

Endometrial Polipler ile Normal Endometriumda Estrogen ve Progesteron Reseptörlerinin Karşılaştırılması

Comparison of Estrogen and Progesterone Receptors in Endometrial Polyps and Normal Endometrium

Şahin YÜKSEK ¹, Önder SAKİN ¹, Bülent KARS ¹
Muzaffer Seyhan ÇIKMAN ¹, Ali Dođukan ANĐIN ¹, Engin Ersin ŞİMŞEK ¹

1. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniđi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Amaç: Endometrial poliplerin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Bu araştırmada amacımız endometrial poliplerdeki steroid reseptörlerini incelemektir.

Gereçler ve Yöntem: Bu araştırmada Şubat 2008 ile Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemizde histeroskopik polipektomi yapılan 28 hastanın poliplerine ve sağlam endometrium dokularına ait östrojen ve progesteron reseptörleri immunohistokimyasal olarak boyandı. Boyanma skorları kuvvetli boyananlar için 3 pozitif, orta boyananlar için 2 pozitif ve zayıf boyananlar için 1 pozitif olarak kaydedildi.

Bulgular: Östrojen reseptörleri endometriyal polip glandında 1 (%3.6) hastada zayıf, 17 (%60.7) hastada kuvvetli boyandı. Stromasında ise 5 (%17.9) hastada zayıf, 12 (%52.8) hastada kuvvetli olarak boyandı. Polipin hemen yanındaki endometrial dokunun glandında 13 (%46.4) hastada zayıf, 5 (%17.6) hastada kuvvetli boyandı. Stromasında ise 14 (%50.0) hastada zayıf, 3 (%10.7) hastada kuvvetli boyandı. Progesteron reseptörleri için endometriyal polip glandında zayıf boyanma olmadı. Kuvvetli boyanma 27 (%96.4) hastada görüldü. Stromasında da zayıf boyanma olmadı. Kuvvetli boyanma 25 (%89.3) hastada görüldü. Endometriyal polipin hemen yanındaki endometrium dokusunun glandında 4 (%14.3) hastada zayıf, 18 (%64.3) hastada orta, 6 (%21.4) hastada kuvvetli boyandı. Stromasında ise 3 (%10.7) hastada zayıf, 18 (%64.3) hastada orta, 7 (%25.0) hastada kuvvetli boyandı.

Sonuç: Bulgularımız steroid reseptörlerinin endometrial poliplerin gelişimi üzerine olan önemini destekler niteliktedir. Bu reseptörlere yönelik geliştirilecek tedaviler hem poliplerin gelişiminin önlenmesinde, hem tedavisinde, hem de sebep olduğu şikâyetlerin engellenmesinde faydalı olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: polipler, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü

ABSTRACT

Objective: The pathogenesis of endometrial polyps is still unknown. Our aim in this research is to examine steroid receptors in endometrial polyps.

Material and Methods: This study immunohistochemically stained estrogen and progesterone receptors of both polyp and intact endometrium tissues of 28 patients who underwent hysteroscopic polypectomy between February 2008 and December 2011 in our hospital.

İletişim:

Sorumlu Yazar: Önder SAKİN

Adres: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniđi, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (216) 458 30 00

E-Posta: sakin-onder@hotmail.com

Makale Geliş: 09.02.2018

Makale Kabul: 19.06.2018

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktpb.392542

Results: The coloring scores were recorded as 3 positive for strong dyes, 2 positive for medium dyes and 1 positive for weak dyes. In endometrial polyp gland estrogen receptors were weak in 1 (3.6%) patient and strong in 17 (60.7%) patient. In the stroma, 5 (17.9%) patients were weak and 12 (52.8%) patients were strongly stained. The endometrial tissues adjacent to the polyp 13 (46.4%) patients were weak and 5 (17.6%) patients were strong stained. In the stroma, 14 (50.0%) patients were weak and 3 (10.7%) patients were strongly stained.

Progesterone receptors did not show weak staining on the endometrial polyp gland. Strong staining was observed in 27 patients (96.4%). There was no weak staining in stroma. Strong staining was observed in 25 patients (89.3%). The gland of the endometrial tissue adjacent to polyp; 4 (14.3%) patients weak, 18 (64.3%) moderate, and 6 (21.4%) patients were strong stained. In the stroma, 3 (10.7%) patients weak, 18 (64.3%) patients moderate and 7 (25.0%) patients were strongly stained.

