e montagem das lâminas

3.6- Análise das reações

Para a análise quantitativa das reações de imunoistoquímica foi utilizado o programa Imagelab 2000 – Sistema de Processamento e Análise de Imagem (Softium informática Ltda), que se baseia na captura de imagens digitalizadas e subsequente demarcação das células diaminobenzidina positivas (pontos brancos) e negativas (pontos pretos) em áreas de maior reação (*hot spot*).

3.7. Sistema imagenológico, Equipamentos e Instrumental.

3.7.1. Sistema imagenológico

A ultrassonografia transvaginal foi praticada em todas as pacientes com transdutor vaginal e foram realizados no CDI (Centro de Diagnóstico por Imagem) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP) e Hospital Universitário de Marília, com aparelho da marca GE, transdutor endovaginal de 5,0 MHz, protegido com preservativo descartável e com a paciente em posição semiginecológica, sendo analisada a morfologia da cavidade uterina, o endométrio e a presença de patologias intrauterinas.

3.7.2. Equipamento e Instrumental

A histeroscopia diagnóstica é composta por ópticas da Endoview ou Storz de 30 graus, 2,7, 2,9 e 4mm e camisa externa de 5,2mm ou camisa externa de 3,0mm ou 4,0mm que tem função de proteger a óptica e conduzir gás carbônico **(figura 4)** e por histeroflator que controla automaticamente pressão do gás carbono **(figura 5)**. As imagens são visualizadas em monitor e documentadas por foto e DVD.

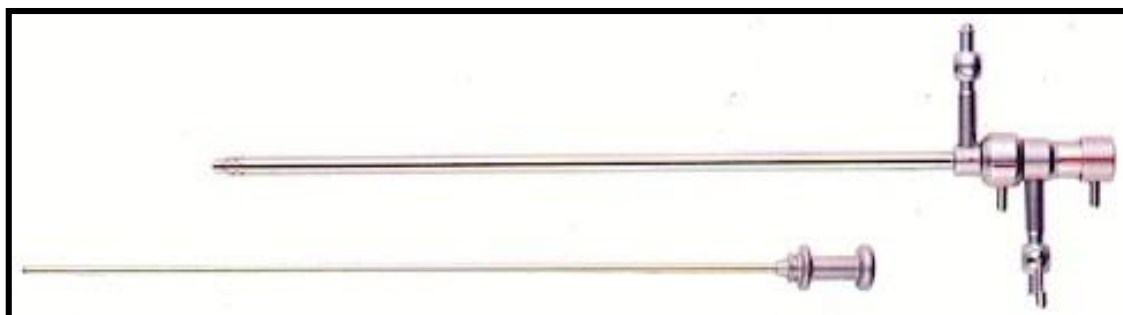


Figura 4 - Visão panorâmica do Endoscópio Diagnóstico: Endoscópio rígido com diâmetro de 2,7-2,9mm e camisa diagnóstica com diâmetro de 4,0mm



Figura 5 - Visão panorâmica do equipamento de vídeo histeroscopia: Insuflador uterino de CO2.

Na histeroscopia cirúrgica utiliza-se Ressectoscópio de fluxo contínuo com diâmetro de 8,8mm (figura 6), acoplado com óptica de 4,0mm, utilizando Hamou Hysteromat (pressão contínua, fluxo variável e aspirador ajustado eletronicamente) e acessórios como eletrodos para corte e coagulação, ligados ao aparelho de cautério na potência de 70W (**Figura 7**).

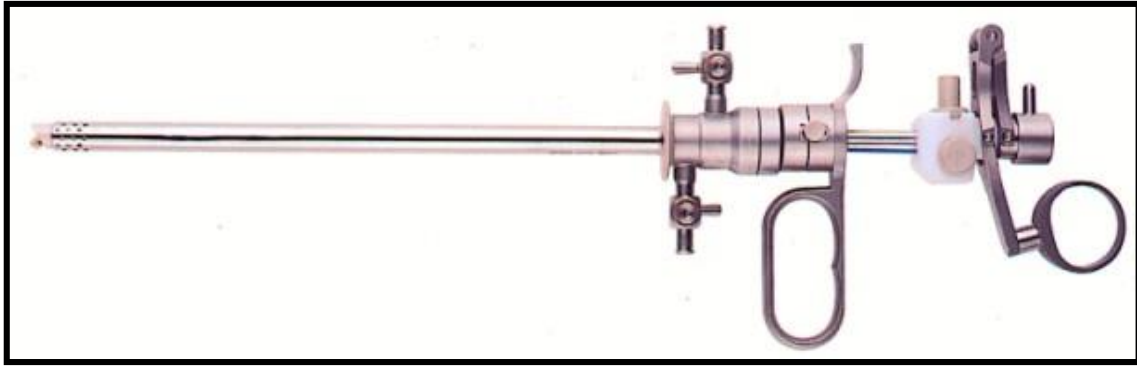


Figura 6 - Visão panorâmica do Ressectoscópio fluxo contínuo com diâmetro de 8,8mm.

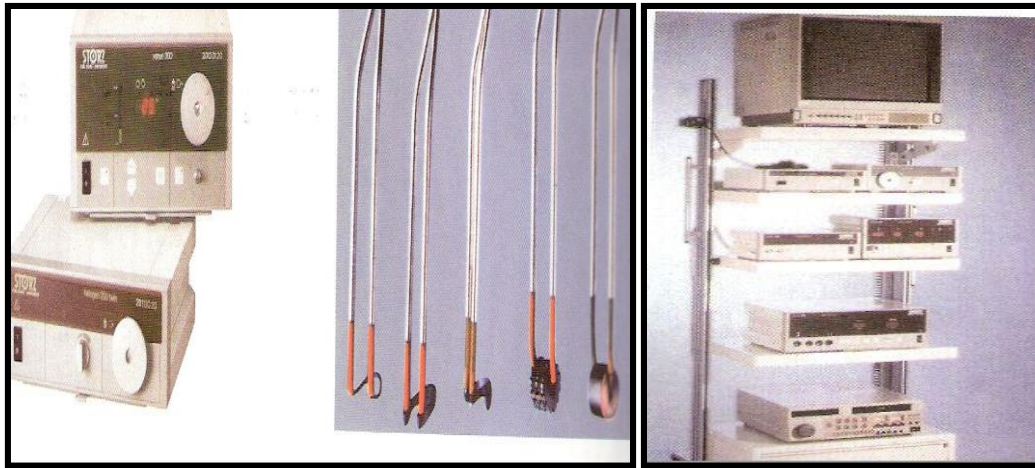


Figura 7 - Acessórios da vídeo histeroscopia cirúrgica. Eletrodos para corte, coagulação e vaporização. Hamou Hysteromat (pressão contínua, fluxo variável e aspirador ajustado eletronicamente). Unidade eletrocirúrgica de alta frequência. Fonte de luz fria, câmera de vídeo, monitor e videocassete.

3.7.3. Técnicas de Preparo e Exames

As pacientes foram informadas, no agendamento do exame, que deviam trazer no dia da histeroscopia diagnóstica, o laudo do resultado do ultrassom trans-vaginal e os exames laboratoriais. Foram orientadas sobre a melhor época para marcar o exame: logo após o término da menstruação e, para as pacientes menopausadas, em qualquer dia. As pacientes foram orientadas a tomar 1 (um) comprimido de anti-inflamatório 2 (duas) horas antes do exame e 1 (um) de Brometo N butilescopalamina 30 minutos antes do exame.

No dia do agendamento do exame, as pacientes também recebiam um folheto informativo que descreve cada passo do procedimento, a importância da histeroscopia na propedêutica e orientações sobre intercorrências.

No dia do procedimento, as pacientes foram entrevistadas pelo médico histeroscopista, o qual fez identificação, anotação dos dados e orientação quanto à duração do exame, que poderia ser em torno de 3 a 5 minutos, podendo apresentar um discreto desconforto. Salientou, ainda, que, diante de um desconforto não suportável, a paciente poderia solicitar a interrupção do exame.

3.7.4. Técnica de Exame Diagnóstico e Cirúrgico

3.7.4.1 - Técnica Diagnóstica:

O exame pode ser realizado, tanto na primeira como na segunda fase do ciclo menstrual, tomando o cuidado de não haver surpresa de uma gravidez. A primeira fase tem como vantagem um muco mais límpido e um canal hipotônico. A segunda fase nos proporciona imagens mais estáveis e adequadas para o estudo, principalmente aquelas das alterações funcionais.

Em posição ginecológica, com as nádegas um pouco além da mesa, realizava-se o toque vaginal avaliando a vagina e a posição do útero. Colocava-se o espéculo, expondo o colo e aplicava-se xylocaína tópica, sem vasoconstritor, realizando assepsia do colo com gaze embebido em povidine tópico. Quando a paciente apresentava vagina estreita ou atrofiada era utilizado um meio de distensão líquido, com ou sem uso de espéculo. O exame é caracterizado pela passagem do histeroscópio pelo canal cervical com óptica de 30 graus, 2,7, 2,9 e 4,0mm, sendo acoplada a camisa externa de 5,2mm ou camisa externa de 3,0mm ou 4,0mm que tem função de proteger a óptica e conduzir gás carbônico para distensão da cavidade uterina. Possibilita-se, assim, a sua visualização adequada da cavidade uterina (vista panorâmica).

O histeroflator era calibrado para pressão máxima de 100mmhg, sendo o fluxo máximo de 70ml/min. As pacientes menopausadas com estenose cervical utilizaram um preparo prévio de estrogênio conjugado tópico por dez dias antes do exame. A biopsia foi realizada com a cureta de Novak ou de Pipelle. Após o exame, as pacientes recebiam as orientações adequadas e eram encaminhadas ao Ambulatório.

Os laudos histeroscópicos foram classificados como normais, compatíveis com a fase do ciclo menstrual proliferativo, secretor e atrófico; os laudos patológicos compatíveis com pólipos endometriais foram utilizados para o estudo.

3.7.4.2 - Técnica de cirurgia

Avaliação pré-anestésica - Todas as pacientes passaram por uma avaliação pré-cirúrgica e os exames laboratoriais solicitados foram coagulograma, glicemia de jejum, o hemograma, HIV e sorologia para hepatite B e C. As pacientes foram orientadas a ficarem em jejum 12 horas antes da cirurgia. Não foram realizadas tricotomias.

Realizou-se sedação com propofol quando o procedimento era feito em um curto período de tempo, o que ocorreu na maioria das vezes; entretanto, foi realizada, também, a raqui anestesia. Durante o ato cirúrgico, as pacientes eram sedadas ou anestesiadas, e realizada assepsia com povidine, sondagem vesical, toque vaginal, histerometria, dilatação do colo uterino com as velas de Hegar, até a número 9; em seguida era introduzido o ressectoscópio de fluxo contínuo com diâmetro de 8,8mm, acoplado com óptica de 4,0mm. Utilizamos Hamou Hysteromat (pressão contínua, fluxo variável e aspirador ajustado eletronicamente) e, como meio de distensão líquida, a solução de manitol a 3% e acessórios como eletrodos para corte e coagulação, ligados ao aparelho de cautério na potência de 70W .

3.8. Variáveis e conceitos

Foi estabelecido um questionário pelo qual se obtiveram as informações sobre as pacientes, com achado histeroscópicos e resultado histológico de pólipos endometriais. O questionário foi constituído da seguinte forma:

- 1- Nome completo da paciente.
- 2- Idade da paciente em anos completos.
- 3- Peso da paciente em kg.
- 4- Altura da paciente em metros.
- 5- IMC- Faixa de 20-25 (normal), faixa de 26-30 (sobrepeso) e maior que 30 (obesa).
- 6- Presença ou ausência da menstruação
- 7- Tempo de amenorreia
- 8- Número de gestações
- 9- Abortos- Perdas gestacionais no primeiro trimestre
- 10- Presença ou ausência de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus II.
- 11- Achado Histeroscópico de Pólipos Endometriais.
- 12- Diagnóstico Histológico de Pólipos endometriais sem atipias ou com atipias.

Resultado da Imunoistoquímica pela presença ou ausência da expressão do p53 e PTEN.

3.9. Critérios utilizados para o achado histeroscópico

Os critérios utilizados para identificação das imagens histeroscópicas de pólipos cervical e endometrial foram descritos por Hamou, (1991) e Labastida, (1990) expostos abaixo:

3.9.1. Macroscopia

Externamente são visualizadas como massas aveludadas ou lisas, vermelhas ou alaranjadas. São tumorações sésseis ou pediculadas e de formato ovóide ou alongado. O interior é sólido ou contendo cistos. Nasceram no endométrio, projetam-se para a cavidade uterina, ulceram e sangram com facilidade. Volume e número são, extremamente, variáveis: desde mínimos até preenchendo toda a cavidade uterina, únicos ou múltiplos. A maioria se encontra entre 2 e 4cm no seu maior diâmetro (**figura 8**).

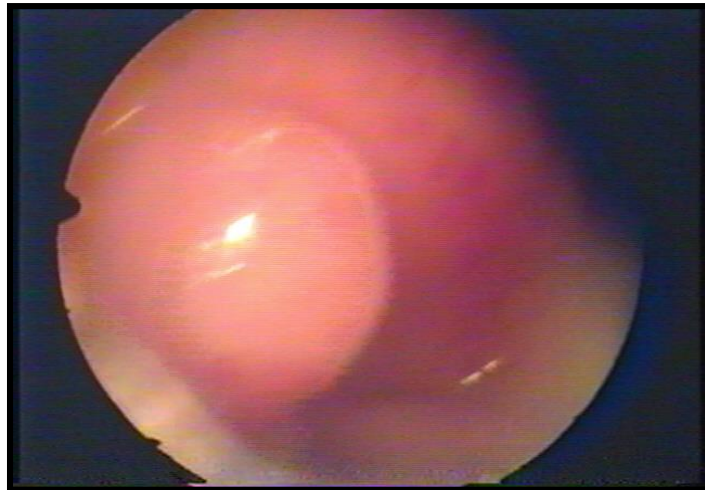


Figura 8 - Pólipo Endometrial.

3.9.2. Morfologia histeroscópica (Hamou-1991):

Pólipo mucoso – Iguais aos pseudopólipos, podem ser sésseis ou

pediculados. São maiores que 1cm e móveis. Possuem aparência similar ao endométrio circundante e são frequentemente congestos. Podem ser únicos ou múltiplos (**figura 9**).

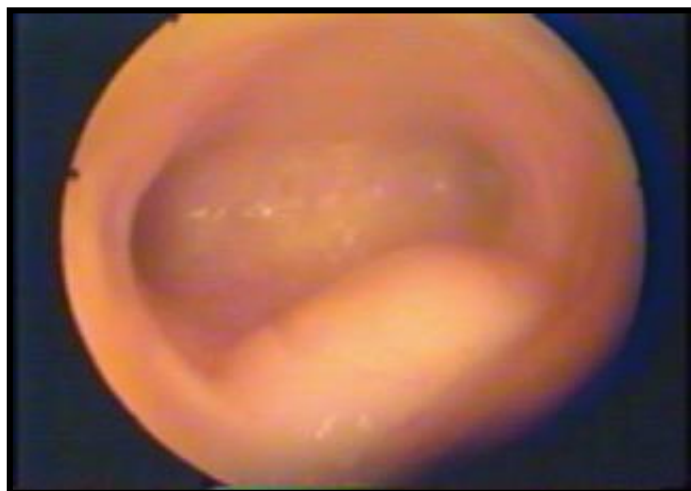


Figura 9 - Pólipo endometrial mucoso.

Pólipo fibroso – Usualmente pediculados, lisos, móveis e têm dificuldade em deformar-se com a pressão da ponta do histeroscópio. Sua superfície, quando avaliada no aumento de 20x, é lisa, pobremente vascularizada e não se identificam orifícios glandulares (**figura 10**).



Figura 10 - Pólipo endometrial fibroso.

3.10. Critérios utilizados para diagnóstico histológico

O exame anátomo patológico foi caracterizado pela coleta de material pela biópsia orientada, ou pela polipectomia. As peças cirúrgicas foram colocadas em recipiente contendo formaldeído a 10% e encaminhadas ao laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP ou Hospital da Unimar, de Marília, para o exame anátomo patológico. E após serem embebidas em parafina, foram realizados cortes histológicos, fixados com hematoxilina-eosina para análise. Morfologicamente, os pólipos endometriais podem ser classificados em:

3.10.1 Pólipos hiperplásicos

São comuns, variando de alguns milímetros até atingir grandes dimensões. Às vezes, são diagnosticados somente na avaliação microscópica. Apresentam superfície irregular e proliferação epitelial com pseudoestratificação e atividade mitótica. O aspecto glandular se assemelha ao da hiperplasia sem atipias, simples ou mista, revelando eosinofilia e células ciliadas. Possuem quantidade moderada de estroma entre as glândulas, similar ao estroma do endométrio proliferativo. O endométrio periférico ao pólipos é, frequentemente, proliferativo ou atrófico, mas pode ser secretor e respondem ao estrógenos (**figura 11**).



