ارزش تشخیصی رنگ آمیزی AgNOR در افتراق بین لنفوم هوجکین، غیر هوجکین و هیپرپلازی راکتیو

دکتر عباسعلی امیدی ، دکتر مهر داد کاتبی

*بخش پاتولوژی بیمارستان قائم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

رنگ آمیزی Argyrophilic Nucleolar Organizer Regions (AgNOR) به عنوان یك مارکر پرولیفراتیو سلولی با بررسیهای کیفی و کمی، در تشخیص و افتراق انواع مختلفی از نئوپلاسمهای خوشخیم و بدخیم و تعیین پیش آگهی تومورها به کار رفته است. این مطالعه با هدف بررسی ارزش تشخیصی رنگ آمیزی AgNOR در افتراق ضایعات لنفاوی خوشخیم از بدخیم و طبقه بندی آنها صورت گرفت. تعداد و متوسط قطر ماکزیمم نقاط AgNORs مشاهده شده در هسته سلولها با میکروسکوپ نوری، جهت ارزیابی این روش تشخیصی در افتراق ضایعات لنفاوی مورد استفاده قرار گرفت.

در این مطالعه یکصد نمونه از گره های لنفی واکنشی، لنفوم هوجکین و لنفوم غیرهوجکین پس از بازبینی مجدد و تایید نهایی انتخاب شد. سپس برشهایی با ضخامت ۳ میکرون از بلوکهای پارافینی تهیه گردید و پس از رنگ آمیزی با تکنیك AgNOR نواحی سازماندهی هستکی ازنظر کیفی و کمّی مورد بررسی قرار گرفتند. رنگ آمیزیNORAg به روش اصلاح شده Crocker صورت پذیرفت. نقاط AgNOR، به روش تصادفی در یکصد سلول (در هر اسلاید) با میکروسکوپ نوری شمارش شد. متوسط قطر ماکزیمم این نقاط (به روش آنالیز مرفومتریك بر روی تصاویر فتوگرافیك تهیه شده) با بهره گیری از سیستم آنالیز تصویری (Carl-Zzeiss)، با دوربین دیجیتال میکرسکوپ اندازه گیری شد. در نهایت نتایج به دست آمده بر روی چهار پارامتر، الف: تعداد متوسط نقاط AgNOR در یکصد سلول ، ب: درصد سلولهایی که بیش از ۳ نقطه، ج: مساوی یا بیش از ۵ نقطه AgNOR داشته و د: متوسط قطر ماکزیمم نقاط AgNOR بر حسب میکرون، با استفاده از تست آماری ANOVA با هم مقایسه شدند.

تعداد نقاط AgNOR و درصد سلولهایی که بیش از ۳ ، یا ۵ و یا بیشتر از ۵ نقطه AgNOR داشتند، در گره های لنفی واکنشی، بیماری هوجکین و لنفوم غیر هوجکین به ترتیب افزایش یافت در صورتی که متوسط قطر ماکزیمم نقاط AgNOR در موارد ذکر شده در بالا به ترتیب کاهش یافت. همچنین تعداد نقاط AgNOR در درجه های مختلف لنفوم غیرهوجکین (درجه پایین، درجه متوسط و درجه بالا) سیر صعودی را نشان داد، ضمن اینکه متوسط قطر ماکزیمم نقاط AgNOR در درجه های مختلف لنفوم غیر هوچکین به ترتیب کاهش یافت . قابل توجه اینکه رابطه مشابهی بین متوسط قطر ماکزیمم نقاط AgNOR با تقسیم بندی انواع مختلف بیماری هوجکین از نظر پیش آگهی مشاهده گردید. نتایج تست آماری نشان داد که اختلافات مشاهده شده در تعداد و متوسط قطر ماکزیمم نقاط AgNOR در موارد مقایسه شده کاملا معنی دار بوده ($P<0/001$) و همبستگی قوی بین متغیرها وجود داشت.

نتایج نشان داد که رنگ آمیزی AgNOR یك روش ارزشمند در افتراق ضایعات واکنشی گرههای لنفاوی، بیماری هوجکین و لنفوم غیر هوجکین و همچنین طبقه بندی لنفوم غیر هوجکین و بیماری هوجکین و پیش آگهی آنها می باشد.

کلمات کلیدی: AgNOR، گره های لنفاوی واکنشی، لنفوم غیرهوجکین، لنفوم هوجکین.