Conclusion: Our findings support the importance of steroid receptors on the development of endometrial polyps. Therapeutic treatments for these receptors may be useful in preventing the development of polyps, as well as in treatment and prevention of complaints.

Keywords: polyps, estrogen receptor, progesterone receptor

GİRİŞ

Endometrial polipler kadınlarda %7.8 ile %50 arasında değişen oranlarda görülmektedir (1). Tamamına yakını benignidir ve nadiren malignite görülmektedir (2). Endometrial polipler; subfertilite, anormal uterin kanamalar, intermenstruel kanamalar, hipermenore ve gebelik kayıplarına neden olabilirler (3).

Endometrial poliplerin patogenezi halen net değildir (4). Oluşum mekanizması, tekrarlama nedeni ve şikâyetlere nasıl yol açtığı halen net olarak belirlenmemiştir (5).

Genel olarak hormona duyarlı oldukları düşünölmektedir. Literatüre bakıldığında geçmiş yıllarda bu konuyla ilgili hem estrogen hem de progesteron reseptörlerinin incelenmiş olduğu görölmektedir. Ancak araştırmalar bu konuda farklı sonuçlar içermektedir. Sadece estrogen reseptörü (ER) fazla, sadece progesteron reseptörü (PR) fazla, hem estrogen hem progesteron reseptörü fazla ve hatta hem estrogen hem progesteron reseptörü az şeklinde farklı sonuçlar belirtildiği görölmektedir (6-13). Sonuçta reseptör araştırmalarının henüz fikir birliğine varamadığı anlaşılmaktadır.

Pratikte ise endometrial poliplerin hormonal ilişkilerine sıkça rastlamaktayız. Örneğin; levonorgestrelli rahim içi araç kullanımı ile tekrar görülmesi azalmaktadır (14). Hormon replasman tedavileri ile (15) ve tamoksifen kullanımıyla sıklığı artmaktadır (16). Hormona duyarlılığı kolayca anlaşılırken menopozda neden olduğu, düşük estrogen neden cevap verdiği ve medikal tedaviye neden cevap alınmadığı anlaşılmamaktadır. Histeroskopi halen tedavide altın standart olarak yerini korumaktadır (17).

Araştırmamızda steroid reseptörlerinin endometrial polip stroma ve glandlarındaki durumlarını inceledik. Normal endometrium ile karşılaştırdık. Steroid reseptörlerinin endometrial poliplerin yapısındaki önemini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2008 ile Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde gerçekleştirildi. Kliniğe endometrial polip ön tanısı ile yatırılarak histeroskopik rezeksiyon yapılan 28 hasta dâhil edildi. Çalışma için hastanemiz Bilimsel Araştırma Kurulunun etik onayı alındı. Araştırmaya katılan hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onamı alındı.

Hastaların adı soyadı, dosya numarası, telefon numarası, yaşı, özgeçmişleri, soy geçmişleri obstetrik ve jinekolojik hikâyeleri, son adet tarihleri, adet düzenleri, başvuru şikâyetleri, kanama paternleri, dâhili hastalıkları, ilaç kullanımları ve geçirilmiş ameliyatları detaylı olarak çalışma için önceden oluşturulmuş araştırma formuna kaydedildi. Ofis histeroskopiye kabul eden hastalar çalışmaya dâhil edildi. İşlemi kabul etmeyen, devam eden gebeliği olan, pelvik enfeksiyonu olan, aşırı vajinal kanaması olan ve serviks kanseri olan olgular çalışma kapsamı dışında tutuldu. Çalışmaya alınan hastalara muayene sonrası transvaginal ultrasonografi yapılarak bulgular kaydedildi. Endometrial polipler düzgün sınırlı, endometrium ile arasında hipoeoik sınırı olan değişik boyut ve şekillerde oldukça homojen yapıya sahip ekोजenik kitleler olarak değerlendirildi. Ofis histeroskopileri 30 derece açılı, 302 mm uzunlukta, 2.7mm çaplı, 5.5 mm histeroskoplu (KR Karl Storz®, Almanya) cihaz ile yapıldı. Biyopsi materyalleri %10'luk formaldehit içeren kaplara konarak patoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Ofis histeroskopi dorsolitotomi pozisyonunda jinekolojik masada yapıldı. Hastalara sistem ve aletler tanıtılarak bilgi verildi. Hastalara işlem öncesi herhangi bir ilaç ve anestezi madde uygulaması yapılmadı. Vajinoskopik yaklaşımla ofis histeroskopiye başlandı. Hastalar ofis histeroskopinin her aşamasında bilgilendirildi. Histeroskop ile serviksin geçilemediği durumda histeroskopun dış kılıfı çıkarılarak serviks girildi. Buna rağmen kaviteye girilemeyen hastalara lokal anestezi ile paraservikal blok yapıldı ve dilatasyonun ardından histeroskop ile kaviteye girildi. Lezyonlar histeroskopun operasyon kanalından manipüle edilen yarı esnek makas ile kesilerek eksize edildi. Şüpheli alanlardan yakalayıcı forceps ile biyopsi alındı.

