

위의 정상 및 종양 상피 세포에서의 Nucleolar Organizer Regions에 관한 연구

국립의료원 해부병리과

장희진 · 강경하 · 박정희 · 손진희 · 서정일

A Study of Nucleolar Organizer Regions in Normal and Neoplastic Epithelial Cells of Stomach

Hee Jin Chang, M.D., Kyung Ha Kang, M.D., Jung Hee Park, M.D.
Jin Hee Sohn, M.D. and Jung Il Suh, M.D.

Department of Pathology, National Medical Center

Nucleolar organizer regions are DNA loops encoding ribosomal RNA production and detectable by the argyrophilia of their associated proteins(AgNORs). AgNOR numbers correlate with cellular proliferating activity. Many studies have shown a significant difference in AgNOR counts between benign and malignant tumors. AgNOR counts were also helpful in differential diagnosis. For the evaluation of its diagnostic utility in gastric lesions, a silver staining technique was carried out in paraffin sections of 5 control cases, 5 benign peptic ulcers, 7 hyperplastic polyps, 10 tubular adenomas, 16 early gastric adenocarcinomas and 15 advanced gastric adenocarcinomas. The results were as follows. The mean numbers of AgNORs in early and advanced gastric adenocarcinomas(1.94 and 2.16) were significantly higher than those of normal foveolar epithelium(1.43) and epithelia of benign gastric ulcers(1.54), hyperplastic polyps(1.64) and tubular adenomas(1.79). In malignancy, there was increased variability in size and shape of AgNORs. There was little differences in mean AgNOR numbers between early and advanced gastric adenocarcinomas. Differentiation of the tumor made no difference in AgNOR numbers. From the above results, the AgNORs count, if its morphologic change are taken into consideration, is helpful in differentiation between malignant and non-malignant lesions. (Korean J Pathol 1992; 26: 451~458)

Key Words: Nucleolar organizer regions, AgNOR, Gastric neoplasia, Stomach

서 론

Nucleolar organizer region(NOR)은 ribosomal RNA를 전사하는 DNA 고리로, 구성하는 단백질의 은 호기성때문에 은염색후 검은 점으로 나타난다^{1~3)}. 아직 이 AgNOR의 생화학적 특성에 대해서는 완전히 밝혀지지 않았지만 핵내에서의 AgNOR 수는 세포의 증식성과 연관이 있는 것으로 알려져 Ki 67항체를 이

용한 면역효소 염색^{4,5)} 및 flow cytometry^{6,7)}에 의한 DNA 측정, bromodeoxyuridine 흡수정도, thymidine labelling index^{8,9)} 등과 함께 세포증식성에 대한 지표로 이용되고 있다. 최근 염색방법의 개선⁹⁾으로 비교적 편리하고 경제적으로 AgNOR을 연구할 수 있어 많은 종류의 양성 및 악성 종양간에 AgNOR의 비교연구에서 양군간의 유의한 수의 차이를 보이고 감별 진단에도 도움이 된다는 보고들이 잇달아 발표되었다. 저자들은 위에서의 정상 점막상피, 위궤양 주변의 재생성 점막, 증식성 용종, 선종성 용종 그리고 조기 위 선암과 진행성 위선암등의 상피세포에서의 AgNOR의 수적 및 형태학적 변화를 조사하여 이들 상호간의 유의한 차이가 있는 지 밝히고 AgNOR수와 종양 세

접 수: 1992년 4월 3일, 게재승인: 1992년 6월 10일
주 소: 서울특별시 중구 을지로 6가 18-79, 우편번호 100-196
국립의료원 해부병리과, 장희진

포의 악성도와의 연관성 및 위의 경계성 병변 및 악성 종양의 감별 진단에 있어서의 AgNOR 염색의 유용성을 알아 보고자 하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

연구재료로는 1989년 6월부터 1991년 1월까지 국립의료원에서 내시경 검사나 용종절제술 혹은 위적축술에 의해서 제거된 조직 표본중에서 Hematoxylin-Eosin 염색 처리된 표본을 검토후 전형적인 예에서 정상조직 5예, 위궤양 5예, 중식성 용종 7예, 선종성 용종 10예(비정형성이 약한 선종성 용종 5예 비정형성이 심한 선종성 용종 5예), 조기 위선암 16예(분화가 좋은 선암 5예, 중등도의 분화를 보이는 선암 5예, 분화가 나쁜 선암 6예) 진행성 위선암 15예(분화가 좋은 선암 5예, 중등도의 분화를 보이는 선암 5예, 분화가 나쁜 선암 5예)를 무작위로 골라 총 58예를 대상으로 하였다.

2. 염색방법

포르말린 고정과 파라핀 포매를 거친 조직을 3~5 μm 두께의 절편으로 만들어 Xylene으로 탈 파라핀후 알콜과 증류수로 합수시킨 다음에 1% formic acid 용액에 gelatin을 2% 농도로 녹인 용액과 50% silver nitrate 용액을 1:2의 비율로 혼합하여 만든 시약을 슬라이드에 붓고, 빛을 차단시킨 채 실온에서 50~60 분간 방치후 증류수로 탈수시켜 glycerine jelly로 봉입하였다.

