Archive of SID

AgNOR
در اپیتلیوم آندومتر نرمال، هیپرپلازیک و کارسینوم

نویسندگان :

دکتر عباسعلی امیدی*- استادپاتولوژی

دکتر نوریه شریفی - استادیار پاتولوژی

دکتر بیژن منصف - رزیدنت پاتولوژی

AgNOR
In the normal, hyperplasic, and carcinomatous epithelium of endometrium

Abstract:

Background:
This study was designed to evaluate the usefulness of argyrophilic nuncleolar organizer region protein (AgNOR) as a marker of proliferate activity in benign and malignant cell. we have employed the AgNOR technique in order to differentiate the normal, hyperplastic and carcinoma of endometrium .

Materials and methods:
AgNOR dots were counted in the 73 samples including: 26 samples of normal edometrium, 9 samples of simple endometrial hyperplasia, 9 samples of endometrial adenomatous hyperplasia, 12 samples of severe endometrial hyperplasia and 17 samples of endometrial carcinoma.
The parameters, which were characterized, include AgNOR dots in nuclei of hundered cells and also percentage of nuclei having at least 5 or more AgNOR dots per cell (distribution score).

Results:
The mean AgNOR dot counts increased from normal epithelium of endometrium to hyperplastic(simple,moderate,sever) and endometrial carcinoma

Conclusion:
The AgNOR technique is an easy and inexpensive method to differentiate benign endometrial cells from malignant endometrial cell in normal, Hyperplasic and neoplastic lesions

Key words:
Endometrium, Hyperplasia, AgNOR, and Carcinoma.

* بخش پاتولوژی، بیمارستان قائم(عج)، مشهد

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه:

هیپرپلازی آندومتر بعلت ارتباط آن با کارسینوم آندومتر شایستهٔ توجه خاص است. بیش از ۵۰ سال قبل Hertig و (11,14Sommers) فرضیه پیشرفت هیپرپلازی و هیپرپلازی آتی پیک آندومتر را به سوی کارسینوم آندومتریال ارائه دادند. از آن به بعد مطالعات متعددی توانایی ایجاد بدخیمی در برخی انواع هیپرپلازی آندومتر و فرضیه پیشرفت آتی پی غددی آندومتریال و تبدیل آن به کارسینوم آندومتر را تائید نموده اند(۱۵،٤،۳،۲). مطالعات اخیر وجود شواهد آتی پیک سیتوپلاژیک را بهترین فاکتور یا عامل پیش گویی کنندهٔ خطر پیشرفت به سوی آدنوکارسینوم می دانند(۱٤،۱۱). از آنجا که اکثر اشکال شدید هیپرپلازی آندومتر آتی پی ساختمانی و سیتولوژیک داشته و ممکن است نمایی مشابه آدنوکارسینوم داشته باشند و بدون هیستر کتومی شاید نتوان بطور دقیق بین هیپرپلازی آتی پیک و سرطان افتراق داد اکثر مطالعات در جهت جستجوی ابداع روشهایی برای متمایز ساختن موارد فوق الذکر است.

در این زمینه روش ها و تکنیک های متعددی از جمله آنالیز مورفومتریک.۲۷ ،ایمینوهیستوشیمی (۲۳،۲۰،۱۹،۱۸). فلوسیتومتری(۲۷، ۱۸) بکار گرفته شده است.

تکنیک AgNOR (Argyrophilic Nucleolar Organizer Region Protein)بعنوان یکی از نشانه‌های فعالیت بیولوژیک و پرولیفراتیو سلولی و مرکز ژنی جهت سنتز RNA و پروتئین سلولی می تواند مارکر مفید و مناسب در افتراق ضایعات خوش خیم و بدخیم ارگانهای مختلف باشد(۹،۸،۷،۱ ،۲۸،۲۵،۱۶).

AgNOR نواحی کروماتین هستکی و حلقه هایی از DNA در هستک می باشند که حامل ژن های کد کنندهٔ rRNA می باشد این اجزاء رشته ای هستکی همراه با یک سری از پروتئین های غیرهیستونی اسیدی هستند و بطور انتخابی با نقره رنگ می گیرند.