Alınan patoloji materyalleri endometrial polip ile hemen yanındaki endometrium dokusu için estrogen ve progesteron reseptörleri ile immunohistokimyasal boyama yöntemi ile boyandı. Patolojik inceleme için kesitler 4 mm slâytlar şeklinde 'Leica bond max' isimli immunohistokimyasal cihazı ile otomatik olarak hazırlandı. Sırasıyla şu işlemler yapıldı: etüvde deparafinasyon, üç aşamalı Bond Dewax solusyon, alkol işlemi, Bond wash solusyonu, Bond ERI (sitrat) solusyonu, peroksit blok, yıkama solusyonu, boyama markırları (estrogen, progesteron, cox2 reseptör antikoru), karışık DAB solusyonu ve hemotoksilen eozin uygulanması yapıldı. Daha sonra kesilen ve kapama sonrası hazırlanan preparatlar mikroskopta incelendi. Endometrial polip ve normal endometrium için kuvvetli boyanma 3 pozitif, orta boyanma 2 pozitif, zayıf boyanma ise 1 pozitif olarak kaydedildi. Elde edilen preparatların mikroskopla resimleri çekildi. Elde edilen bulgular kaydedildi ve SPSS 17.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 28 hastanın yaş ortalaması 37.61± 6.81 olarak tespit edildi. Gravidite sayısı ortalama 2 (n=9, %32.1) olarak bulundu. Doğum sayısı ise ortalama 2 (n=10, %35.7) olarak belirlendi. Hastaların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri.

	Değer
Yaş*	37.61± 6.81
Gravida**	2 (n=9, %32.1)
Parite **	2 (n=10, %35.7)
Abortus**	0 (n=22, % 78.6)
Küretaj**	0 (n= 25, %89.3)

*ortalama değer ± SD, ** medyan değer

Çalışma kapsamında incelenen hastaların kliniğimize başvuru şikâyetleri değerlendirildiğinde; 18 hasta (%64.3) anormal uterin kanama nedeni ile 2 hasta (%7.1) karın ağrısı nedeni ile 7 hasta (%25) hasta infertilite nedeni ile başvurduğu belirlendi. Bir hasta ise rutin kontrollerinde polip saptanması nedeniyle operasyona uygun görüldü (Tablo 2).

Tablo 2: Hastaların başvuru şikâyetleri.

	N	%
Anormal uterin kanama	18	64.3
Karın ağrısı	2	7.1
İnfertilite	7	25
Endometrial kalınlaşma	1	3.6

Estrogen reseptörlerinin endometrial polip glandında zayıf 1 (%3.6) hastada, orta 10 (%35.7) hastada, kuvvetli 17 (%60.7) hastada; stromasında ise zayıf 5 (%17.9) hastada, orta 11 (%29.3) hastada, kuvvetli 12 (%52.8) hastada olarak tespit edildi.

Polipin hemen yanındaki endometrium dokusunun glandında; zayıf 13 (%46.4) hastada, orta 10 (%35.7) hastada, kuvvetli 5 (%17.6) hastada; stromasında ise zayıf 14 (%50.0) hastada, orta 11 (%39.3) hastada, kuvvetli 3 (%10.7) hastada boyanmış olarak izlendi. Bu bulgular Tablo 3'de görülmektedir.