Figura 11 - Pólipo hiperplásico.

3.10.2. Pólipos Atróficos

Também chamados de pólipos inativos, são comuns em mulheres na pós-menopausa. Contêm glândulas atróficas alinhadas em epitélio glandular baixo sem atividade mitótica. As glândulas são dilatadas e de contornos circulares, estroma denso e fibrótico. Considerados, por alguns, pólipos hiperplásicos que não apresentam atividade proliferativa (**figura 12**).

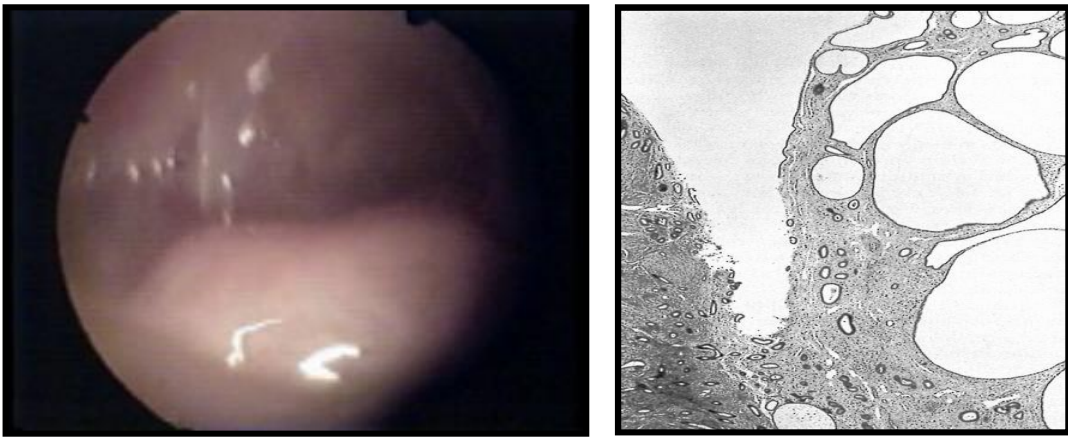


Figura 12 - Pólipo endometrial atrófico.

3.10.3. Pólipos Funcionais

Sensíveis a hormônios, mostram alterações proliferativas ou secretoras. Ocorrem na pré-menopausa e podem ser de difícil diagnóstico. Suas glândulas apresentam distribuições irregulares. Aparência polipóide e estroma denso com vasos de paredes grossas são características importantes para o diagnóstico. Quando secretores, têm glândulas, frequentemente, pouco desenvolvidas, contrastando com o endométrio adjacente (**figura 13**).



Figura 13 - Pólipo endometrial funcional.

3.10.4. Pólipos Endometriais Endocervicais (Mistos)

Alguns pólipos localizados na porção superior da endocérvice ou no segmento uterino inferior mostram desenvolvimento glandular com estroma semelhante ao encontrado, conforme **(figura 14)**.

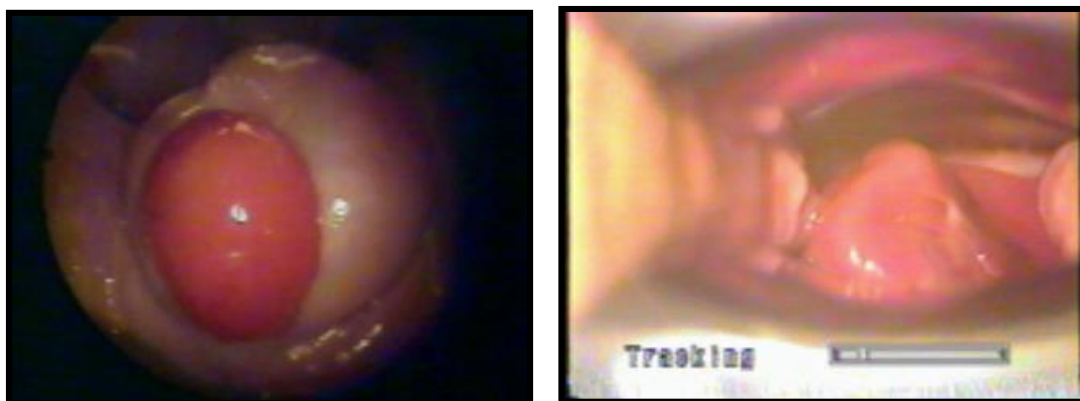


Figura 14 - Pólipos endometriais mistos.

3.10.5. Pólipos Adenomiomatosos

Possuem fibras e feixes irregulares de musculatura lisa no estroma, próximos aos vasos de paredes grossas. As glândulas são revestidas pelo estroma **(figura 15)**.

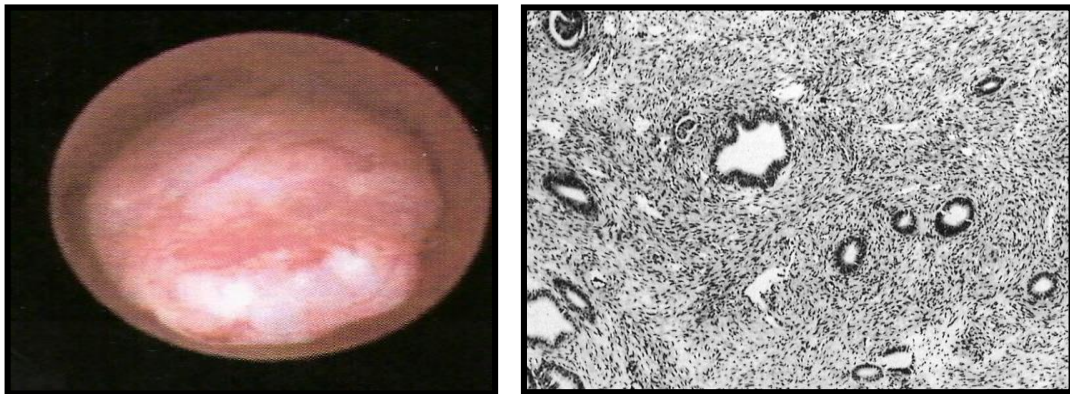


Figura 15 - Pólipo endometrial adenomiosomatosos.

3.10.6. Adenomioma Polipóide Atípico

É um pólipo incomum, diferente dos demais. Suas glândulas se alinham num epitélio atípico e estão circundadas por células musculares lisas. Exibem atipia nuclear, perda da polaridade e eosinofilia citoplasmática. O músculo liso é composto de pequenos fascículos entrelaçados. Ocorre na pré ou perimenopausa em mulheres com média de idade de 40 anos. É descrito na Síndrome de Turner sob hormonioterapia e no climatério sob reposição hormonal. Apesar da lesão histológica, não evidencia comportamento agressivo (**figura 16**).

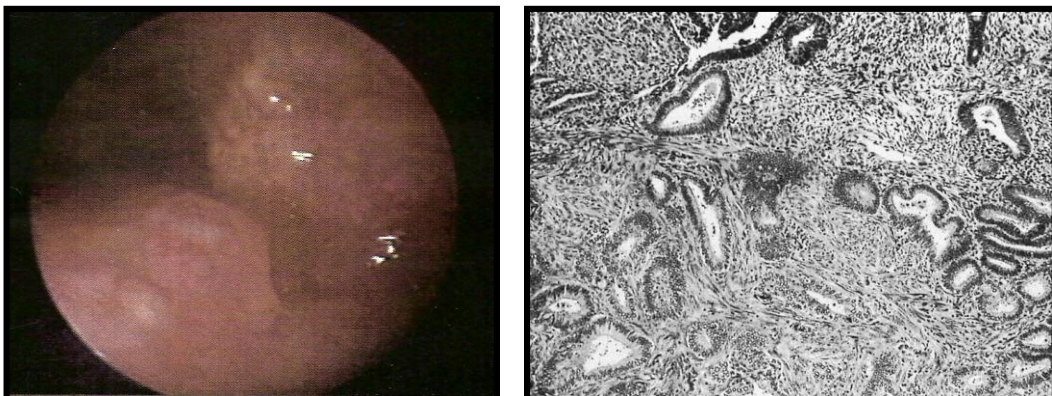


Figura 16 - Pólipo endometrial atípico.

3.11. Aspectos Éticos

O Projeto de Pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e foram respeitados os princípios da declaração de Helsinque (*WORLD MEDICAL ASSOCIATION*, 1996) cumprindo-se todas as recomendações do *Guiding Medical Doctors in Biomedical Research involving Human Subjects*, O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi entregue e a todas as pacientes envolvidas no estudo com orientações adequadas.

O presente estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista – UNESP, sob o número Of. 820.385/2014 (**Anexo3**)

3.12. Análise estatística

Com a finalidade de analisar os resultados das variáveis quantitativas (idade, Índice Massa Corporea (IMC), número de gestações, tempo de amenorreia), empregaram-se testes estatísticos paramétricos (Teste t-student, Tukey - Anova Oneway)^{80,81} e não paramétricos na sua ausência da aderência; quando às variáveis qualitativas, utilizou se o Teste G, OddsRatio, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis^{80,81}. (**Anexo 4**).

4. Resultados

4.1. Descrição da casuística

Foram avaliadas 159 pacientes com pólipos endometriais em decorrência do exame anátomo patológico. As pacientes foram divididas em dois grupos: Grupo A de 120 pacientes (75,5%) com pólipos endometriais sem atipias e Grupo B de 39 pacientes (24,5%) com pólipos endometriais apresentando atipias. Todos os pólipos endometriais foram avaliados por imunoistoquímica para identificar a expressão do p53 e PTEN e, posteriormente, os grupos A e B foram divididos em subgrupos da seguinte forma: O **grupo A** em Subgrupo B1, com 80 pacientes (66,6%) apresentou p53 negativo e PTEN positivo; A2 com 20 pacientes, (16,6%) apresentou p53 positivo e PTEN positivo; A3 com 14 pacientes (11,6%) apresentou p53 positivo e PTEN negativo e A4 de 6 pacientes (5,1%) apresentou p53 negativo e PTEN negativo.

O **grupo B** dividido em subgrupos, a saber; B1 com 21 pacientes (53,9 %) apresentou p53 negativo e PTEN positivo; B2 com 11 pacientes (28,2%) com p53 positivo e PTEN positivo; B3 com 4 pacientes (10,2%) apresentou p53 positivo e PTEN negativo e B4 com 3 pacientes (7,7%) apresentou p53 negativo e PTEN negativo.

As pacientes dos grupos A e B foram avaliadas quanto a idade, IMC, número de gestações e aborto, tabagismo, presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II, tempo de amenorréia e neoplasia maligna de endométrio. (**Tabela 1**)

4.1.1-idade

No grupo A, a média foi de 57 anos 05 meses; a idade mínima de 40 anos e a máxima de 89 anos. No grupo B, a média foi de 61 anos; a idade mínima de 40 anos e a máxima de 82 anos. (p=0,018 Grupo A x Grupo B)

4.1.2. Índice de Massa Corpórea

No grupo A, o IMC foi de 28,45, tendo desvio padrão de 4,17. No grupo B, o IMC foi de 27,85, tendo desvio padrão de 3,14. ($p=0,174$ Grupo A x Grupo B)

4.1.3. Tabagismo

No grupo A com 10 pacientes (8,3%) eram fumantes e, no grupo B com 4 pacientes (10,3%). ($p=0,717$ Grupo A x Grupo B)

4. 1. 4. Hipertensão Arterial Sistêmica

Na variável Hipertensão Arterial Sistêmica observou-se, no grupo A com 56 pacientes (46,6%) eram hipertensas e, no grupo B com 25 pacientes (64 %). ($p=0,057$ Grupo A x Grupo B)

4.1.5 . DMII

Na variável Diabetes mellitus II, observou-se que no grupo A com 14 pacientes (11,7%) eram diabéticas e, no grupo B com 7 pacientes (17,9%). ($p=0,328$ Grupo A x Grupo B)

4.1.6. Gestações

No grupo A, o número médio de gestação foi de 2 (duas), mínimo de 0 e máximo de 13. No grupo B, o número médio de gestação foi de 2 (duas), mínimo foi de 0 e máximo de 08. ($p=0,330$ Grupo A x Grupo B)

4.1.7. Aborto

No grupo A, 20 pacientes (16,7%) tiveram abortamento e, no grupo B 3 pacientes (7,7%). ($p=0,142$ Grupo A x Grupo B)

4.1.8 Tempo de Amenorreia

No grupo A havia 120 pacientes, e dessas, 92 pacientes (77%) encontravam-se na menopausa, sendo o tempo médio de amenorreia 10 anos. Quanto às outras pacientes que compõem este grupo, observou-se que 28 pacientes (23%) ainda menstruavam e, no grupo B 39 pacientes, e destas, 33 pacientes (85%) encontravam-se na menopausa, sendo o tempo médio de amenorreia 10 anos; as 6 (seis) demais pacientes (15%) apresentavam menstruação. ($p=0,062$ Grupo A x Grupo B)

4.1.9 Neoplasia Maligna de Endométrio.

No grupo A, 7 pacientes (5,8%) tiveram neoplasia maligna de endométrio e no grupo B, 8 pacientes (20,5%). ($p=0,011$ Grupo B x Grupo A). (**Tabela 1**).

Grupo A-120 pacientes (75,5%) com pólipos endomentrias sem atipias:

Subgrupo A1: 80 (Oitenta) pacientes (66,6%) apresentou p53 negativo e PTEN positivo, marcadores normais e 1 (uma) paciente (1,25%) teve neoplasia maligna de endométrio; As demais 40 pacientes (33,4%) dos subgrupos A2, A3 e A4 apresentaram marcadores alterados, destes, 6 pacientes (15%) tiveram neoplasia maligna de endométrio. (15% (A2, A3, A4) versus 1,25%(A1) respectivamente; $p=0,0089$ e OddsRatio 13.94) (**Tabela 3**). O A2: 20 (Vinte)

pacientes (16,6%) com p53 positivo e PTEN positivo, 2 (duas) pacientes (10%) apresentaram neoplasia maligna de endométrio (10%(A2) versus 1,25%(A1), respectivamente; $p=0,187$ e OddsRatio 8,78); A3: 14 (Quatorze) pacientes (11,6%) com p53 positivo e PTEN negativo, 3 (três) pacientes (21,4%) apresentaram neoplasia maligna de endométrio. (21,4%(A3) versus 1,25 %(A1) respectivamente; $p=0,006$ e OddsRatio 21.55); e A4: 6 (Seis) pacientes (5,1%) com p53 negativo e PTEN negativo, 1 (uma) paciente (16,7%) apresentou neoplasia maligna de endométrio. (16,7%(A4) versus 1,25 %(A1) respectivamente; $p=0,311$ e OddsRatio 15,80). **(Tabela 2).** O **grupo A** apresentou 86 pacientes com p53 negativo, 2 pacientes tiveram neoplasia de endométrio; e 34 pacientes com p53 positivo, 5 pacientes tiveram neoplasia de endométrio ($p=0,0029$, OR=7,24) **(Tabela 5).** 100 pacientes com PTEN positivo, 3 tiveram neoplasia de endométrio; e 20 pacientes com PTEN negativo, 4 tiveram neoplasia de endométrio ($p=0,0147$, OR=8.08). **(Tabela 6)**

Grupo B – 39 (Trinta e Nove) pacientes (24,5%) com pólipos endometriais com atipias:

Subgrupo B1: 21 (Vinte e Uma) pacientes (53,9%) apresentou p53 negativo e PTEN positivo marcadores normais e 1 (uma) paciente (4,8%) teve neoplasia maligna de endométrio. As demais 18 pacientes (46,1%) dos subgrupos B2, B3 e B4 apresentaram marcadores alterados, destes, 7 pacientes (38,9%) tiveram neoplasia maligna de endométrio. (38,9%(B2, B3, B4) versus 4,8%(B1) respectivamente; $p=0,025$ e OddsRatio 12.73) **(Tabela 3);** B2: 11 (Onze) pacientes (28,2%) com p53 positivo e PTEN positivo, 4 (quatro) pacientes (36,3%) apresentaram neoplasia maligna de endométrio;(38,9%(B2)versus 4,8%(B1) respectivamente; $p=0,0679$ e OddsRatio 11.43); B3: 4 (Quatro) pacientes (10,2%) com p53 positivo PTEN negativo, 2 (duas) pacientes (50%) apresentaram neoplasia maligna de endométrio. (50%(B3) versus 4,8%(B1) respectivamente; $p=0,0868$ e OddsRatio 20.00) e B4 3 (Três) pacientes (7,69%) com p53 negativo e PTEN negativo, 1 (uma) paciente (33,3%) apresentou neoplasia maligna de endometrio. (33,3%(B4) versus 4,8%(B1)

respectivamente; $p=0,5766$ e OddsRatio 10.00).(Tabela 3). O **grupo B** teve 24 pacientes com p53 negativo, 2 tiveram neoplasia de endométrio, e 15 pacientes com p53 positivo, 6 tiveram neoplasia de endométrio ($p=0,0483$, OR=7,33) (Tabela 5), e 32 pacientes apresentou PTEN positivo, 5 pacientes tiveram neoplasia de endométrio; 7 pacientes com PTEN negativo, 3 tiveram neoplasia de endométrio ($p=0,271$, OR=4.05). (Tabela 6).

