Adenomyozis ve Endometriozisde Estrojen-Progesteron Reseptörü (ER-PR), Ki-67 Antijen ve Heat Shock Protein (HSP) Ekspresyonları

Dr. E. Burçin Tuna*, Dr. Selma Şengiz*, Dr. Kutsal Yörükoğlu*, Dr. Emek Özen*

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı adenomyozis ve endometriosis ektopik endometriumu ile normal endometriumda ER ve PR, Ki-67 antijen ile HSP ekspresyonlarını saptamaktır.

Yöntem: Arşivdeki dokulardan seçilen 40 adet adenomyozis ve endometrisis olguları ile adenomyozis olgularının endometriumları kontrol grubu olarak kullanıldı. İmmunhistokimyasal boyama HSP, Ki-67(MIB1), ER ve PR monoklonal antikorlar kullanılarak yapıldı. (Kullanılan antikorlar ve dilüsyonlan sırasıyla : HSP: 1/250, Ki-67: 1/50, ER: 1/50, PR: 1/50) HSP için immünreaktivite; glandüler hücrelerin sitoplazmalarındaki boyanma yoğunluğuna göre, boyanma yok ise (-), zayıf boyanma (+) ve kuvvetli boyanma (++) olarak derecelendirildi. Proliferatif aktivite; 500-1000 hücre sayılarak boyanan hücrelerin boyanmayan hücrelere oranı hesaplandı. ER ve PR ; nükleer boyanmanın yoğunluğuna ve pozitif hücrelerin yüzde kombine edilerek üç gruba ayrıldı. İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı ile yapıldı.

Sonuçlar: Ki-67 skoru, normal endometrium glandüler hücrelerinde endometriosis glandüler hücrelerine göre daha yüksektir (p=0.037). HSP, ER ve PR ekspresyonunda, normal endometrium ile adenomyosis ve endometriozis ektopik endometriumunda farklılık yoktur.

Yorum: Bu sonuçlar, endometriotik dokuların büyük bir kısmının normal endometriumun siklik ER ekspresyonunu taklit etmesi sonucu olabilir ve endometriotik lezyonlarının, postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen düzeyleri düşük olsa da hormonal olarak duyarlı kalıp, proliferatif aktivite gösterebilen lezyonlar olduğunun göstergesidir.

Anahtar Kelimeler: Adenomyozis, Endometriozis, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, Ki-67, Heat shock proteinleri

SUMMARY

Estrogen and progesterone receptor, Ki-67 antigen and HSP expressions in adenomyozis and endometriosis.

Purpose: This study aimed to assess the expression of heat shock proteins, ER, PR, Ki- 67 antigen in eutopic and ectopic endometrium of endometriosis and adenomyozis.

Methods: Forty cases of adenomyosis and endometriosis were selected from archival tissue and the endometrial tissue of the adenomyosis cases were used as the control group. Immunohistochemical staining was performed by HSP, Ki-67 (MIB1), ER and PR monoclonal antibodies (product and the dilutions: HSP: 1/250, Ki-67: 1/50, ER: 1/50, PR: 1/50). Immunoreactivity for HSP was observed in the cytoplasm of the glandular cells and the staining intensity was graded as (-) for no immunostaining, (+) for weak staining, and (++) for strong staining. Proliferative activity was quantified by counting 500-1000 cells and calculating the ratio of the stained to unstained cells. The ER and PR content was divided into three groups by combining the percentage of positive cells and the intensity of the nuclear stain. Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences.

Results: Ki-67 score antigen was higher in the eutopic endometrial glandular component than in the glandular/epithelial component of the endometriosis (p=0.037). HSP, ER and PR expression was not different in eutopic and ectopic endometrium in both adenomyosis and endometriosis.

Conclusions: These may be the result of the majority of the endometriotic tissues mimicked the cyclic ER expression of the eutopic endometrium. Endometriotic lesions appear to remain biologically active with proliferative activity as well as retained hormonal responsiveness, even in the low-estrogen milieu of the postmenopausal age.

