

تعیین میزان تکرارپذیری تشخیصی انواع هیپرپلازی‌های آندومتر و کارسینوم تمایز یافته آندومتریوئید بر اساس یافته‌های مورفولوژیک و مقایسه آن با نتایج آنالیز مورفومتریک کامپیوتری

دکتر مریم یارمحمدی^{۱*} (M.D.)، دکتر نرگس ایزدی‌مود^۲ (M.D.)، دکتر سیدعلی احمدی^۳ (M.D.)، دکتر هایده حائری^۳ (M.D.)

۱- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- پاتولوژیست

۲- دانشگاه علوم پزشکی تهران- دانشیار پاتولوژی

۳- دانشگاه علوم پزشکی تهران- استادیار پاتولوژی

چکیده

مقدمه: ارزیابی، تشخیص و درمان مناسب ضایعات پیش‌سرطانی آندومتر در طی سالیان دراز همچنان در بین آسیب‌شناسان و متخصصین زنان به صورت یک مشکل باقی مانده است. این موضوع که بعضی از هیپرپلازی‌ها، همچون انواع سرطان‌ها از نظر فنوتیپ منوکلونال می‌باشند، به صورت وسیله‌ای مفید در تشخیص آن‌ها شناخته شده است. جهت جدا نمودن ضایعات منوکلونال از پلی‌کلونال، آنالیز مورفومتریک کامپیوتری در طی مطالعات متعدد روش مناسبی معرفی گردیده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۰۰ نمونه انواع هیپرپلازی‌های آندومتر با مراجعه به بخش پاتولوژی بیمارستان میرزا کوچک‌خان تهران انتخاب و ابتدا از نظر تکرارپذیری تشخیصی بین فردی و درون فردی و سپس ۵۵ مورد آن‌ها از نظر آنالیز مورفومتریک بررسی شدند. نمونه‌ها در فرمالدئید ۱۰٪ فیکس شده و در پارافین قالب‌گیری و برش‌های H & E استاندارد از آن‌ها تهیه شده بود. سپس با استفاده از کامپیوتر آنالیز مورفومتریک انجام گردید و سه شاخص درصد حجمی استروما (VPS)، چگالی سطح خارجی (Out SD) و انحراف معیار کوچک‌ترین محور هسته (SDSNA) محاسبه و بر مبنای آن‌ها D-score تعیین گردید.

نتایج: تشخیص هیپرپلازی ساده (SH) و کارسینوم تمایز یافته آندومتریوئید (WDA) در بین آسیب‌شناسان تکرارپذیری خوبی داشت، ولی هیپرپلازی‌های کمپلکس CH و آتیپیکال (AH) از تکرارپذیری کمی برخوردار بود. تکرارپذیری درون فردی در حد عالی بود. با آنالیز مورفومتریک ضایعات به گروه‌های $VPS < 55\%$ ، $D-score < 1$ و یا به‌عنوان دیگر منوکلونال و پلی‌کلونال تقسیم شدند. با مقایسه نتایج آسیب‌شناسان مختلف با نتایج VPS و D-score مشاهده شد که آسیب‌شناس با سابقه کاری بیش‌تر در ژنیکوپاتولوژی به‌خوبی توانسته بود ضایعات گروه‌های مختلف را مطابق با نتایج VPS و D-score از یکدیگر جدا نماید، ولی آسیب‌شناسان با تجربه‌ی کم‌تر در ژنیکوپاتولوژی نتوانسته بودند به‌خوبی بر اساس دید مورفولوژی آن‌ها را از هم جدا کنند.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج آنالیز مورفومتریک ضایعات هیپرپلازی راحت‌تر به دو گروه هیپرپلازی آندومتر (EH) و نئوپلاسم داخل اپی‌تلیالی آندومتر (EIN) تقسیم می‌شوند و تکرارپذیری و صحت تشخیصی نسبت به دید ذهنی آسیب‌شناسان در حد بالاتری قرار می‌گیرد و میزان درمان بیش‌تر و کم‌تر از حد مورد نیاز کاهش می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: هیپرپلازی آندومتر، یافته‌های مورفولوژیک، بیوپسی، کارسینوم

تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۰/۱۹

تاریخ دریافت: ۸۶/۷/۲۳

* نویسنده مسئول: شاهرود- خیابان ۲۲ بهمن- بیمارستان فاطمیه- گروه پاتولوژی.