مقدمه

بخشهای سازمان دهنده هستکی (NORs) که قسمتهایی از DNA ریبوزومی هستند، به علت خاصیت نقره دوستی (Argyrophilia) پروتئینهای همراهشان، قابل رنگ آمیزی توسط نیترات نقره می باشد (۱، ۲۶) . در مطالعات متعدد انجام

Archive of SID

www.SID.ir

شده توسط محققین مختلف، تفاوت قابل توجهی در تعداد، اندازه و شکل این نقاط رنگ گرفته در بین ضایعات بدخیم ارگانهای مختلف نسبت به ضایعات خوشخیم گزارش شده است (۱، ۲، ۳، ۵، ۶، ۸، ۱۰، ۱۲، ۱۵، ۲۶). باتوجه به اختلاف نظر و مشکلات تشخیصی فراوان بین آسیب شناسان در رابطه با افتراق انواع لنفومها از نظر درجه و تقسیم بندی (۴، ۹، ۱۳، ۱۶، ۱۹، ۲۱) و نبودن یك معیار تشخیصی مشخص و قابل قبول برای همه آسیب شناسان در تمایز این ضایعات و با توجه به این مهم که که استراتژی درمانی بیماران به میزان زیادی وابسته به این تشخیصها می‌باشد، برآن شدیم تا از رنگ آمیزی AgNOR که در دهه اخیر به عنوان روش تشخیصی مکمل قابل قبولی در تمایز ضایعات خوشخیم و بدخیم و حتی بررسی پیش آگهی ضایعات نئوپلازیك مورد توجه قرار گرفته است، جهت رفع این مشکلات استفاده کنیم (۱۰، ۲۴، ۲۶). به خصوص اینکه نتایج این روش ملموس تر و قابل بررسی کمی و کیفی بوده و از روش های دیگر ارزانتر است (۱، ۴).

مواد و روش کار

جمع آوری نمونه ها: یکصد نمونه از گره های لنفاوی واکنشی، لنفوم غیر هوچکین و بیماری هوچکین شامل : ۳۳ نمونه گره های لنفاوی واکنشی ، ۲۰ نمونه بیماری هوجکین در انواع Nodular slerosis (NS), Lymphocyte predominance (LP), Mixed cellularity (MC) و Lymphocyte depletion (LD) و Extra nodal (EX) و ۴۷ نمونه لنفوم غیر هوجکین با درجه های مختلف از آرشیو بخش آسیب شناسی بیمارستان قائم (بلوکهای پارافینی حاوی بافت فیکس شده در فرمالین ۱۰ درصد) جمع آوری گردید و پس از بازبینی و تایید مجدد، و دو برش به ضخامت ۳ میکرون تهیه و همزمان رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین و همچنین نیترات نقره AgNOR انجام شد.

متد رنگ آمیزی AgNOR: در این پژوهش رنگ آمیزی نمونه ها با روش نقره کلوئید تك مرحله‌ای با روش Crocker و همکاران با کمی تغییرات، انجام گرفت (۱). ابتدا محلول نیترات نقره کلوئیدی (برای تهیه نیترات نقره کلوئیدی تهیه گردید (دو گرم ژلاتین را در ۱۰۰cc اسید فرمیك ۱٪ آبی حل نموده و یك حجم آن را با دو حجم نیترات نقره آبی، ۵۰٪ مخلوط می کنیم).

سپس برشهایی با ضخامت ۳ میکرون بر روی آب دیونیزه از نمونه ها تهیه گردید و به مدت ۴۰ دقیقه، (در دمای اتاق، و در محیط تاریك)، در محلول کلوئید نقره گذاشته شد. اسلایدهای رنگ آمیزی شده سپس با آب دیونیزه به مدت ۳ دقیقه در ۳ ظرف متوالی شسته شد. مناطق هستکی AgNOR به رنگ نقاط سیاه تا قهوه ای تیره در هسته سلولها نمایان شد.