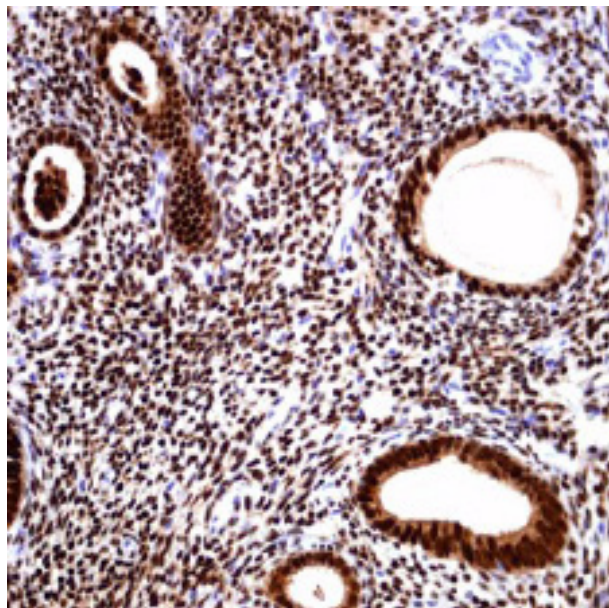
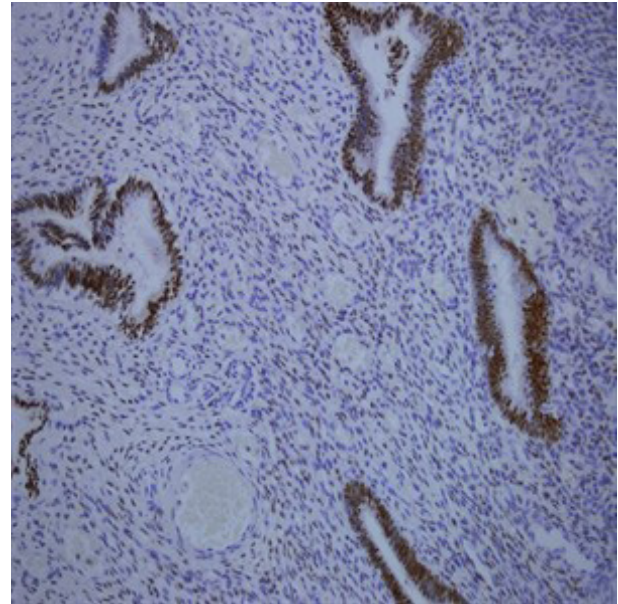
Tablo 3: Estrogen reseptörlerinin endometrial polip ve yanındaki endometrium stroma ve glandındaki boyanma dereceleri.

Polip stroma	n (%)		Endometrium stroma	n (%)	
	Zayıf	5 (17.9)		Endometrium stroma	Zayıf
Orta	11 (39.3)		Orta	11 (39.3)	
Kuvvetli	12 (42.8)		Kuvvetli	3 (10.7)	
Polip glandüler	n (%)		Endometrium glandüler	n (%)	
	Zayıf	1 (3.6)		Endometrium glandüler	Zayıf
Orta	10 (35.7)		Orta	10 (35.7)	
Kuvvetli	17 (60.7)		Kuvvetli	5 (17.6)	

Progesteron reseptörleri açısından bakıldığında; endometrial polipte; polipin glandında, zayıf boyanmanın olmadığı, orta 1 (%3.6) hastada, kuvvetli 27 (%96.4) hastada; stromasında ise zayıf boyanmanın olmadığı, orta 3 (%10.7) hastada, kuvvetli 25 (%89.3) hastada olduğu görüldü. Progesteron reseptörleri endometrial polipin hemen yanındaki endometrium dokusunun glandında; zayıf 4 (%14.3) hastada, orta 18 (%64.3) hastada, kuvvetli 6 (%21.4) hastada; stromasında ise zayıf 3 (%10.7) hastada, orta 18 (%64.3) hastada, kuvvetli 7 (%25.0) hastada olduğu izlendi. Bu bulgular Tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 4: Progesteron reseptörlerinin endometrial polip ve yanındaki endometrium stroma ve glandındaki boyanma dereceleri.