تلفن: ۰۲۷۳-۲۲۲۴۰۹۱، نامبر: ۰۲۷۳-۳۳۴۸۰۰، E-mail: nazanin1378@yahoo.Com

مقدمه

ارزیابی، تشخیص و درمان مناسب ضایعات پیش‌سرطانی آندومتر در طی سالیان دراز به‌عنوان یک مشکل در بین متخصصان آسیب‌شناسی و ژنیکولوژی مطرح می‌باشد (۱). هیپرپلازی آندومتر یک بیماری شایع بوده و تشکیل‌دهنده طیفی از تغییرات بافتی از تشدید وضعیت تکثیر طبیعی در یک سوی طیف تا تغییرات غیر قابل افتراق از کارسینوم در سوی دیگر آن می‌باشد (۲، ۳ و ۴).

جدیدترین روش طبقه‌بندی توسط کورمن و همکاران در سال ۱۹۸۵ که توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) نیز پذیرفته شده است بر دو خصوصیت؛ پیچیدگی غدد و غیر طبیعی بودن هسته، تأکید دارد (۵). چهار رده تشخیصی عمده شامل: هیپرپلازی ساده (Simple Hyperplasia)، هیپرپلازی کمپلکس (Complex Hyperplasia)، هیپرپلازی ساده آتیپیکال (Simple atypical Hyperplasia) و هیپرپلازی کمپلکس آتیپیکال (Complex atypical Hyperplasia) می‌باشند (۳ و ۵). تظاهرات وسیع بافت‌شناسی هیپرپلازی با تغییرات زیاد بین و درون مشاهده‌کنندگان و تکرارپذیری پایین همراه می‌باشند (۱، ۵، ۶ و ۷). جهت بالا بردن میزان تکرارپذیری تشخیص، یک استراتژی جایگزین مثل آنالیز مورفومتریک کامپیوتری پایه-گذاری گردید.

در سیستم فوق، یافته‌های مورفولوژیکی که به‌صورت ذهنی (Subjective) توسط آسیب‌شناسان بررسی شده‌اند به‌صورت عینی (Objective) ارزیابی گردیده و یک‌سری یافته‌های تفکیکی خاص که در پیش‌گویی میزان پیشرفت یک هیپرپلازی به‌سمت کارسینوم ارزش دارند، محاسبه خواهند شد. آنالیز مورفومتریک کامپیوتری برخلاف سیستم WHO که بیش‌تر بر غیرطبیعی بودن سلول به‌عنوان خصوصیات غالب جهت تشخیص ضایعات پیش‌سرطانی تأکید دارد به یافته‌های ساختاری می‌پردازد و سه شاخص را ارزیابی می‌کند:

۱- چگالی سطح خارجی (Outer surface density)

۲- درصد حجمی استروما (Volume percentage stroma)

۳- انحراف معیار کوچک‌ترین محور هسته (Standard deviation of shortest nuclear axis) جهت اندازه‌گیری شاخص‌های فوق به یک سیستم نرم افزار کامپیوتری نیاز می‌باشد. اندازه‌گیری‌ها روی یک لام H & E از بافت‌های کورتاژ آندومتر انجام می‌شود و سپس شاخص‌های فوق در فرمول زیر قرار داده شده و بر اساس اعداد D-score به‌دست آمده، میزان کارسینوم هم‌زمان با پیشرفت به سمت کارسینوم پیش‌گویی می‌شود (۶، ۸، ۹ و ۱۰).

$$D\text{-score} = 0.6229 + [0.0439 \times VPS] - [3.9934 \times \ln(\text{SDSNA})] - [0.1592 \times \text{Out SD}]$$

در مواردی که سیستم D-score در دسترس نیست استفاده از VPS به تنهایی با استفاده از یک Ocular grid نصب شده روی لنز چشمی میکروسکوپ نوری به همراه یافته‌های مورفولوژی، جایگزین خوبی است. سیستم طبقه‌بندی جدید عبارتست از هیپرپلازی خوش‌خیم، نئوپلاسم داخل اپیتلیال آندومتر (EIN) و کارسینوم آندومتریوئید که هر کدام روند درمانی مشخص خود را دارند (۸، ۹ و ۱۱). هدف از این مطالعه نیز ابتدا بررسی تکرارپذیری بین چند آسیب‌شناس دانشگاه تهران با تجربیات متفاوت در ژنیکوپاتولوژی و سپس مقایسه نتایج مورفولوژی با نتایج به‌دست آمده از آنالیز مورفومتریک کامپیوتری و D-score به‌دست آمده می‌باشد.