Key Words : Adenomyosis, endometriosis, estrogen receptor, progesteron receptor, Ki-67, Heat-shock proteins

GİRİŞ

Heat shock proteinleri (HSP) hemen tüm canlılarda bulunan ve hücrelerde değişik uyarılar sonucu sentezlenen bir proteindir. Adenomyozis ve endometriozisdeki T hücreleri ya da makrofajlar ile ilişkili immün yanıtta, intrasellüler HSP'deki artışın yeri olabilir. Diğer bir olasılık ise HSP'lerinin hormonal etkisi olabileceği yönündedir. Östrojen yokluğunda, östrojen reseptörü sitoplazmada inaktif biçimde bulunmaktadır. Östrojen ilk önce hücre içine girip reseptörüne bağlanır, östrojen- reseptör kompleksi HSP'ni dissosiye edip aktif duruma geçerek nük-

* Dokuz Eylül üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, İzmir

leusta yeniden dağılım gösterir. Üretilen insan meme kanseri hücrelerinde östrojen tedavisi ile HSP'lerinin arttığını gösteren raporlar vardır. HSP ekspresyonunun, danasol tedavisi ile azalması, bu proteinin östrojen aktivasyonunda rol alabileceğini olası kılmaktadır (1).

Son çalışmalar, HSP'nin normal koşullar altında eksprese edildiğini ve hücrenin spesifik işlevlerinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Önceki çalışmalarda HSP'lerinin, menstrüel siklusun sekretuar fazındaki endometriumun normal glanduler hücrelerindeki ekspresyonu, seks steroid reseptör down-regülasyonunu ya da hücre proliferasyonunun hormonal regülasyonuyla ilişkili olabileceğini göstermektedir (2). HSP'lerinin böylesi olgulardaki ekspresyonları merak konusu olmuştur.

Bir hücre proliferasyon belirleyicisi olan Ki-67 antijeni, endometrial stromal hücrelerde reaktif, proliferatif fazda zayıf, sekresyon fazında kuvvetli pozitiflik göstermektedir. Ki-67 antijen ekspresyonu adenomyozis ve endometriozisde, normal endometriuma göre daha yüksek pozitifliklerde saptanmıştır (3-5).

Bu çalışmanın amacı, ER-PR'ü, HSP'leri ve Ki-67 antijeninin normal endometrium, adenomyozis ve endometriozisde ekspresyonlarını belirleyip, bunların birbirleriyle olan ilişkilerini göstermek ve adenomyozis ile endometriozisin patogenezi konusunda rolleri olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

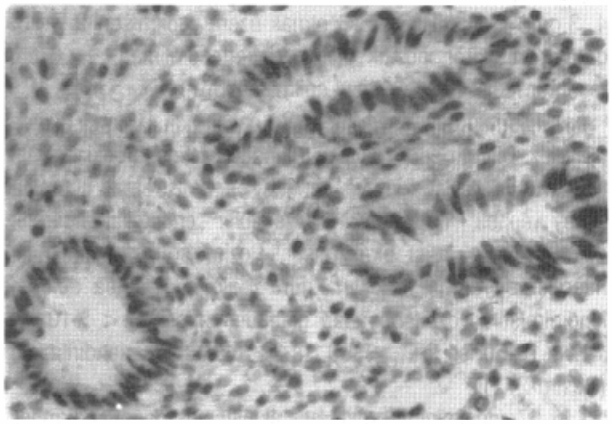
Materyal olarak, 1997-1998 yılları arasında herhangi bir nedenle opere edilen ve patolojik inceleme sonucu adenomyozis ve endometriozis tanısı konmuş 40 hastanın doku örnekleri kullanılmıştır. Kullanılan antikorlar ve dilüsyonları sırayla şöyledir; Ki-67, DAKO M0722, dilüsyon 1:50; ER, DAKO M7047, dilüsyon 1:50; PR, DAKO M3529, dilüsyon 1:50; HSP, DAKO A0500, dilüsyon 1:250. Tüm immunohistokimyasal uygulamalar sırasında araştırılan primer antikor için önceden kuvvetli pozitiflikleri denenerek bulunmuş dokulara ait kesitler, pozitif kontrol göstergesi (Ki-67 için tonsil dokusu, ER ve PR için meme dokusu, HSP için çevre endometrium dokusu) olarak kullanılmıştır. İmmun boyama, peroksidaz ile işaretlenmiş streptavidin-biotin yöntemi kullanılarak yapılmıştır (DAKO K0675).