صحت این تکنیک با بکارگیری rRNA نشان دار شده با موارد رادیواکتیو به اثبات رسیده است. تعداد نقاط شمارش AgNOR و همچنین شکل و اندازهٔ در مراحل مختلف سیکل تقسیم سلولی متفاوت است و بیشترین تعداد AgNOR dot را در فاز G2,G1 سیکل سلولی زمانی که فعالیت ترجمه ای و نسخه برداری حداکثر است داریم و این تعداد به موازات پرولیفراسیون سلولی افزایش می یابد (۲۲،۲۱).

مطالعات متعددی در مورد استفاده از تکنیک AgNOR در بررسی ضایعات آندومتر گزارش می شود که حاکی از اختلاف شدید و معنی دار بین میانگین تعداد نقاط AgNOR (Mean AgNOR dot) آندومتر نرمال ، هیپرپلازیک و آدنوکارسینوم می باشد (۱۲،۱۰، ۲۷،۱۷،۱۶،۱۳).

از آنجائیکه مشکلات تشخیصی با استفاده از میکرسکپ نوری در رابطه با تمایز انواع هیپرپلازی آندومتریال با درجات متفاوت (خفیف ، متوسط ، شدید) وجود دارد و گاه با بررسی هیستوپاتولوژیک روتین و رنگ آمیزی H&E افتراق هیپرپلازی آتی پیک (شدید) و آدنوکارسینوم آندومتر بخصوص در نمونه های کورتاژ مشکل است بر آن شدیم تا با استفاده از رنگ آمیزی AgNOR انواع هیپرپلازی آندومتر و کارسینوم آندومتر را مورد ارزشیابی قرار دهیم.

مواد و روش ها:

نمونه ها:

در این مطالعه ۷۳ نمونه از آرشیو بخش پاتولوژی بیمارستان قائم و امام رضا، شامل ۲٦ نمونه آندومتر نرمال ، ۹ نمونه هیپرپلازی خفیف ، ۹ نمونه هیپرپلازی متوسط ، ۱۲ نمونه هیپرپلازی شدید آندومتر و ۱۷ نمونه کارسینوم آندومتر انتخاب شدند و موارد فوق توسط دوپاتولوژیست مورد بازبینی و تائید هیستوپاتولوژیک قرار گرفتند.

www.SID.ir

Archive of SID

روش کار و رنگ آمیزی:

از هر بلوک پارافینی نمونه های انتخابی دو برش به ضخامت ٤ میکرون تهیه و به روش H&E و AgNORرنگ آمیزی شدند. به این ترتیب پس از پارافین گیری و هیدراته نمودن اسلایدها رنگ AgNORتازه تهیه شده روی لام ها ریخته شد و به مدت ٤٥ دقیقه در انکوباتور ۲۵ درجه در محیط تاریک قرار داده شد. پس از شستشو و آبگیری و شفاف کردن ،لامل با چسب Merck چسبانده شد.

روش ارزیابی:

یکصد سلول از نمونه های رنگ آمیزی شده به روش تصادفی (Random) انتخاب و با درشت نمایی ۱۰۰۰ نقاط AgNOR شمارش شد.

برای بررسی Distribution score یکصد سلول از نمونه ها را به روش مجاورت انتخاب و سلول هایی که ۵ عدد AgNOR و یا بیشتر داشتند شمارش و درصد سلولهای ذکر شده محاسبه گردید.

ارزیابی اطلاعات (Data Evaluation):

برای ارزیابی تعداد متوسط نقاط AgNOR و همچنین distribution score سلولهای اپی تلیوم نرمال، آندومتر هیپرپلازیک و کارسینوم آندومتر از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون چند دامنه ای دانکن استفاده شد که با $P<0.50$ از لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید.