No Total 159 pacientes (**grupo A + Grupo B**), 110 pacientes com p53 negativo, 4 pacientes tiveram neoplasia de endométrio; e 49 pacientes com p53 positivo, 11 tiveram neoplasia de endométrio. ($p=0,0006$,OR=7,67) e 132 pacientes com PTEN positivo, 8 pacientes tiveram neoplasia de endométrio, 27 pacientes com PTEN negativo, 7 tiveram neoplasia de endométrio.($p=0,00043$; OR=5,43) (Tabela 5 e 6)

Tabela 1 – Dados Clínicos Epidemiológicos de 159 Pacientes com Pólipos Endometriais, Grupo A x Grupo B e valor p

Variável	Pólipos Endometriais Total= 159	Pólipos sem Atipias = 120 (75,5%)	Pólipos com atipias = 39 (24,5%)	Valor de P
¹ Idade	59,2 ^a	57,5 ^a (40; 89 ^a)	61 ^a (40; 82 ^a)	0,018
² IMC ***	28,15(3,65)	28,45(4,17)	27,85 (3,14)	0,174
¹ Nº Gestações	02	02 (0-13)	02 (0-8)	0,330
³ Aborto	23 (15,43%)	20 (16,7%)	03 (7,7 %)	0,142
³ Fumante	14 (8,8%)	10 (8,3 %)	04 (10,3%)	0,717
³ HAS	81 (50%)	56 (46,7%)	25 (64,1%)	0,057
³ DM II	21 (23,2) %	14 (11,7%)	07 (17,9%)	0,328
¹ Tempo de Amenorreia	10 ^a	10 ^a (1 a 30 ^a)	10 ^a (1-30 ^a)	0,062
³ neoplasia endometrio	15 (9,43%)	07 (5,8%)	08 (20,5%)	0,0113

*** desvio padrão ¹ Teste não Paramétrico de Mann Whitney ² Teste t Student ³ Teste G

Tabela 2 – Marcadores Tumorais p53 e PTEN dos subgrupos A1,A2,A3 e A4 e neoplasia ,valor p e Odds Ratio

Grupo A (Pólipos s /Atipia)	Nº Pólipos	Neoplasia	p=Valor	OR=Valor	Sub Grupo
A1 (p53 - PTEN +)	80 (67%)	01 (1,25%)			
A2 (p53 + PTEN+)	20 (17%)	02 (10%)	0,187	OR=8,78	(A2xA1)
A3 (p53 + PTEN -)	14 (12%)	03 (21,5%)	0,0063	OR=21,55	(A3xA1)
A4 (p53 - PTEN -)	06 (5,1%)	01 (17%)	0,314	OR=15,80	(A4xA1)
A2+A3+A4 Marcadores Alterados	40 (33%)	06 (15%)	0,0089	OR=13,94	
Total	120 (75,5%)	07(5,8%)			

Tabela 3 – Marcadores Tumorais p53 e PTEN dos subgrupos B1, B2, B3 e B4 e neoplasia, valor p e Odds Ratio

Grupo B (Pólipos c /Atipia)	Nº Pólipos	Neoplasia	P=Valor	OR=Valor	Sub Grupo
B1 (p53 - PTEN +)	21 (54%)	01 (4,9%)			
B2 (p53 + PTEN+)	11 (28%)	04 (36,%)	0,067	OR=11,43	(B2xB1)
B3 (p53 + PTEN -)	04 (10%)	02 (50%)	0,0868	OR=20	(B3xB1)
B4 (p53 - PTEN -)	03 (8,0%)	01 (33%)	0,5766	OR=10	(B4xB1)
B2+B3+B4 Marcadores Alterados	18 (46%)	07(39%)	0,0255	OR12,73	
Total	39 (24,5%)	08(20,5%)			

Tabela 4 – Polipos Endometriais-marcadores p53 e PTEN normais versus alterados e valor p e OddsRatio

T = Pólipos Endometriais =159	p=Valor	OR=Valor	Sub Grupos
Marcadores Normais=101(63,5%) A1 + B1=2 (1,98%) Neoplasia			
A2 + B2 = 31 Neoplasia = 6 (19,3%)	0,001	OR=11,8 (A2+B2 x A1+B1)	
A3 + B3 = 18 Neoplasia = 5 (27,7%)	0,0002	OR=19,4 (A3+B3 x A1+B1)	
A4 + B4 = 9 Neoplasia = 2 (22%)	0,0293	OR=14,14 (A4+B4 x A1+B1)	
Marcadores Alterados = 58(36,5%) A2+A3+A4+B2+B3+B4 = Neoplasia 13(22,4%)	0,0001	OR=14,3 (A2+A3+A4+B2+B3+B4xA1+B1)	
Total=58(36,5%) Polipos		159 Polipos =15 Neoplasia (9,43%)	

Tabela 5 – Marcadores tumorais p53 dos subgrupos e valor e OddsRatio(OR)

Marcadores	Normal	Neoplasia	Total	p=Valor	OR=Valor
A1+A4(p53 -)	84	02	86		
A2+A3(p53+)	29	05	34	p=0.0296	OR=7.24
TOTAL	113	07	120		
B1+B4(p53-)	22	02	24		
B1+B3(p53+)	09	06	15	p=0.0483	OR= 7.33
TOTAL	31	08	39		

Tabela 6 – Marcadores tumorais PTEN dos subgrupos e valor e OddsRatio(OR)

Marcadores	Normal	Neoplasia	Total	p=Valor	OR=Valor
A1+A2(PTEN +)	97	03	100		
A3+A4(PTEN-)	16	04	20	p=0.0147	OR=8.08
Total	113	07	120		
B1+B2(PTEN+)	27	05	32		
B3+B4(PTEN-)	04	03	07	p=0.2715	OR=4.05
Total	31	08	39		

5. *Discussão*

5.1. Considerações Gerais

O pólipó endometrial é um achado comum no útero, podendo as pacientes ser tanto assintomáticas como sintomáticas. Tem, como principal sintoma/sinal, o sangramento uterino anormal. É a manifestação mais comum em Ginecologia, em particular, no climatério e na pós-menopausa.

O pólipó endometrial em várias situações, principalmente na pós menopausa, sempre foi motivo de grande preocupação entre os profissionais médicos; pois, apesar de diagnóstico frequente, a conduta eficaz ainda não está bem definida. Alguns defendem a idéia de que todos os pólipós endometriais deveriam ser retirados, porém outros sugerem que só devem ser retirados aqueles que forem sintomáticos.

O sangramento que pode ocorrer após a menopausa tem, todavia, outras conotações, não devendo existir normalmente. Pode ser sinal clínico de importantes afecções, como o pólipó endometrial, ou de maior preocupação, como as neoplasias uterinas, tais como as hiperplasias e o adenocarcinoma.
25,26,27

No campo da medicina, observa-se um grande número de afecções ginecológicas enigmáticas e mal compreendidas, as quais até o presente momento apresentam controvérsias na literatura. O pólipó endometrial é uma delas. Inicialmente é considerado como uma afecção benigna e apresenta alguns aspectos controversos. Diante do diagnóstico de pólipó endometrial surge a dúvida quanto à possibilidade de malignização; por esta razão, o nosso interesse em desenvolver o presente estudo tornou-se imperativo. Nosso objetivo, no presente estudo, foi avaliar os pólipós endometriais por meio da análise imunohistoquímica da expressão do p53 e PTEN.

Observa-se na literatura especializada, um verdadeiro vácuo acerca de sua conduta terapêutica. O pólipso endometrial, sendo um achado comum, é indicado, frequentemente, para a realização da cirurgia histeroscópica.^{11,12,13}. Há entretanto, uma preocupação constante quanto ao atendimento de pacientes com diagnóstico de pólipso endometrial quando a paciente é assintomática. Procura-se uma resposta sobre quais seriam os pólipos com maior potencial de malignidade e sobre a necessidade de ressecção cirúrgica.^{16,17}

Diante desses fatos, focamos nosso estudo na comparação direta dos grupos de pacientes com pólipos endometriais que realizaram imunohistoquímica p53 e PTEN, diagnosticados, anteriormente, pela vídeo histeroscopia e confirmados pelo exame anátomo patológico após polipectomia.

5.2. Discussão dos resultados

Centramos o estudo na comparação direta com grupos formados e definidos, composto por pacientes que apresentaram pólipos endometriais **sem atipias** e **com atipias**.

Para atingir nosso objetivo, escolheu-se a proteína p53 e o marcador PTEN pelo fato de suas mutações serem encontradas em cerca de 50% chegando até 70% de todos os tumores malignos humanos, incluindo os de bexiga, cérebro, mama, cérvix uterina, cólon e reto, esôfago e tireoide.^{61,69,71,76}

Ao analisar a casuística, verificou-se que as pacientes com pólipos endometriais **sem atipias** do grupo A, pertencentes aos sub Grupos A1 de 80 (Oitenta) pacientes (66,7%) apresentaram marcadores normais p53 negativo e PTEN positivo. Entretanto cerca de 1,25% pacientes deste sub grupo A1 apresentou neoplasia maligna de endométrio.

As demais pacientes dos sub grupos (A2, A3 e A4) de um total de 40 (quarenta) pacientes ou seja 33,3% apresentaram seus marcadores alterados, sendo que, no total do grupo A (A1,A2,A3,A4), 5,8 % apresentaram neoplasia maligna de endométrio, dados, esses, semelhantes aos da literatura.^{62,63,66}

Apresentando idade média de 57,5 anos, IMC de 28,45, história de aborto em 16,7%, média de 2 (Duas) gestações, fumantes em 8%, hipertensas 46,5%, diabéticas 11,7%, e tempo médio de amenorreia 10 anos. Notamos, claramente, uma predominância de pacientes idosas, hipertensas e diabéticas, de acordo com os dados da literatura.^{9,31,32,33,34} Quando avaliamos os resultados dos subgrupos podemos encontrar neoplasia maligna de endométrio em até 21,4%, como observado no subgrupo A 3, com p53 positivo e PTEN negativo.^{67,68}

Ao analisar as pacientes com pólipos endometriais **com atipias** do grupo B, pertencentes ao subgrupo B1 com 21 (vinte e uma) pacientes (53,9%) apresentaram marcadores normais p53 negativo e PTEN positivo. Cerca de 4,8% pacientes desse sub grupo B1 teve neoplasia maligna de endometrio, dados semelhante ao da literatura.^{14,67,6} As demais pacientes do sub grupo (B2, B3 e B4), 18 (dezoito) pacientes(46,1%) apresentaram marcadores alterados p53 e/ou PTEN, sendo que, no total do grupo B(B1,B2,B3,B4), 39 (Trinta e Nove) pacientes (20,6%) apresentaram neoplasia maligna de endométrio, e tendo como idade média 61 anos, IMC de 27,85, história de aborto em 7,7%, média de 2 (duas) gestações, tabagismo em 10,3%, hipertensas 64,1%, diabéticas 17,9%, e tempo médio de amenorreia de 10 anos.

Nesse estudo, observou-se que a malignização do endométrio pode chegar até 50% quando a imunoistoquímica for p53 positivo e PTEN negativa.

Baseados nestes dados, podemos sugerir que todos os pólipos endometriais diagnosticados em pacientes devem ser retirados e; para melhor acurácia, deverão ser submetidos à análise da imunoexpressão do p53 e PTEN.

Ao confrontar nossos resultados da imunoexpressão da proteína p53 e PTEN no pólio endometrial, observamos que a literatura é extremamente, pobre em trabalhos específicos sobre este tema.^{66,67,68}

Em vista disso, achamos aconselhável a retirada completa do pólio endometrial, caso só tenha sido realizada uma biópsia. Ainda que tenha sido retirado todo o pólio, pode-se sugerir a ressecção de toda a mucosa endometrial por ablação do endométrio, nas pacientes pós menopausadas com fatores predisponentes.

Quanto às pacientes que apresentam maior risco evolutivo pela carga genética ou pelo acúmulo de mutações no sítio da mucosa uterina, pode-se inferir que estarão muito predispostas a ter neoplasia maligna, principalmente se estiverem em associados fatores que potencializam a formação ou a evolução de pólios para verdadeiras lesões neoplásicas malignas, tais como Idade, Índice Massa Corpórea, Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus II e Tempo de Amenorréia.

Portanto, acreditamos que em pacientes com pólio endometrial (sem ou com atipias) e marcadores tumorais alterados, associados a fatores predisponentes, merecem um acompanhamento frequente e um cuidado maior por parte dos profissionais da saúde.

6. Conclusões

- 1- As pacientes com pólipos endometrial de acordo com os dados clínicos epidemiológicos eram idosas, hipertensas, com sobrepeso, em amenorreia há 10 anos, 13,2% eram diabéticas.
 - 2- É recomendável realizar a imunoistoquímica dos pólipos endometriais para avaliar os marcadores p53 e PTEN.
 - 3- As pacientes com pólipos endometriais e marcadores tumorais alterados, p53 e PTEN, podem apresentar maior risco de neoplasia maligna de endométrio, principalmente, quando associados a obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus II.
-

7. Referências

- 1- Baracat EC, Haidar MA, Nunes MG, Soares Júnior JM, Lima GR. Climatério. In: Baracat EC, Lima GR. (ORG). Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. São Paulo: Manole; 2004. p. 339-45.
 - 2- Buckley CH, Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. London: Chapman and Hall Medical; 1989. p.145-8.
 - 3- Davis B. Endometrial stromal polyps in rodents: biology, etiology and relevance to disease in women. Toxicol Pathol. 2012; 40 (3): 419-24.
 - 4- Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depesr DB, et al. Analysis of estrogen-and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2007 May-June; 14 (3): 300-3.
 - 5- Carvalho S, Campaner AB, Lima SM, Silva MA, Ribeiro PA. Differential expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. Anal Quant Cytol Histol. 2011; 33 (2): 61-7.
 - 6- 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 (7): 1565-8.
 - 7- Dallenbach-Hellweg G, Poulsen H. Atlas of endometrial histopathology. Heidelberg: Springer-Verlag; 1985. p. 84.
 - 8- Dias R, Pacheco JF, Pontes AG, Leite NJ, Fontana AL. Pólipos Endometriais: Uma revisão. Femina.1998; 26 (7): 579-81.
-

- 9- Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 1988; 71 (5): 771-3.
 - 10- Gambadauro P, Martínez-Maestre MÁ, Schneider J, Torrejón R. Endometrial polyp or neoplasia? A case-control study in women with polyps at ultrasound. *Climacteric.* 2015 June; 18 (3): 399-404.
 - 11- Yela DA, Ravacci SH, Monteiro IMU, Cristine K, Pereira HM, Gabiatti JRE. Comparative study of transvaginal ultrasound and outpatient hysteroscopy for diagnosing pathologic endometrial lesions in postmenopausal women. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55 (5): 553-6.
 - 12- Aslam M, Ijaz L, Tariq S, Shafqat K, Meher-Un-Nisa, Ashraf R, et al. Comparison of transvaginal sonography and saline contrast sonohysterography in women with abnormal uterine bleeding: correlation with hysteroscopy and histopathology. *Int J Health Sci.* 2007 Jan; 1 (1): 17-24.
 - 13- Gambadauro P, Martínez-Maestre MÁ, Schneider J, Torrejón R. Malignant and premalignant changes in the endometrium of women with an ultrasound diagnosis of endometrial polyp. *J Obstet Gynaecol.* 2014; 34 (7): 611-5.
 - 14- Abrão F. Estudos dos pólipos endometriais: a importância da polipectomia [Tese de Mestrado]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2006.
 - 15- Motta LDC, Motta LACR, Gagliardi ART, Ferraz EM. Tratamento de pólipos endometriais com agonista do GnRH – goserelin: apresentação de um caso. *J Brás Ginecol.* 1990; 100 (11/12): 433-6.
 - 16- Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Aug; 89 (8): 992-1002.
-