3. 염색결과의 판정

모든 표본에서 1000배 유침 렌즈하에, 각 예별로 병변부에서 100개의 상피 세포를 골라 개개 세포의 핵 내에서 검은 색으로 염색된, 식별 가능한 모든 AgNORs를 세어 기록후 평균을 구하였다. 대조군으로는 위암을 포함하지 않은 위의 정상 표면 상피 조직을 이용하였고 위궤양의 경우 궤양주변의 재생상피세포에서 AgNORs를 세었다.

4. 통계처리

각 군의 AgNOR 수를 비교하고 이들의 수적 차이가 통계적인 의의가 있는지 알아보기 위하여 t-test와 분산분석 및 Turkey test를 시행하였다.

Table 1. AgNORs numbers(mean \pm SD) in normal gastric foveolar epithelium and peptic ulcer

Case \ Type	Normal foveolar epithelium	Peptic ulcer
1	1.49 \pm 0.78	1.31 \pm 0.61
2	1.56 \pm 0.85	1.39 \pm 0.63
3	1.62 \pm 0.80	1.67 \pm 0.77
4	1.11 \pm 0.31	1.72 \pm 0.93
5	1.39 \pm 0.58	1.62 \pm 0.79
Range	1.11 - 1.62	1.31 - 1.72
Mean	1.43 \pm 0.78	1.54 \pm 0.77

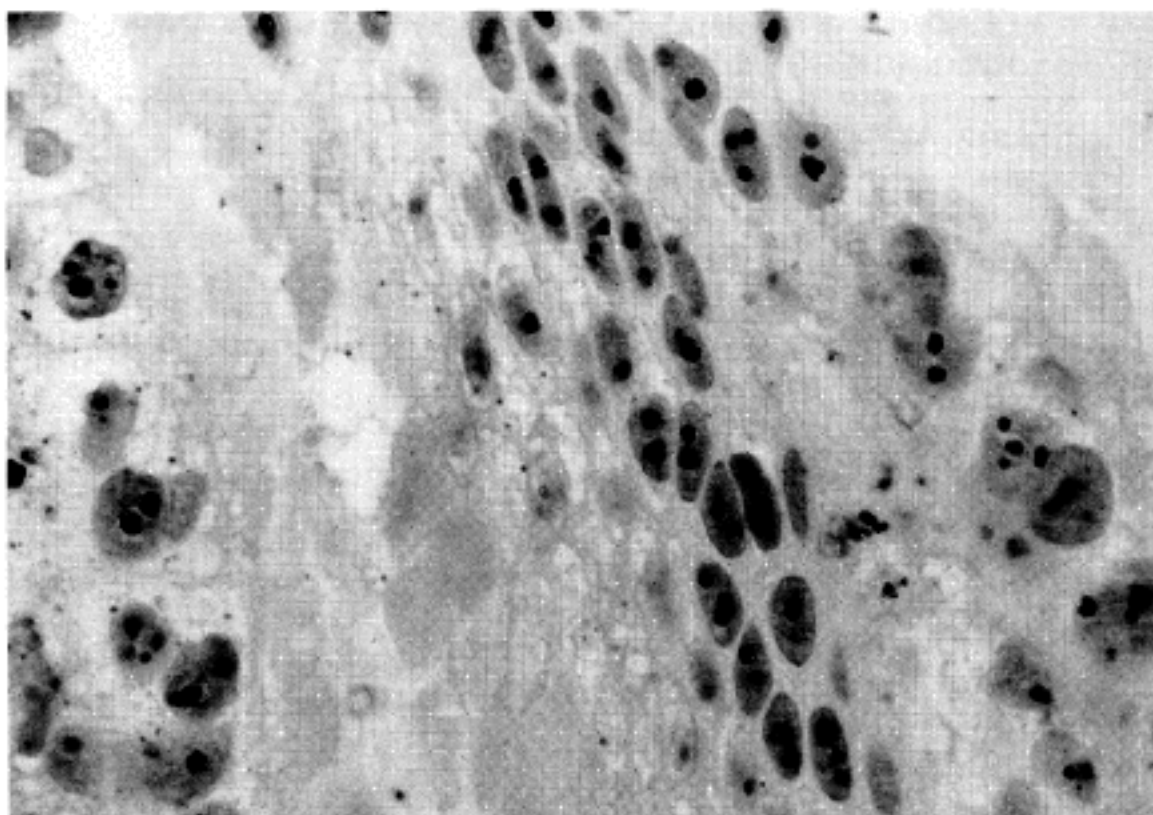


Fig. 1. AgNORs in control gastric foveolar epithelium(silver stain).

결 과

각 예에서 은염색결과 관찰된 AgNOR 수의 평균(범위)과 표준편차는 다음과 같다.

1. 정상 표면 상피 및 위궤양(Table 1)

정상 표면 상피에서의 AgNOR 수는 1.43 ± 0.78 (1.11~1.62)이었고 위궤양 주변의 재생성 부위는 1.54 ± 0.77 (1.31~1.72)였다(Fig. 1).