نتایج:

میانگین شمارش نقاط AgNOR در هسته سلولهای آندومتر نرمال به سوی آندومتر هیپرپلازیک با درجات متفاوت خفیف، متوسط، شدید و کارسینوم آندومتریال افزایش معنی دار می یابد بطوریکه میانگین نقاط AgNOR در هسته هر سلول در مورد آندومتر نرمال در فازپرولیفراتیو ۳/٤٥ و در فازترشحی ۱/۸۰ و در مورد درجات مختلف هیپرپلازی خفیف، متوسط و شدید آندومتر به ترتیب ٤/۳٦،۳/۷۹،۲/۸۸ ومورد کارسینوم آندومتریال ۵/۹۱ بدست آمده است(جداول شماره ۱و۲) و درصد تعداد پنج نقطه AgNORوبیشتر در هسته یکصدسلول به ترتیب در فاز ترشحی ۰٪ در فاز پرولیفراتیو ۷/۵٪ ودرهیپرپلازی خفیف آندومتر ۱٦/٦٪،در هیپرپلازی متوسط ۲۳/۱ ودر هیپرپلازی شدید۳۰/۸٪ و در کارسینوم آندومتر ٤۱٪ حاصل شده است (جداول و نمودارهای۳و٤).

برای ارزیابی تعداد متوسط نقاط AgNOR و همچنین distribution score سلولهای اپی تلیوم نرمال، ضایعات هیپرپلازیک و کارسینوم آندومتر از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون چند دامنه ای دانکن استفاده شد که با $P<0.50$ از لحاظ آماری معنی دار تلقی گردید.

بحث و نتیجه گیری:

رنگ آمیزی AgNOR در سال ۱۹۸۷ توسط Crocker(7) بعنوان روشی در افتراق نئوپلاسمهای بدخیم و خوش خیم معرفی شد (۲۸،۱۶،۹،۷،۱).

نقاط سیاهرنگ AgNOR نه تنها از نظر تعداد و شمارش در ضایعات خوش خیم و بدخیم متفاوت هستند بلکه اندازه و شدت رنگ پذیری و پراکندگی متفاوت دارند در مطالعات متعددی افزایش مشخص و معنی داری بین نقاط AgNOR در سلولهای کارسینوم آندومتر در مقایسه با انواع هیپرپلازی آندومتر با درجات متفاوت و آندومتر نرمال دیده شده است این نقاط که در رابطه با RNA پلی مراز (9) Eagan و (3) Busch می باشند به عنوان فاکتور فعالیت پرولیفراتیو سلولی در تشخیص ضایعات پره نئوپلازیک مشابه هیپرپلازی آندومتر و نئوپلازیک مورد توجه می باشند.

این تکنیک (AgNORs) در مقایسه با سایر متدهایی که جهت ارزیابی فعالیت پرولیفراتیو سلولی

www.SID.ir

Archive of SID

بکار می رود دارای مزایایی است از جمله مقایسه با فلوسیتومتری نیاز به تکنولوژی گران قیمت ندارد قابل انجام برروی بلوک های پارافین است و نتایج حاصل از آن هم بسیار صحیح تر از نتایج Prolifrative cell nuclear Ag (PCNA) است(۱۰) در این مطالعه همان طور که در جداول و تصاویر نشان داده شده است میانگین تعداد نقاط AgNORدر سلولهای آندومتر نرمال در فاز پرولیفراتیو و ترشحی ۳/٤٥ و ۱/۸۰ و در مورد درجات مختلف هیپرپلازی آندومتر (خفیف ، متوسط ، شدید) به ترتیب۲/۸۸،۳/۷۹،٤/۳٦ و در مورد کارسینوم آندومتریال ۵/۹۱ می باشد و نتایج بررسی محققین مطالعه اخیر را مورد تائید قرار داده است.نتایج مطالعات سایر محققین با تکنیک AgNORدر مورد ضایعات هیپر پلازیک و بد خیم اندومتر به موازات و موید نتاتیج بدست آمده ما میباشد . به طوری که در یک مطالعه انجام شده توسط(٦) Constantine و همکاران چاپ شده در whirshow Archive cell pathology 1991 اختلاف مشخص کمی و کیفی در AgNOR سلولی در ضایعات هیپرپلاستیک و بدخیم و آندومتر نرمال گزارش گردیده است .