- 17- Fernández-Parra J, Oliver AR, Criado SL, Fernández FP, Ventoso FM. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006 Nov; 95 (2): 144-8.
 - 18- Miranda SMN, Gomes MT, Silva IDC GD, Girão MJBC. Endometrial polyps: clinical and epidemiological aspects and analysis of polymorphisms. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010; 32 (7): 327-333.
 - 19- Lenci MA, Nascimento VA, Grandini AB, Fahmy WM, Depes DDB, Baracat FF, et al. Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy. *Einstein (São Paulo)*. 2014; 12 (1): 16-21.
 - 20- Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 May; 277 (5): 395-9.
 - 21- Shen L, Wang Q, Huang W, Wang Q, Yuan Q, Huang Y, et al. High prevalence of endometrial polyps in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30; 95 (8): 2722-4.
 - 22- Dalbert, DB, et al. Tamoxifeno y afecciones endometriales en pacientes con cáncer de mama. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013; 73 (2): 97-103.
 - 23- Berger C, Qian Y, Chen X. The p 53 – Estrogen receptor loop in cancer. *Curr Mol Med*. 2013 Sep; 13 (8): 1229-40.
 - 24- Nasu K, Takai N, Nishida M, Narahara H. Tumorigenic effects of tamoxifen on the female genital tract. *Clin Med Pathol*. 2008; 1: 17-34.
-

- 25- Mittal K, Da Costa D. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings. *Int J Gynecol Pathol*. 2008 Jan; 27 (1): 45-8.
 - 26- Campaner AB, Carvalho SD, Lima SM, Santos RED, Galvão MA, Ribeiro PA, et al. Avaliação histológica de pólipos endometriais em mulheres após a menopausa e correlação com risco de malignização. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2006; 28 (1): 18-23.
 - 27- Yasuda M, Katoh T, Hori S, Suzuki K, Ohno K, Maruyama M, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: review of eight cases. *Diagn Pathol*. 2013; 8: 25.
 - 28- Naaman Y, Diment J, Perlman S, Oustinov N, Vaisbuch E, Ben-Arie A. Can malignant potential of endometrial polyps be determined by incorporating the Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN) classification? *Gynecol Oncol*. 2015; 136 (2): 254-7.
 - 29- Tang Z, Zhou R, Bao D, Liu C, Wei L. Clinical characteristics of 42 cases of malignant endometrial polyps. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014 Mar; 49 (3): 204-7.
 - 30- Elfayomy AK, Soliman BS. Risk factors associated with the malignant changes of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol India*. 2015; 65 (3): 186-92.
 - 31- Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov; 201 (5): 462.
-

- 32- Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadias K, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric*. 2009 Oct; 12 (5): 454-8.
 - 33- Bueloni-Dias FN, Spadoto-Dias D, Nahás Neto J, Nahás EAP. Fatores preditivos para a ocorrência de pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36 (11): 489-496.
 - 34- Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, Asoglu MR, Arioglu PF, Eren S. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290 (5): 937-41.
 - 35- Su T, Sui L. Expression and significance of p63, aromatase P450 and steroidogenic factor-1 in endometrial polyp. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014; 49 (8): 604-8.
 - 36- Jarboe EA, Pizer ES, Miron A, Monte N, Mutter GL, Crum CP. Evidence for a latent precursor (p53 signature) that may precede serous endometrial intraepithelial carcinoma. *Mod Pathol*. 2009 Mar; 22 (3): 345-50. Epub 2009 Jan 16.
 - 37- Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, Gonidi M, Athanassiadou AM, Stamati PN, et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 May-Jun; 17 (3): 697-704.
 - 38- Yasuda M; Katoh T; Hori S; Suzuki K; Ohno K; Maruyama M, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: review of eight cases. *Diagn Pathol*. 2013; 8: 25.
-

- 39- Miranda SP, Traiman P, Cândido EB, Lages EL, Freitas GF, Lamaita RM, 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): 1525-30.
 - 40- Muller PA, Vousden KH, Norman JC. p53 and its mutants in tumor cell migration and invasion. *J Cell Biol*. 2011 Jan 24; 192 (2): 209-18.
 - 41- Arruda JT, Bordini BM, Mirand LCB, Maia DLM, Moura KKVO. Proteína p 53 e o câncer: controvérsias e esperanças. *Estudos, PUC Goiás*. 2008 Jan Fev; 35 (1-2): 123-141.
 - 42- Chang C, Mulholland DJ, Valamehr B, Mosessian S, Sellers WR, Wu H. PTEN nuclear localization is regulated by oxidative stress and mediates p53-dependent tumor suppression. *Mol Cell Biol*. 2008 May; 28 (10): 3281-89.
 - 43- Alberts B. *Biologia molecular da célula*. ed 4. Porto Alegre: Artmed; 2006.
 - 44- Ward LS. Entendendo o processo molecular da tumorigênese. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 46 (4).
 - 45- Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *J Cell*. 2007; 130: 223-33.
 - 46- Collado M, Serrano M. The power and the promise of oncogene induced senescence markers. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6: 472-6.
 - 47- Lewis JM, Tony Nguyen Truong, Schwartz MA. Integrins regulate the apoptotic response to DNA damage through modulation of p53. *PNAS*. 2001; 99 (6): 3627-32. doi:10.1073/pnas.062698499.
-

- 48- Laureline R, Gilles G, Pierre R. Control of cell migration: a tumour suppressor function for p53? *Biol Cell*. 2006; 98: 141-152.
 - 49- Rivoire WA, Appel MLM, Edelweiss MI, Fleck J, Rivero LF, Mônico HI, et al. P53 and BCL-2 as prognostic markers in endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2008; 14 (1): 23-30.
 - 50- Cavalcanti Júnior GB, Klumb CE. Avaliação dos métodos de Análise do Gene e proteína p53 nas neoplasias linfóides. *Rev bras hematol hemoter*. 2002; 24 (2): 111-25.
 - 51- Vogestein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*. 2000; 408: 307-10.
 - 52- Leslie NR, Foti M. Non-genomic loss of PTEN function in cancer: not in my gene. *Trends Pharmacol Sci*. 2011 Mar; 32 (3): 131-40.
 - 53- Bossi G, Sacchi A. Restoration of wild-type p53 function in human cancer: relevance for tumor therapy. *Head Neck*. 2007 Mar; 29 (3): 272-84.
 - 54- Golubovskaya VM, Cance WG. FAK and p53 protein interactions anticancer agents. *Med Chem*. 2011; 11 (7): 617-19.
 - 55- Valentina Z, Wolyniec K, Sionov RV, Haupt S, Haupt Y. Tumour suppression by p53: the importance of apoptosis and cellular senescence. *J Pathol*. 2009; 219 (1): 3-15.
 - 56- Morga M, Thorburn J, Pandolfi PP, Thorburn A. Nuclear and cytoplasmic shuttling of TRADD induces apoptosis via different mechanisms. *J Biol Chem*. 2002; 277 (6): 975-84.
-

- 57- Viacava FA, Ilambi F, Ou L, Baran K, Green DR, Kriwacki RW. The DNA-binding domain mediates both nuclear and cytosolic functions of p53. *Nat Struct Mol Biol* 2014; 21 (6): 535-43.
- 58- Buganim Y, Rotter V. p53: Balancing tumour suppression and implications for the clinic. *Eur J Cancer*. 2009 Sep; 45 (1): 217-34.
- 59- Kappes S, Langosch KM, Kressin P, Passlack B, Dworniczak BD, Röhlke P, et al. p53 mutations in ovarian tumors, detected by temperature-gradient gel electrophoresis, direct sequencing and immunohistochemistry. *Int J Cancer*. 1995; 64 (1): 52-59.
- 60- Klumb CE, Cavalcante Júnior GB. Métodos de análise do gene TP53. *Rev bras hematol hemoter*. 2002; 24 (2): 111-25.
- 61- Jia L, Liu Y, Yi X, Miron A, Crum CP, Kong B, et al. Endometrial glandular dysplasia with frequent p53 gene mutation: a genetic evidence supporting its precancer nature for endometrial serous carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008 Apr; 14 (8): 2263-69.
- 62- Zhang X, Sharon X, Jia L, Chen N, Fadare O, Schwartz PE, et al. Molecular identification of “Latent Precancers” for endometrial serous carcinoma in benign-appearing endometrium. *Am J Pathol*. 2009 Jun; 174 (6): 2000-6.
- 63- Ono K, Hayashi H, Tateno M, Tanaka R, Suzuki RS, Maruyama Y, et al. Uterine superficial serous carcinomas and extensive serous endometrial intraepithelial carcinomas: clinicopathological analysis of 6 patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014 Oct; 7 (11): 7979-88.
-

- 64- Koi C, Hachisuga T, Murakami M, Kurita T, Nguyen TT, Shimajiri S, et al. Overexpression of p53 in the endometrial gland in postmenopausal women. *Menopause*. 2015; 22 (1): 104-7.
- 65- Neto LC, Soares JM, Giusa-Chiferi MG, Gonçalves WJ, Baracat EC. Expression of p53 protein in the endometrial polyp in postmenopausal women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013; 34 (6): 509-12.
- 66- Trahan S, Têtu B, Raymond PE. Serous papillary carcinoma of the endometrium arising from endometrial polyps: a clinical, histological, and immunohistochemical study of 13 cases. *Hum Pathol*. 2005 Dec; 36 (12): 1316-21.
- 67- Janiec-Jankowska A, Konopka B, Goluda C, Najmoła U. TP53 mutations in endometrial cancers: relation to PTEN gene defects. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Feb; 20 (2): 196-202.
- 68- Daniilidou K, Frangou-Plemenou M, Grammatikakis J, Grigoriou O, Vitoratos N, Kondi-Pafiti A. Prognostic significance and diagnostic value of PTEN and p53 expression in endometrial carcinoma. A retrospective clinicopathological and immunohistochemical study. *J BUON*; 2013 Jan-Mar;18 (1): 195-201.
- 69- Gil A, Rodríguez-Escudero I, Stumpf M, Molina M, Cid VJ, Pulido R, et al. A Functional Dissection of PTEN –Terminus: Implications in PTEN subcellular targeting and tumor suppressor Activity. *PLoS One*. 2015; 10 (4): e0119287. doi:10.1371/journal.pone.0119287. PMC4398541
- 70- Yin Y, Shen WH. PTEN: a new guardian of the genome.- *Oncogene*. 2008 Sep 18; 27 (41): 5443-53.
-

- 71- Poon JS, Eves R, Mak AS. Both lipid-and protein-phosphatase activities of PTEN contribute to the p53-PTEN anti-invasion pathway. *Cell Cycle*. 2010 Nov; 9 (22): 4450-54. Epub 2010 Nov.
- 72- Ho J, Bassi C, Stambolic V. Characterization of nuclear PTEN and its post translationa lmodifications. *Methods*. 2015 May; 77-78: 104-11.
- 73- Salmena L, Carracedo A, Pandolfi P. Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell*. 2008 May; 133 (3): 403-14.
- 74- Georgescu MM. PTEN tumor nupressor network in PI3K-Akt pathway control. *Genes Cancer*. 2010; 1 (12).
- 75- Toulany M, Rodemann HP. The nuclear affairs of PTEN - Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling as a key mediator of tumor cell responsiveness to radiation. *Semin cancer biol*. 2015. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.07.003. [Epub ahead of print]
- 76- Skírnisdóttir I, Seidal T. Prognostic impact of concomitant p53 and PTEN on outcome in early stage (FIGO I-II) epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Aug; 21 (6): 1024-31.
- 77- Sun H, Enomoto T, Fujita M, Wada H, Yoshino K, Keiichiro O, et al .Mutational analysis of the PTEN gene in endometrial carcinoma and hyperplasia. *Am J Clin Pathol*. 2001; 115: 32-38.
- 78- Utpal KM, Jia MP, Eves R, Raptis L, Alan S. Mak doubles game: Src-Stat3 versus p53-PTEN in cellular migration and invasion. *Mol Cell Biol*. 2010 Nov; 30 (21): 4980-95. Published online 2010 August 23.
-

- 79- Yong W. The nuclear affairs of PTEN. "PTEN phosphorylation and nuclear export mediate free fatty acid-induced oxidative stress." *Antioxid redox signal*. 2014; 20 (9): 1382-95.
- 80- Zar JH. *Biostatistical analysis*. 5^a ed. New Jersey: Prentice Hall, 2009. p 994.
- 81- Blair, R. Clifford & Taylor, Richard A. *Bioestatística para ciências da saúde*. São Paulo, Pearson Education do Brasil, 2013.
-

Paper

AVALIAÇÃO DO RISCO DE MALIGNIZAÇÃO DOS PÓLIPOS ENDOMETRIAIS PELO ESTUDO DA IMUNOEXPRESSÃO DAS PROTEÍNAS p53 E PTEN

ABRAO, F¹; DIAS, DS²; BUELONI-DIAS², FN; PADOVANI³, CR; LEITE NJ²; MODOTTI, W⁴ DIAS, R²;

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital Beneficente Unimar - HBU e Coordenador da Residência Médica da Faculdade de Medicina da Unimar.

²Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP Daniel Spadoto Dias, Flavia Neves Bueloni Dias, Rogério Dias). Programa de Pós-Graduação-PPG.GOM.

³Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu - UNESP (Dr. Carlos Roberto Padovani).

⁴IAM Atendimento Médico Hospitalar - Assis

RESUMO

Objetivo: Avaliar os pólipos endometriais pelo estudo da imunoeexpressão das proteínas p53 e PTEN como fatores preditivos para riscos de malignidade.

Tipo de estudo: estudo transversal, retrospectivo, com amostra de conveniência

Local de estudo. Setor de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e da Clínica "Abrão" de Marília.

Paciente e métodos: 159 pacientes foram obtidas através de consulta aos prontuários de pacientes, no período de janeiro de 2010 à dezembro de 2014, com diagnóstico de pólipo endometrial ao ultrassom endovaginal, submetidas à histeroscopia diagnóstica e ou cirúrgica, seguido de polipectomia. Os pólipos endometriais foram então submetidos a avaliação imunoistoquímica, identificando-se os marcadores p53 e PTEN (Phosphatase and Tensil Homolog Delete on Chromosome Ten). A amostra foi dividida em 2 grupos: grupo A, constituídas de 120 pacientes com pólipos endometriais sem atipias e grupo B, constituídas de 39 pacientes com pólipos endometriais com atipias. Os grupos foram subdivididos em: A1 (80) e B1 (21) com imunoistoquímico p53 negativo e PTEN positivo; A2 (20) e B2 (11) com imunoistoquímico p53 positivo e PTEN positivo; A3 (14) e B3 (4) imunoistoquímico p53 positivo e PTEN negativo e A4 (6) e B4 (3) com imunoistoquímico P53 negativo e PTEN negativo.

Resultados: As amostras analisadas são homogêneas e não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre elas, exceto pela idade. Dentre as pacientes do subgrupo A1 (80 pacientes - 66,6% do grupo A), considerado com valores normais, foi encontrado apenas 1 (1,25%) paciente com neoplasia maligna. Nos subgrupos A2, A3 e A4 (40 pacientes - 33,4%) foram encontradas 6 (15%) pacientes com neoplasia maligna (2, 3 e 1 pacientes respectivamente). Encontramos maior incidência de neoplasia nos grupos com pelo menos um dos marcadores alterados (15% versus 1,25%, $p=0,0089$ e OR 13.94). Dentre as pacientes do subgrupo B1 (21 pacientes - 53,9% do grupo B), encontramos apenas 1 (4,8%) paciente com neoplasia maligna. Nos subgrupos B2, B3 e B4 (18 - 46,1%) encontramos 7 (38,9%) de neoplasia maligna (4, 2 e 1 pacientes respectivamente). Encontramos maior incidência de neoplasia nos grupos com pelo menos um dos marcadores alterados (38,9% versus 4,8%, $p=0,0025$ e OR 12.73). O grupo B teve maior incidência de neoplasia em relação ao grupo A (20,5% versus 5,9%; $p=0,011$). Avaliando o total da amostra, das 110 pacientes com p53 negativo, encontramos 3 pacientes com neoplasia e das 49 pacientes com p53 positivo, encontramos 11 pacientes com neoplasia ($p=0,0006$, OR=7.67). Encontramos ainda, das 132 pacientes com PTEN positivo, 8 pacientes tiveram neoplasia maligna e das 27 pacientes com PTEN negativo, 7 tiveram neoplasia maligna ($p=0,0043$; OR=5,43).