2. 양성종양(Table 2)

양성 종양중 증식성 용종은 1.64 ± 0.81 (1.44~1.79)

였고 선종성 용종의 경우 가벼운 비정형성을 보이는 예는 1.76 ± 0.89 (1.52~1.99), 심한 비정형성을 보이는 예는 1.83 ± 0.89 (1.75~1.91)이었다(Fig. 2).

3. 악성종양(Table 3 및 4)

악성 종양중 조기 위선암은 분화가 좋은 경우 1.95 ± 0.97 (1.80~2.17), 중등도의 분화를 보이는 경우 1.93 ± 0.93 (1.71~2.14), 분화가 나쁜 경우 1.93 ± 0.95 (1.79~2.01)였다. 진행성 위선암은 분화가 좋은 예에서 2.13 ± 1.37 (1.82~2.74), 중등도의 분화를 보이는 예에서 2.13 ± 1.18 (1.87~2.75), 분화가 나쁜 예에서 2.10 ± 1.08 (1.90~2.39)였다(Fig. 3).

상기 결과에서 각 군간의 AgNOR 수는 정상상피와

Table 2. AgNORs numbers(mean±SD) in hyperplastic polyp, tubular adenoma with mild atypia, tubular adenoma with marked atypia

Case	Type	Hyperplastic polyp	Tubular adenoma with mild atypia	Tubular adenoma with marked atypia
1		1.79 ± 0.98	1.99 ± 1.03	1.84 ± 0.90
2		1.54 ± 0.68	1.52 ± 0.65	1.91 ± 1.06
3		1.74 ± 0.89	1.97 ± 1.08	1.75 ± 0.87
4		1.68 ± 0.78	1.65 ± 0.97	1.83 ± 0.87
5		1.63 ± 0.80	1.61 ± 0.74	1.82 ± 0.63
6		1.70 ± 0.83		
7		1.44 ± 0.63		
Range		1.44-1.79	1.52-1.99	1.75-1.91
Mean		1.64 ± 0.81	1.76 ± 0.89	1.83 ± 0.89

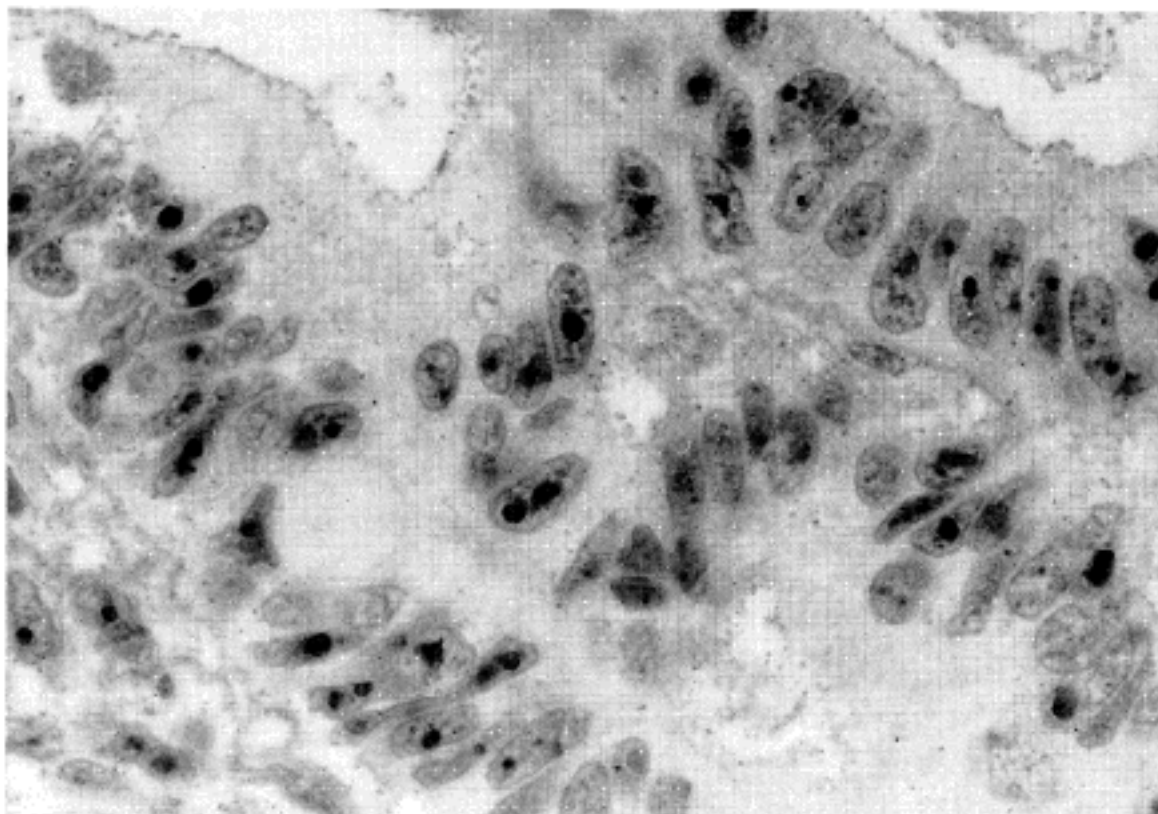


Fig. 2. AgNORs in tubular adenoma with mild atypia(silver stain).