Polip stroma	n (%)		Endometrium stroma	n (%)	
	Zayıf	0		Endometrium stroma	Zayıf
Orta	3 (10.7)		Orta	18 (64.3)	
Kuvvetli	25 (89.3)		Kuvvetli	7 (25.0)	
Polip glandüler	n (%)		Endometrium glandüler	n (%)	
	Zayıf	0		Endometrium glandüler	Zayıf
Orta	1 (3.6)		Orta	18 (64.3)	
Kuvvetli	27 (96.4)		Kuvvetli	6 (21.4)	

**Şekil 1:** Endometrial polip progesteron reseptörü glandüler ve stromal güçlü boyama (Hemotoksilen Eozin x 40 büyütme).**Şekil 2:** Endometrial polip estrogen reseptörü glandüler ve güçlü boyanma (Hemotoksilen Eozin x 40 büyütme).

TARTIŞMA

Araştırmamızda poliplerin hem glanduler epitelinin hem de stromasının estrogen ve progesteron reseptörleri açısından hemen yanındaki endometrium gland ve stromasına göre siklusun erken proliferatif fazında daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Bu konu ile ilgili ilk araştırmalarda Mittal ve arkadaşları (1996) ER ve PR’lerin endometrial polipte normal endometrium ile benzer olduklarını belirtmişlerdir. Vaka sayısı düşüktür ve ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmüştür (11). Daha sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda Almeida ve arkadaşları (2004) endometrial polip glandında normal endometrium oranla daha fazla ER ve PR olduğunu ifade etmişlerdir. Araştırma sonucunda bu yüksek reseptör düzeylerinin estrogen seviyeleri yüksek olmasa dahi polip gelişiminde etkili olabileceğini ifade etmişlerdir (6). Ancak daha sonraki çalışmalar bu hipotezi desteklememiştir, farklı sonuçlar belirlenmiş ve endometrial polip patogenezinin halen belirsizliğini sürdürdüğü anlaşılmıştır. Örneğin; Belisario ve arkadaşları (2006) ise endometrial poliplerin ise gland ve stromasında daha fazla ER saptamışlardır. Ancak bu durum PR’leri için anlamlı bulunmamıştır. Hormonlara cevabın estrogen reseptörleriyle ilişkili olabileceğini ifade etmişlerdir (12).

Farklı sonuçların görüldüğü diğer araştırmalardan biri de Lopez ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmadır. Bu araştırmada endometrial polip epitelinde normal endometrium oranla daha fazla ER ve PR olduğunu belirlemişlerdir. Fakat bu çalışmada polip stroması ile endometrium stroması reseptörler açısından bir fark tespit edilmemiştir. Bu çalışmaya göre ER ve PR’lerin polip gland hücreleri üzerinde fazla ekspresyonu yüksek estrogen olmadan bile polip gelişimi üzerine etkisini izah etmektedir (13). Patogenezin anlaşılması için steroid reseptörlerinin önemi hep dikkat çekici olmuştur. Hormonlarla yüksek ilişkisi patogenezin mekanizmalarının anlaşılmasında anlamlı görülmüştür.

Yine benzer bir araştırmada Gul ve arkadaşları endometrial polip steroid reseptör farkına bakmışlardır. Sadece stromal progesteron reseptörleri yönünden anlamlı olduğunu diğer yönlerden benzer olduklarını belirlemişlerdir. Bunun dışında yaş ile ilgili anlamlı değişkenlik bulamamışlardır. Menopozda gelişen, düşük estrogen ile gelişen endometrial poliplerin patogenezinin cevap bulamamışlardır (8).

Konuyla ilgili son yıllarda yapılan bir araştırmada Antunes ve arkadaşları benign malign endometrial polip ayırımındaki anlamlılığın bakmışlardır. Poliplerin gerçek etyolojisinin çözülemediğine dikkat çekmişler ve farklı mekanizmalar olabileceğini düşünmüşlerdir (10).