مواد و روش‌ها

ابتدا ۱۰۰ نمونه بیوپسی و کورتاژ آندومتر با مراجعه به دفاتر بخش آسیب‌شناسی بیمارستان میرزا کوچک‌خان تهران بر اساس تشخیص اولیه یکی از انواع هیپرپلازی آندومتر و کارسینوم تمایز یافته آندومتریوئید انتخاب شدند. نمونه‌ها در فرمالدئید ۱۰٪ فیکس شده، در پارافین قالب‌گیری و برش‌های H & E استاندارد از آن‌ها تهیه شده بود. سه نفر آسیب‌شناس با تجارب متفاوت از دانشگاه تهران در این مطالعه شرکت داشتند. اسلایدها به‌صورت تصادفی از ۱۰۰-۱ شماره‌گذاری

غدد را با خطوط افقی برنامه Weible grid اندازه‌گیری نموده سپس بر اساس فرمول

$$\frac{\mu\text{m}^2}{\mu\text{m}^3} = \frac{\text{تقاطع سطوح خارجی غدد} \times 4000}{\text{تعداد کل نقاط} \times \text{فاصله دو خط}}$$

محاسبه می‌کنیم. پس از محاسبه سه شاخص فوق، D-score را بر اساس فرمول ذکر شده در قبل محاسبه می‌نماییم (۸، ۹، ۱۲ و ۱۳). نتایج در مطالعه ما بین ۳/۴- تا ۴/۱ محاسبه گردید.

نتایج

جهت آنالیز توافق تشخیص درون فردی از آماره کاپا استفاده شد. مقادیر کاپا توافق قابل ملاحظه‌ای بین گروه‌های تشخیصی مختلف، از نظر توافق تشخیص، نشان داده و بیش‌ترین توافق در تشخیص هایپرپلازی ساده و کارسینوم تمایز یافته و کم-ترین توافق در تشخیص هایپرپلازی کمپلکس و هایپرپلازی آتیپیک دیده شد. آسیب‌شناسان با سابقه کاری بیش‌تر در زمینه ژنیکوپاتولوژی، توافق بیش‌تری در تشخیص داشتند (جدول ۱ و ۲).

سپس تفاوت مقدار VPS و D-score بر اساس مقایسه تشخیص‌های مختلف با هم با استفاده از آزمون Sheffe جداگانه بین آسیب‌شناسان مورد بررسی قرار گرفت. بررسی توافقی انواع تشخیص‌ها بر اساس معیار VPS با سطح جداکنندگی ۵۵٪ و D-score با سطح جداکنندگی یک در بین ۳ آسیب‌شناس انجام شد. نتایج با آزمون کوروسکال والیس مورد آنالیز گرفت.

نتایج ارائه شده توسط آسیب‌شناس اول که تجربه بیش‌تری در ژنیکوپاتولوژی داشت با نتایج مورد انتظار ذکر شده، هم‌خوانی خوبی را نشان داد. اکثر موارد با تشخیص SH، دارای $VPS > 0.55$ و $D-score \geq 1$ و موارد آدنو کارسینوم تمایز یافته (WDA) همه در گروه $VPS < 0.55$ و $D-score < 1$ قرار گرفتند. گروه CH نیز عمدتاً در دسته $VPS > 0.55$ و $D-score \geq 1$ و گروه AH در گروه $VPS < 0.55$ و $D-score < 1$ قرار گرفته بودند.

شده و همراه با یک چک لیست شامل چهار رده اصلی تشخیصی در اختیار آسیب‌شناسان قرار گرفتند. یک آسیب-شناس باتجربه در ژنیکوپاتولوژی اسلایدها را دوبار به فاصله ۲ ماه مشاهده نمود. سپس از بین ۱۰۰ نمونه ابتدایی با توجه به نیاز به نمونه‌های با کیفیت و کمیت خوب جهت ارزیابی مورفومتریک، خارج نمودن آدنوکارسینوم و تغییرات تقلید کننده از ضایعات پیش سرطانی آندومتر مانند تغییرات ترشچی، قطعات بازال آندومتر، پولیپ و ... نهایتاً ۵۵ نمونه جهت آنالیز مورفومتریک انتخاب شد و با استفاده از نرم افزار Leica IM 500 version 4.0 R117 که در کامپیوتر نصب شده بود، روی تصاویری که قبلاً از بدترین منطقه لام‌های مربوطه طبق نظر استاد راهنما تهیه شده بود آنالیز انجام گردید و سه شاخص VPS، SDSNA و Out SD اندازه‌گیری و با استفاده از فرمول، D-score محاسبه گردید. به‌طور خلاصه نحوه اندازه‌گیری VPS به این صورت می‌باشد:

روی عکس‌هایی با بزرگ‌نمایی ۴۰ و قطر میدان (Field diameter) $340 \mu\text{m}$ با یک Point graticule ۸۸ و Weible grid با طول بین دو نقطه‌ای $28/3 \mu\text{m}$ تصاویر زیر هر نقطه با عنوان استروما، غده یا لومن علامت‌گذاری شده و سپس نتایج مقدار حداقل ۴۰۰-۶۰۰ نقطه را جمع نموده و VPS را به‌صورت تعداد نقاط واقع شده روی استروما تقسیم بر تعداد کل نقاط محاسبه می‌نماییم. برای اندازه‌گیری SDSNA نیز با خطوط اندازه‌گیری کالیبره شده موجود در برنامه نرم‌افزار، بر روی تک تک تصاویر، کوتاه‌ترین قطر هسته‌ای موجود در غدد را علامت‌گذاری نموده، سپس با اندازه‌گیری حدود حداقل ۱۵۰ هسته، انتقال نتایج به برنامه Excell و اندازه‌گیری میانگین قطر هسته‌ها و سپس انحراف معیار آن‌ها بر اساس فرمول، SDSNA به‌دست می‌آید. برای اندازه‌گیری Out SD نیز با همان Weible grid که جهت اندازه‌گیری VPS طراحی کرده بودیم، محاسبات را انجام می‌دهیم. به این صورت که محل‌های تقاطع سطوح خارجی

جدول ۱- نتایج آزمون کاپا برای توافق تشخیصی درون فردی

P.value	Z	خطای استاندارد	کاپا	توافق مورد انتظار	توافق تشخیصی
۰/۰۰۱	۱۱/۳۲	۰/۰۸	۰/۸۷	۵۷/۶۰	۹۹/۴

جدول ۲- نتایج آزمون کاپا برای توافق تشخیصی بین فردی

P.value	Z	توافق	کاپا	تشخیص
۰/۰۰۱	۲۲/۳	Substantial	۰/۷۴	هایپرپلازی ساده (SH)
۰/۰۰۱	۱۰/۱	Fair	۰/۳۳	هایپرپلازی کمپلکس (CH)
۰/۰۰۱	۱۰/۴	Fair	۰/۳۴	هایپرپلازی آتیپیک (AH)
۰/۰۰۱	۱۹/۳	Substantial	۰/۶۴	کارسینوم تمایز یافته (WDA)
۰/۰۰۱	۲۷/۵	Moderate	۰/۵۳	Combined

جدول ۳- جدول توافقی انواع تشخیص بر اساس معیار D-score با سطح جدا کنندگی یک

D-Score پاتولوژیست سوم		D-Score پاتولوژیست دوم		D-Score پاتولوژیست اول		
≥۱	<۱	≥۱	<۱	≥۱	<۱	
۲۴	۰	۲۲	۰	۱۵	۰	هایپرپلازی ساده (SH)
٪۱۰۰	٪۰	٪۱۰۰	٪۰	٪۱۰۰	٪۰	در داخل نمونه
٪۸۸/۹	٪۰	٪۸۱/۵	٪۰	٪۵۳/۶	٪۰	در داخل D-Score
۲	۱۱	۴	۷	۱۱	۵	هایپرپلازی کمپلکس (CH)
٪۱۵/۴	٪۸۴/۶	٪۳۶/۴	٪۶۳/۶	٪۶۷/۸	٪۳۱/۳	در داخل نمونه
٪۷/۴	٪۴۰/۷	٪۱۴/۸	٪۲۵/۹	٪۳۹/۳	٪۱۸/۵	در داخل D-Score
۱	۱۳	۱	۱۲	۲	۱۳	هایپرپلازی آتیپیکال (AH)
٪۷/۱	٪۹۲/۹	٪۷/۷	٪۹۲/۳	٪۱۳/۳	٪۶۴/۷	در داخل نمونه
٪۳/۷	٪۴۸/۱	٪۳/۷	٪۴۴/۴	٪۷/۱	٪۴۸/۱	در داخل D-Score
۰	۳	۰	۸	۰	۹	آرنوکارسینوم تمایز یافته (WDA)
٪۰	٪۱۰۰	٪۰	٪۱۰۰	٪۰	٪۱۰۰	در داخل نمونه
٪۰	٪۱۱/۱	٪۰	٪۲۹/۶	٪۰	٪۳۳/۳	در داخل D-Score
۲۷	۲۷	۲۷	۲۷	۲۸	۲۷	جمع
٪۵۰	٪۵۰	٪۵۰	٪۵۰	٪۵۰/۹	٪۴۹/۱	در داخل نمونه
٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰	در داخل D-Score