Table 3. AgNORs numbers (mean \pm SD) in early gastric adenocarcinoma

Case \ Type	Well differentiated	Moderately differentiated	Poorly differentiated
1	1.80 \pm 1.02	2.12 \pm 1.02	1.98 \pm 0.91
2	2.17 \pm 0.99	1.81 \pm 0.86	2.01 \pm 1.08
3	1.86 \pm 0.84	2.14 \pm 1.06	1.79 \pm 0.86
4	1.82 \pm 0.92	1.71 \pm 0.87	1.85 \pm 0.97
5	2.14 \pm 1.00	1.88 \pm 0.93	2.00 \pm 0.94
			1.97 \pm 0.89
Range	1.80-2.17	1.71-2.14	1.79-2.01
Mean	1.95 \pm 0.97	1.93 \pm 0.93	1.93 \pm 0.95

Table 4. AgNORs numbers(mean \pm SD) in advanced gastric adenocarcinoma

Case \ Type	Well differentiated	Moderately differentiated	Poorly differentiated
1	2.00 \pm 1.03	1.90 \pm 0.92	2.22 \pm 1.19
2	1.87 \pm 0.93	1.87 \pm 0.95	1.90 \pm 0.92
3	1.82 \pm 0.88	1.95 \pm 0.94	1.92 \pm 0.98
4	2.74 \pm 1.68	2.22 \pm 1.16	2.39 \pm 1.15
5	2.21 \pm 1.05	2.75 \pm 1.62	2.01 \pm 1.00
Range	1.82-2.74	1.87-2.75	1.90-2.39
Mean	2.13 \pm 1.37	2.13 \pm 1.18	2.10 \pm 1.08

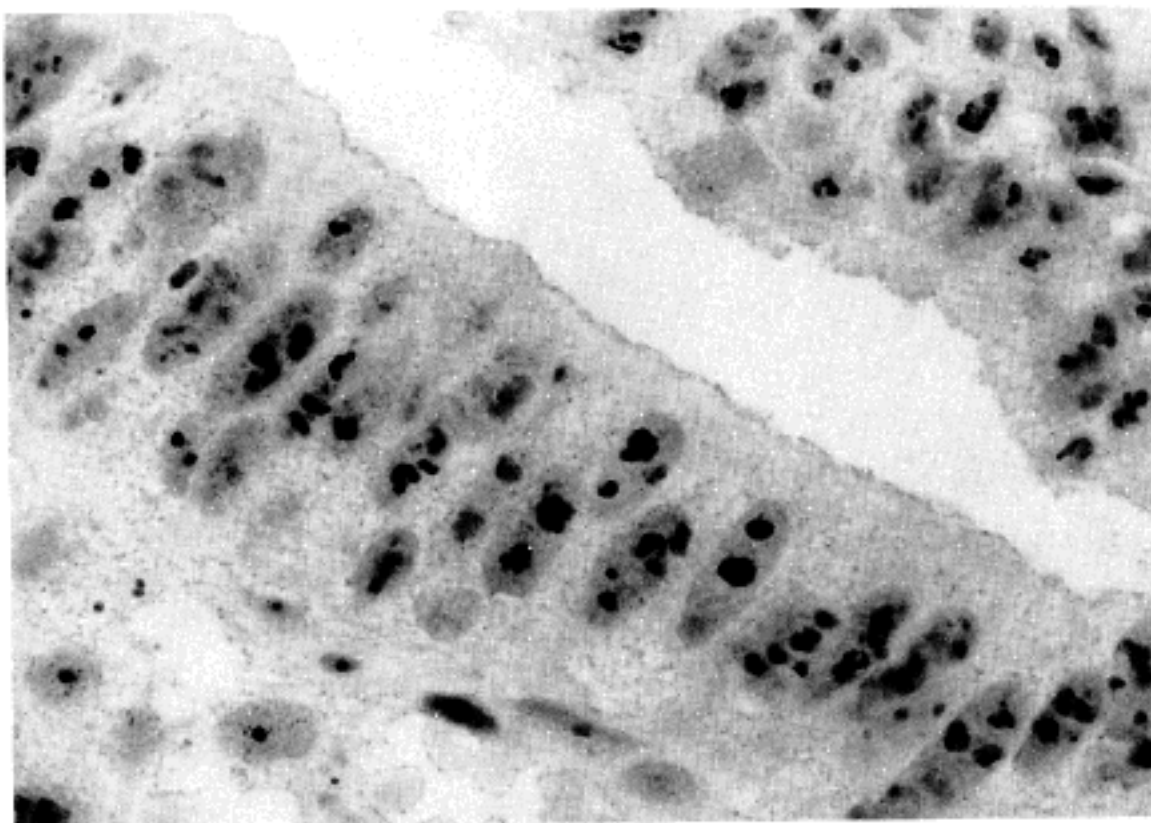


Fig. 3. AgNORs in advanced gastric adenocarcinoma, well differentiated(silver stain).