Conclusão: O estudo imunoistoquímico, utilizando marcadores p53 e PTEN, revelou-se útil na tentativa de avaliar os riscos de pré-malignidade e malignidade da neoplasia maligna do endométrio. O uso isolado ou a associação dos marcadores p53 e PTEN no pólipo endometrial pode ser recomendada para distinguir as pacientes de risco para malignização.

Palavra chave. Pólipo endometrial, Polipectomia, Histeroscopia Ambulatorial e Cirurgica, imunoistoquímica, p53, PTEN.

INTRODUÇÃO

O endométrio é o local de inúmeras alterações que ocorrem no ciclo menstrual e pode desenvolver diversos quadros histopatológicos que variam desde a atrofia até o câncer. Entre as alterações destaca-se o pólipo endometrial¹. O termo designa crescimento focal circunscrito da mucosa endometrial a partir da camada basal, que causa uma protusão para a luz da cavidade uterina.^{2,3}

A etiopatogenia dos pólipos é ainda enigmática e sua incidência é mais comum entre mulheres na quarta e quinta décadas de vida^{4,5,6,7}. O diagnóstico dos pólipos pode ser feito pela imagenologia (ultra-sonografia, histerossonografia, histeroscopia e ressonância magnética)⁸; destacando-se a histeroscopia como o principal método de diagnóstico e de terapia.^{9,10,11} Os sintomas mais frequentes se caracterizam por dor abdominal, irregularidade menstrual, dismenorréia e os sinais, por sangramento uterino anormal (hipermenorragia, hipermenorreia, metrorragia e spotting), leucorréia e sinusorragia.¹²

A literatura relata que a lesão maligna mais frequente localizada no pólipo é o adenocarcinoma, que tem como lesão precursora a hiperplasia atípica, nos seus diversos graus de intensidade.^{13,14,15,16,17,18} Existem múltiplos fatores de riscos para a transformação maligna dos pólipos, tais como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II, obesidade e longo tempo de menopausa.^{19,20,21,22} Os pólipos uterinos ganharam considerável destaque nos estudos imunoistoquímicos, principalmente para avaliar sua malignidade.^{23,24,25,26,27} Diferentes estudos foram realizados com marcadores de controles do ciclo celular, na carcinogênese, entre eles o p53 e PTEN (*phosphatase and tension homolog deleted on chromosome ten*).

O gene TP53, assim denominado devido à massa molecular de seu produto proteico (uma fosfoproteína nuclear com 393 aminoácidos de 53 quilodaltons), foi o primeiro gene de supressão tumoral identificado e originalmente descrito em 1979. Durante quase uma década, o p53 foi tratado como um oncogene, um promotor do ciclo celular.^{28,29} Uma mutação no gene TP53, seja pontual ou não, altera de forma significativa a proteína p53, o que resulta na incapacidade de efetuar a parada do ciclo celular ou disparar o mecanismo de apoptose.³⁰

Jia e colaboradores (2008) analisaram a mutação do p53 em 139 endométrios, sendo que as mutações do p53 foram detectadas em 0% no endométrio atrófico, em 43% na Displasia Endometrial Glandular (EnGD), em 72% no carcinoma intraepitelial endometrial Seroso (EIC), e em 96% no carcinoma seroso endometrial (ESC). A maioria das lesões mostrou superexpressão da proteína p53, a qual foi significativamente correlacionada com a mutação do gene TP53. A mutação do gene TP53 é, provavelmente, um dos fatores mais importantes para iniciar a carcinogênese endometrial serosa.³¹ Trahan e colaboradores (2009) estudaram o comportamento do carcinoma papilar seroso em pólipos endometriais e a superexpressão da proteína p53. Observaram uma elevada taxa da mutação p53 no pólipo endometrial. A elevada taxa de superexpressão da proteína p53 sugere que a mutação no gene TP53 pode ocorrer no início da doença, explicando o rápido crescimento do tumor.³²

Outro gene estudado, isolado e sequenciado, em 1997, foi o PTEN (Phosphatase and Tensil Homolog Delete on Chromosome Ten), um novo candidato a gene de supressão tumoral.³³ O PTEN codifica uma proteína de 403 aminoácidos, uma fosfatase com dupla especificidade, capaz de modular a proliferação celular, parada do ciclo celular, apoptose, migração e adesão.³⁴

Janiec et al (2010) utilizando o DNA isolado pela polimerase em cadeia, em 81 casos de câncer do endométrio, encontraram uma incidência de superexpressão da p53 e mutações no gene PTEN em 64,2% dos casos. Foi encontrado 16,1% de superexpressão p53, 33,3% de mutação do gene PTEN, e em 14,8% em ambos os genes. Em 35,8% dos casos, não foram encontradas mutações.³⁵ Os resultados do estudo demonstram que a mutação do gene TP53 pode ocorrer em alguns dos cânceres endometriais do endométrio. A presença de mutações no gene PTEN também podem ocorrer, sugerindo que ambos os genes participam do desenvolvimento desses tumores.³⁶ A inativação do PTEN é reconhecida precocemente nas neoplasias endometriais de padrão endometriode.³⁶

O presente estudo visa avaliar os pólipos endometriais pelo estudo imunohistoquímico da expressão da proteína p53 e PTEN, como fator preditivo para riscos de malignidade, na tentativa de compreender o comportamento dos pólipos endometriais por meio das vias de oncogênese. Acreditamos, desta forma, trazer uma contribuição significativa para o entendimento de futuras condutas terapêuticas às pacientes portadoras dessa alteração endometrial

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, com amostra de conveniência, cujos dados foram obtidos por meio de consultas aos prontuários de pacientes, no período de janeiro 2010 a dezembro 2014, com diagnóstico de pólipos endometriais submetidas a histeroscopia, seguidas de polipectomia, no Setor de Endoscopia Ginecológica e Planejamento Familiar da Disciplina de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) e da Clínica “Abrão” de Marília.

No presente estudo foram selecionadas 159 pacientes, divididas em 2 grupos assim denominados: **Grupo A (120** pacientes) com pólipo endometrial sem atipias e **Grupo B (39** pacientes) com pólipo endometrial com atipias.

Os pólipos endometriais foram encaminhados em bloco de parafina à Consultoria em Patologia em Diagnóstico do Prof. Carlos E. Bacchi, para avaliação pelo método imunohistoquímica, identificando-se os marcadores p53 e PTEN.

As lâminas foram submetidas à reação imunohistoquímica utilizando os marcadores primários **PTEN** (clone 28H6 mouse, Novocastra ref. NCL-PTEN, diluição 1:150) e **P53** (clone DO-7 mouse, DAKO ref. M7001, diluição 1:3000), ambos detectados com Envision FLEX (DAKO). Figura 1.

Figura 1 – Imunoistoquímica: anticorpos, concentração e tempo

Soro	Tipo	Concentração	Procedência	Clones	Incubação
<i>p53</i>	<i>monoclonal</i>	<i>1:3000</i>	<i>DAKO</i>	<i>DO-7mouse</i>	<i>20 min</i>
<i>PTEN</i>	<i>policlonal</i>	<i>1:150</i>	<i>Nocastra</i>	<i>28H6mouse</i>	<i>20 min</i>

Os grupos ainda foram avaliados quanto a dados demográficos e clínico-epidemiológicos, como: idade, índice de massa corpóreo (IMC), número de gestações, número de abortos, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes Melitus (DM) tipo II e tempo após a menopausa.

Com a finalidade de analisar os resultados das variáveis quantitativas (idade, Índice Massa Corpórea (IMC), número de gestações, tempo de amenorreia), empregaram-se testes estatísticos paramétricos Teste t-student, Anova Oneway³⁷ e não paramétricos na sua ausência da aderência; quando às variáveis qualitativas, utilizou-se os seguintes testes: teste G, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Odds Ratio e Risco relativo³⁷.

RESULTADOS

Os grupos A e B foram subdivididos em 4 subgrupos cada, da seguinte forma: A1 (80 pacientes - 67%) com p53 negativo e PTEN positivo; A2 (20 pacientes - 17%) com p53 positivo e PTEN positivo; A3 (14 pacientes - 12%) com p53 positivo e PTEN negativo e A4 (6 pacientes - 5,1%) com p53 negativo e PTEN negativo e B1 (21 pacientes - 54%) com p53 negativo e PTEN positivo; B2 (11 pacientes - 28%) com p53 positivo e PTEN positivo; B3 (4 pacientes - 10%) com p53 positivo e PTEN negativo e B4 (3 pacientes - 8%) com p53 negativo e PTEN negativo.

Quanto aos parâmetros clínico-epidemiológicos (idade, IMC, número de gestações e aborto, tabagismo, HAS, DM tipo II e tempo pós menopausa) observou-se somente diferença

estatística entre os grupos estudados quanto a idade. O grupo A apresentou média de idade de 57,5 anos (40^a-89^a) e o grupo B apresentou média de 61^a(40^a-82^a) ($p=0,0186$). Nos demais dados não encontramos diferenças, demonstrando, dessa forma, uma homogeneidade das amostras estudadas. Houve no grupo B maior incidência de neoplasia maligna de endométrio em relação ao Grupo A (20,5 % versus 5,9% respectivamente; $p=0,0113$). **(Tabela 1).**

Nas pacientes do subgrupo A1 (marcadores normais) encontramos apenas uma paciente com neoplasia (1,25%), enquanto que nos demais subgrupos A2, A3 e A4 (pelo menos um dos marcadores alterado), encontramos 6 pacientes com neoplasias (15%), sendo 2 no grupo A2, 3 no grupo A3 e 1 no grupo A4 **(Tabela 2)**. Houve maior incidência de neoplasia nas pacientes com marcadores alterados, em relação aquelas com marcadores normais (15% versus 1,25%, respectivamente; $p=0,0089$, OR =13,94, IC 95%= [1.62;120.27]).

Nas pacientes do subgrupo B1 (marcadores considerados normais) encontramos apenas uma paciente com neoplasia (4,9%), enquanto que nos subgrupos B2, B3 e B4 (pelo menos um dos marcadores alterado) encontramos 7 neoplasias (39%), sendo 4 no grupo B2, 2 no grupo B3 e 1 no grupo B4 **(Tabela 3)**. Houve maior incidência de neoplasia maligna nas pacientes com marcadores alterados em relação as pacientes com marcadores normais (38,9%versus 4,8%, respectivamente; $p=0,0255$, OR=12,73, IC 95%= [1.38;117.27]).

Nas pacientes do grupo A, 86 pacientes apresentaram p53 negativo, sendo que nesse grupo foram encontradas 2 pacientes com neoplasias, enquanto que 34 pacientes com p53 positivo, 5 pacientes apresentaram neoplasias ($p=0,0296$, OR=7,24, IC 95%= [1.33;39.38]) **(Tabela 4)**. Por outro lado das 100 pacientes com PTEN positivo, 3 tiveram neoplasia e 20 pacientes com PTEN negativo, 4 tiveram neoplasia ($p=0,014$,OR=8.08, IC 95%= [1.65;39.55]) **(Tabela 5)**.

Nas pacientes do grupo B, das 24 pacientes com p53 negativo, 2 tiveram neoplasia de endométrio, enquanto que 15 pacientes com p53 positivo, 6 tiveram neoplasia de endométrio ($p=0,0483$, OR=7,33, IC 95%= [1.24;43.41]) **(Tabela 4)**. Nesse mesmo grupo 32 pacientes com PTEN positivo, 5 pacientes tiveram neoplasia de endométrio, enquanto que 7 pacientes com PTEN negativo, 3 tiveram neoplasia de endométrio ($p=0,271$, OR=4.05, IC 95%= [0.68;23.90]) **(Tabela 5)**.

Tabela 1 – Dados Clínicos Epidemiológicos de 159 Pacientes com Pólipos Endometriais, Grupo A x Grupo B e valor p

Variável	Pólipos Endometriais Total= 159	Pólipos sem Atipias = 120 (75,5%)	Pólipos com atipias = 39 (24,5%)	Valor de P
¹ Idade	59,2 ^a	57,5 ^a (40; 89 ^a)	61 ^a (40; 82 ^a)	0,018
² IMC ***	28,15(3,65)	28,45(4,17)	27,85 (3,14)	0,174
¹ Nº Gestações	02	02 (0-13)	02 (0-8)	0,330
³ Aborto	23 (15,43%)	20 (16,7%)	03 (7,7 %)	0,142
³ Fumante	14 (8,8%)	10 (8,3 %)	04 (10,3%)	0,717
³ HAS	81 (50%)	56 (46,7%)	25 (64,1%)	0,057
³ DM II	21 (23,2) %	14 (11,7%)	07 (17,9%)	0,328
¹ Tempo de Amenorreia	10 ^a	10 ^a (1 a 30 ^a)	10 ^a (1-30 ^a)	0,062
³ neoplasia endometrio	15 (9,43%)	07 (5,8%)	08 (20,5%)	0,001

*** desvio padrão

¹ Teste não Paramétrico de Mann Whitney .Valor médio;mínimo e máximo entre parênteses.

² Teste t Student. Valor médio; desvio padrão entre parênteses.

³ Teste G.Numero absoluto; porcentagem entre parênteses.

IMC; índice de massa corpórea ; HAS: Hipertensão arterial Sistêmica ; DMII: Diabetes Melitus tipo II

Tabela 2 – Marcadores dos subgrupos A1,A2,A3 e A4 e neoplasia ,valor p e Odds Ratio(OR)

Grupo A (Pólipos /Atipia)	Nº Pólipos	Neoplasia	p=Valor	OR=Valor IC	Subgrupos
A1 (p53 - PTEN +)	80 (67%)	01 (1,25%)			
A2 (p53 + PTEN+)	20 (17%)	02 (10%)	0,187	OR=8.78 IC 95%= [0.75;102.18]	(A2xA1)
A3 (p53 + PTEN -)	14 (12%)	03 (21,5%)	0,0063	OR=21.55 IC 95%= [2.06;225.80]	(A3xA1)
A4 (p53 - PTEN -)	06 (5,1%)	01 (17%)	0,314	OR=15.80 IC 95%= [0.86;291.64]	(A4xA1)
A2+A3+A4 Marcadores Alterados	40 (33%)	06 (15%)	0,0089	OR=13,94 IC 95%= [1.62;120.27]	(A2+A3+A4)x(A1)
Total	120 (75,5%)	07(5,8%)			

Tabela 3 – Marcadores dos subgrupos B1,B2,B3 e B4 e neoplasia , valor p e Odds Ratio(OR)

Grupo B (Pólipos c /Atipia)	Nº Pólipos	Neoplasia	p=Valor	OR=Valor IC	Subgrupos
B1 (p53 - PTEN +)	21 (54%)	01 (4,9%)			
B2 (p53 + PTEN+)	11 (28%)	04 (36,%)	0,067	OR=11.43 IC 95%= [1.08;120.36]	(B2xB1)
B3 (p53 + PTEN -)	04 (10%)	02 (50%)	0,0868	OR=20.00 IC 95%= [1.21;330.97]	(B3xB1)
B4 (p53 - PTEN -)	03 (8,0%)	01 (33%)	0,5766	OR=10.00 IC 95%= [0.44;228.71]	(B4xB1)
B2+B3+B4 Marcadores Alterados	18 (46%)	07(39%)	0,0255	OR=12.73 IC 95%= [1.38;117.27]	(B2+B3+B4)X(B1)
Total	39 (24,5%)	08(20,5%)			

Tabela 4 – Marcador tumoral p53 dos subgrupos e valor e OddisRatio (OR)

Marcadores	Normal	Neoplasia	Total	Valor p	OR=Valor IC
A1+A4(p53 -)	84	02	86		
A2+A3(p53+)	29	05	34	$p = 0.0296$	OR= 7.24 IC 95%= [1.33;39.38]
TOTAL	113	07	120		
B1+B4(p53 -)	22	02	24		
B1+B3(p53+)	09	06	15	$p = 0.0483$	OR= 7.33 IC 95%= [1.24;43.41]
TOTAL	31	08	39		

Tabela 5 – Marcador tumoral PTEN dos subgrupos e valor e OddisRatio(OR)

Marcadores	Normal	Neoplasia	Total	Valor p	OR=Valor IC
A1+A2(PTEN +)	97	03	100		
A3+A4(PTEN -)	16	04	20	$p=0.0147$	OR=8.08 IC 95%= [1.65;39.55]
Total	113	07	120		
B1+B2(PTEN+)	27	05	32	$p=0.2715$	OR=4.05 IC 95%= [0.68;23.90]
B3+B4(PTEN -)	04	03	07		
Total	31	08	39		

DISCUSSÃO

O pólipó endometrial é umas das afecções ginecológicas enigmáticas e mal compreendidas. A literatura é controversa quando se trata da conduta, sendo a polipectomia sistemática muito discutida, sem até hoje apresentar um consenso. Ele é muito comum na pós menopausa e o seu risco de malignização é desconhecido. A necessidade de avaliar o risco de malignização nas portadoras de pólipó nos motivou a realizar esse trabalho.