ER ve PR ekspresyonunun değerlendirmesi; Kahverengi nükleer boyanma olumlu olarak değerlendirilmiştir. ER-PR ekspresyonları, nükleer boyanmalarının yoğunluğuna ve boyanan hücrelerin yüzdesine göre şu şekilde yapılmıştır; nükleer boyanma yüzdesi; 0- %25 ise 1, %26-75 ise 2, %76 ve üzeri 3 olarak değerlendirilmiştir. Boyanma yoğunluğu ise; olumlu boyanma yok ya da zayıf ise 1, kuvvetli boyanma 2, çok kuvvetli boyanma 3 olarak değerlendirilmiş (Resim-1) ve boyanma derecesi, toplam İHK sal skor 3 gruba ayrılarak he-

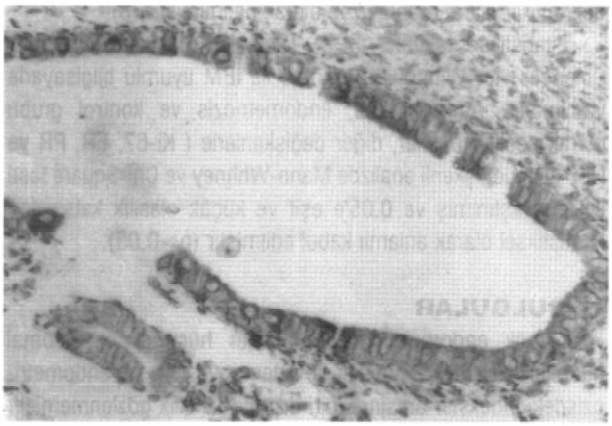
	Kontrol	Adenomyozis	Endometriozis
Ki-67 glandüler	16.19 ± 6.09 (8.00-25 .00)	20.2 ± 3.2 (18. 0-24. 0)	8.46 ± 7.3 (1. 80-23 . 0)
Ki-67 stromal	7.57 ± 4.34 (2.00-13.30)	5.70 ± 3.25 (3.40- 8.00)	6.38 ± 7.56 (0.00-23.0)
Östrojen reseptörü	5.85 ± 0.53 (4.00-6.00)	5.63 ± 0.67 (4.00-6.00)	5.53 ± 0.87 (3.00- 6.00)
Progesteron reseptörü	3.88 ± 1.16 (2.00-5.00)	3.41 ± 0.99 (2.00- 5.00)	*
Heat Shock Protein	2.38 ± 0.60 (1.00-3 .00	2.66 ± 0.68 (1.00-3 .00)	1.00 ± 1.23 (0.00-3 .00)

Tablo 1 : Ki-67 skoru, östrojen, progesteron reseptörü ve HSP ekspresyonu sonuçları (ortalama ±standart sapma (minimumu-maksimum)

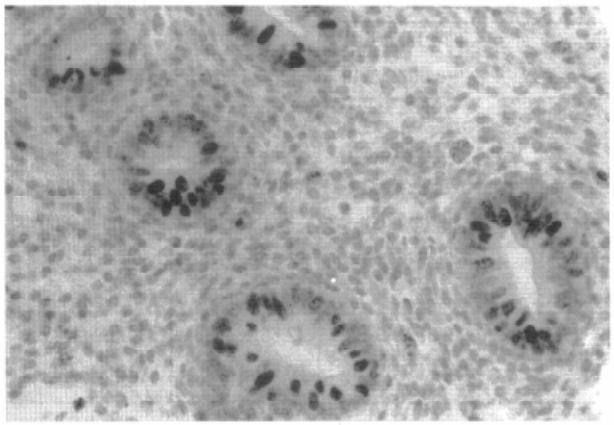
* Endometriozis olgularında sınırlı sayıdaki bez epitel hücrelerinde PR sağlıklı olarak değerlendirilememiştir.



Resim 1: Endometriozisde estrojen reseptör pozitifliği (orijinal büyutmex200).