위궤양, 정상상피 및 위궤양과 양성 종양, 증식성 용종과 선종성 용종, 양성 종양과 악성 종양, 조기 위선암과 진행성 위선암에서 다소간의 중복을 보였으나 각군의 전체평균치는 세포의 증식성 및 비정형성이 심할수록, 암이 진행될수록 증가하였다. 그러나 암세포의 분화도에 따른 AgNOR 수의 차이는 미미하였다.

통계적으로 정상 및 양성 병변군(정상상피, 위궤양, 증식성 용종), 경계성 병변군(선종성 용종) 그리고 악성 병변군(조기 및 진행성 위선암) 등 세군으로 나누어 전체 AgNOR 수의 평균치를 비교한 결과 양성 병변군과 경계성 병변군($p=0.025$), 양성 병변군과 악성 병변군($p=0.000$), 경계성 병변군과 조기 위선암($p=0.017$), 경계성 병변군과 진행성 위선암($p=0.003$)간에는 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나 조기 위선암과 진행성 위선암간($p=0.066$)에는 통계적 차이를 보이지 않았다(Table 5).

Table 5. Statistical analysis of AgNOR counts(t-test)

		P
Control+BPU+HP	vs TA	0.025 (<0.05)
Control+BPU+HP	vs EGC	0.002 (<0.05)
Control+BPU+HP	vs AGC	0.000 (<0.05)
TA	vs EGC	0.017 (<0.05)
TA	vs AGC	0.003 (<0.05)
EGC	vs AGC	0.066 (>0.05)

BPU: Benign peptic ulcer, HP: Hyperplastic polyp, TA: Tubular adenoma, EGC: Early gastric adenocarcinoma, AGC: Advanced gastric adenocarcinoma

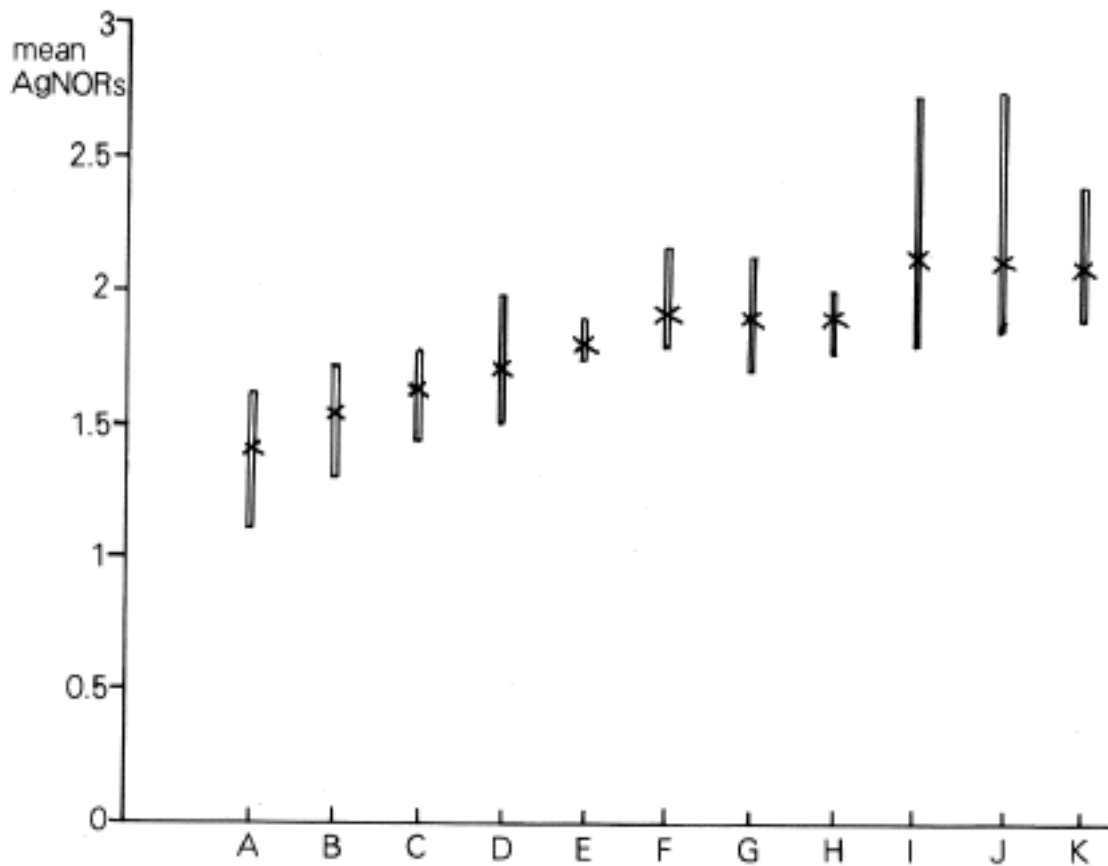


Fig. 4. Mean AgNORs numbers in various lesions of stomach.