O estudo imunoistoquímico desses pólipó nos pareceu trazer uma ferramenta valiosa para diferenciar pacientes portadoras de pólipó endometrial com e sem risco de malignização. Escolhemos o marcadores p53 e PTEN pela disponibilidade em nosso meio e pelos resultados na literatura, que mostraram seu uso promissor, embora só tenham sido anteriormente avaliados isoladamente. Não encontramos, na literatura, nenhum trabalho que utilizasse os dois marcadores concomitantes. A avaliação concomitante desses marcadores teve o propósito de melhorar a avaliação do risco de malignização desses pólipós, em relação a avaliação isolada dos mesmos. Eles foram escolhidos porque suas mutações foram encontradas em 50% a 70% de tumores malignos humanos, incluindo os de bexiga, cérebro, mama, cérvix uterina, cólon e reto, esôfago e tireoide.^{31,33}

Avaliando o grupo A, encontramos neoplasia maligna de endométrio em 5,8%, dados esses semelhantes aos da literatura³². Pacientes do sub grupo A1 (considerados resultados de marcadores normais) apresentaram apenas 1,25% de neoplasia maligna de endométrio, enquanto as demais do grupo A (A2 + A3 + A4), considerando com pelo menos um dos marcadores alterados, encontramos neoplasia em 15%, mostrando uma diferença significativa quando comparamos esses dois grupos ($p=0,0089$ e $OR= 13,9$). Ainda, quando temos os dois marcadores alterados (subgrupo A3), encontramos neoplasia em 21,4%, apresentando-se estatisticamente significativa ($p= 0,0063$ e $OR= 21,55$). Esses resultados mostram que pacientes com pólipó endometrial, sem atipias, com marcador (es) alterados tem maior chance de aparecimento de neoplasias maligna do endométrio. Encontramos ainda nesses grupos uma predominância de pacientes idosas, hipertensas e diabéticas, também em acordo com os dados da literatura.^{7,19,20,21,22}

No grupo B encontramos 20,5% de neoplasias maligna de endométrio. Nas pacientes do subgrupo B1 (marcadores considerados normais) encontramos neoplasia maligna do endométrio em 4,9%, dados semelhante ao da literatura.^{12,35} Nas demais pacientes do grupo B (B2 + B3 + B4) encontramos neoplasias em 39%, e quando comparamos com o grupo B1, houve significância ($p= 0,255$ e $OR= 12,73$). No subgrupo B3 (dois marcadores alterados) encontramos neoplasia maligna em 50% dos casos, porém, não foi estatisticamente significativa ($p= 0,0868$ e $OR= 20$), provavelmente devido ao tamanho da amostra.

Baseados nestes dados, podemos sugerir o uso do estudo imunoistoquímico nas pacientes portadoras de pólipó endometriais, principalmente quando associados a fatores de risco como: idade avançada, IMC elevado, hipertensão arterial sistêmica, Diabetes Mellitus e tempo prolongado pós menopausa.

Não foi possível confrontar a maioria de nossos resultados porque a literatura é pobre em trabalhos sobre estes marcadores, usados em concomitância.^{31,35,36}

Pacientes com pólipó endometrial, com marcadores tumorais alterados (p53 e PTEN) e na presença de fatores de risco, já bem conhecidos e citados nesse trabalho, têm maior possibilidade de apresentar neoplasia maligna de endométrio. Por esta razão merecem um acompanhamento mais rigoroso.

CONCLUSÕES

- 1- O estudo imunoistoquímico nas pacientes portadoras de pólio endometrial mostrou ser um armamento útil para predizer o risco de malignização do endométrio,
- 2- Estudos complementares devem ser aguardados, principalmente com maior casuística, para corroborar os dados encontrados,
- 3- As pacientes com pólipos endometriais e marcadores tumorais alterados, p53 e PTEN, principalmente, quando associados a obesidade, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus II, podem apresentar maior risco de neoplasia maligna de endométrio,
- 4- As neoplasias malignas do endométrio foram encontrados com maior incidências em mulheres de maior idade e no grupo de pólipos com atipias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Baracat EC, Haidar MA, Nunes MG, Soares Júnior JM, Lima GR. Climatério. In: Baracat EC, Lima GR. (ORG). Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. São Paulo: Manole; 2004. p. 339-45.
 - 2 - Buckley CH, Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. London: Chapman and Hall Medical; 1989. p.145-8.
 - 3 - Davis B. Endometrial stromal polyps in rodents: biology, etiology and relevance to disease in women. Toxicol Pathol. **2012; 40(3): 419-24**
 - 4 - Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depesr DB, et al. Analysis of estrogen-and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. J Minim Invasive Gynecol. 2007 May-June; 14(3): 300-3.
 - 5 - Carvalho S, Campaner AB, Lima SM, Silva MA, Ribeiro PA. Differential expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. Anal Quant Cytol Histol. April 2011; 33(2): 61-7.
 - 6 - 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(7): 1565-8.
 - 7 - Bogaert LJ. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. Obstet Gynecol. 1988; 71(5): 771-3.
 - 8 - Gambadauro P, Martínez-Maestre MÁ, Schneider J, Torrejón R. Endometrial polyp or neoplasia? A case-control study in women with polyps at ultrasound. Climacteric. **2015 June; 18(3): 399-404.**
 - 9- Yela DA, Ravacci SH, Monteiro IMU, Cristine K, Pereira HM, Gabiatti JRE. Comparative study of transvaginal ultrasound and outpatient hysteroscopy for diagnosing pathologic endometrial lesions in postmenopausal women. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(5): 553-6.
 - 10 - Aslam M, Ijaz L, Tariq S, Shafqat K, Meher-Un-Nisa, Ashraf R, et al. Comparison of transvaginal sonography and saline contrast sonohysterography in women with abnormal uterine bleeding: correlation with hysteroscopy and histopathology. Int J Health Sci. 2007 Jan; 1(1): 17-24.
-

- 11- Gambadauro P, Martínez-Maestre MÁ, Schneider J, Torrejón R. Malignant and premalignant changes in the endometrium of women with an ultrasound diagnosis of endometrial polyp. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34(7): 611-5.col.
- 13 - Mittal K, Da Costa D. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings. *Int J Gynecol Pathol*. 2008 Jan; 27(1): 45-8.
- 14 - Lenci MA, Nascimento VA, Grandini AB, Fahmy WM, Depes DDB, Baracat FF, et al . Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy. *Einstein(São Paulo)*. 2014; 12(1): 16-21.
- 15 - Yasuda M, Katoh T, Hori S, Suzuki K, Ohno K, Maruyama M, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: review of eight cases. *Diagn Pathol*. 2013; 8: 25.
- 16 - Naaman Y, Diment J, Perlman S, Oustinov N, Vaisbuch E, Ben-Arie A. Can malignant potential of endometrial polyps be determined by incorporating the Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN) classification? *Gynecol Oncol*. 2015; 136(2): 254-7.
- 17 - Tang Z, Zhou R, Bao D, Liu C, Wei L. Clinical characteristics of 42 cases of malignant endometrial polyps. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014 Mar; 49(3): 204-7.
- 18 - Elfayomy AK, Soliman BS. Risk Factors Associated with the Malignant Changes of Symptomatic and Asymptomatic Endometrial Polyps in Premenopausal Women. *J Obstet Gynaecol India*. 2015; 65(3): 186-92.
- 19 - Baiocchi G, Mancini N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Nov; 201(5): 462. e 1-4. Epub 2009 Jul 26.
- 20 - Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadimas K, et al. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric*. 2009 Oct; 12(5): 454-8.
- 21 - Bueloni-Dias FN, Spadoto-Dias D, Nahás Neto J, Nahás EAP. Fatores preditivos para a ocorrência de pólipos endometriais em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2014;36(11): 489-496.
- 22 - Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, Asoglu MR, Arioglu PF, Eren S. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290(5): 937-41.
- 23 - Su T, Sui L. Expression and significance of p63, aromatase P450 and steroidogenic factor-1 in endometrial polyp. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2014; 49(8): 604-8.
- 24 - Jarboe EA, Pizer ES, Miron A, Monte N, Mutter GL, Crum CP . Evidence for a latent precursor (p53 signature) that may precede serous endometrial intraepithelial carcinoma. *Mod Pathol*. 2009 Mar; 22(3): 345-50. Epub 2009 Jan 16.
- 25 - Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, Gonidi M, Athanassiadou AM, Stamati PN, et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 May-Jun; 17(3): 697-704.
- 26 - Yasuda M; Katoh T; Hori S; Suzuki K; Ohno K; Maruyama M, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: review of eight cases. *Diagn Pathol*. 2013; 8: 25.

- 27 - Miranda SP, Traiman P, Cândido EB, Lages EL, Freitas GF, Lamaita RM, 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): 1525-30.
 - 28 - Laure'line R, Gilles G, Pierre R. Control of cell migration: a tumour suppressor function for p53? *Biol Cell*. 2006; 98: 141–152.
 - 29 - Rivoire WA, Appel MLM, Edelweiss MI, Fleck J, Rivero LF, Mênego HI, et al. P53 and BCL-2 as Prognostic Markers in Endometrial Carcinoma. *Pathol & Oncol Res*. 2008; 14(1): 23-30.
 - 30 - Viacava FA, Ilambi F, Ou L, Baran K, Green DR, Kriwacki RW. The DNA-binding domain mediates both nuclear and cytosolic functions of p53. *Nat Struct Mol Biol* 2014; 21(6): 535-543
 - 31 - Jia L, Liu Y, Yi X, Miron A, Crum CP, Kong B, et al. Endometrial glandular dysplasia with frequent p53 gene mutation: a genetic evidence supporting its precancer nature for endometrial serous carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008 Apr; 14(8): 2263-9.
 - 32 - Trahan S, Têtu B, Raymond PE. Serous papillary carcinoma of the endometrium arising from endometrial polyps: a clinical, histological, and immunohistochemical study of 13 cases. *Hum Pathol*. 2005 Dec; 36(12): 1316-21.
 - 33 - Gil A , Rodriguez E , M Stumpf , Molina , Cid V .J , Pulido R . A Fuctional Dessection of PTEN –Terminus: Implications in PTEN subcellular targeting and tumor suppressor Activity . *dx .plos.org*. 2015; e0119287.
 - 34 - Yin Y, Shen WH. PTEN: a new guardian of the genome.- *Oncogene*. 2008 Sep 18; 27(41): 5443-53.
 - 35 - Janiec-Jankowska A, Konopka B, Goluda C, Najmoła U. TP53 mutations in endometrial cancers: relation to PTEN gene defects. *Int J Gynecol Cancer*. 2010 Feb; 20(2): 196-202.
 - 36 - Daniilidou K, Frangou-Plemenou M, Grammatikakis J, Grigoriou O, Vitoratos N, Kondi-Pafiti A. Prognostic significance and diagnostic value of PTEN and p53 expression in endometrial carcinoma. A retrospective clinicopathological and immunohistochemical study. *J BUON*; 2013;18(1): 195-20.
 - 37 - Blair, R. Clifford & Taylor, Richard A. Bioestatística para ciências da saúde. Sao Paulo, Pearson Education do Brasil, 2013.
-

Anexas

ANEXO 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIA EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 466/12-CNS-MS)

O Sr(a) _____ está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada **“Estudo da imunoexpressão das proteínas p53 e PTEN nos Pólipos Endometriais”**, que pretende Avaliar os pólipos endometriais por meio do estudo imunoistoquímico da expressão PTEN e da Proteína P53 como fatores preditivos para riscos de pré-malignidade e malignidade nos pólipos endometriais.

O Sr(a). foi selecionado(a) a participar dessa pesquisa por compor lista de pacientes com pólipos endometriais.

Será avaliada a ficha da Sr.(a) _____, contendo as informações como, Idade, IMC, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitos tipo II, número de gestação e tempo de amenorreia; e também será avaliado, laudo do Ultrassom vaginal, laudo do anato patológico confirmando o pólipo endometrial, após a histeroscopia cirúrgica, para estudo imuno histoquímico destes pólipos.

O conhecimento dessas características permitira, avaliar quais as pacientes que terão riscos de desenvolver doenças pré maligna e malignas nos pólipos endometriais.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir com seu tratamento ou preferência de agendamento médico, assim como interferências trabalhistas. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome, imagem, resultado de exame ou doença, em relação aos dados relatados nesta pesquisa.

Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608/1609.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: _____

Assinatura: _____

Feres Abrão Data: ____/____/____ Assinatura: _____

Orientador: Dr. Prof. Adj. Rogério Dias, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP) Fone: (14)3811-6227. E-mail: rd.rdias@yahoo.com.br

Pesquisador(a): Feres Abrão, Rua Lima e Costa, nº 209, cidade Marília Fone: (14) 3454-9149.

E-mail: clinica.feresabrao@gmail.com

ANEXO 2 – LAUDO DA IMUNOISTOQUÍMICA



**Consultoria
em Patologia**
Excelência em diagnóstico

Dr. Carlos E. Bacchi
Patologista Responsável

Dra. Maura M. Bacchi
Dra. Cristiane G. Cançado
Dra. Sheila C. L. Włodarski
Dr. Lisandro F. Lopes
Dr. Eduardo M. de Queiroga

Dra. Bruna Estrozi
Dr. Marcelo P. T. Moraes
Dr. Iverson X. Duarte
Dr. Donizete Scudeler

RELATÓRIO DE CONSULTA

Paciente:

Idade:

Sexo:



História Clínica: Biópsia de endométrio.

Material Recebido: Bloco(s) de Parafina (1) e Lâmina(s) (1) rotulado como:

Patologista/Médico:

Procedência: Marília (SP)

Estudo imuno-histoquímico: Após desparafinação e tratamento dos tecidos com soluções próprias para recuperação de epitopes, utilizando forno de microondas ou vaporizador ou panela de pressão ou digestão enzimática (tripsina ou protease), os cortes histológicos foram incubados com painel de anticorpos monoclonais e/ou policlonais em associação com técnica avidina-biotina peroxidase (ABC) e/ou fosfatase alcalina e/ou polímero. Controles positivos e negativos foram utilizados para atestar a fidelidade das reações. Resultados individuais para os marcadores estudados estão sumarizados na tabela a seguir.

Anticorpos	Clone	Resultado
• Produto do gene supressor tumoral TP53	DO-7	
• PTEN	28H6	

Conclusão:

BIÓPSIA ENDOMETRIAL: RESULTADO IMUNO-HISTOQUÍMICO REVELANDO
PTEN E PARA PROTEÍNA P53.

PARA

Bibliografia:

Quddus MR, Ologun BA, Sung CJ, Steinhoff MM, Lawrence WD. Utility of PTEN expression of endometrial "surface epithelial changes" and underlying atypical endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Pathol. 2009 Sep;28(5):471-6.



Dr. Carlos E. Bacchi
Patologista - CRM/SP - 37874-T
02/09/2011

Dr. Donizete Scudeler
Patologista - CRM/SP - 106.751

Rua Major Leônidas Cardoso, 739 | 18.602-010 | Cx. Postal 151 | Botucatu SP
Fone/Fax: +55 (14) 3112-5900 | www.conspat.com.br | info@conspat.com.br

ANEXO 3 – PARECER DO CEP

FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU -UNESP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Título da Pesquisa: Estudo imunohistoquímico pela expressão do PTEN e p53 nos Pólipos Endometriais

Pesquisador: Feres Abrão

Versão: 3

CAAE: 32329514.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 820.385

Data da Relatoria: 06/10/2014

Apresentação do Projeto: Em 159 pacientes, com pólipos endometriais obtidos de histeroscopia cirúrgica, serão avaliados com: 1-Ficha de avaliação da paciente contendo dados clínicos epidemiológicos como idade, IMC, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II, gestações e tempo de amenorréia. 2- Laudo da ultrassonografia transvaginal. 3 - Laudo da videohisteroscopia diagnóstica + biópsia, com diagnóstico de pólio uterino. 4- Laudo do anatomopatológico confirmando o diagnóstico de pólio endometrial após histeroscopia cirúrgica. Os pacientes serão agrupados de acordo com as características dos pólipos endometriais com e sem atipias.

