Original Article

The frequency of AgNOR (Argyrophilic Nucleoli Organizer Region) points in differentiation between the benign prostatic hyperplasia and prostatic adenocarcinoma

Niazi A[1], Sheikhzadeh A[2]*, Narouie B[2], Moradi H[2]

1- Department of Pathology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
2- Clinical Research Development Center, Zahedan Ali-ebne Abitaleb Hospital, Zahedan, Iran

Received December 1, 2008; Accepted September 21, 2009

Abstract:

Background: While the differentiation of prostatic adenocarcinoma and benign prostatic hyperplasia (BPH) is not often a difficult task, sometimes it is not the case even for the experienced pathologists. In this study the efficacy of AgNOR staining technique for differentiating between the prostatic adenocarcinoma and BPH were evaluated.
Materials & Methods: Using a descriptive study 15 prostatic adenocarcinoma samples (without spot to histologic grade) and 15 BPH samples were selected and stained with AgNOR method. Specimens were taken from paraffin block in Pathology laboratory archive.
Results: The average AgNOR points in BPH and prostatic adenocarcinoma were1.39 and 2.48 per cell, respectively. In BPH there was one or two points of AgNOR with specific margin but in prostatic adenocarcinoma numerous arranged AgNOR points were seen. While the number of cells in BPH with three or more AgNOR points were 4.7, in prostatic adenocarcinoma it was 41.47.
Conclusion: AgNOR is a useful method to differentiate between benign prostatic hyperplasia and prostatic adenocarcinoma.

Keywords: AgNOR; Adenocarcinoma; Prostatic Hyperplasia

* **Corresponding Author.**
Email: vaheid2002005@gmail.com
Tel: 0098 915 543 6523
Fax: 0098 541 341 4103

Conflict of Interests: **No**
Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Autumn 2009; Vol 13, No 3, Pages 214-218

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

بررسی فراوانی نقاط AgNOR در افتراق هایپرپلازی پروستات از آدنوکارسینوم پروستات

عباسعلی نیازی [۱]، عبدالصمد شیخ زاده [۲*]، بهزاد نارویی [۲]، حمیدرضا مرادی [۲]

خلاصه

سابقه و هدف: تمایز کارسینوم پروستات و هیپرپلازی خوش‌خیم آن در بسیاری از موارد حتی برای پاتولوژیست‌های با تجربه مشکل آفرین می‌شود. در این مطالعه مفید بودن به کارگیری تکنیک رنگ‌آمیزی AgNOR (Argyrophilic Nucleoli Organizer Region) جهت تمایز آدنوکارسینوم پروستات و هیپرپلازی خوش خیم پروستات BPH (Benign Prostate Hyperplasia) در نمونه‌های موجود در آرشیو پاتولوژی بیمارستان خاتم الانبیاء (ص) زاهدان در سال ۱۳۸۷ آن بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه توصیفی تعداد ۱۵ مورد آدنوکارسینوم پروستات (بدون در نظر گرفتن درجه هیستولوژیک) و ۱۵ مورد هیپرپلازی خوش‌خیم آن انتخاب و به وسیله رنگ آمیزی AgNOR رنگ آمیزی شد. نمونه‌ها از بلوک‌های پارافینی پروستات بایگانی شده تهیه شد. داده‌ها با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱ و با استفاده از آزمون t و من ویتنی آنالیز گردید و $P<۰/۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج: تعداد متوسط AgNOR در هیپرپلازی خوش خیم پروستات ۱/۳۹ در هر سلول و در آدنوکارسینوم پروستات ۲/۴۸ در هر سلول بود و در هیپرپلازی خوش‌خیم یک یا دو نقطه AgNOR با حاشیه مشخص وجود داشت، ولی در آدنوکارسینوم پروستات تعداد متعددی نقاط AgNOR منظم وجود داشت. در هیپرپلازی خوش خیم پروستات تعداد سلول‌هایی که سه یا بیشتر نقاط AgNOR داشتند، ٤/٧ بود، در حالی‌که در آدنوکارسینوم تعداد آنها ٤١/٤٧ بود ($P<۰/۰۵$).