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد توافق در تشخیص انواع هایپرپلازی و نیز نوع تمایز یافته کارسینوم آندومتر در نمونه‌های بیوپسی و کورتاژ بیش از توافق تصادفی است. به-طور کلی توافق درون فردی در حد کامل و توافق بین فردی

در حالی که در نتایج آسیب‌شناسان گروه ۲ و ۳ هم‌پوشانی بین نتایج با تشخیص‌های مختلف زیاد بوده و این دو آسیب‌شناس نتوانستند به‌خوبی بر اساس دید مورفولوژیک خود، گروه‌های مختلف را در مقایسه با نتایج مورفومتری از هم جدا نمایند (جدول ۳).

کمپلکس) و نئوپلاسم داخل اپی تلیالی آندومتر (آرنوکارسینوم تمایز یافته و هایپرپلازی آتیپیکال) بدون محاسبه موفومتریکی به همان اهداف دست پیدا کند. اما در آسیب‌شناسان شماره دو و سه در مقایسه گروه‌های هایپرپلازی کمپلکس (CH) با هایپرپلازی آتیپیک (AH) و هایپرپلازی آتیپیک (AH) با کارسینوم آندومتریوئید (WDA)، مقادیر P-value معنی‌دار نبوده و هم‌پوشانی در مقادیر D-Score و VPS بین گروه‌های فوق دیده می‌شود. پس در تمایز دو گروه تشخیص AH و CH با کم‌ترین تکرارپذیری، VPS و D-Score می‌توانند کمک زیادی نموده و با صحت بیش‌تری دو گروه فوق را به سمت گروه هایپرپلازی آندومتر (EH) و یا نئوپلاسم داخل اپی تلیالی آندومتر (EIN) سوق بدهند. در مطالعات دیگر نیز این ناهمگونی بین نتایج مورفولوژی با مورفومتری مشهود می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط موتر انجام شد یک نمونه با $D-Score < 1$ در بررسی توسط ۴ آسیب‌شناس در گروه‌های non-hyperplastic AH و CH طبقه‌بندی شده بود و یا مثلاً نمونه دیگری توسط ۲ آسیب‌شناس در گروه SH و توسط ۲ آسیب‌شناس در گروه AH قرار گرفته بود در حالی که $D-Score < 1$ داشت (۶). موارد مشابه در مطالعات دیگر نیز زیاد به چشم می‌خورد در حالی که در مورد ارزش D-Score با پیگیری‌های ۲۰ ساله بیماران، نتایج خیلی امیدوار کننده است مثلاً از ۶۵ مورد SH یکی به سمت سرطان پیش رفته بود، که آن هم $D-Score < 0$ داشته و یا از ۲۳ مورد هایپرپلازی کمپلکس ۷ مورد آن‌ها به سمت سرطان پیشرفت نمودند که $D-Score < 1$ داشتند ولی ۱۶ مورد بقیه با $D-Score > 1$ هیچ‌کدام به سمت سرطان پیشرفت نکرده بودند (۳ و ۸). دلیل هماهنگ‌تر بودن نتایج آسیب‌شناس شماره ۱ با نتایج آنالیز مورفومتریکی شاید اولاً قوی‌تر بودن دید مورفولوژی این ژینکوپاتولوژیست و تکیه کم‌تر به تکنیک‌های فرعی و

