Oral Skuamöz Hücreli Karsinom Histomorfolojisinde Malignite Derecelendirilmesi

Dr. Tülin Oygür*

ÖZET

Oral skuamöz hücreli karsinomlarda histolojik derecelendirmeden çok, klinik evrelendirmenin prognostik gösterge olduğu kabul edilmektedir. Ancak, birçok vakada klinik evre ile beklenen prognoz arasında uyumun olmadığı da bilinmektedir. Bu derlemede, prognoz tayininde klinik evrelendirmeyi daha güvenilir hale getirmesi beklenen yeni histolojik malignite derecelendirme sistemleri tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Oral kanser, malignite derecelendirmesi, invaziv alan derecelendirmesi, invazyon paterni.

SUMMARY

Malignancy grading in the histomorphology of oral squmaous cell carcinomas.

It is generally accepted that clinical staging of oral squamous cell carcinomas is better prognostic indicator than histologic grading. However, a strong correlation between the clinical stage and prognosis is not observed in many cases. In this review, the new malignancy grading systems which are expected to support the clinical staging, are discussed.

Key Words: Oral cancer, malignancy grading, invasive front grading, invasion pattern.

Jenerik anlam taşımasına rağmen "oral kanser" terimi doğrudan oral skuamöz hücreli karsinom'u tanımlamada kullanılmaktadır. Çünkü oral kavitede görülen malign tümörlerin % 90'nı skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır. Oral kanserin insandaki tüm kanserler içindeki oranı erkekte % 4, kadında % 2' dir (1). Ülkemizde oral kanser ile ilgili epidemiyolojik veriler yetersiz olmakla birlikte, Kanserle Savaş Derneği'nin bildirdiğine göre erkek nüfusumuzdaki kanserlerin % 4,3'ü, kadın nüfusumuzdaki kanserlerin % 2,6'sı oral kanser olup, bu değerler İngilizce literatürdeki değerlere yakındır (2). Bu oran, olasılıkla çevresel faktörler nedeniyle, dünya coğrafyasında önemli sapmalar gösterebilmektedir. Örneğin Hindistan'da tüm kanserlerin % 30'u orofarenjeal kanserlerdir (3). İnsanda görülen 6.sıradaki malignite olan oral kanser, 5 yıl sağ kalım süresinin ancak % 35-50 olması nedeniyle, kötü prognostik grupda değerlendirilen tümörler arasındadır (4,5). İngiltere'de her yıl 2 bin, Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.)' nde her yıl 28 bin yeni vaka saptanmaktadır (4,6). Batı ülkelerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda oral kanser prevelansının artmakta olduğu, tanı ve tedavi metodlarındaki iyileşmeye rağmen sağ kalım süresinin değişmediği bildirilmektedir (7). A.B.D.'nde her yıl 11 bin kişi oral kanseri nedeniyle ölmektedir (6).

Oral kanserin kötü prognozundaki en önemli etkenler tümörün güçlü rekürens eğiliminin ve erken dönemde bölgesel lenf nodu metastazının olmasıdır (5). Oral kanserde en önemli prognostik parametre olarak kabul edilen klinik evrelendirmeye göre, evre I veya evre II olarak değerlendirilen ve buna göre tedavi modeli uygulanan birçok hasta da kanserden dolayı kaybedilmektedir (8). Radhakrishna Pillai ve ark.nın belirttiği gibi "bu kadar kolay ulaşılabilir, bu kadar göz önünde olan bir bölgenin kanserinden bu oranda ölümün olması acıklıdır" (6).