در این مطالعه تفاوت آماری مشخصی بین AgNOR سلولهای اپی تلیال آندومتر در دو فاز پرولیفراتیو و ترشحی سیکل قاعدگی دیده نشده است که در مطالعه ما نیز اختلاف معنی دار نشان داده نشده است .

علاوه بر این بررسی آقای(۲۱) Mahovlic و همکاران میانگین شمارش AgNOR را در آندومتر غیر فعال ۱/۲۰ و در مورد آدنوکارسینوم متمایز ۳/۸۰ گزارش کرده اند و آقای Kurman وهمکاران(۲۰) در ضایعات هیپرپلاستیک و درجات مختلف آن در آندومتر وظیفه مهم و کلیدی پاتولوژیست را تعیین و گزارش درچه آتیپی و فعالیت پرولیفراتیو سلولی عناصر اپیتلیال در نمونه های بافتی (کورتاژ ، بیوپسی) میدانند .

با توجه به نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر که مؤید مطالعات محققین دیگر می باشد معتقد یم که با استفاده ازرنگ آمیزی AgNORمیتوانیم تمایز و درجه بندی ضایعات هیپرپلازیک و کارسینوم آندومتر را با دقت و اطمینان بیشتر انجام دهیم. و به این ترتیب پیش آگهی و خطر پیشرفت انواع هیپرپلازی آندومتر به سوی کارسینوم آندومتر را با صحت پیشتر پیش گویی نمود.اکثر مؤلفین ضمن تائید فواید و ارزش بالای تشخیصی تکنیک AgNORدر افتراق ضایعات خوش خیم و بدخیم روی این مسئله تمرکز دارند که جهت استاندارد نمودن این تکنیک قدم های مؤثرتری از جمله Computer assisted image Analysisرا باید برداشت تا خطاهای چشمی و سایر پارامتر های دخیل در شمارش و ارزیابی نقاط AgNOR را به حداقل رساند.

۱- جدول برخی شاخصهای آماری برای تعداد نقاط AgNOR در ۱۰۰ سلول در گروههای مورد بررسی

گروهها	تعداد نمونهها	میانگین	انحراف معیار	واریانس	میانیم مشاهدات	ماکزیمم مشاهدات	دامنه تغییرات
ترشحی	۱۱	۱/۸۰	۰/۳۶	۰/۱۲	۱/۲	۲/۴	۱/۲-۲/۴
پرولیفراتیو	۱۵	۳/۴۵	۰/۷۲	۰/۵۱	۲/۷	۵/۲	۲/۷-۵/۲
هیپرپلازی ساده	۹	۲/۸۸	۰/۸۲	۰/۶۷	۱/۶	۴/۰	۱/۶-۴/۰
هیپرپلازی متوسط	۹	۳/۷۹	۰/۴۲	۰/۱۷	۳	۴/۵	۳-۴/۵
هیپرپلازی شدید	۱۲	۴/۳۶	۰/۹۹	۰/۹۸	۳	۶	۳-۶
کانسر	۱۷	۵/۹۱	۰/۶۰	۰/۳۶	۴/۵	۶/۸	۴/۵-۶/۸

www.SID.ir

Archive of SID

۲- جدول تحلیل واریانس یکطرفه برای تعداد نقاط AgNOR در ۱۰۰ سلول در گروههای مورد بررسی

منابع تغییرات	درجه آزادی	مجموع مربعات	میانگین مربعات	آماره F	P مقدار
بین گروه‌ها	۵	۱۳۲/۳۴	۲۶/۴۷	۵۵/۲۳	۰/۰۰۰۰
داخل گروه‌ها	۶۷	۳۲/۱۱	۰/۴۸		
کل	۷۲	۱۶۴/۴۵			