Resim 2 : Adenomyozisde HSP pozitifliği (orjinal büyütme x200)



Resim 3 : Adenomyozisde Ki-67 antijeni pozitifliği (orijinal büyütme x200)

saplanmıştır. 1. Grup=toplam skor 2, 2. Grup= toplam skor 3-4, 3.grup=toplam skor 5-6 olmak üzere yapılmıştır. 2. ve 3. gruplar reseptör pozitif olarak değerlendirilirken, 1. Grup, reseptör negatif olarak kabul edilmiştir (6, 7).

HSP'lerinin değerlendirmesi: Bu çalışmada 10 farklı alanda 400x'lük büyütmede yalnızca glandüler hücrelerdeki olumlu boyanma değerlendirmeye alınmış olup stromal hücreler, yüzey epiteli, lenfositler ve vasküler endotelial hücreler değerlendirme dışı bırakılmıştır. Pozitif boyanan glandüler hücreler boyanma sıklığına göre 1 ile 3 arasında derecelendirilmiştir. Pozitif boyanan glandüler hücreler < %10 ise 1+, %10-50 ise 2+, >%50 ise 3+ olarak değerlendirilmiştir (Resim-2) (1).

Ki-67 indeksinin (proliferatif aktivitenin) değerlendirmesi: Kahverengi nükleer boyanma olumlu olarak değerlendirilmiş ve boyanmanın yoğun olduğu alanlarda 400x'lik büyütmede 10 farklı alanda ortalama 500-1000 hücre sayılmıştır (Resim-3). Ki-67 indeksini belirlemede,pozitif boyanan hücrelerin boyanmayan hücrelere oranı,yüzde olarak belirtilmiştir (8).

İstatistiksel işlemler, SPSS (Scientific Package for Social Sciences) for Windows programı ile IBM uyumlu bilgisayarla yapılmıştır. Adenomyozis, endometriozis ve kontrol grubu olarak seçilen olgular, diğer değişkenlerle (Ki-67, ER, PR ve HSP) tek değişkenli analizde Mann-Whitney ve Chi-Square testi ile karşılaştırılmış ve 0.05'e eşit ve küçük olasılık katsayıları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p>0.05).

BULGULAR

Ötopik endometriumda glandüler hücreler ile stromal hücrelerdeki Ki-67 indeksi ile adenomyoziste ve endometriozisdeki indeksler arasında biri dışında farklılık gözlenmemiştir (p>0.05). Ötopik endometriumda glandüler hücrelerdeki Ki-67 indeksi, endometriozisdeki glandüler hücrelere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.037).

Hem östrojen, hem progesteron reseptörü hem de heat shock proteini ekspresyonu ötopik endometrium ile adenomyozis ve/veya endometriozis arasında farklılık göstermediği izlenmiştir (p>0.05) (Tablo- 1).

TARTIŞMA

Endometrial gland ve stromasının ektopik lokalizasyonda olması endometriozis, myometrium içinde bulunması adenomyozis olarak tanımlanmaktadır. Adenomyozis perimenapozal kadınların % 15-20'sinde gözlenen bir bulgudur. Adenomyozisteki glandüler yapılar ve stromanın özellikleri proliferatif endometriuma benzerlik göstermektedir. Gebelik, progestagen kullanımı ve danasol tedavisi gibi durumlarda ise sekretuar özelliktedir (9). Endometrioziste ise glandlar genellikle atrofik görünümde olup, stroma fibrotik karakterdedir (10). İnsan endometriumu steroid sensitif bir dokudur. HSP'lerinin steroid fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynadığını destekleyen bulgular vardır. Western blot analizlerle, HSP ekspresyonlarının menstrüel siklüs boyunca minimal değişiklikler gösterdiği saptanmıştır. HSP'lerinin geç proliferatif erken sekresyon döneminde progressif olarak arttığı, orta- geç sekresyon döneminde ise azalmış ekspresyonları gösterilmiştir. Bu proteinin sellüler ve subsellüler lokalizasyonları İHK'sal boyamalarla incelenmiş ve bazılarının (HSP 70 haricinde) özellikle epitelyal hücrelerde, bazılarının ise hem stroma hem de epitelde immünreaktif olduğu bulunmuştur. HSP'lerinin menstrüel siklusa bağlı gösterdikleri değişiklikler, steroid hormonlarla regüle olduğunu göstermektedir (11). HSP'lerinin menstrüel siklusun farklı dönemlerindeki endometriumun basalis ve fonksiyonalis tabakasındaki İHK'sal lokalizasyonu ile ER, PR ve Ki-67 antijen lokalizasyonlarının korelasyonu araştırılmış, proliferatif dönemde basalis tabakasının glandüler hücrelerinde eksprese edilirken fonksiyonel tabaka hücrelerinde eksprese edilmediği gözlenmiştir. Sekretuar dönemde ise hem basalis hem de fonksiyonel tabaka glandüler hücrelerinde belirgin olarak yüksek ekspresyonları saptanmıştır. Basal tabakanın stromal hücreleri reaktif, fonksiyonel tabakanın non-reaktif olduğu gözlenmiştir. HSP'lerinin biyolojik ekspresyonları basal tabakanın glandüler ve stromal hücrelerinde Ki-67 lokalizasyonu ile ters ilişkili olarak bulunmuştur. Sekretuar glandlarda HSP overekspresyonu ER-PR'nün down regülasyonu ile ilişkilidir. Bu bulgular, HSP ekspresyonunun, seks steroid reseptör down-regülasyonu ve/veya hücre proliferasyonunun hormonal regülasyonu ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (12). HSP'lerinin adenomyozis ve endometriozis ile ötopik endometriumdaki dağılımını gösteren çalışmalarda, kontrol grubunda HSP'leri, sekretuar dönemde, proliferatif döneme göre belirgin yüksek ekspresyonlar göstermiştir. Bu skorlar adenomyozis ve endometriozis-

de, kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır. Aynı hastada ektopik-ötopik endometrium için karşılaştırma yapıldığında, endometriozisin ektopik endometriumunda, ötopik endometriuma göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Adenomyozisde ise HSP skorları benzerlik göstermiştir (1). Bu çalışmada HSP ekspresyonu, normal endometrium ile adenomyozis ve endometriozis arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu nedeni, HSP ekspresyonlarının menstrüel siklüsün sekretuar döneminde daha yüksek eksprese ediliyor olması , kontrol grubu olgularımızın ise genelde proliferatif dönemde oluşu ile ya da ER ekspresyonlarında da anlamlı ilişki bulunamaması, bu olguların siklik ER eksprese ediyor olması nedeniyle, hücre içi HSP ekspresyonlarında herhangi bir artışa neden olamayacağı görüşünü gündeme getirebilir. Yine diğer çalışmalarda gösterilmiş olan, endometriozisdeki ektopik endometriumun, ötopik endometriuma göre daha düşük düzeylerde HSP eksprese etmesi ve endometriozisdeki ektopik endometrium odakların da genelde proliferatif oluşu, sadece gebelik, ilaç kullanımı gibi durumlarda sekretuar özellikler göstermesi (9, 10) bu durumu açıklamada yardımcı olabilir.

Bir hücre belirleyicisi olan Ki-67 antijeni, endometrial stromal hücrelerde reaktif, proliferatif dönemde zayıf, sekresyon döneminde ise kuvvetli pozitiflikler göstermektedir. Ki- 67 antijeni, stromal hücrelerde sekresyon döneminde ve özellikle desidualize hücrelerde güçlü pozitifliklerde saptanmıştır (3). Endometrial dokunun ektopik büyümesiyle karakterize olan adenomyozis ve endometriozis arasında histolojik olarak çok az fark vardır. Bunlar arasında, ektopik endometriumun seyrek olarak siklik histolojik değişikliklerini kaybettiği ve aberan estrojen reseptörü ve apoptos ilişkili gen proteini eksprese ettiği gözlenmiştir. Ektopik endometriumdaki hücreler ötopik endometriumdaki kadar aktif olamayıp, ötopik endometriuma komşu immün hücrelere hedef hücre olarak yol gösterici olmaktadırlar (1). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda adenomyozis ve endometriozis olgularında Ki-67 antijen pozitifliğinin, normal endometriuma göre daha yüksek bulunduğu saptanmıştır (4). Bu çalışmada yapılan analizler sonucunda sadece, kontrol grubundaki glandüler hücreler ile endometriozisdeki glandüler hücreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.037$). Bu durum, endometriotik lezyonların, postmenapozal dönemde, düşük östrojen düzeylerinde bile hormonal olarak duyarlı kalan, proliferatif aktivite gösteren ve biyolojik olarak aktif lezyonlar olduğunu desteklemektedir (4). Ayrıca Ki-67 antijeninin genelde, proliferatif dönemde zayıf, sekretuar dönemde kuvvetli pozitiflikler gösterdiği düşünüldüğünde, adenomyozis olgularımızın genelde proliferatif dönemde bulunuyor olması nedeniyle, istatistiksel olarak neden anlamlı bulunmadığını açıklayabilir ya da ektopik endometriumdaki hücrelerin ötopik endometriumdaki kadar aktif olamayıp ötopik endometriuma komşu immün hücrelere hedef hücre olarak yol gösterdiği şeklinde de düşünülebilir.