نتیجه گیری: با توجه به اختلاف معنادار بین تعداد نقاط AgNOR در هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات و آدنوکارسینوم پروستات می‌توان از رنگ آمیزی AgNOR در تمایز بین هیپرپلازی خوش خیم پروستات و آدنوکارسینوم پروستات استفاده کرد.

واژگان کلیدی: رنگ آمیزی AgNOR، آدنوکارسینوم ، هیپرپلازی پروستات

۱- استادیار گروه پاتولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

۲- پزشک عمومی مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان علی ابن ابیطالب(ع) زاهدان

* نویسنده مسوول: عبدالصمد شیخ زاده

آدرس: زاهدان، ابتدای خیابان دانشگاه، بیمارستان علی ابن ابی‌طالب (ع)، طبقه دوم، مرکز توسعه تحقیقات بالینی

پست الکترونیک: vaheid2002005@gmail.com

تلفن: ٦٥٢٣ ٥٤٣ ٠٩١٥

دورنویس: ٤١٠٣ ٣٤١ ٠٥٤١

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۱۱

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۸/٦/۳۰

فصلنامه علمی ـ پژوهشی فیض، دوره سیزدهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۸، صفحات ۲۱۸-۲۱٤

مقدمه

سرطان پروستات شایع ترین سرطان در مردان و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان پس از سرطان ریه می‌باشد. بیشتر از ۹۵ درصد موارد سرطان پروستات از نوع آدنوکارسینوم است. و بقیه موارد را کارسینوم سلول‌های ترانزیشنال، کارسینوم نرواندوکرین و سارکوم تشکیل می‌دهد [۲،۱]. در بسیاری از موارد تشخیص آدنوکارسینوم پروستات آسان است، ولی در بعضی موارد تمایز بین آدنوکارسینوم پروستات از هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات حتی توسط پاتولوژیست مجرب به سادگی و با اطمینان ممکن نیست و در نتیجه مجبور به استفاده از روش‌های دیگری نظیر ایمنوهیستوشیمی توسط کراتین با وزن مولکولی بالا (34-B-E12) جهت رنگ‌آمیزی سلول‌های بازال [۲،۱] و ارزیابی میزان تکثیر سلولی می‌باشیم. در سال‌های اخیر نشان‌گرهای متعددی مثل اندازه‌گیری محتوای DNA و AgNOR (argyrophilic nucleoli organizer region). برای نشان دادن فعالیت هسته‌ای و به منظور ارزیابی میزان تکثیر سلولی معرفی شده‌اند. در این میان

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

رنگ آمیزی AgNOR، روش ساده و ارزان و دارای صحتی بیشتر از سایر روش‌ها می‌باشد [۳]. همچنین AgNOR به عنوان یک نشان‌گر پیشگویی کننده پیش آگاهی تومورهایی مثل کارسینوم مری، مالتیپل مایلوما و تومورهای مثانه می‌باشد [۵،٤]. NOR مناطقی از کروماتین و منطقه سازمان‌دهنده هستکی می‌باشد که در انسان در روی بازوی کوتاه کروموزوم‌های آکروسنتریک یعنی کروموزوم‌های ۱۳، ۱٤، ۱۵، ۲۱ و ۲۲ قرار دارند و حاوی ژن‌های کد کننده RNA ریبوزومی می‌باشند [٦،۳]. تعداد و ویژگی‌های NOR منعکس کننده فعالیت هسته‌ای و سلولی است [۷] و در برخی از مطالعات انجام شده میانگین شمارش AgNOR افتراق دهنده بین ضایعات خوش‌خیم و بدخیم پروستات می‌باشد [۱۵-۸]. و در برخی دیگر این مارکر افتراق دهنده بین این دو بیماری نمی‌باشد [۲۰-۱٦]. همچنین AgNOR به عنوان یک نشان‌گر پیش گویی کننده برای عود تومورهای مثانه گزارش شده است [۲۱]. Ploton و همکاران‌اش برای اولین بار روش AgNOR را برای بلوک‌های پارافینی فیکس شده در فرمالین ابداع کردند [۲۲] و سپس Crocher کاربرد این روش را در تشخیص پاتولوژی تومورها گزارش کرد. با توجه به اختلاف‌های موجود مبنی بر این که AgNOR می‌تواند در افتراق آدنوکارسینوم پروستات از هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات کمک کننده باشد یا نه [۵]، هدف ما از این مطالعه ارزیابی توانایی رنگ‌آمیزی AgNOR در تمایز آدنوکارسینوم از هیپوپلازی خوش‌خیم پروستات بود.