شمارش و اندازه گیری AgNOR: روشهای مختلف شمارش و اندازه گیری AgNOR به کار گرفته شده است. در این مطالعه نمونه ها با لنز روغنی ۱۰۰× با درشتنمایی نهایی ۱۰۰۰× بررسی و یکصد سلول در هر اسلاید از نظر تعداد نقاط AgNOR شمارش گردید و متوسط قطر ماکزیمم نقاط AgNOR در هر سلول و درصد سلولهایی که بیش از ۳ ، یا ۵ و یا بیش از ۵ نقطهAgNOR داشتند، محاسبه شد. سپس فتوگرافهای تمام اسلاید ها با فرمت JPEG توسط لنز روغنی با درشت نمایی ۱۰۰× با دوربین دیجیتال میکروسکوپ، بر روی صفحه مانیتور کامپیوتر ثبت و با درشتنمایی نهایی ۴۰۰۰× بزرگترین قطر نقاط AgNOR کاملاً واضح، در یکصد سلول به طور تصادفی انتخاب و اندازه گیری شد. در این ارزیابی فتوگرافها در محیط سیستم آنالیز تصویری نرم افزار کامپیوتری سیستمهای تصویری کارل زایس مورد ارزیابی قرار گرفت. با استفاده از فیلترهای تصویری مناسب و تغییر در گاما و کنتراست تصاویر به طور واضح و روشن مشاهده و جداسازی نقاط AgNOR از یکدیگر صورت گرفت. دراین شمارشها و اندازه گیریها نمونه ها به صورت تصادفی و کاملاً Blind ارزیابی شدند. در این بررسی نکات زیر مورد توجه قرار گرفت:

Archive of SID
www.SID.ir

۱- سعی شد کانونهای واضح تومورال لنفوم هوجکین و غیر هوجکین مورد بررسی قرار گیرد.
۲- سلولهای اندوتلیال و ماکروفاژهای Tingible و سلولهای استرومائی مورد بررسی قرار نگرفت.
۳- در هیپرپلازی واکنشی گره های لنفاوی، سلولهای مراکز زایگر مورد بررسی قرار نگرفت.

محاسبات آماری : اختلاف میان گروهها در قبال تمام متغیرهای وابسته، توسط تست آنالیز واریانس ANOVA بررسی و توسط تست کروسکال والیس و Multivariate GLM نیز تائید شد (جدول ۳). در ضمن ضریب همبستگی Pearson بین متغیرها نیز ارزیابی و محاسبه گردید. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد.

نتایج

میانگین تعداد تقاط AgNOR و درصد سلولهای دارای بیش از ۳، و مساوی یا بیش از ۵ نقطه و همچنین متوسط قطر نقاط AgNOR در سه گروه نمونه های گرههای لنفاوی واکنشی، بیماری هوجکین و لنفوم غیر هوجکین در نمودار ۱ نشان داده شده است. در بررسی افتراقی بین سه گروه بیشترین تعداد نقاط با اختلاف زیاد به ترتیب در لنفوم غیر هوجکین، بیماری هوجکین و سپس در گره لنفاوی واکنشی مشاهده گردید. همچنین در مورد درصد سلولهایی که بیش از ۳، یا ۵ و یا بیشتر از ۵ نقطه AgNOR داشتند، این سیر صعودی به طور وضوح از گره لنفاوی واکنشی به سمت لنفوم غیر هوجکین مشاهده شد (جدول۲). در رابطه با متوسط قطر ماکزیم AgNOR در نمونهها رابطه معکوسی مشاهده شد. یعنی کمترین قطر در لنفوم غیر هوجکین و بیشترین در گره لنفاوی واکنشی و قطر نقاط AgNOR در بیماری هوجکین بین این دو گروه بود. نتایج تست ANOVA نشان داد که اختلاف در میانگین تعداد نقاط AgNOR، درصد سلولهایی که بیش از ۳، یا ۵ و یا بیش از ۵ نقطه AgNOR داشتند و همچنین متوسط قطر ماکزیم در بین گروههای ذکر شده در فوق از نظر آماری معنی دار می باشد (P< ۰/۰۰۱). در ضمن شکل و جایگزینی نقاط AgNOR در گرههای واکنشی، منظم و غالبا گرد تا بیضی با قرار نسبتاً مرکزی بود در حالی که در مورد لنفومهای غیر هوجکین اشکال دوکی و کشیده و نامنظم با قرار حاشیه ای بیشتر مشهود بود (شکلهای ۱ و ۲). متوسط تعداد نقاط AgNOR در هسته سلولهای انواع لنفوم غیر هوجکین و همچنین درصد سلولهایی که بیش از ۳، یا ۵ و یا بیش از ۵ نقطه AgNOR داشتهاند و متوسط قطر ماکزیم نقاط AgNOR در جدول ۱ نشان داده شده است. چنانکه ملاحظه می گردد اختلاف قابل ملاحظه ای بین متوسط تعداد نقاط AgNOR در انواع لنفوم غیر هوجکین مشاهده می شود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار می باشد (P< ۰/۰۰۱). به طوری که متوسط تعداد نقاط به ترتیب در لنفوم غیر هوجکین با درجه بالا (High Grade)، درجه متوسط (Intermediate Grade) و درجه پایین (Low Grade) کاهش پیدا کرده است.