Endometriotik glandlarda, endometriumda görülen hiperplastik ve atipik hiperplastik değişikliklere benzer değişiklikler gözlenmektedir. Bunlar bazen endojen ya da eksojen östrojen uyarısına bağlı olabileceği gibi tamoksifen tedavisine sekonder de olabilmektedir (13-19). Endometriotik doku, özellikle gebelik ile progesteron ve danasol tedavisi sırasında progestasyonel değişiklikler de gösterebilmektedir (9, 10). Postmenapozal hastalarda görülen endometriotik odaklarda inaktif ya da atrofik değişiklikler, oral kontraseptif kullanan premenapozal kadınlarda da bulunabilir (20). Günümüze değin yapılan İHK sal çalışmalarda adenomyozis ve endometriozisde ER, PR düzeylerinde farklı sonuçlar bulunmuştur. Bunların bazılarında ER, endometriozisin gland ve stromasında, PR ise stromal hücrelerde reaktif olarak saptanmıştır. Ötopik endometrium stromasında PR negatif veya zayıf pozitif bulunurken, glandüler epitel hücrelerinde pozitif bulunmuştur (4). Yine bir başka çalışmada normal uterusla karşılaştırıldığında adenomyozis hastaları daha düşük ER, daha yüksek PR düzeyleri göstermiştir (21). Diğer çalışmalarda ise endometriotik dokuların çoğunun ötopik endometriumun siklik ER ekspresyonlarına benzerlik gösterdiği ve endometriotik glandların morfolojik görünümlerine uygun olduğu dikkati çekmiştir. Monoklonal östrofilin ile İHK'sal boyanma endometriozisin histopatolojik tanısını desteklemede yardımcı olabilmektedir (5). Bu çalışmada yapılan istatistikler sonucunda ise, ER-PR'nün adenomyozis ve endometriozisdeki ekspresyonları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu yönde yapılan bir çok çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir. İstatistiksel olarak sonuçlarımızın anlamsız oluşunu, endometriotik dokuların çoğunun ötopik endometriumun siklik ER ekspresyonlarına benzerlik gösterdiğini ve endometriotik glandların morfolojik görünümde olduğunu gösteren çalışmalarla açıklayabiliriz. Bizim olgularımızda da adenomyozis ve endometriozisdeki ektopik endometrial dokularımızın hemen hepsi ötopik endometriumlarının siklik değişikliklerini gösteriyor olabilir.

Sonuç olarak adenomyozis ve endometriozis olgularında Ki-67, ER-PR ve HSP ekspresyonları araştırıldığında, ER-PR ekspresyonlarının istatistiksel olarak anlamlı olmayışı, bu tür lezyonların bazen endometriumun siklik ER ekspresyonu gösteriyor olması ile açıklanabilir. Bizim olgularımızda ektopik endometrial dokular, ötopik endometriumlarının siklik değişikliklerini gösteriyor olabilir. Aynı şekilde HSP ekspresyonlarındaki anlamsızlık da, siklik ER ekspresyonu gösteren ektopik endometrial dokularda HSP lerinin artmış ekspresyonlar göstermeyeceğini açıklayabilir. Fakat burada önemli olan endometriotik lezyonların postmenapozal dönemdeki kadınlarda östrojen düzeyleri düşük olduğunda bile hormonal olarak duyarlı kalıp, proliferatif aktivite gösterebilen lezyonlar olduğunun bir kez daha gösterilmesidir.