۳- جدول برخی شاخصهای آماری برای درصد تعداد نقاط بیشتر از ۵ در گروههای مورد بررسی

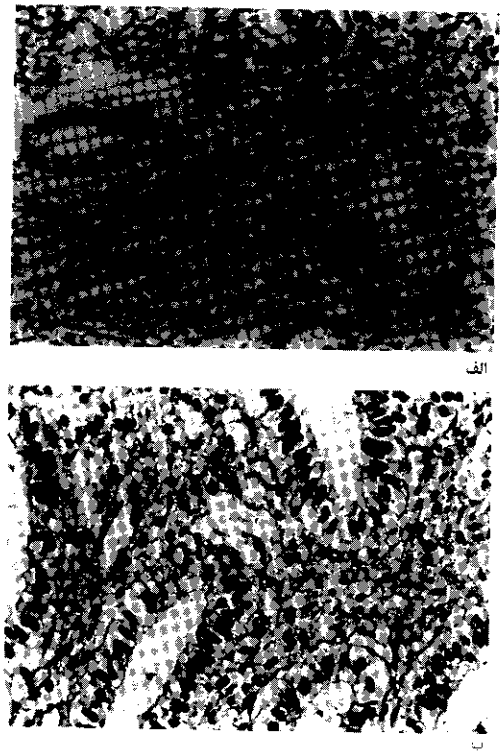
گروه‌ها	تعداد نمونه‌ها	میانگین	انحراف معیار	واریانس	می‌نیمم مشاهدات	ماکزیمم مشاهدات	دامنه تغییرات
ترشحی	۱۱	—	—	—	—	—	—
پرولیفراتیو	۱۵	٪۷/۵	٪۷	٪۴۹	٪۳	٪۳۰	٪۳-۳۰
هیپرپلازی ساده	۹	٪۱۶/۶	٪۲	٪۴	٪۱۲	٪۲۰	٪۱۲-۲۰
هیپرپلازی متوسط	۹	٪۲۳/۱	٪۲	٪۴	٪۲۰	٪۲۶	٪۲۰-۲۶
هیپرپلازی شدید	۱۲	٪۳۰/۸	٪۳	٪۹	٪۲۷	٪۳۶	٪۲۷-۳۶
کانسر	۱۷	٪۴۱	٪۴	٪۱۶	٪۳۳	٪۴۸	٪۳۳-۴۸

۴- جدول تحلیل واریانس یکطرفه برای درصد تعداد نقاط بیشتر از ۵ در گروههای مورد بررسی

منابع تغییرات	درجه آزادی	مجموع مربعات	میانگین مربعات	آماره F	P مقدار
بین گروه‌ها	۴	۰/۹۸	۰/۲۵	۱۴۰/۳۷	۰/۰۰۰۰
داخل گروه‌ها	۵۷	۰/۰۹۹	۰/۰۰۱۷		
کل	۶۱	۱/۰۸			

www.SID.ir

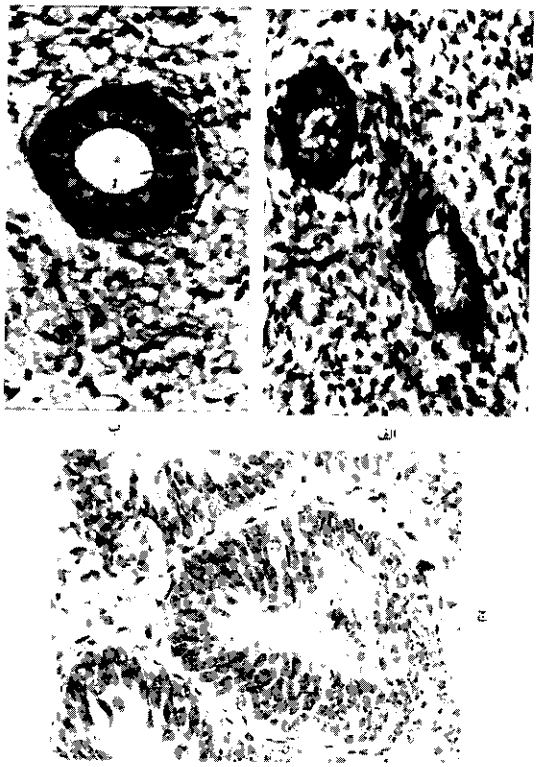
Archive of SID



الف

ب

شکل ۱: الف ـ فاز پرولیفراتیو ب ـ فاز ترشحی.
نقاط *AgNOR* آندومتر. بزرگنمایی ۴۰۰.