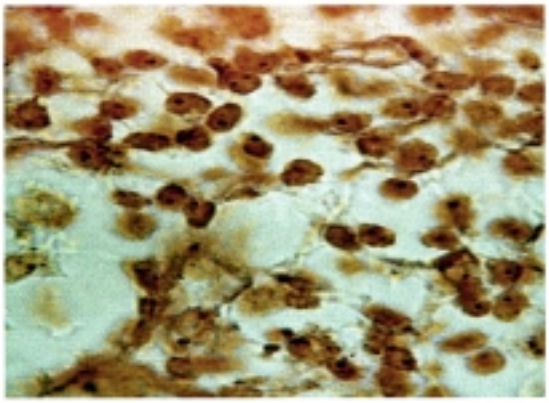
این اختلاف در درصد سلولهایی که بیش از ۳، مساوی و یا بیش از ۵ نقطه AgNOR داشتند، به طور مشخص تری مورد تایید قرار گرفت. به علاوه رابطه معکوسی بین تعداد نقاط AgNOR و متوسط قطر ماکزیم نمونه های ذکر شده وجود داشت.

در بین انواع مختلف لنفوم هوجکین مطابق با تقسیم بندی پرگنوستیک (prognostic) متوسط قطر ماکزیم نقاط AgNOR به ترتیب از نوع (LP)، (NS)، (MC) ، (LD) و هوجکین خارج گره ای (EX) کاهش می یابد (نمودار ۲). در مورد تعداد نقاط و درصد سلولهایی که بیش از ۳، مساوی و یا بیش از ۵ نقطه AgNOR داشتند مختصری همپوشانی مشاهده شد. که احتمالاً به دلیل نقص روش شمارش چشمی با لنز روغنی و یا تعداد کم نمونه در برخی گروهها می باشد.

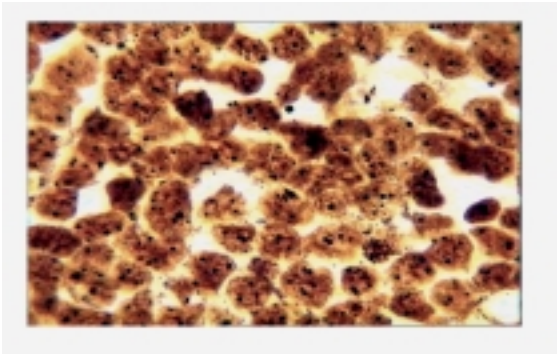
بررسی ضریب همبستگی Pearson همبستگی بسیار قوی در بین تمام پارامترها با یکدیگر را نشان می دهد(P< ۰/۰۰۱) و منحنی های رگرسیون خطی بین پارامترها در نمودار ۳ نشان داده شده است.

Archive of SID

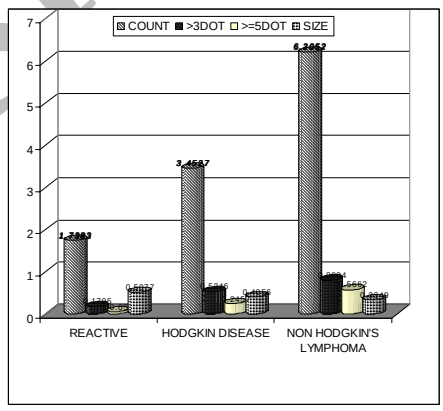
www.SID.ir



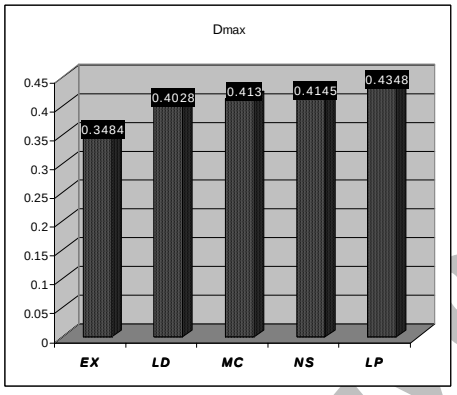
شکل ۱: رنگ آمیزی AgNOR در گره لنفی واکنشی.



شکل ۲: رنگ آمیزی AgNOR در لنفوم غیر هوجکین ، درجه بالا (لنفوم بورکیت) (نوک پیکان نقاط رنگ گرفته را نشان می دهد).