KAYNAKLAR

1. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Distribution of heat shock proteins in eutopic and ectopic endometrium in endometriozis and adenomyozis. Fertility and sterility 1997; 68: 23-28.
2. Nanbu K, Konishi I, Kuramatsu T, Mandai M, Yamamato S, Kurada H, Koshiyama M, Mori T. Expression of heat shock proteins HSP70 and HSP90 in endometrial carcinomas. Cancer 1996; 77: 330-338.
3. Ferenczy A. Anatomy and histology of the uterine corpus. In: Blaustein's Pathology of the female genital tract. Ed. Kurman RJ. 4 ed. Springer-Verlag, New York, 1994, pp: 344- 346.
4. Toki T, Horiuchi A, Li SF, Nakayama K, Silverberg SG, Fujü S. Proliferative activity of postmenopausal endometriosis: a histopathologic and immunocytochemical study. Int J Gynecol Pathol 1996; 15: 45-53.
5. Bur ME, Greene GL, Press MF. Estrogen receptor localization in formalin-fixed, parafin-embedded endometrium and endometriotic tissues. Int J Gynecol Pathol, 1987; 6: 140-151.
6. Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick MI, Pirro M, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part I: Clinical and histologic correlations. Am J Clin Pathol 1990; 94: 247-254.
7. Chambers JT, Carcangiu ML, Voynick MI, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part II: Correlation between biochemical and immunohistochemical methods and survival. Am J Clin Pathol 1990; 94: 255-260.
8. Haitel A, Weiner HG, Migschitz B, Marberger M. Proliferating cell nuclear antigen and MIB-I: An alternative to classic prognostic indicators in renal cell carcinomas. Am Clin Pathol 1997; 107: 229-235.
9. Clement PB. In disease of peritoneum. In: Blaustein's Pathology of the female genital tract. Ed. Kurman RJ. 4 ed. Springer- Verlag, New York, 1994, pp: 660-662.
10. Kistner RW. Current status of the hormonal treatment of endometriozis. Clin Obstet Gynecol 1997: 271-292.
11. Tabibzadeh S, Kong QF, Satyaswaroop PG, Babaknia A. Heat shock proteins in human endometrium throught the menstrual cycle. Hum Reprod 1996; 11: 633-640.
12. Koshiyama M, Konishi I, Nanbu K. Immunohistochemical localization of heat shock proteins HSP7 and HSP90 in the human endometrium: correlation with sex steroid receptors and Ki-67 antigen expression. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1106-1112.
13. Chalas E, Chumas J, Barbieri R, Mann WS. Nucleolar organizer region in endometriosis,atypical endometriosis, and clear cell and endometrioid carcinomas. Gynecol Oncol 1991; 40: 26, 263.
14. Czernobisky B, Morris WS. Histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic atypical changes. Obstet Gynecol 1979; 53: 318-323.
15. Granai CO, Walters MD, Safaü H, Jelen I, Madoc- Jones H, Moukhtar M. Malignant transformation of vaginal endometriosis. Obstet Gynecol 1984; 64: 592-594.
16. Kapadia SB, Russak RR, O'Donnel WF, Harris RN, Lecky JCO. Postmenopausal uteral endometriosis with adenomatous hyperplasia following histerectomy, bilateral oophorectomy, and long-term estrogen therapy. Obstet Gynecol 1984; 64: 605-635.
17. Ray J, Conger M, Ireland K. Ureteral obstruction in postmenopausal woman with endometriosis. Urology 1985; 26: 577-578.
18. Young EE, Gamble CN. Primary adenocarcinoma of the rectovaginal septum arising from endometriosis. Report of a case. Cancer 1969; 24: 597-601.
19. Buckley CH. Tamoxifen and endometriosis. Case report. Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 645-646.
20. Fechner RE. The surgical pathology of the reproductive system and breast during oral conraceptive therapy. In: Sommers SC, Rosen RP(eds). Pathology Annual. New York, Appleton-Century Crofts. 1971; pp, 299-319.
21. van der Walt LA, Sanfilippo JS, Siegel JE, Wittliff JL. Estrogen and progestin receptors in human uterus: reference ranges of clinical conditions. Clin Physiol Biochem 1986; 4: 217-228.