مواد و روش ها

در یک مطالعه توصیفی تعداد ۳۰ عدد از بلوک‌های پارافینی نمونه های بایگانی شده پروستات در بخش پاتولوژی بیمارستان خاتم الانبیا (ص) زاهدان جمع آوری شد. نمونه‌ها شامل ۱۵ مورد آدنوکارسینوم و ۱۵ مورد هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات بودند. آنها مجددا ارزیابی پاتولوژیک شدند، سپس از بلوک‌ها لام تهیه شد و به روش AgNOR رنگ‌آمیزی گردیدند. جهت رنگ آمیزی AgNOR از نیترات نقره، پودر ژلاتین اسید فورمیک غلیظ، آب مقطر سه بار تقطیر شده و اتانول استفاده گردید. برای رنگ آمیزی AgNOR ابتدا از نمونه‌های بافتی بلوک‌ها پارافینی برش‌هایی به ضخامت ٤ میکرون تهیه شد. سپس لام‌های تهیه شده در گزیلول دپارافین‌زدائی (شرکت کردان کرج) شدند. در مرحله بعد لام‌ها توسط محلول اتانول و آب مقطر آب دهی شدند. سپس محلول تازه تهیه شده نیترات نقره (شرکت مرک آلمان) روی لام‌ها ریخته شد. لام‌ها در دمای ۳۷ درجه به مدت ٤۵ دقیقه انکوبه شدند. و در مرحله بعد لام‌ها با آب مقطر شستشو داده شدند. در نهایت لام‌ها در الکل ۷۰ درصد و ۹٦ درصد هر کدام به مدت ۲ دقیقه آب‌گیری شدند. تمام ظرف‌ها کاملا تمیز و پس از شستشو با اسید، با آب مقطر سه بار تقطیر شده آب‌کشی شدند. برای تهیه‌کردن محلول رنگ آمیزی AgNOR، ۵ سی سی نیترات نقره را در ۱۰ سی سی آب مقطر حل نموده و پس از چند بار صاف کردن، ۰/۱ سی سی اسید فورمیک (شرکت مرک آلمان) غلیظ شده به آن اضافه می‌شود (محلول شماره۱). سپس ۰/۳ گرم پودر ژلاتین را در ۱۰ سی سی آب مقطر با حرارت ملایم حل کرده (محلول شماره۲) و در نهایت ۱۰ سی سی از محلول شماره یک را با ۵ سی سی از محلول شماره ۲ مخلوط نموده و روی لام‌ها ریخته می‌شود. برای ارزیابی لام ها پس از رنگ‌آمیزی، نواحی NOR به صورت نقاط سیاه رنگ مشخص داخل هسته‌ای نمایان می‌شوند. و سیتوپلاسم رنگ قهوای روشن به خود می‌گیرد. لام‌های رنگ آمیزی شده توسط میکروسکپ نوری با بزرگ نمایی ۱۰۰۰ به کمک روغن ایمرسیون مورد مطالعه قرار می‌گیرند. در هر لام تعداد ۱۰۰ سلول در چند میدان میکروسکپی انتخاب شد و هسته‌ها بر اساس تعداد مناطق AgNOR شمارش شدند. داده‌ها با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱ و با استفاده از آزمون t و من ویتنی آنالیز گردید و $P<۰/۰۵$ معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج

تعداد متوسط نقاط AgNOR در BPH ۱/۳۹ عدد درهسته با دامنه تغییرات ۱/۸-۱/۲ در هسته بود و همچنین در آدنوکارسینوم پروستات بدون توجه به درجه هیستولوژیک، ۲/٤۸ عدد در هر هسته و دامنه تغییرات ٤/۱٤-۱/۲ بود. برای مقایسه میانگین تعداد نقاط AgNOR در BPH و آدنوکارسینوم از آزمون t استفاده شد که اختلاف معناداری داشت ($P<۰/۰۵$). درصد متوسط سلول‌هایی که ۳ یا بیش از ۳ نقطه AgNOR داشتند و دامنه تغییرات آن در ضایعات مختلف بدین شرح بود: در BPH ٤/۷ درصد سلول‌ها ۳ یا بیش از ۳ نقطه AgNOR داشتند که این مقدار در آدنوکارسینوم (بدون در نظر گرفتن درجه هیستولوژیک) ٤۱/٤۷ درصد بود. با توجه به تعداد لازم ($n<۳۰$) و نابرابری واریانس بین گروه‌های ($P=۰/۰۲۹$) از آزمون ناپارامتری من ویتنی استفاده شد و نتیجه آزمون اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان داد ($P<۰/۰۵$) (جدول شماره ۱). هیچ کدام از سلول‌های از گروه BPH بیش از ٤ نقطه نداشتند و این در حالی بود که در آدنوکارسبنوم تا ۹ نقطه نیز دیده شد. نکته جالب اینکه نقاط AgNOR در هیپرپلازی پروستات، کوچک و با حاشیه منظم و یک شکل بودند، در حالی که در آدنوکارسینوم پروستات، بزرگ و

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

نامنظم و چند شکل و غیرمعمول بودند.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی تعداد نقاط AgNOR در دو گروه مورد مطالعه

تعداد نقاط AgNOR	گروه های مطالعه			
	BPH		آدنوکارسینوما	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کمتر از سه	۱۴۲۹	۹۵/۳	۸۷۸	۵۸/۵۳
سه یا بیشتر از سه	۷۱	۴/۷	۶۲۲	۴۱/۴۷
جمع	۱۵۰۰	۱۰۰	۱۵۰۰	۱۰۰