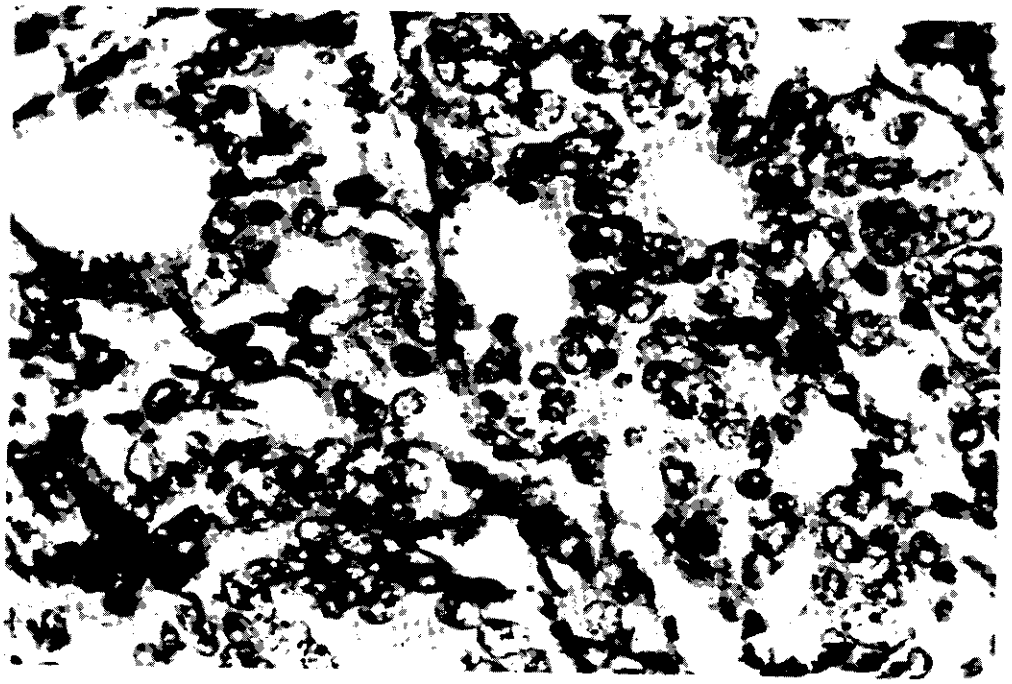


الف

ب

ج

شکل ۲: نقاط *AgNOR* در هیپرپلازی. الف ـ خفیف. ب ـ متوسط
ج ـ شدید. آندومتر. بزرگنمایی ۴۰۰.



شکل ۳: نقاط *AgNOR* در آدنوکارسینوم آندومتر. بزرگنمایی ۴۰۰

www.SID.ir

Archive of SID

خلاصه:

زمینه:

این مطالعه به منظور ارزیابی ارزش تشخیصی تکنیک AgNOR (Argyrophilic Organizer Region protein) درتمایز آندومترنرمال و انواع هیپرپلازی آندومتر با درجات مختلف (خفیف، متوسط و شدید) و کارسینوم آندومتر انجام می شود. علاوه بر آن میزان پراکندگی نقاط AgNOR در هسته سلولها به عنوان نشان (marker)فعالیت پرولیفراتیو سلولی در سلولهای خوش خیم، هیپرپلاستیک و بدخیم مورد بررسی قرار می گیرد.