Oral kanserde tedavi planlaması ve prognoz tayini için klinik evrelendirme ve histolojik derecelendirmenin değerleri üzerinde uzun zaman durulmuştur. Yıllardır farklı klinik evrelendirme şemaları kullanılmış olmakla birlikte günümüzde yaygın olarak kullanılan sistem Union of International Cancer Comitte (UICC) tarafından geliştirilen Tumor-Node-Metastase (TNM) sistemidir (5, 8). TNM sistemine göre: T - primer tümörün büyüklüğünü ve yayılım boyutunu; N - bölgesel lenf nodu metastazının durumunu ve M - uzak metastazı değerlendirir. Bu değerlendirmenin güvenilir prognostik belirteçler ortaya koyduğu kabul edilmekle birlikte, vaka bazında tümörün biyolojik davranışı hakkında bilgi vermediği de bilinmektedir. Çünkü, yukarıda da belirtildiği gibi, evre I veya II olarak değerlendirilen ve buna göre tedavi modeli uygulanan hastalann bir kısmında prognoz yine kötüdür (8).

Esasen TNM sisteminde, birçok kanser türü için T parametresi, yani primer tümörün klinik büyüklüğü ve lokal yayılım durumu, tek başına evreyi belirleyecek önemde gösterilmiştir. T parametresi, N ve M parametreleri ne olursa olsun, tek başına hastalığı evre I' den evre IV' e kadar, tedavi modeli ve prognoz açısından farklı anlamlara oturtabilmektedir. Oral kanser prognozu ile ilgili en kapsamlı çalışmalardan birisi olan

* *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri AD, Oral Patoloji Bilim Dalı, Ankara*

Tümör hücre populasyonunun histolojik malignite derecelendirmesi				
Tümör hücre popülasyonu	1	2	3	4
Yapı	Papiller ve solid	Diziler	Küçük diziler ve hücre grupları	Hücresel disasosiasyon
Diferansiasyon	Yüksek: bol keratinizasyon	Orta: bir miktar keratinizasyon	Az: minimal keratinizasyon	Yok: keratinizasyon yok
Nükleer polimozm	Birkaç büyük nükleus	Orta yoğunlukta büyük nukleus	Çok sayıda irregüler büyük nukleus	Anaplastik immatür nukleuslar
Mitoz	Tek	Orta yoğunlukta	Çok sayıda	Çok sayıda
Tümör konak ilişkisinin histolojik malignite derecelendirmesi.				
Tümör-konak ilişkisi	1	2	3	4
İnvazyon modeli	Belirgin sınırlanma	Kordlar, daha az belirgin sınırlar	Hücre grupları, sınırlar belirsiz	Diffüz büyüme
İnvazyon evresi	Olasılıkla invaziv	Mikrokarsinoma nodüler gelişim	Bağ doku içine	Masif
Damar invazyonu	Yok	Mümkün	Birkaç damarda	Birçok damarda
Lenfoplazmositik infiltrasyon	Yoğun	Orta yoğunlukta	Az	Yok

Tablo 1 : Jacobsson ve ark.12 tarafından önerilen Histolojik malignite derecelendirme sistemi

DOSAK araştırmasına göre de en önemli klinik faktörlerden birincisi tümörün boyutudur (9). Bu bilgiler, vaka bazında, tümörün biyolojik özelliklerini anlamaya yönelik olarak tümörün boyutu dışında, histomorfolojik özelliklerinin de prognostik değere sahip olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir: Acaba tümörün histomorfolojik özellikleri prognoza dair ipuçları taşımakta mıdır ? Başka deyişle, hastanın oral kanserinde patolog, histolojik tanı dışında, prognostik değeri olan bir malignite derecelendirmesine yönelik ilave bilgi verebilir mi ?

Bir tümörün histolojik derecelendirmesi, histolojik varyasyonların prognoz tahmininde değerli olduğu hükmüne dayanır (10).

SHK histolojisinin kantitatif olarak derecelendirilmesi 1920 yılında Broders tarafından başlatılmış ve yıllarca kullanılmıştır (8). Broders sistemi tümör parankiminin normal skuamöz epitele benzeme yani diferansiasyon derecesini değerlendirmeye dayanan bir sistemdir ve bu tümörlerde diferansiasyonun prognostik gösterge olduğunu varsayar. 1960' lı yıllara gelindiğinde elde biriken veriler Broders sisteminin prognozla korelasyon göstermediğini ortaya koymuştur (8).