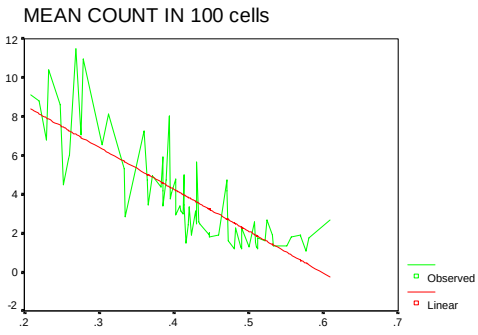


نمودار ۱: مقادیرمتوسط پارامترهای AgNORs در گروههای اصلی مورد مطالعه (گره واکنشی، لنفوم هوجکین ولنفوم غیر هوجکین).

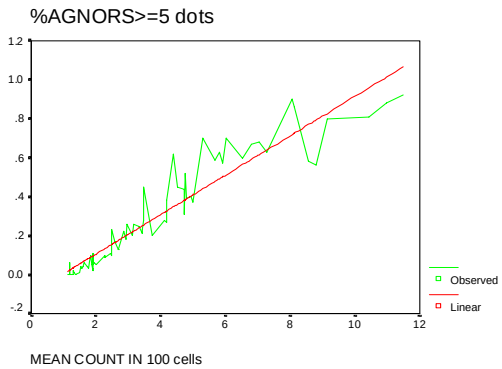


نمودار ۲: مقادیر متوسط قطر AgNORs در نمونه های مورد مطالعه.
NS:Nodular Sclerosis , LP:Lymphocyte predominance
EX:Extranodal , LD: Lymphocyte Depletion , MC: Mixed Cellularity, ماکزیمم نقاط : Dmax.

الف



ب



نمودار ۳: مدل رگرسیون خطی :الف- بین قطر ماکزیمم و متوسط شمارش نقاط AgNORs ، ب- بین متوسط شمارش نقاط و سلولهای دارای ۵ و یا بیشتر از ۵ نقطه AgNORs.

www.SID.ir

جدول ۱: مقادیر آماری میانگین حداقل ، حداکثر، دامنه و انحراف معیار پارامترهای مورد مطالعه در لنفوم غیر هوجکین با درجه بالا ، پائین و حدواسط.

گروه		میانگین تعداد نقاط AgNORs	%AgNORs>3	%AgNORs≥5	*Dmax of AgNORs
لنفوم غیر هوجکین درجه بالا	می نیمم	۶/۸۰	٪۷۶	٪۵۶	۰/۲۰۸
	ماکزیمم	۱۱/۴۹	٪۱۰۰	٪۹۲	۰/۳۱۲
	متوسط	۹/۰۴	٪۸۸	٪۷۵	۰/۲۵۲
	فاصله	۴/۶۹	٪۲۴	٪۳۶	۰/۱۰۸
	انحراف استاندارد	۱/۶۵	< ۰/۵	٪۱۳	۰/۰۱
لنفوم غیر هوجکین درجه متوسط	می نیمم	۳/۱۴	٪۵۴	٪۲۰	۰/۲۵۱
	ماکزیمم	۸/۰۶	٪۹۹	٪۹۰	۰/۴۷۱
	متوسط	۵/۱۸	٪۷۹	٪۵۱	۰/۳۶۰
	فاصله	۴/۴۹	٪۴۴	٪۷۰	۰/۲۱۹
	انحراف استاندارد	۱/۴۰	٪۱۲	٪۱۸	۰/۰۱
لنفوم غیر هوجکین درجه پایین	می نیمم	۲/۹۷	٪۴۱	٪۲۱	۰/۳۱۸
	ماکزیمم	۴/۴۷	٪۸۵	٪۶۲	۰/۴۷۱
	متوسط	۳/۸۸	٪۶۴	٪۳۵	۰/۴۱۸
	فاصله	۱/۷۷	٪۴۴	٪۴۱	۰/۰۸۹
	انحراف استاندارد	۰/۸۲	٪۱۸	٪۱۸	۰/۰۱

*Dmax = متوسط قطر ماگزیمم

جدول۲: مقادیر آماری میانگین حداقل ، حداکثر، دامنه و انحراف معیار پارامترهای مورد مطالعه در گروههای اصلی (گره لنفی واکنشی، بیماری هوجکین و لنفوم غیر هوجکین).