Bizim yaptığımız araştırmalar sonucunda da endometrial poliplerin steroid reseptörleri ile yüksek ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Poliplerin hem gland hem stromasında estrogen ve progesteron reseptörlerinin yüksek derecede pozitif olduğu belirlenmiştir. Özellikle fertilitenin ve gebelik başarısının son derece önemli olduğu bu fertil çağıdaki kadınlarda etkin medikal tedavilerin reseptör düzeyindeki seçeneklerle yapılmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Bulgularımız steroid reseptörlerinin endometrial poliplerin gelişimi üzerine olan önemini destekler niteliktedir. Bu reseptörlere yönelik geliştirilecek tedaviler hem poliplerin gelişiminin önlenmesinde, hem tedavisinde, hem de sebep olduğu şikâyetlerin engellenmesinde faydalı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Tanos V¹, Berry KE², Seikkula J³, Abi Raad E⁴, Stavroulis A⁵, Sleiman Z⁶, et al. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg.* 2017 Jul;43:7-16. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.05.012. Epub 2017 May 5.
2. Bel S¹, Billard C², Godet J³, Viviani V², Akladios C⁴, Host A², et al. Risk of malignancy on suspicion of polyps in menopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 Sep;216:138-142. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.07.013. Epub 2017 Jul 15.
3. Al Chami A¹, Saridogan E¹. Endometrial Polyps and Subfertility. *J Obstet Gynaecol India.* 2017 Feb;67(1):9-14. doi: 10.1007/s13224-016-0929-4. Epub 2016 Aug 20.
4. Clark TJ¹, Stevenson HF. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 Apr;40:89-104. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005. Epub 2016 Oct 1.

5. Wong M¹, Crnobrnja B², Liberale V³, Dharmarajah K¹, Widschwendter M¹, Jurkovic D⁴. The natural history of endometrial polyps. *Hum Reprod.* 2017 Feb;32(2):340-345. doi: 10.1093/humrep/dew307. Epub 2016 Dec 18.
6. Sant'Ana de Almeida EC¹, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas.* 2004 Nov 15;49(3):229-33.
7. Zitao Liu¹, Kuokkanen S, Pal L. Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps. *Reprod Sci.* 2010 Apr;17(4):377-83. doi: 10.1177/1933719109356803.
8. Gul A¹, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Mar;281(3):479-83. doi: 10.1007/s00404-009-1142-9. Epub 2009 Jun 9.
9. Al-Azemi M¹, Labib NS, Motawy MM, Temmim L, Moussa MA, Omu AE. Prevalence of endometrial proliferation in pipelle biopsies in tamoxifen-treated postmenopausal women with breast cancer in Kuwait. *Med Princ Pract.* 2004 Jan-Feb;13(1):30-4.
10. Antunes A Jr¹, Vassallo J, Pinheiro A¹, Leão R¹, Neto AM¹, Costa-Paiva L¹. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncol Lett.* 2014 Jun;7(6):1944-1950. Epub 2014 Mar 28.
11. Mittal K¹, Schwartz L, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol.* 1996 Oct;15(4):345-8.
12. Belisário MS¹, Vassallo J, Andrade LA, Alvarenga M, Pinto GA, Monteiro IM. The expression of the hormone receptors in the endometrium and endometrial polyps in postmenopausal women and its relationship to body mass index. *Maturitas.* 2006 Jan 10;53(1):114-8.
13. Lopes RG¹, 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-Jun;14(3):300-3.
14. Van Dijk MM¹, van Hanegem N², de Lange ME³, Timmermans A³. Treatment of Women With an Endometrial Polyp and Heavy Menstrual Bleeding: A Levonorgestrel-Releasing Intrauterine Device or Hysteroscopic Polypectomy? *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Nov-Dec;22(7):1153-62. doi: 10.1016/j.jmig.2015.06.016. Epub 2015 Jul 4.
15. Iatrakis G¹, Zervoudis S, Antoniou E, Tsionis C, Pavlou A, Kourounis G, et al. Is dosage of hormone replacement therapy related with endometrial polyp formation? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(4):393-4.
16. Dominick S¹, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 9;(12):CD007245. doi: 10.1002/14651858.CD007245.pub3.
17. Yang JH¹, Chen CD¹, Chen SU¹, Yang YS¹, Chen MJ¹. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. *PLoS One.* 2015 Dec 11;10(12):e0144857. doi: 10.1371/journal.pone.0144857. eCollection 2015.