روش ها:

نقاط AgNOR هستکی در ۷۳ نمونه بافتی، شامل ۲۶ نمونه آندومتر نرمال، ۹نمونه هیپرپلازی خفیف آندومتر، ۹ نمونه هیپرپلازی متوسط، ۱۲ نمونه هیپرپلازی شدید آندومتر و ۱۷ نمونه کارسینوم آندومتریال شمارش شده است. هسته سلولهای نمونه های فوق از نظر تعداد متوسط نقاط AgNOR در هستهٔ یکصد سلول و میزان پراکندگی آن که مساوی یا بیش از پنج نقطهٔ AgNOR داشتند (Distribution Score) مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج:

دامنه و میانگین نقاط شمارش شده AgNOR در یکصد سلول نمونه های آندومتر نرمال، هیپرپلازی آندومتر با درجات خفیف، متوسط، شدید و کارسینوم آندومتر بطور معنی داری به تدریج افزایش می یابد.

نتیجه گیری:

مناطق رنگ پذیر هستگی (AgNOR) و بررسی کمی آن در تکنیک AgNORs به عنوان روش آسان و ارزان در تمایز ضایعات هیپرپلازیک و نئوپلازیک بدخیم آندومتر می تواند مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی:(Key Words)

آندومتر، هیپرپلازی، کارسینوم، AgNOR ,

REFERENCES:

1 Arora B, Jeevan D, P unia RS, Kumar S, Arora DR.AgNORs in squamous cell carcinoma of head and neck. Indian Med Assoc 2002;(5): 315-316.

2 Bartels PH, Garcia FA, Davis j, da Silva VD, Bartels HG, Thompson D, Albert's DS: progression curves for endometrial lesions. Anal Quant cytol Histol 2001: 23 (1): 1-81

3 Busch H. Nucleolar protein purification. isolation and function analysis. In: Hnilicsa LLS ed. Choromosomal non-histone proteins. Vol IV.Chemical Rubber Company Press. Bocan Raton, Florida 1984: 233-286.

4 Chalas E, Chumas J, Barbien R, Mann W. Nucleolar organizer regions in endometriosis Atypical endometriosis and clear cell and endometrioid carcinomas. Gynecol. Oncol. 1991: 40: 260-263

5 Coumbe, A., Mills. B .P, and Broun L.Nucleolar organizer regions in endometrial hyperplasia and neoplasia. Pathol . Res. Paract. 1990: 186: 254-259

6 Constantine S, Papadimitiou C, Athanasiadou S, Strhannidou A, Karameris A. Nucleolar organizer regions in the normal, hyperplastic, and carcinomatous epithelium of endometrium. Virchows Arch B Cell pathol. 1991; 60: 155 - 160.