- A: Normal gastric foveolar epithelium
- B: Benign gastric ulcer
- C: Hyperplastic polyp
- D: Tubular adenoma with mild atypia
- E: Tubular adenoma with marked atypia
- F: Early gastric adenocarcinoma, well differentiated
- G: Early gastric adenocarcinoma, moderately differentiated
- H: Early gastric adenocarcinoma, well differentiated
- I: Advanced gastric adenocarcinoma, well differentiated
- J: Advanced gastric adenocarcinoma, moderately differentiated
- K: Advanced gastric adenocarcinoma, poorly differentiated

또한 세포의 증식성 및 비정형성이 증가될수록 AgNOR 수 뿐만 아니라 그 모양이나 크기도 변화가 있어 정상 상피조직이나 위궤양에서는 비교적 작은 점모양으로 일정한 모습이었으나, 악성 종양에서는 크기가 더 커지며, 크고 작은 AgNORs가 섞여 나오기도 하며 그 모양도 불규칙하고 응집된 것도 자주 관찰되었다. 각 군간의 AgNOR수의 변화를 도표로 표시하면 다음과 같다(Fig. 4).

고 찰

Nucleolar organizer region은 ribosomal RNA를 전사하는 DNA고리로 인체에서는 5쌍의 선단부 부착 염색체(13, 14, 15, 21, 22)의 단완에 위치하며 세포분열 중간기에 그들은 핵소체 막의 섬유성 부분과 핵소체의 섬유성 중심부에서 관찰된다^{1,2)}. 이 NOR은 구성하는 단백질(C23, B23, RNA polymerase)¹⁰⁻¹²⁾의 sulfhydryl기와 carboxyl기가 은이온과 침전을 일으키기 때문에 은호기성을 지닌다는 것이²⁾ 알려져 1975년 이런 AgNORs의 은호기성을 이용한 은염색이 개발된 후 세포유전학자들은 염색체이상등 유전적 결함을 규명하는데 AgNOR 염색을 이용해 왔고 백혈병 및 수막종 세포등 몇몇 악성 종양 세포에서도 연구가 시행되었다^{13,14)}.

Ploton등⁹⁾은 파라핀 포매조직을 사용하여 상온에서 보다 쉽게 염색할 수 있는 방법을 개발, 이를 이용하여 전립선암이 양성증식성 병변에서 보다 더 높은 AgNOR 수를 보인다는 것을 발표하였다. 그 이후 각종 양성 및 악성 종양에서 이 AgNOR 염색을 이용한 논문보고가 있어, Crocker 및 Skilbeck¹⁵⁾은 양성 및 악성 멜라닌 세포성 병변, 유방의 각종 병변, 저악성도 혹은 고악성도의 악성 림프종¹⁶⁾등에서 AgNOR 수의 상당한 차이를 보인다는 것을 보고하였고 그 후로 섬유성 증식질환¹⁷⁾, 소아의 소세포암¹⁸⁾, 신경모세포종^{19,20)}, 피부종양^{21,22)}, 중피종²³⁾, 위암²⁴⁻²⁶⁾, 각종 멜라닌 세포성 피부병변²⁷⁻³⁰⁾, 방광암, 대장암, 자궁경부암, 타액선 병변, 골육종, 연골육종, 전립선 병변²⁾ 등에서 악성 종양이 양성 종양보다 더 높은 AgNOR 수를 보이고 신경모세포종¹⁹⁾과 수막종에서 AgNOR 수가 예후와 관련있다는 보고도 있다.

또한 폐의 소세포암 세포와 양성 임파구 세포를 구별하는 데도 유용한 것으로 알려져 있다³¹⁾. 원래 인체 내의 diploid세포는 모두 20개의 AgNOR 들을 갖는 것으로 되어 있지만 정상세포에서 이 AgNOR 들은 핵 소체내에서 강하게 응집되어 하나의 점으로 보인다. 그러나 ribosome의 전사활동이 증가되거나 세포의 Ploidy가 증가되어 AgNORs를 갖는 염색체의 수가 늘어났을때, 혹은 세포의 증식이 너무 활발하거나 핵소체의 결함등 AgNORs의 분산을 일으키는 요인^{2,32)}등에 의하여 악성 종양이 양성 종양보다 더 많은

AgNORs를 보이게 된다. 그러나 AgNORs를 세는 방법 자체가 주관적이고 한 종양이라도 부위에 따라 AgNORs 분포의 차이를 보이며 기술적인 문제에 의해서도 AgNOR 수의 차이를 보일 수 있기 때문에 관찰자간에 AgNORs 수의 다소간 차이를 보인다³³⁾.