گروه		میانگین تعداد نقاط AgNORs	%AgNORs>3	%AgNORs≥5	*Dmax of AgNORs
لنفوم غیر هوجکین درجه بالا	می نیمم	۲/۴۵	٪۳۳	٪۱۰	۰/۳۳
	ماکزیمم	۵/۰۱	٪۷۷	٪۴۰	۰/۴۳
	متوسط	۳/۴۵	٪۵۲	٪۲۴	۰/۴۰
	فاصله	۲/۵۶	٪۴۴	٪۳۰	۰/۰۹
	انحراف استاندارد	۰/۹۳۱	٪۱۴	٪۹	۰/۰۵
لنفوم غیر هوجکین درجه متوسط	می نیمم	۲/۹۷	٪۴۱	٪۲۰	۰/۲۰
	ماکزیمم	۱۱/۴۹	٪۱۰۰	٪۹۲	۰/۴۷
	متوسط	۶/۲۰	٪۸۰	٪۵۶	۰/۳۶
	فاصله	۸/۵۲	٪۵۹	٪۷۲	۰/۲۶
	انحراف استاندارد	۲/۴۱	٪۱۳	٪۲۱	۰/۰۱
لنفوم غیر هوجکین درجه پایین	می نیمم	۱/۱۱	٪۰۲	٪۰۰	۰/۴۱
	ماکزیمم	۲/۷۰	٪۳۶	٪۱۷	۰/۶۰
	متوسط	۱/۷۳	٪۱۷	٪۵	۰/۵۰
	فاصله	۱/۵۹	٪۳۴	٪۱۷	۰/۱۹
	انحراف استاندارد	۰/۴۴	٪۹/۲	٪۴/۵	۰/۰۶

*Dmax = متوسط قطر ماگزیمم

Archive of SID

www.SID.ir

جدول ۳: محاسبات آماری و آنالیز واریانس متغیرهای مورد مطالعه در تمام گروههای موجود.

		مجموع مربعات	df	میانگین مربعات	F	تفاوت معنی دار
شمارش	میان گروهی	۴۰۹/۳۷۰	۸	۵۱/۱۷۱	۴۷/۹۰۹	۰۰۰/۰
	درون گروهی	۶۸/۳۵۸	۶۴	۱/۰۶۸	–	–
	مجموع	۴۷۷/۷۲۸	۷۲	–	–	–
تعداد نقاط بیشتر از ۳	میان گروهی	۶/۰۹۶	۸	۷۶۲	۵۷/۹۴۷	۰۰۰/۰
	درون گروهی	۸۴۲	۶۴	۱/۳۱۵E-۰۲	-	–
	مجموع	۶/۹۳۷	۷۲	-	-	–
تعداد نقاط برابر ۵ و یا بیشتر از ۵	میان گروهی	۴/۵۴۸	۸	۵۶۹	۴۰/۳۰۵	۰۰۰/۰
	درون گروهی	۹۰۳	۶۴	۱/۴۱۱ E-۰۲	-	–
	مجموع	۵/۴۵۱	۷۲	-	-	–
*Dmax	میان گروهی	۵۵۰	۸	۶/۸۷۴ E-۰۲	۳۰/۶۶۹	۰۰۰/۰
	درون گروهی	۱۴۳	۶۴	۲/۲۴۱ E-۰۳	-	–
	مجموع	۶۹۳	۷۲	-	-	–