بحث

سرطان پروستات شایع‌ترین بدخیمی در مردان را تشکیل می دهد تمایز آن از هیپرپلازی پروستات بسیار مشکل است و اینجا است که حتی پاتولوژیست مجرب نیز در تمایز این دو دچار تردید می‌شود. در چنین مواردی روش‌های تشخیص اضافه ضروری به نظر می‌رسد و این روش‌ها عبارتند از: فلوسیتومتری ایمنوهیستوشیمی و رنگ‌آمیزی AgNOR. در این میان رنگ آمیزی AgNOR یک روش ساده، ارزان و در دسترس است. NOR مناطقی از کروماتین هستند که حاوی ژن‌های کد کننده NOR بوده و به دلیل داشتن پروتین‌های اسیدی، با رنگ‌آمیزی نقره به رنگ سیاه در می‌آیند. هدف از این مطالعه مقایسه تعداد نقاط AgNOR در آدنو کارسینوم و هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات بود. طبق نتایج مطالعه ما، تعداد متوسط AgNOR در BPH ۱/۳۹ عدد در هسته با دامنه تغییرات ۱/۸-۱/۲ بود و همچنین در آدنوکارسینوم پروستات بدون توجه به درجه هیستولوژیک، ۲/۴۸ عدد در هر هسته با دامنه تغییرات ۴/۱۴-۱/۲ بود. ($P<۰/۰۵$). در مطالعه‌ای که Pavlakis و همکاران انجام شد میانگین نقاط AgNOR در BPH ۰/۴۲±۲/۹۵ و در درجه یک هایپرپلازی پروستات ۰/۷۴±۴/۹۷ و در درجه ۲ و آن ۳ ۰/۸۱±۷/۳۱ و نیز در درجه چهار گزارش گردید ($P<۰/۰۰۱$) [۹]. همچنین نتایج مطالعه Mamaeva و همکاران نشان داد که بافت آدنوماتوز پروستات تعداد کمتری نقاط AgNOR (با میانگین ۱۳ نقطه در هر سلول) نسبت به آدنوکارسینوم پروستات (با میانگین ۲۴ نقطه در هر سلول) دارد [۱۰]. آدنوکارسینومای با درجه تمایز زیاد تعداد کمتری نقاط AgNOR نسبت با تومورهای کمتر تمایز یافته داشتند و تومورها با تمایز متوسط تعداد نقاط بیشتری نسبت به تومورهای غیر بدخیم داشتند، ولی تعداد نقاط آن کمتر از موارد با تمایز خیلی کم بود؛ به طوری که در تومورهای با تمایز کم تعداد نقاط AgNOR بیشتر از ۶۰ نقطه در هر سلول بود [۱۰]. نتایج این تحقیق با مطالعه ما هم‌خوانی دارد؛ با این تفاوت که حداکثر تعداد نقاط AgNOR در آدنوکارسینوم کمتر از مطالعه مذکور بود. در مطالعات دیگر از جمله مطالعه Hansen و همکاران [۲۰] و مطالعه Ohki و همکاران [۱۱] نیز نتایج نشان داد که بین تعداد نقاط AgNOR و درجه آدنوکارسینومای پروستات ارتباط معنا داری وجود دارد، ولی ارتباطی با پیش آگاهی تومور گزارش نشد. در بررسی Deschênes و همکاران نیز نتایج نشان داد که میانگین تعداد نقاط AgNOR در ضایعات خوش‌خیم پروستات، هایپرپلازی آتیپیک پروستات، اینترا داکتال کارسینوما و آدنوکارسینومای درجه گلیسون ۲، ۳، ۴ و ۵ به ترتیب ۴/۵۱، ۵/۶۴، ۷/۳۵، ۸/۸۷ و ۱۰/۴۲ است که به طور معناداری در آدنوکارسینوما و اینترا داکتال کارسینوما بالاتر از ضایعات خوش خیم پروستات بود، ولی با هایپر پلازی غیر معمول پروستات ارتباط معناداری نداشت [۱۷]. مطالعه نتایج این مطالعات نیز منطبق با نتایج مطالعه ما بود، ولی در مطالعه ما ارتباط بین تعداد نقاط AgNOR با درجه‌های مختلف تومورهای پروستات بررسی نگردید و نیاز به مطالعات تکمیلی‌تر در این زمینه می‌باشد. در زمینه ارتباط بین میانگین تعداد نقاط AgNOR و درجه تومور بر اساس سیستم گلیسون نیز مطالعات مختلفی صورت گرفته است. به عنوان مثال مطالعه Sentinelli و همکاران نشان داد که در آدنوکارسینومای پروستات به طور معناداری تعداد نقاط AgNOR از بافت نرمال پروستات تا درجه گلسیون پنج افزایش می‌یابد. این افراد بیان کردند که AgNOR می‌تواند در افتراق درجه‌های سیستم Gleason مفید باشد [۱۳]. همچنین در مطالعه Ghazizadeh [۱۴] میانگین تعداد نقاط AgNOR در ضایعات خوش‌خیم پروستات ۰/۲۶±۱/۵۸ و در ضایعات بدخیم پروستات ۱/۵۳±۴/۳۴ بود ($P<۰/۰۱$) و میانگین AgNOR با افزایش درجه Gleason و مرحله بالینی تومور نیز به طور معناداری افزایش نشان داد ($P<۰/۰۱$).

نتیجه گیری

با توجه با نتایج مطالعه حاضر و سایرمطالعات ذکر شده می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تعداد نقاط AgNOR می‌تواند برای افتراق ضایعات خوش خیم و بدخیم سرطان پروستات مفید باشند. همچنین گرید و رفتار تومور را نیز می‌توان به وسیله آن تعیین نمود، ولی در زمینه ارتباط آن با پیش آگهی و بقاء بیماران بایستی مطالعات تکمیلی صورت گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری مرکز توسعه تحقیقات بالینی

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]

بیمارستان علی ابن ابی طالب (ع) شهر زاهدان کمال تشکر را داریم.