Objetivo da Pesquisa: Avaliar os pólipos endometriais por meio do estudo imunoistoquímico da expressão PTEN e da proteína P53 são fatores preditivos para riscos de pré-malignidade e malignidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios Por ser estudo retrospectivo não apresenta risco ao paciente. Benefícios - Realização de diagnóstico preventivo precoce e seguro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: : Explicitado no parecer anterior.

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Apresenta TCLE adequado ao estudo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Projeto adequado.

Situação do Parecer: Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP: Não

Considerações Finais a critério do CEP: Projeto de pesquisa APROVADO, deliberado em reunião do CEP de 06 de Outubro de 2014, sem necessidade de envio à CONEP. Solicitamos aos pesquisadores que apresentem ao CEP, o respectivo “Relatório Final de Atividades” ao final do estudo.

BOTUCATU, 06 de Outubro de 2014

Assinado por:

SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

GRUPO A					
Amostra	p53	PTEN	Normal	Neoplasia	TOTAL
A1	Negativo	Positivo	79	1	80
A2	Positivo	Positivo	18	2	20
A3	Positivo	Negativo	11	3	14
A4	Negativo	Negativo	5	1	6
TOTAL			113	7	120

GRUPO B					
Amostra	p53	PTEN	Normal	Neoplasia	TOTAL
B1	Negativo	Positivo	20	1	21
B2	Positivo	Positivo	7	4	11
B3	Positivo	Negativo	2	2	4
B4	Negativo	Negativo	2	1	3
TOTAL			31	8	39

GRUPO A+B					
	p53	PTEN	Normal	Neoplasia	TOTAL
A1+B1	Negativo	Positivo	99	2	101
A2+B2	Positivo	Positivo	25	6	31
A3+B3	Positivo	Negativo	13	5	18
A4+B4	Negativo	Negativo	7	2	9
TOTAL			144	15	159

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 13.94
A1	79	1	80	$p = 0,0089$
A2+A3+A4	34	6	40	IC 95%=[1.62;120.27]
TOTAL	113	7	120	ARR = 13.75% ; NNH = 8

ARR: A razão de chance (OR) é significativo ($p < 0.05$; IC95%[1.6;120.3]) e o risco do desfecho (neoplasia) é aproximadamente 14 vezes maior para o grupo com alteração de p53 e/ou PTEN. Redução de risco absoluto de NNH: aproximadamente de 14% entre o grupo com alteração de p53 e/ou PTEN com o grupo-controle. Necessita de 8 casos do grupo com alteração para 1 com desfecho.

Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 12.73
B1	20	1	21	$p = 0,0255$
B2+B3+B4	11	7	18	IC 95%=[1.38;117.27]
TOTAL	31	8	39	ARR = 34.13% ; NNH = 3

ARR: A razão de chance (OR) é significativo ($p < 0.05$; IC95%[1.4;117.3]) e o risco do desfecho (neoplasia) é aproximadamente 13 vezes maior para o grupo com alteração de p53 e/ou PTEN. Redução de risco absoluto de NNH: aproximadamente de 34% entre o grupo com alteração de p53 e/ou PTEN com o grupo-controle. Necessita de 3 casos do grupo com alteração para 1 com desfecho.

Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 14.30
A1+B1	99	2	101	$p < 0.0001$
A2+A3+A4+B2+B3+B4	45	13	58	IC 95%=[3.10;66.03]
TOTAL	144	15	159	ARR = 20.43% ; NNH = 5

ARR: A razão de chance (OR) é significativo ($p < 0.05$; IC95%[3.1;66.0]) e o risco do desfecho (neoplasia) é aproximadamente 14 vezes maior para o grupo com alteração de p53 e/ou PTEN. Redução de risco absoluto de NNH: aproximadamente de 20% entre o grupo com alteração de p53 e/ou PTEN com o grupo-controle. Necessita de 5 casos do grupo com alteração para 1 com desfecho.

Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 12.00
A1	79	1	80	$p = 0,0044$
A2+A3+A4	34	6	40	IC 95%= [1.50;96.32]
TOTAL	113	7	120	RRR = 1100.00% ; RAR = 13.75%; NNH: 8

RRR: Redução do Risco Relativo
NNH: Número Necessário para Causar Dano
RAR: Redução Absoluta de Risco

O risco relativo (RR) é significativo ($p < 0.05$; IC95% [1.5;96.3]) e o risco do desfecho (neoplasia) é aproximadamente 8 vezes maior para alteração de p53 e/ou PTEN. Aumento do risco relativo em 1100% de desfecho. Diferença de risco de aproximadamente 14% entre os grupos. Necessita de 8 casos com alteração para 1 com desfecho

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 8.17
B1	20	1	21	$p = 0,0128$
B2+B3+B4	11	7	18	IC 95%= [1.11;60.25]
TOTAL	31	8	39	RRR = 717.00% ; RAR = 34.13%; NNH: 3

RRR: Redução do Risco Relativo
NNH: Número Necessário para Causar Dano
RAR: Redução Absoluta de Risco

O risco relativo (RR) é significativo ($p < 0.05$; IC95% [1.1;60.3]) e o risco do desfecho (neoplasia) é aproximadamente 8 vezes maior para alteração de p53 e/ou PTEN. Aumento do risco relativo em 717% de desfecho. Diferença de risco de aproximadamente 34% entre os grupos. Necessita de 3 casos com alteração para 1 com desfecho

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 11.32
A1+B1	99	2	101	$p < 0.0001$
A2+A3+A4+B2+B3+B4	45	13	58	IC 95%= [2.65;48.41]
TOTAL	144	15	159	RRR = 1032.00% ; RAR = 20.43%; NNH: 5

RRR: Redução do Risco Relativo
NNH: Número Necessário para Causar Dano
RAR: Redução Absoluta de Risco

O risco relativo (RR) é significativo ($p < 0.05$; IC95% [2.7;48.4]) e o risco do desfecho (neoplasia) é aproximadamente 11 vezes maior para alteração de p53 e/ou PTEN. Aumento do risco relativo em 1032% de desfecho. Diferença de risco de aproximadamente 20% entre os grupos. Necessita de 5 casos com alteração para 1 com desfecho.

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 8.78
A1	79	1	80	0,1872
A2	18	2	20	IC 95%= [0.75;102.18]
TOTAL	97	3	100	ARR = 8.75% ; NNH = 12

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 11.43
B1	20	1	21	0,0679
B2	7	4	11	IC 95%= [1.08;120.36]
TOTAL	27	5	32	ARR = 31.60% ; NNH = 4

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 11.88
A1+B1	99	2	101	0,0018
A2+B2	25	6	31	IC 95%= [2.26;62.44]
TOTAL	124	8	132	ARR = 17.37% ; NNH = 6

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 8.00
A1	79	1	80	$p = 0,0936$
A2	18	2	20	IC 95%= [0.76;83.88]
TOTAL	97	3	100	RRR = 700.00% ; RAR = 8.75%; NNH: 12

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 21.55
A1	79	1	80	0,0063
A3	11	3	14	IC 95%= [2.06;225.80]
TOTAL	90	4	94	ARR = 20.18% ; NNH = 5

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 17.14
A1	79	1	80	$p = 0,0031$
A3	11	3	14	IC 95%= [1.92;153.30]
TOTAL	90	4	94	RRR = 1614.00% ; RAR = 20.18%; NNH: 5

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 7.64
B1	20	1	21	$p = 0,0339$
B2	7	4	11	IC 95%= [0.97;60.30]
TOTAL	27	5	32	RRR = 664.00% ; RAR = 31.60%; NNH: 4

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 20.00
B1	20	1	21	0,0868
B3	2	2	4	IC 95%= [1.21;330.97]
TOTAL	22	3	25	ARR = 45.24% ; NNH = 3

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 10.50
B1	20	1	21	$p = 0,0434$
B3	2	2	4	IC 95%= [1.22;90.07]
TOTAL	22	3	25	RRR = 950.00% ; RAR = 45.24%; NNH: 3

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 9.77
A1+B1	99	2	101	$p = 0,0009$
A2+B2	25	6	31	IC 95%= [2.08;46.00]
TOTAL	124	8	132	RRR = 877.00% ; RAR = 17.37%; NNH: 6

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	19,04
A1+B1	99	2	101	0,0002
A3+B3	13	5	18	IC 95%= [3.35;108.34]
TOTAL	112	7	119	ARR = 25.80% ; NNH = 4

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 14.03
A1+B1	99	2	101	$p < 0.0001$
A3+B3	13	5	18	IC 95%= [2.94;66.84]
TOTAL	112	7	119	RRR = 1303.00% ; RAR = 25.80%; NNH: 4

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 15.80
A1	79	1	80	0,3114
A4	5	1	6	IC 95%= [0.86;291.64]
TOTAL	84	2	86	ARR = 15.42% ; NNH = 7

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 13.33
A1	79	1	80	$p = 0.1557$
A4	5	1	6	IC 95%= [0.95;187.74]
TOTAL	84	2	86	RRR = 1233.00% ; RAR = 15.42%; NNH: 7

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 10.00
B1	20	1	21	0,5766
B4	2	1	3	IC 95%= [0.44;228.71]
TOTAL	22	2	24	ARR = 28.57% ; NNH = 4

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 7.00
B1	20	1	21	$p = 0.2883$
B4	2	1	3	IC 95%= [0.58;84.76]
TOTAL	22	2	24	RRR = 600.00% ; RAR = 28.57%; NNH: 4

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 14.14
A1+B1	99	2	101	0,0293
A4+B4	7	2	9	IC 95%= [1.72;116.02]
TOTAL	106	4	110	ARR = 20.24% ; NNH = 5

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 11.22
A1+B1	99	2	101	$p = 0.0147$
A4+B4	7	2	9	IC 95%= [1.79;70.49]
TOTAL	106	4	110	RRR = 1022.00% ; RAR = 20.24%; NNH: 5

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 13.62
--	--------	-----------	-------	----------------------

A1 79 1 80 0,013

A2+A3 29 5 34 IC 95%=
[1.52;121.56]

TOTAL	108	6	114	ARR = 13.46% ; NNH = 8
-------	-----	---	-----	---------------------------

ARR: Redução do Risco Absoluto;NNH: Número
Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 11.76
--	--------	-----------	-------	------------

A1 79 1 80 $p = 0.0065$

A2+A3 29 5 34 IC 95%=
[1.43;96.96]

TOTAL	108	6	114	RRR = 1076.00% ; RAR = 13.46%; NNH: 8
-------	-----	---	-----	---

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário
para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 13.33
--	--------	-----------	-------	----------------------

B1 20 1 21 0,0273

B2+B3 9 6 15 IC 95%=
[1.39;127.58]

TOTAL	29	7	36	ARR = 35.24% ; NNH = 3
-------	----	---	----	---------------------------

ARR: Redução do Risco Absoluto;NNH: Número Necessário
para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 8.40
--	--------	-----------	-------	-----------

B1 20 1 21 $p = 0.0137$

B2+B3 9 6 15 IC 95%=
[1.12;62.73]

TOTAL	29	7	36	RRR = 740.00% ; RAR = 35.24%; NNH: 3
-------	----	---	----	--

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário
para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 14.33
--	--------	-----------	-------	-------------------------

A1+B1 99 2 101 0,0001

A2+A3+B2+B3 38 11 49 IC 95%=
[3.03;67.67]

TOTAL	137	13	150	ARR = 20.47% ; NNH = 5
-------	-----	----	-----	------------------------------

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número
Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 11.34
--	--------	-----------	-------	------------

A1+B1 99 2 101 $p < 0.0001$

A2+A3+B2+B3 38 11 49 IC 95%=
[2.61;49.18]

TOTAL	137	13	150	RRR = 1034.00% ; RAR = 20.47%; NNH: 5
-------	-----	----	-----	---

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número
Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de
Risco

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

Polipos	Normal	Neoplasia	Total	Teste G
Sem Atipia	113	7	120	$p = 0.0113$
Com Atipia	31	8	39	
Total	144	15	159	

Interpretação: há diferença significativa na proporção entre os grupos à nível de significância de 5%

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 7.24
A1+A4	84	2	86	$p = 0.0296$
A2+A3	29	5	34	IC 95%=[1.33;39.38]
TOTAL	113	7	120	ARR = 12.38% ; NNH = 9

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 6.32
A1+A4	84	2	86	$p = 0.0148$
A2+A3	29	5	34	IC 95%=[1.29;31.04]
TOTAL	113	7	120	RRR = 532.00% ; RAR = 12.38%; NNH: 9

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 7.33
B1+B4	22	2	24	$p = 0.0483$
B2+B3	9	6	15	IC 95%=[1.24;43.41]
TOTAL	31	8	39	ARR = 31.67% ; NNH = 4

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 4.80
B1+B4	22	2	24	$p = 0.0241$
B2+B3	9	6	15	IC 95%=[1.11;20.76]
TOTAL	31	8	39	RRR = 380.00% ; RAR = 31.67%; NNH: 4

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 7.67
A1+A4+B1+B4	106	4	110	$p = 0.0006$
A2+A3+B2+B3	38	11	49	IC 95%=[2.30;25.54]
TOTAL	144	15	159	ARR = 18.81% ; NNH = 6

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 6.17
A1+A4+B1+B4	106	4	110	$p = 0.0003$
A2+A3+B2+B3	38	11	49	IC 95%=[2.07;18.43]
TOTAL	144	15	159	RRR = 517.00% ; RAR = 18.81%; NNH: 6

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 8.08
--	--------	-----------	-------	------------------

A1+A2 97 3 100 $p = 0.0147$

A3+A4 16 4 20 IC 95%=
[1.65;39.55]

TOTAL	113	7	120	ARR = 17.00% ; NNH = 6
-------	-----	---	-----	---------------------------

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 6.67
--	--------	-----------	-------	-----------

A1+A2 97 3 100 $p = 0.0074$

A3+A4 16 4 20 IC 95%=
[1.61;27.52]

TOTAL	113	7	120	RRR = 567.00% ; RAR = 17.00%; NNH: 6
-------	-----	---	-----	--

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 4.05
--	--------	-----------	-------	------------------

B1+B2 27 5 32 $p = 0.2715$

B3+B4 4 3 7 IC 95%=
[0.68;23.90]

TOTAL	31	8	39	ARR = 27.23% ; NNH = 4
-------	----	---	----	---------------------------

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 2.74
--	--------	-----------	-------	-----------

B1+B2 27 5 32 $p = 0.1358$

B3+B4 4 3 7 IC 95%=
[0.85;8.88]

TOTAL	31	8	39	RRR = 174.00% ; RAR = 27.23%; NNH: 4
-------	----	---	----	--

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

	Normal	Neoplasia	TOTAL	Odds Ratio= 5.43
--	--------	-----------	-------	------------------

A1+A2+B1+B2 124 8 132 $p = 0.0043$

A3+A4+B3+B4 20 7 27 IC 95%=
[1.77;16.61]

TOTAL	144	15	159	ARR = 19.87% ; NNH = 6
-------	-----	----	-----	---------------------------

ARR: Redução do Risco Absoluto; NNH: Número Necessário para Causar Dano

	Normal	Neoplasia	TOTAL	RR = 4.28
--	--------	-----------	-------	-----------

A1+A2+B1+B2 124 8 132 $p = 0.0021$

A3+A4+B3+B4 20 7 27 IC 95%=
[1.69;10.80]

TOTAL	144	15	159	RRR = 328.00% ; RAR = 19.87%; NNH: 6
-------	-----	----	-----	--

RRR: Redução do Risco Relativo NNH: Número Necessário para Causar Dano RAR: Redução Absoluto de Risco

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

Variável		A1	A2	A3	A4	p-valor
Idade¹		56.5 (40;89)	60.5 (46;89)	59.0 (40;69)	49.5 (45;82)	0,1807
IMC²		28.40 (4.52)	28.93 (2.91)	28.10 (2.83)	28.37 (6.17)	0,9457
Gestação²		2 (0;13)	2(0;6)	2 (0;4)	2 (0;2)	0,6198
Aborto³	Sim	12	5	2	1	0,7728
	Não	68	15	12	5	
Fumantes³	Sim	7	0	2	1	0,2144
	Não	73	20	12	5	
HAS³	Sim	39	9	5	3	0,8347
	Não	41	11	9	3	
DM II³	Sim	8	4	1	1	0,6118
	Não	72	16	13	5	
Amenorréia¹		10 (1;39)	11 (4;39)	9 (2;20)	9 (3;10)	0,1552

1-Teste kruskal Wallis 2-Anova Way 3- Teste G

Variável		B1	B2	B3	B4	p-valor
Idade¹		63.0 (45;82)	62.0 (40;81)	62.5 (56;81)	46.0 (40;53)	0,123
IMC²		27.3(3.64)	28.92 (2.06)	27.75 (2.22)	25.47 (3.26)	0,3664
Gestação²		2 (0;5)	2 (0;8)	2 (0;2)	1 (0;2)	0,0762
Aborto³	Sim	2	0	1	0	0,3279
	Não	19	11	3	3	
Fumantes³	Sim	2	1	1	0	0,7094
	Não	19	10	3	3	
HAS³	Sim	15	8	1	1	0,2049
	Não	6	3	3	2	
DM II³	Sim	3	4	0	0	0,1673
	Não	18	7	4	3	
Amenorréia¹		10 (1,25)	14 (1,25)	10 (6,30)	2 (1,3)	0,1118

1-Teste kruskal Wallis 2-Anova Way 3- Teste G

Anexo 4 - DADOS ESTATISTICO DOS MARCADORES TUMORAIS p53 e PTEN.