위에 대한 AgNORs의 연구는 비교적 적다. Suarez등²⁴⁾은 위의 종양 및 비종양성 조직의 연구에서 악성종양군(조기 및 진행성 위암)과 비종양군(정상상피, 위궤양)간의 AgNOR 수는 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나 두 군간의 개개 AgNOR 수는 중복을 보여 AgNOR 수만으로는 두 군을 감별진단 할 수 없고 악성종양군에서 비종양군보다 AgNORs의 모양이나 크기의 변화가 심하다는 점을 함께 고려해 본다면 두 군의 감별에 도움을 줄 수 있을 것이라고 보고하였다. Rosa등²⁵⁾은 위암 및 전구 병변에서 시행한 AgNOR 염색에서 세포의 비정형성이 증가 될수록, 즉 정상에서 이행성, 암으로 갈수록 AgNOR 수가 높아지며, 암을 포함한 위의 정상 점막은 암을 포함하지 않은 위의 정상 점막보다 더 높은 AgNOR 수를 보이기 때문에 경계성 병변에서 AgNOR 수가 높을수록 악성으로 더 쉽게 이행될 수 있다고 하였다. 또한 김등³⁴⁾은 위장관의 정상점막에서 증식성이 낮은 표면상피보다 기저부에서 AgNORs가 높게 나타나며 위선암에서 분화도에 따른 AgNOR 수의 차이는 보이지 않는다고 보고하였다.

저자의 결과도 대체로 그들의 결과와 일치됨을 보여 주었는데 세포의 생물학적 활성이 증가될수록 AgNOR 수도 증가되는 경향을 보였고 조기 또는 진행성 위선암이 정상상피, 위궤양, 증식성 용종, 선종성 용종보다는 더 높은 AgNOR 수를 보였다. 그러나 조기 및 진행성 위선암에서 두 군간의 AgNOR 수의 차이는 미약하였으며 암세포의 분화도에 따른 AgNOR 수의 차이도 거의 없었다. 또한 선종성 용종과 조기, 진행성 위선암간에는 AgNOR 수의 다소간의 중복을 보이기 때문에 이 AgNOR 수만으로 경계성 병변과 악성 종양을 구별하는 데는 무리가 있는 것으로 나타났다. 그러나 세포의 증식성 및 비정형성이 증가될수록 AgNORs는 그 수 뿐만 아니라 모양이나 크기도 다양해지기 때문에 이런 소견을 토대로 다른 현미경적 소견과 함께 고려해 본다면 위에서의 양성, 경계성 및 악성 병변의 감별진단에 도움이 될 것으로 사료된다.

결 론

1989년 6월 부터 1991년 1월까지 국립의료원에서 절제되었던 정상 위표면 상피조직 5예, 위궤양 5예, 증식성 용종 7예, 선종성 용종 10예, 조기위선암 16예, 진행성 위선암 15예에서 Nucleolar organizer region에 대한 은염색을 시행하여 다음의 결과를 얻었다. 조기 및 진행성 위선암 세포는 정상, 위궤양, 증