در حد متوسط بود. بیش‌ترین توافق بین فردی در تشخیص هایپرپلازی ساده ($P < 0/0001$, $K = 0/7441$) و کارسینوم تمایز یافته ($P < 0/0001$, $K = 0/764$) و کم‌ترین توافق در تشخیص هایپرپلازی کمپلکس ($P < 0/0001$, $K = 0/3378$) و هایپرپلازی آتیپیک ($P < 0/0001$, $K = 0/3473$) دیده شد. توافق بین فردی کلی در حد متوسط بود ($P = 0/0001$, $K = 0/5372$). در مطالعات دیگر مثل مطالعه SKOV که تکرارپذیری بین ۶ آسیب‌شناس را مقایسه نموده است تکرارپذیری درون فردی در حد متوسط و بین فردی اندک تا متوسط ذکر گردیده است (۷). در مطالعه کندال در مورد تکرارپذیری بین ۵ آسیب‌شناس، تکرارپذیری درون فردی قابل توجه ولی تکرارپذیری بین فردی به شدت متغیر بوده است (۱۴). در حالی که ارزش و صحت آنالیز مورفومتریکی کامپیوتری در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است و در همگی آن‌ها حساسیت و ارزش اخباری منفی (NPV) آن‌ها ۱۰۰٪ ذکر نموده‌اند یعنی با Work-up و بررسی‌های ملکولی که بر روی نمونه‌ها انجام شده است هیچ موردی از ضایعات جدی نادیده گرفته نشده‌اند، ولی ارزش تقسیم‌بندی WHO در حد حساسیت ۹۱٪ و ارزش اخباری منفی ۹۹٪ ذکر گردیده است (۳ و ۸). در مقایسه نتایج به دست آمده از آنالیز مورفومتریکی با یافته‌های مورفولوژی در مورد سه پاتولوژیست شرکت کننده در مطالعه میانگین توافق مقدار VPS و D-score بر اساس تشخیص آسیب‌شناس شماره ۱، در تمام موارد در محدوده ۹۵٪ ضریب اطمینان بوده و معنی‌دار می‌باشد. به این معنی که نتایج VPS در گروه‌های تشخیصی مختلف میانگینی را به دست آورده که تفکیک چهار گروه را از هم امکان‌پذیر ساخته است. به این ترتیب شاید اصلاً اندازه‌گیری D-Score و VPS به آسیب‌شناس فوق کمک چندانی نکند و با دو گروه نمودن تشخیص به هایپرپلازی آندومتر (هایپرپلازی ساده و هایپرپلازی

7. Skov BG, Broholm H, Engel U, Franzmann MB, Nielsen AL, Lauritzen AF, et al. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *International Journal of Gynecological Pathology* 1997; 16: 33-37.
8. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis and computerized morphometry. *J Pathol* 2000; 190:462-9.
9. Mutter GL, Baak JP. EIN and WHO 94. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 58: 1-6.
10. Baak JP, Ørbo A, van Diest PJ, Jiwa M, de Bruin P, Broeckaert M, et al. Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias. *Am J Surg Pathol* 2001 ;25: 930-5.
11. George L, Mutter M.D. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *International Journal of Gynecological Pathology* 2000; 19: 301-309.
12. Dunton CJ, Baak JP, Palazzo JP, et al. Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasia in the prediction of coexistent cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 1518-21.
13. Baak JPA, Kuik OJ, Bezemer PD. The additional prognostic value of morphometric nuclear arrangement and DNA ploidy to other morphometric features In endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:289-97.
14. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, et al. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, Atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 1998; 22: 1012-1019.

جدیدی مثل ایمونوهیستوکمیکال (IHC)، PCR و غیره باشد. ثانیاً چون علامت‌گذاری محل مورد نظر جهت محاسبه مورفومتری که البته در حداکثر موارد، منطقه با بالاترین میزان غیر طبیعی بودن (Abnormality) نیز بوده است، توسط آسیب‌شناس شماره یک انجام شده است دو آسیب‌شناس دیگر احتمالاً قضاوت خود را بر روی یک محل ناصحیح انجام داده‌اند و به احتمال زیاد ضایعات فراوانی توسط دو آسیب‌شناس اخیر نادیده گرفته شده‌اند. لذا آنچه مبرهن است مخصوصاً در آسیب‌شناسان با تجربه کم‌تر، محاسبه مورفومتری باعث بالاتر بردن دقت تشخیص، کاهش خطاهای تشخیصی و پیش‌گیری از هر گونه تفریط در امر درمان بیماران خواهد شد.

منابع

1. Haines & Taylor; *Obstetrical & Gynaecological Pathology*; 5th ed. 2003.
2. Cullen T; *Cancer of The Uterus, Its Pathology, Symptomatology, Diagnosis & Treatment*; 1900; A&L; NY.
3. Fox H. Book review: *The Endometrium. Histopathology* 1982; 6: 711.
4. Stephen S. Sternberg. *Diaghostic Surgical Pathology*; 3rd ed. 1999.
5. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A Long Term Study of Untreated Hyperplasia 1985.
6. Mutter GL. Diagnosis of premalignant endometrial disease. *J Clinical Pathology* 2002; 55: 326-331.