متوسط قطر ماکزیمم = *Dmax

بحث

NORs حلقه هایی از DNA ریبوزومی مربوط به کروموزومهای آکروسنتریك انسانی می باشد که به rRNA رونویسی می شود و به نظر می رسد که تعداد آنها با فعالیت تکثیری سلولی ارتباط دارد (۱، ۲، ۳، ۵، ۸، ۱۷، ۲۲، ۲۶). تکنیك رنگ آمیزی نقره، rDNA و rRNA و/ یا پروتئینهای اسیدی همراه با مکانهای رونویسی rRNA را مشخص می کند (۵، ۱۱، ۱۲، ۲۳، ۲۶). پنج کروموزوم آکروسنتریك (۱۳-۱۴-۱۵-۲۱-۲۲) در انسان وجود دارد و هر سلول سوماتیك می تواند ۱۰ عدد NOR قابل مشاهده داشته باشد. در حقیقت تعداد زیادی از سلولهای در حال استراحت فقط یك نقطه AgNOR قابل مشاهده دارند در حالیکه سلولهای سرطانی به دلایل زیادی مثل حالت هیپردیپلوئیدی (افزایش تعداد کروموزومها) تعداد بیشتری نقاط AgNOR را نشان می دهند. میزان رنگ پذیری نقره در کروموزومها مستقیماً وابسته به سطح رونویسی rDNA است و مشخص شده که تعداد نقاط AgNORs با کاهش تمایز سلولی وافزایش بدخیمی، افزایش می یابد. دلیل افزایش تعداد نقاط AgNORs در هسته سلول تومورهای مهاجمتر مشخص نیست اما شاید به علت افزایش پلوئیدی، آمپلیفیکاسیون ژنی (Gene Amplification) یا افزایش تجمع کروموزومی سلولهای بیشتری که در فاز S هستند، باشد (۱،۷) . این پدیده در لنفوم بدخیم و ضایعات ملانوسیتیك پوستی و تومورهای پستانی و سلولهای مزوتلیال پلور و پاپیلوم معکوس بینی (Inverted Papilloma) و ضایعات دیگر مشاهده شده است. این تکنیك در افتراق هیستولوژیك و سیتولوژیك نئوپلاسمهای خوشخیم از بدخیم و تمایز نمونه های بررسی شده در گروههای مختلف مورد استفاده قرار گرفته است (۱). تکنیك AgNOR نه تنها در افتراق بین ضایعات خوشخیم و بدخیم لنفوئید بلکه در درجه بندی تومورهای بدخیم لنفوئید و ارزیابی پیش آگهی برخی تومورها می تواند بسیار کمك کننده باشد (۵، ۸، ۲۶). مشاهدات اخیر به وضوح بیانگر این نکته می باشد که یك ارتباط معکوس بین تعداد نقاط AgNOR و اندازه آنها وجود دارد (۱، ۲، ۴، ۱۰، ۱۴، ۲۶). روش AgNOR می تواند با استفاده از Image Analyzer به راحتی و بسیار سریعتر از مطالعه میکروسکوپ الکترونی و مرفومتری فوق ساختمانی (Ultrastructural) روی تعداد زیاد نمونه انجام گیرد. دراین بررسی بنیادی کاربردی گذشته نگر، ارزش

Archive of SID

www.SID.ir

تشخیصی رنگ‌آمیزی AgNORs در افتراق ضایعات واکنشی لنفاوی از ضایعات لنفوئید بدخیم (بیماری هوجکین و لنفوم غیر هوجکین) مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت بر طبق مطالعات ما اختلاف قابل ملاحظه‌ای (Highly Significant) در تعداد نقاط AgNOR و اندازه آنها در بدخیمی‌های لنفوئید نسبت به ضایعات خوشخیم لنفوئید وجود داشت. تعداد AgNOR در بدخیمی های لنفوئید نسبت به ضایعات خوش خیم لنفوئید، بیشتر و اندازه نقاط کوچکتر بود (P< ۰/۰۰۱). این سیر در نمونه های لنفوم غیر هوجکین از درجه پایین به سمت درجه بالا با افزایش تعداد، کاهش اندازه قطر ماکزیم و اشکال نامنظم‌تر با قرار حاشیه‌ای بیشتر مشاهده شد. همچنین با استفاده ترکیبی از پارامترهای مختلف بر روی تعداد و اندازه، افتراق بسیار خوبی در بین انواع لنفوم های غیر هوجکین میسر گردید. این مطالعه قابل مقایسه با گزارش Crocker& Egan و سایر پژوهشگران دیگر می‌باشد (۱، ۳، ۸، ۲۲، ۲۶).