İlk kez 1961'de Mc Gavran ve ark. larenks skuamöz hücreli karsinomlarında tümörün invaziv büyüme paterni ile metastaz arasında anlamlı ilişki bulunduğundan söz etmiş ve böylece ilk kez SHKlarda "invaziv büyüme paterni"nin histolojik değerlendirmedeki önemi belirtilmiştir. Bu araştırmacılara göre SHK iki paternde invazyon yapmaktadır: (1) iter tarzda ve (2) infiltratif tarzda. Mutlak olmamakla birlikte, diferansiasyon azaldıkça infiltratif patern olasılığı artmaktadır ve infiltratif patern gösteren tümörlerde daha sık lenf nodu metastazı saptanmaktadır (11).

1973 de Jakobsson ve ark., larenks SHK larında hem tümör hücre popülasyonunu hem de tümör-konak ilişkisini değerlendiren bir multifaktöryel semikantitatif derecelendirme sistemi geliştirmişlerdir (12). Bu sistemde tümörün yapısı, keratinizasyon derecesi, nükleer aberasyon, mitoz sayısı gibi yalnız tümör hücre popülasyonuna yönelik değil, invazyon modeli (paterni), invazyon evresi, vasküler invazyon ve lenfoplazmositik infiltrasyon gibi, tümör-konak ilişkisine yönelik değerlendirme de yer almaktadır (Tablo I). Jakobsson ve ark. tarafından geliştirilen mültifaktöryel derecelendirme sistemi hem oriji-

Modifiye Jacobsson kriterini kullanarak invazyon modelinin histolojik derecelendirmesi (12).	
Grade	Kriterler
1	Belirgin sınırlanma
2	Kordlar, daha az belirgin sınırlar
3	Hücre grupları, sınırlar belirsiz
4	Diffüz invazyon
	Kord-benzeri tipde (4C)
	Yaygın dağılmış tipde (4D)

Tablo 2 : Yamamoto ve ark. tarafından geliştirilen histolojik malignite derecelendirme sistemi (16).

Tümor hücre özellikleri	Skor
1: Keratinizasyon derecesi	1 - 4
2. Nükleer polimorfizm	1 - 4
3. Mitoz sayısı	1 - 4
Tümör bağ doku ilişkisinin ozellikleri	Skor
4. İnvazyon paterni	1 - 4
5. Lökosit infiltrasyonu	1 - 4
6. Toplam malignite skoru (1- 5 deki özelliklerin skorları toplamı)	
İyi prognostik grubun skor aralığı.....	5 -10
Kötü prognostik grubun skor aralığı.....	> 10

Tablo 3 : Bryne ve ark. tarafından önerilen invaziv alan derecelendirmesi-İAD (17).

nal şekliyle, hem de çeşitli modifiye versiyonlarıyla, baş-boyun bölgesinin birçok SHK çalışmasında kullanılmıştır. Örneğin; Eneroth ve Moberger damak SHK larında, klinik evre ve tedavi modeli faktörlerinden bağımsız olarak, bu derecelendirme sistemine göre düşük skora sahip grubun ancak % 7 sinin, yüksek skorlu grubun ise % 93 ünün kanserinden öldüğünü bildirmişlerdir (3). Anneroth ve Hansen, Jakobsson sistemini, damar invazyonu parametresini çıkararak, bir grup SHK vakasında değerlendirmişler ve yüksek prognostik korelasyon ve tüm parametreler için yeterli tekrarlanabilirlik bildirmişlerdir (4). Crissman ve ark. invazyon evresini çıkarıp, damar invazyonunu modifiye ederek yaptıkları çalışmada invazyon paterninin tek önemli parametre olduğunu belirtmişlerdir (5).