References:

[1] Rosai J. Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed. St. Louis: Mosby; 1996. p. 1221-46.
[2] Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, Bostwick DG. Keratin immunoactivity in benign and neoplastic human prostate. ***Cancer Res*** 1985; 45(8): 3663-7.
[3] Nussbaum RL, Mcinnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine. 6th ed. Philadelpia: Sanders; 2001. p. 137.
[4] Picha A, Chiusa L, Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology. ***Micron*** 31(2); 2000: 133–141.
[5] Cucer N. Imamoglu N, Tozak, H. Demirtas H. Sarac F, Tatlisen A, et al. .Two-dimensional agnor evaluation as a prognostic variable in urinary bladder carcinoma: A different approach via total agnor area/nucleus area per cell. ***Micron*** 2007; 38(6): 674-9.
[6] Derenzini M. The AgNORs. ***Micron*** 31(2); 2000: 117–120.
[7] Bostwick DG, Myers RP, Oesterling JE. Staging of prostate cancer. ***Semin Surg Oncol*** 1994; 10(1): 60-72.
[8] Pich A, Chiusa L, Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology. ***Micron*** 2000; 31(2): 133-41.
[9] Pavlakis K, Alivizatos G, Mitropoulos D, Constantinides C, Skopelitou A, Kittas C, et al. Silver-binding nucleolar organizer regions in benign and malignant prostatic lesions. ***Urol Int*** 1992; 49(3): 137-40.
[10] Mamaeva S, Lundgren R, Elfving P, Limon J, Mandahl N, Mamaev N, et al. AgNOR staining in benign hyperplasia and carcinoma of the prostate. ***Prostate*** 1991; 18(2): 155-62.
[11] Ohki T, Akakura K, Ueda T, Akimoto S, Yatani R, Shimazaki J. Changes in histologic grade and argyrophilic nucleolar organizer regions during progression of prostate cancer. ***Jpn J Clin Oncol*** 1996; 26(2): 82-7.
[12] Sakr WA, Sarkar FH, Sreepathi P, Drozdowicz S, Crissman JD. Measurement of cellular proliferation in human prostate by AgNOR, PCNA, and SPF. ***Prostate*** 1993; 22(2): 147-54.
[13] Sentinelli S, Pizzuti V, Rondanelli E, Viggiani F, Paolini R. [Correlation between the nucleolar organizer region in adenocarcinoma of the prostate and the Gleason system]. ***Pathologica*** 1992; 84(1089): 49-55.
[14] Ghazizadeh M, Sasaki Y, Oguro T, Aihara K. Silver staining of nucleolar organizer regions in prostatic lesions. ***Histopathology*** 1991; 19(4): 369-72.
[15] Lundgren R. Cytogenetic studies of prostatic cancer. ***Scand J Urol Nephrol Suppl*** 1991; 136: 1-35.
[16] Pavlakis K, Alivizatos G, Mitropoulos D, Constantinides C, Skopelitou A, Kittas C, Dimopoulos C. Silver-binding nucleolar organizer regions in benign and malignant prostatic lesions. ***Urol Int*** 1992;49(3):137-40.
[17] Deschênes J, Weidner N. Nucleolar organizer regions (NOR) in hyperplastic and neoplastic prostate disease. ***Am J Surg Pathol*** 1990; 14(12): 1148-55.
[18] Chiusa L, Galliano D, Formiconi A, Di Primio O, Pich A High and low risk prostate carcinoma determined by histologic grade and proliferative activity. ***Cancer*** 1997; 79(10): 1956-63.
[19] Konishi N, Nakaoka S, Tsuzuki T, Kitahori Y, Nishii K, Kitamura M, et al. Progressive activity in latent prostate carcinoma defined by argyrophilic staining of the nucleolar organizer regions (AgNOR). ***Pathol Int*** 1994; 44(4): 297-302.
[20] Hansen AB, Ostergård B. Nucleolar organiser regions in hyperplastic and neoplastic prostatic tissue. ***Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*** 1990; 417(1): 9-13.
[21] Tomobe M, Shimazui T, Uchida K, Hinotsu S, Akaza H. Argyrophilic nucleolar organizer region in proliferating cell has a predictive value for local recurrence in superficial bladder tumor. ***J Urol*** 1999; 162(1): 63-8.
[22] Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himber G, Pigeon F, Adnet JJ. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. ***Histochem J*** 1986; 18(1): 5-14.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-24]