www.SID.ir

Archive of SID

7 Crocker J, Egan MJ, Correlation between NOR Size and numbers in non-Hodgkin's lymphomas. J pathol 1988: 156: 233 - 239.
8 Dervan P., Gilmartin L., Loftus B, Carney D.Argyrophilic nucleolar organizer region counts correlate with Ki67 scores, Am. J.Clin. Pathol. 1989; 92, 401- 407.
9 Eagan MJ,Raafat F, Crocker J, Smith K, Nucleolar organizer proteins in fibrous proliferations of childhood andinfantile fibrosarcoma.J Clin Pathol 1988;41:31-33.
10 Ellinidi VN, Novik VI, Pozharisskii KM,. Investigation of nucleolar Organizer region activity in epithelial cell of hyperplastic endometrial carcinoma Tissu. Vopr Onkol 2000; 46 (2): 187 -90.
11 Fox H, Buckley C. The endometrial hyperplastia and their relationship to endometrial neoplasia Histopathology 1982; 6:493.
12 Garcia FA, Davis JR, Albert DS, Hatch K, Weyn B, Thompson D, Bartels PH.Nucleolar choromatin pattern in normal, hyperplastic and atypical endometrium.Anal Quant Cytol Histol 2001 23(2):144-150.
13 Giuffre G, fulcheri E.Gualco M, Fedele F, Tuccari G.Standardized AgNOR as a prognostic parameter in endometrial carcinoma,endometrioid type.Anal Quant Cytol Histol 2001;23(1):231-
14 Hertig AT, Sommers SC,Genesis of endometrial carcinoma.I.study of prior biopsies carcinoma cancer 1949;2:964.
15 Hung S, Amparo E.Fuy, B, endometrial hypeplasia : histologic classification and behavior. Surg pathal 1988; 1:215-226.
16 Iyer VK, Raina, Dawar R. pronostic utility of silver stained nucleolar organiser region counting in non Hodgkins lymphoma. Indian J Cancer2000; 37(4): 140-7.
17 Kaushik R, Sharma S, Mahajan V, Guloti A, Sharma BB. AgNORS in endometrial lesions. Indian J pathol microbiol 1999; 42(4): 451-4.
18 Khaled A, Imamura Y, Noriki Sfukuda.M. Early progression stage of malignancy of uterine cervical dysplasia as revealed by immunohistochemical demonstration of increased DNA-instability.Eur J histochem 2000; 44(2): 143-56.
19 Kenji N, Toshiko M, Shigeo M, Takuji T, Kuniyasu S, Teruhiko T.Changes in the Number of Silver-Stained Nucleolar Organizer Regions in the Normal Preneoplastic and Neoplastic Endometrium. Cancer Detection and Prevention .1995; 19(5): 436-440.
20 Kurman F.Kaminski P, Norris H. The behavior of endometrial Hyperplasia: A long-term study of untreated hyperpasia in 17o patient s. Cancer 1985; 56:403-412.
21 Mahovelic V, Audy-Jurcovic S, Ovanin-Rakic A, Bilusic M, Veldic M, Babic D, Bozikov J, Danilovi Z, Digital image analysis of the silver-stained nucleolar organizer region-associated proteins in endometrial cytology samole. Anal Quant Cytol Histol.1999; 21(1) 47-53.
22 Miller B, Morris M, Silva E.Nucleolar organizer regions a potential prognostic factor in adenocarcinoma of the endometrium.Gynecol oncol 1994;54(2):137-147.
23 Mora L B, Diaz JI, Cantor AB, Nicosia SB.Differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma by computerized image cytometry of cell proliferation, apoptosis, and Bcl-2, expression. Ann clin Lab sci 1999; 29 (4): 308- 15.
24 Ono M, Shiina Y, Cytological evaluation of angiogenesis in endometrial aspirates. Cytpathology 2001; 12 (1): 37- 43.
25 Terlikowski S, Lenczewski A, Famulski W, Sulkowski S, Sulkowska M, Kulikowski M . Proliferative activity in endometrial hyperplasia and Adencarcinoma. Histochem cytobiol 2001; 39(2): 163-4.
26 Terlikowski S, Lenczewski A Sulkowski S, Kolikoweski M. Nucleolar organizer regions in differentiated preneoplastic and neoplastic endometrial lesion.Gynecol Obstet Inves 1999;47(3):205-209.
27 Ueda G, Sawada M, OgawaH, Tanizawa O, Tsujimeto M. Immunohistechemical study of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in endometrial carcinoma with argyrophil cells Gynecol Oncol 1993; 48 (3): 314 -6.
28 Wierzchniewska A,Wagroowska-Danilewicz M, Danilewicz M.Value of AgNOR counts and morphometric analysis of nuclear parameters in premalignant and malignant lesion of the uterine cervix.Pol J Pathol 1998;(4):297-301.
29 Wilkinson,N., Buckley, H., Chawder, L., and fox, H. NucleolarOrganizer regions in normal , regions in normal. Hyperplastic and neoplastic endometria, J.Gynecol Pathol. 1990;(9); 55-59.
30 Xie X, Lu WG, Ye DF, Chen HZ, Fu YF. The value of curettage in diagnosis of endometrial hyperplasia. Gynecol oncol 2002; 84(1): 135-9.

www.SID.ir