References

1. Crocker J., Egan M. J., 1988, Correlation between nor sizes and numbers in Non-Hodgkin's lymphomas, J. Pathol., 156: 233-239.
2. Crocker J., 1990, AgNORs and follicular lymphomas, J. Clin. Pathol., 4311): 964-5.
3. Cronin K., Loftus B. M., Dervan P. A., 1989, Are AgNORs useful in distinguishing follicular hyperplasia from follicular lymphoma?, J. Clin. Pathol., 42(12): 1267-8.
4. Damjanov I., Linder J., Anderson's pathology, Tenth ed., Mosby, U.S.A., 1996, 1115-1201.
5. Derenzini M., Sirri V., Trere D., 1994, Nucleolar organizer regions in tumor cells, The Cancer J., 7, N 2: 70-77.
6. Eissa, S., Tumor markers, 2nd ed., Chapman & HALL Medical, London, 1998, 131-145.
7. Freeman J., Kellock D. B., Yu C. C., Crocker J., Levison D. A., Hall P. A., 1993, Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and nucleolar organizer regions in Hodgkin's disease: correlation with morphometry, J. Clin. Pathol., 46(5), 446-9.
8. Gan X., 1995, Quantitative study of AgNOR in differential diagnosis between Non-Hodgkin's lymphoma and reactive hyperplasia, Chin Med. J., 108(2): 132-137.
9. Jaffe E., surgical pathology of lymph nodes and related organs, W. B. Saunders, U.S.A, 1995, 221-413.
10. Jakic-Razumovic J., Tentor D., Petrovecki M., Radman I., 1993, Nucleolar organizer regions and survival in patients with Non-Hodgkin's lymphomas classified by the working formulation, J. Clin. Pathol., 46(10): 943-7.
11. Korkolopoulou P., Patsouris E., Pangalis G., Tsenga A., Elemenoglou J., Thomas-Tsangli E., Spandidos D., Kittas C., 1993, A comparative assessment of proliferating cell nucleolar antigen, c-myc P62, and nucleolar organizer regions staining in Non-Hodgkin's lymphomas: a histochemical and immunohistochemical study of 200 cases, Hum. Pathol., 24(4): 371-7.
12. Kurasava K., Tada T., Kanai H., Takagi T., Yamada K., 1997, Nucleolar organizing regions in primary intracranial malignant lymphomas, J. Neurooncol., 35(1): 1-6.
13. Mason D., Harris N. L., Human lymphoma, in: NL Harris: clinical implications of the REAL classification 1st ed., Springer, London, 1999, 1.1-1.7.
14. Munakata S., Henricks J. B., 1993, Morphometric analysis of AgNORs in imprints and sections from Non-Hodgkin's lymphomas. An approach to standardization, Anal. Quant. Cytol. Histol., 15(5): 329-34.
15. Pich A., Margaria E., Chiusa L., 2002, Significance of the AgNOR in tumor pathology, Pathologica, 94(1): 2-7.
16. Rosai J., Ackerman's surgical pathology, 8th ed., Mosby, U.S.A, 1996, 1661-1774.
17. Sirri V., Pession A., Trere D., Montanaro L., Derenzini M., 1995, Proportionally constant quantitative transmission of nucleolin and protein B23 in cyclin cancer cells, J. Clin. Pathol. Clin. Mol. Pathol., 84(5): M264-M268.
18. Smith F. G., Murray P. G., Crocker J., 1993, Correlation between PCNA and AgNOR scores in Non-Hodgkin's lymphomas using sequential staning technique, J. Clin. Pathol., 46(1): 28-31.
19. Swerdlow SH Cosar JB, Casey T, Macon WR, McCauley TL, Sternberg S., in: Diagnostic surgical pathology: 1st Ed, Lippincott Williams & Wilkins, U.S.A, 709-775, 1999
20. Iyer V. K., Raina V., Dawar R., 2000, Prognostic utility of silver stained nucleolar organizer regions counting in non Hodgkin's lymphoma, Indian J. Cancer., 37(4): 140-7.
21. Symmers W., Systemic pathology, Vol. 7, Third ed., Churchill Livingston, London, 1992, 141-164.
22. Takahashi H., Fujita S., Okabe H., Tsuda N., Tzuka F., 1994, Estimation of silver binding nucleolar organizer regions (AgNORs) in lymphoproliferative disorders of gastrointestinal tract, Pathol. Res. Pract. , 190(4): 350-61.
23. Tamiolakis D., Kotini A., Lambropoulou M., Tolparidou I., Papadopoulos N., 2002, Nucleolar organizer regions: their significance in the maturation of gut-associated lymphoid tissue, Clin. Exp. Obstet. Gynecol., 29(1): 69-72.

Archive of SID

www.SID.ir

24. Taniguchi E., 2001, Primary lymphoma in central nervous system: a clinicopathologic study, Brain Tumor Pathol.,18(2): 101-8.
25. Torres-Montanger A., Bolivar J., Astola A., Gimenez-Mas J. A., Brieva J. A., Valdivia M. M., 2000, Immunohistochemical detection of ribosomal transcription factor UBF and AgNOR staining identify apoptotic events in neoplastic cells of Hodgkin's disease and in other lymphoid cells, J. Histochem. Cytochem., 48(11): 1521-30.
26. Xu L. Z. H., Wang L. F., 1992, Nucleolar organizer regions in aspirates of malignant lymphomas and benign disorders of the lymph nodes, Anal. Quan. Cytol. Hisol., 14:148-152.

Archive of SID

www.SID.ir