Variável		Pólipos sem Atipias	Pólipos com Atipias	p-valor
Idade ¹		57,5 anos (40;89)	61 anos (40;82)	0,0186
IMC ²		28,45 (4,17)	27,85 (3,14)	0,174
Gestação ²		2 (0;13)	2 (0;8)	0,3305
Aborto ³	Sim	20	3	0,1426
	Não	100	36	
Fumantes ³	Sim	10	4	0,717
	Não	110	35	
HAS ³	Sim	56	25	0,057
	Não	64	14	
DM II ³	Sim	14	7	0,3281
	Não	106	32	
Amenorréia ¹		10 anos (1;30)	10 anos (1;30)	0,0629

1-teste não parametrico de Mann Whitney 2- T student 3- Teste G

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO A1 – PACIENTES COM PÓLIPOS SEM ATIPIAS E p 53(-) E PTEN (+)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	R.M	40	26,35	0	N	N	N	N	N	-	+	+
2	M.R.F	55	22,55	1	N	S	N	3A	N	-	+	
3	R.M.S	56	36,72	2	N	S	N	8A	N	-	+	
4	G.E.F	46	24,48	2	N	N	N	N	N	-	+	
5	E.M.J	61	21,05	3/1	N	N	N	11A	N	-	+	
6	M.C.R	67	21,36	2 /1	N	N	S	20A	N	-	+	
7	S.A.S	45	35,8	3	N	S	N	N	N	-	+	
8	M.S	69	31	2	S	S	N	19	N	-	+	
9	E.M.R	59	25,78	2	N	N	N	9A	N	-	+	
10	S.C.	52	25,59	2	N	N	N	2A	N	-	+	
11	M.T.S	56	25,15	2	N	S	S	6A	N	-	+	
12	M.B.S	60	30	2	N	S	N	91	N	-	+	
13	E.C.M.A	58	22,27	3	N	N	N	5A	N	-	+	
14	M.A.P	58	26	2	N	N	N	8A	N	-	+	
15	M.F	53	33,56	0	N	N	S	3A	N	-	+	
16	A.M.R	41	26,03	1/4	N	N	N	N	N	-	+	
17	E.M	54	21,78	1	N	N	N	4A	N	-	+	
18	G.C	35	25,01	0	N	N	N	N	N	-	+	
19	U.L.A	44	23,63	0	N	N	N	N	N	-	+	
20	Z.F.G	50	27,34	2	N	S	N	2A	N	-	+	

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO A1 - PACIENTES COM PÓLIPOS SEM ATIPIAS E p 53(-) E PTEN (+)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
21	M.R.A	73	28,13	13	N	S	S	20A	N	-	+	
22	A.R	79	24,3	1	N	S	N	20A	N	-	+	
23	P.S	48	38,71	2/1	N	N	N	N	N	-	+	
24	L.S	44	26,56	0/1	N	N	N	N	N	-	+	
25	H.R	59	32	2/1	S	N	N	9A	N	-	+	
26	U.L.D	52	32,46	2	N	S	N	4A	N	-	+	
27	A.M.P	49	34,77	0	N	N	N	N	N	-	+	
28	L.C.M	42	34,93	0	N	N	N	N	N	-	+	
29	S.M.R	82	26,77	5	N	S	N	30A	N	-	+	
30	W.L.B	65	32,05	5	N	S	N	15A	N	-	+	
31	R.L.B	63	38,78	5	N	S	N	18A	N	-	+	
32	V.M.	63	24,13	2/2	N	S	N	13A	N	-	+	
33	S.A.R	57	31	3	N	S	N	7A	N	-	+	
34	A.M.R	52	24,89	2	N	N	N	3A	N	-	+	
35	E.M.J	48	20,69	3/1	S	N	N	N	N	-	+	
36	V.C.T	52	24,93	2	N	N	N	3A	N	-	+	
37	R.C.T	65	24,13	2/2	N	S	S	13A	N	-	+	
38	A.I.R	65	32,05	5	N	S	N	15A	N	-	+	
39	R.M.M	63	38,28	5	N	S	N	13A	N	-	+	
40	N.C.M	52	21,32	2	N	N	N	4A	N	-	+	
41	M.J.P	55	32,05	3	N	S	N	4A	N	-	+	
42	A.G.S.A	73	28,16	5	N	S	N	23A	N	-	+	
43	C.A	72	31	3	N	S	N	20A	N	-	+	

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO A1 – PACIENTES COM PÓLIPOS SEM ATIPIAS E p 53(-) E PTEN (+)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
44	A.B.A	70	29	2	N	S	N	20A	N	-	+	
45	M.C.A	46	24,5	2	N	N	N	N	N	-	+	
46	S.L.C	53	29	2	N	N	N	N	N	-	+	
47	G.R,A	60	30	2	N	S	N	10A	N	-	+	
48	M.S.C	53	38	3	N	S	N	13A	N	-	+	
49	M.M.A.B	71	30	2	N	S	N	21A	N	-	+	
50	E.T.S	71	31	2	N	N	N	21A	N	-	+	
51	L.P.C	40	26,6	2	N	S	S	30A	N	-	+	
52	A.C	69	31	3	N	N	N	19A	N	-	+	
53	U.F.T	40	29	1	N	N	N	N	N	-	+	
54	M.I.P	60	26	2	N	S	N	N	N	-	+	
55	Z.P.X	63	32	1	N	S	N	13A	N	-	+	
56	I.A.K	64	26	1	N	S	N	14A	N	-	+	
57	A.P.G	73	25,4	2	N	S	N	20A	N	-	+	
58	S.S.Q	51	30,5	2	N	S	N	1A	N	-	+	
59	Y.N	53	29	1	N	S	N	3A	N	-	+	
60	J.K.Q	53	31	2	N	S	N	3A	N	-	+	
61	A.M.G	63	30	1	N	N	N	13A	N	-	+	
62	M.M.P	40	31	3	S	N	N	N	N	-	+	
63	I.M.P	56	30	1	N	N	N	6A	N	-	+	
64	T.C.M	65	26	2/1	N	S	N	20A	N	-	+	
65	F.F.G	45	24	2	S	N	S	N	N	-	+	
66	E.J.M	81	27	2/1	S	N	N	30A	N	-	+	
67	J.C	67	28	3	N	N	N	17A	N	-	+	
68	G.K.M	53	24	0	N	N	N	3A	N	-	+	

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO A1 – PACIENTES COM PÓLIPOS SEM ATIPIAS E p 53(-) E PTEN (+)

NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
69	N.R.L	59	31	2	N	N	N	9A	N	-	+	
70	C.R.F	65	29	0	N	S	N	10A	N	-	+	
71	D.M.A	67	27	1	N	S	N	10A	N	-	+	
72	L.S.M	52	31	2	N	S	N	2A	N	-	+	
73	G.M.P	46	29,3	1	N	N	N	N	N	-	+	
74	C.Z.J	59	23,04	4	N	N	N	9A	N	-	+	
75	F.S	99	30,8	1	N	N	N	N	N	-	+	
76	J.O.P	46	26,6	1/1	N	S	N	N	N	-	+	
77	L.G.U	59	24,6	2	N	N	N	9A	N	-	+	
78	B.V.R	40	24,8	0	N	N	N	N	N	-	+	
79	D.R.N	42	23,4	2	S	N	N	N	N	-	+	
80	S.N	58	39,74	2	N	S	S	8A	N	-	+	

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO A2 – PACIENTES COM PÓLIPOS SEM ATIPIA E p 53(+) E PTEN (+)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	D.C.L	53	21,7	2	N	S	N	4A	N	+	+	+
2	R.B	81	28,71	6/1	N	S	N	28A	N	+	+	+
3	I.C.S	69	26,95	3/1	N	N	N	30A	N	+	+	
4	S.E.A	65	31,11	4 /1	N	N	S	15A	N	+	+	
5	S.M	61	26,04	3	N	N	N	11A	N	+	+	
6	R.R.S	89	32,05	3	N	S	N	39A	N	+	+	
7	A.P.T	55	28	2	N	N	N	5A	N	+	+	
8	S.M.R	61	30	2	N	S	N	11A	N	+	+	
9	M.I.R	56	30	1	N	N	S	6A	N	+	+	
10	V.P.S	48	30	0	N	N	N	N	N	+	+	
11	D.B	56	29	2	N	S	N	6A	N	+	+	
12	O.C.J	46	22,6	2	N	N	N	N	N	+	+	
13	F.L.P	70	32,93	4/1	N	S	N	20A	N	+	+	
14	Q.J	55	28	2	N	N	N	5A	N	+	+	
15	M.D.P	60	30	2	N	N	S	10A	N	+	+	
16	R.M.U	61	30	2	N	S	N	11A	N	+	+	
17	F.A	56	30	1	N	N	S	6A	N	+	+	
18	Z.P.G	48	30	0	N	N	N	N	N	+	+	
19	D.R.A	61	28,52	2	N	S	N	10A	N	+	+	
20	P.F	70	32,93	4/1	N	S	N	20A	N	+	+	

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO A3 – PACIENTES COM PÓLIPO SEM ATIPIA E p 53(+) E PTEN (-)													
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA	
1	U.M.J	63	30	1	N	N	N	13A	N	+	-	+	
2	E.I.M	40	31	3	S	N	N	N	N	+	-		
3	M.C.R.T	65	26	2/1	N	S	N	20A	N	+	-	+	
4	J.T.R	45	24	2	S	N	S	N	N	+	-	+	
5	E.B.N	67	28	3	N	N	N	17A	N	+	-		
6	L.C.A	53	24	0	N	N	N	3A	N	+	-		
7	S.A.R	59	31	2	N	N	N	9A	N	+	-		
8	S.M.J	65	29	0	N	S	N	10A	N	+	-		
9	R.H.U	67	27	1	N	S	N	10A	N	+	-		
10	L.N.V	52	31	2	N	S	N	2A	N	+	-		
11	L.K.R	54	29,2	3/1	N	S	N	4A	N	+	-		
12	T.A.F	46	29,3	1	N	N	N	N	N	+	-		
13	Z.P.Q	59	23,04	4	N	N	N	9A	N	+	-		
14	D.P.G	69	30,8	1	N	N	N	N	N	+	-		

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO A4 – PACIENTES COM PÓLIPO SEM ATIPIA E p 53(-) E PTEN (-)													
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA	
1	J.M.C	45	24,9	0	N	N	N	N	N	-	-	+	
2	E.L.L	46	26,6	1/1	N	S	N	N	N	-	-		
3	L.G.U	59	24,6	2	N	N	N	9A	N	-	-		
4	V.C.A	42	23,4	2	S	N	N	N	N	-	-		
5	S.C.F	58	39,74	2	N	S	S	8A	N	-	-		
6	I.G.T	53	31	2	N	S	N	3A	N	-	-		

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO B1 - PACIENTES COM PÓLIPOS COM ATIPIA E p 53(-) E PTEN (+)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	A.S.Z	65	38,51	4	N	S	S	10A	S	-	+	+
2	R.A.R	61	28	2	S	S	N	15A	S	-	+	
3	S.R.M	67	26,45	2/1	N	N	N	5A	S	-	+	
4	J.J.M	67	26,11	0	S	S	S	18A	S	-	+	
5	N.B	53	21,34	3	N	N	N	4A	S	-	+	
6	L.M.R	82	26,77	5	N	N	S	22A	S	-	+	
7	M.B	71	31	3	N	S	N	20A	S	-	+	
8	E.L.N	54	25	2	N	S	N	4A	S	-	+	
9	L.I.R	72	24	3	N	S	N	22A	S	-	+	
10	S.G	70	26	3	N	N	N	20A	S	-	+	
11	E.M.S	59	28	3	N	S	N	9A	S	-	+	
12	U.D.V	69	25	0	N	N	N	10A	S	-	+	
13	H.B.M	54	29,2	3/1	N	S	N	4A	S	-	+	
14	J.C.H	45	24,9	0	N	N	N	N	S	-	+	
15	G.A.B	60	26	2	N	S	N	N	S	-	+	
16	G.M.A	63	32	1	N	S	N	13A	S	-	+	
17	W.F.L	64	26	1	N	S	N	14A	S	-	+	
18	Y.M.S	73	25,4	2	N	S	N	20A	S	-	+	
19	I.Y.T	51	30,5	2	N	S	N	1A	S	-	+	
20	J.L.M	53	29	1	N	S	N	3A	S	-	+	
21	N.P.M	53	31	2	N	S	N	3A	S	-	+	

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO B2 - PACIENTES COM PÓLIPOS COM ATÍPIA E p 53(+) E PTEN (+)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATÍPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	R.C.B	60	33,61	2	S	S	N	10A	S	+	+	+
2	I.P.C	81	27,2	8	N	S	S	25A	S	+	+	+
3	T.C.R	62	31,24	5	N	N	N	13A	S	+	+	+
4	L.B.	73	30	2	N	N	N	23A	S	+	+	+
5	D.B	73	28,16	5	N	S	N	23A	S	+	+	
6	F.C.C	40	27	2	N	S	N	N	S	+	+	
7	L.P.A	60	30	2	N	N	S	10A	S	+	+	
8	F.C.D	67	28	2	N	S	S	10A	S	+	+	
9	A.A.C	61	28,52	2	N	S	N	10A	S	+	+	
10	Z.F	40	27	2	N	S	N	N	S	+	+	
11	D.O.L	67	28	2	N	S	S	10A	S	+	+	

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO B3 -PACIENTES COM PÓLIPO COM ATÍPIA E p 53(+) E PTEN (-)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATÍPIA	p 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	I.S.F.R	56	30	1	N	N	N	6A	S	+	-	+
2	P.J.S	81	27	2/1	S	N	N	30A	S	+	-	+
3	B.B.C	69	25	0	N	N	N	10A	S	+	-	
4	G.J.L	56	29	2	N	S	N	6A	S	+	-	

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

GRUPO B4- PACIENTES COM PÓLIPO COM ATIPIA E p 53 (-) E PTEN (-)												
NÚM.	NOME	IDADE	I.M.C	G.P.A	FUMANTE	H.A.S	D.M	AMENO	POLIPO ATIPIA	P 53	PTEN	ADENO CARCINOMA
1	M.C.O	46	22,6	2	N	N	N	N	S	-	-	
2	B.S.A	40	24,8	0	N	N	N	N	S	-	-	
3	H.L.O	53	29	1	N	S	N	3A	S	-	-	+

ANEXO 5 – DADOS DAS PACIENTES COM POLIPOS ENDOMETRIAIS.

TOTAL(T) = 159 PACIENTES COM PÓLIPOS ENDOMETRIAIS

IMUNO HISTOQUIMICA		X = 120 = 75,41% PÓLIPOS SEM ATIPIAS				Y = 39 = 24,53% PÓLIPOS COM ATIPIAS					
GRUPOS		PACIENTES	%	ADENOCARCINOMA	%	GRUPOS		PACIENTES	%	ADENOCARCINOMA	%
A1	P 53(-) PTEN (+)	80	66,60	1	1,25	B1	P 53(-) PTEN (+)	21	53,89	1	4,75
A2	P53 (+) PTEN (+)	20	16,60	2	10	B2	P53 (+) PTEN (+)	11	28,2	4	36,3
A3	P53 (+) PTEN (-)	14	11,60	3	21,4	B3	P53 (+) PTEN (-)	4	10,2	2	50
A4	P 53(-) PTEN (-)	6	5,1	1	16,6	B4	P 53(-) PTEN (-)	3	7,69	1	33,3
TOTAL		120		7	5,8	T		39		8	20,6