식성 용종 및 선종성 용종 세포에 비하여 더 높은 AgNOR 수를 보였고 이는 통계적으로 유의 하였다. 정상 및 양성 병변 부위에서는 일정한 크기의 작고 둥근 모습이었으나 악성종양에서는 크기와 모양이 다양 하였으며 응집된 것도 많았다. 이상의 결과를 토대로 위상피 세포에서 AgNORs의 수 및 형태학적 소견을 다른 현미경적 소견과 함께 고려해 본다면 위에서의 양성, 경계성 및 악성 병변의 감별 진단에 유용할 것으로 사료되며 앞으로 더 많은 연구 재료를 바탕으로 임상적 추적관찰도 함께 시행되어 위암에서의 AgNORs의 예후적 가치에 대한 연구도 아울러 이루어져야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Annon. NORs-a new method for the pathologist. *Lancet* 1987; 1:1 1413-4.
- 2) Deschenes J, Weinder N. Nucleolar organizer regions in hyperplastic and neoplastic prostate disease. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 1148-55.
- 3) Williams MA, Kleinschmidt JA, Krohne G, Franke WW. Argyrophilic nuclear and nucleolar proteins of *xenopus laevis* oocytes identified by gel electrophoresis. *Exp Cell Res* 1982; 137: 341-51.
- 4) Hall PA, Crocker J, Watts A, Stansfeld AG. A comparison of nucleolar organizer region staining and Ki-67 immunostaining in non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathol* 1988; 12: 373-81.
- 5) Dervan PA, Gilmartin LG, Loftus BM, Carney DN. Argyrophilic nucleolar organizer region counts correlate with Ki-67 scores. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 401-7.
- 6) Crocker J, Marcartney JC, Smith PJ. Correlation between DNA flow cytometric and nucleolar organizer region data in non-Hodgkin's lymphomas. *J Pathol* 1988; 154: 151-6.
- 7) Giri DD, Nottingham JF, Lawry J, Dundas SAC, Underwood JCE. Silver-binding nucleolar organizer regions in benign and malignant breast lesions: correlations with ploidy and growth phase by DNA flow cytometry. *J Pathol* 1989; 157: 307-13.
- 8) Quinn CM, Wright NA. The clinical assessment of proliferation and growth in human tumors: evaluation of methods and application as prognostic variables. *J Pathol* 1990; 93-102.
- 9) Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himber G, Pigeon F, Adnett JJ. Improvement in the staining and visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer regions at the optical level. *Histochem J* 1986; 18: 5-14.
- 10) Ochs RL, Lischwe M, O'leary P, Busch H. Localization of nucleolar phosphoproteins B23 and C23 during mitosis. *Exp Cell Res* 1983; 146: 139-49.
- 11) Olson MDJ, Thompson BA. Distribution of proteins among chromatin components of nucleoli. *Biochem* 1983; 22: 3187-93.
- 12) Ochs RL, Busch H. Further evidence that phosphoprotein C23(110KD/PI 5.1) is the nucleolar silver staining protein. *Exp Cell Res* 1984; 152: 260-5.
- 13) Reeves BR, Casey G, Harris H. Variations in the activity of nucleolar organizers in the different tissues, demonstrated by silver staining of human normal and leukemic cells. *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 6: 223-30.
- 14) Zankl H, Hower H, Zang KD. Cytogenetic studies on the nucleolar organizer region(NOR) activity in meningioma cells with normal and hypodiploid karyotypes. *Cancer Genet Cytogenet* 1982; 6: 47-53.
- 15) Crocker J, Skilbeck N. Nucleolar organizer region associated proteins in cutaneous melanocytic lesions: a quantitative study. *J Clin Pathol* 1987; 40: 885-9.
- 16) Crocker J, Nar P. Nucleolar organizer regions in lymphomas. *J Pathol* 1987; 151: 111-8.
- 17) Egan MJ, Raafat F, Crocker J, Smith K. Nucleolar organizer regions in fibrous proliferation of childhood and infantile fibrosarcoma. *J Clin Pathol* 1988; 41: 31-3.
- 18) Egan MJ, Raafat F, Crocker J, Smith K. Nucleolar organizer regions in small cell tumors of childhood. *J Pathol* 1987; 153: 275-89.
- 19) Egan MJ, Raafat F, Crocker J, Williams D. Comparative study of the degree of differentiation of neuroblastoma and mean numbers of nucleolar organizer regions. *J Clin Pathol* 1988; 41: 527-31.
- 20) Treere D, Pession A, Derenzini M. The silver stained proteins of interphasic nucleolar organizer regions as a parameter of cell duplication rate. *Exp Cell Res* 1989; 184: 131-7.
- 21) Egan MJ, Crocker J. Nucleolar organizer regions in cutaneous tumors. *J of Pathol* 1988; 154: 247-53.
- 22) Denham PL, Salisbury JR. Nucleolar organizer region counts in keratoacanthoma and squamous cell carcinomas. *J Pathol* 1988; 154: 70A-1A.
- 23) Ayres JG, Crocker JG, Skilbeck NQ. Differentiation of malignant from normal and reactive mesothelial cells by the argyrophil technique for nucleolar organizer region associated proteins. *Thorax* 1988; 43: 366-70.
- 24) Suarez V, Newman J, Hiley C, Crocker J, Collins M. The value of NOR numbers in neoplastic and non-neoplastic epithelium of the stomach. *Histopathol* 1989; 14: 61-6.
- 25) Rosa J, Mehta A, Filipe MI. Nucleolar organizer regions in gastric carcinoma and its precursor stages.

- Histopathol* 1990; 16: 265-9.
- 26) Yoshihiro K, Daisuke K, Shunichi T, Masaru H, Yoko M, Keizo S. *Predictive value of Ki-67 and argyrophilic nucleolar organizer region staining for lymph node metastasis in gastric cancer. Cancer Res* 1991; 51: 3503-6.
- 27) Fallowfield ME, Dodson AR, Cook MG. *Nucleolar organizer regions in melanocytic dysplasia and melanoma. Histopathol* 1988; 13: 95-9.
- 28) Howat AJ, Giri DD, Wright AL, Underwood JCE. *Silver stained nucleoli and nucleolar organizer region counts are of no prognostic value in thick cutaneous malignant melanoma. J Pathol* 1988; 156: 227.
- 29) Followfield ME, Cook MG. *The value of nucleolar organizer region staining in the differential diagnosis of borderline melanocytic lesions. Histopathol* 1989; 14: 299-304.
- 30) Howat AJ, Giri DD, Cotton DWK, Slater DN. *Nucleolar organizer regions in spitz nevi and malignant melanomas. Cancer* 1989; 63: 474-8.
- 31) Crocker J, Ayres J, Mcgovern J. *Nucleolar organizer regions in small cell carcinoma of the bronchus. Thorax* 1987; 42: 972-5.
- 32) Derenzini M, Pession A, Farabegoli F, Trere D, Badiali M, Dehan P. *Relationship between interphasic nucleolar organizer regions and growth rate in two neuroblastoma cell lines. Am J Pathol* 1989; 134: 925-32.
- 33) Falck VG, Novelli MR, Wright NA, Alexander N. *Gastric dysplasia: intra-observer variation, sulphomucin staining and nucleolar organizer region counting. Histopathol* 1990; 16: 141-9.
- 34) 김준미, 김인선, 백승룡. 정상조직과 증식성 및 종양성 병변에서의 Nucleolar Organizer Regions. *대한병리학회지* 1989; 23(2): 208-22.