Yamamoto ve ark. 1984' de yayınlanan bir araştırmalarında Jakobsson sisteminin yalnız invazyon paterni parametresini alarak modifiye etmişler, 102 oral kanser vakasına uyarlamışlar ve invazyon paterni ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir (6). Önerdikleri İnvazyon Paterni (İP) sistemi son derece sade olup, yalnızca invaziv hücrelerin birarada bulunuş özelliklerine bakmaktadır (Tablo II). Jakobsson sistemini modifiye ederek yeni bir histolojik malinite derecelendirme sistemi geliştiren araştırmacılardan bir grubu Anneroth ve arkadaşlarıdır (8). Önerdikleri sistemin Jakobsson sisteminden farkı malignite derecelendirmesinin tümörün en az diferansiye alanlarında yapılmasıdır. Böylece SHK larda tümör parankiminin - aslında iyi bilinen- diferansiasyon yönünden heterojen olabilme özelliği ifade edilmiş ve doğru prognostik belirteçlerin en az diferansiye alanlarda aranması gerektiği vurgulanmıştır.

Bu noktada Bryne ve ark.'nın Anneroth sistemine bakış açısı ve getirdiği yeni yorum dikkat çekicidir. Bu araştırmacılar SHK larda en az diferansiye alanın genellikle invaziv alan olduğunu belirtmişler ve Anneroth sistemini modifiye ederek İnvaziv Alan Derecelendirmesi (İAD)' ni önermişlerdir (Tablo III). Bu sistem, SHK larda tümörün biyolojik davranışını belirleyecek özelliklerin tümörün genelinde değil, en derin invazyon cephesinde aranması mantığını taşıması açısından,Yamamoto ve ark. tarafından önerilen İP sistemi ile benzeşmektedir (17).

Özetle, ilk kez Jakobsson ve ark.n tarafından histomorfolojik parametrelerden birisi olarak derecelendirme sistemine alınan tümörün invazyon paterni, baş-boyun SHK larla ilgili retrospektif çalışmaların ortaya koyduğuna göre, giderek ve giderek öne çıkmıştır.

Diferansiasyon - agressivite çatışması: SHK larda tümörü diferansiasyonuna göre derecelendiren Broders sisteminin neden yetersiz kaldığı ve son 20 yıldır süren yeni malignite derecelendirme sistemlerinin neden ısrarla tümörün invaziv alanında odaklandığının cevapları aynıdır ve bugünki genel tümör bilgimizle açıklanabilir:

Bilimsel veriler göstermektedir ki, klinik olarak saptanabilir boyuta ulaşan malign neoplaziler, farklı biyolojik davranış yeteneklerine sahip heterojen hücre popülasyonlarından oluşurlar. Tümör heterojenitesi kavramı, hücrenin malign transformasyona uğramasıyla başlayan kontrolsüz proliferasyon basamaklarında fenotipik olarak farklı hücre klonlarının ortaya çıktığını ifade eder.

Kanser hücrelerinin giderek invazyon ve metastaz yeteneği kazanmaları, antijenik yapılarını değiştirerek immün gözetimden kaçabilmeleri veya anti kanser ilaçlardan kurtulabilmeleri tümörün progresyonunun ifadesidir ve tümör heterojenitesi sayesinde gerçekleşir (19). Nicolson tarafından yapılan çalışmada heterojen hücre topluluğu içerisinde ancak küçük bir popülasyonunun metastaz yapma yeteneğinde olduğu gösterilmiştir. Kanserin histolojik tanısında, tümör tipinin tayini en diferansiye hücreye bakarak yapılır, diferansiasyon azaldıkça tümörü tiplendirme zorluğu ortaya çıkar. Oysa aynı tümörün prognozunun ideal tayini, tümörün, küçük bir popülasyonla temsil olan agressif klon içerip içermediğinin değerlendirilmesi ile mümkündür (20).

Daha çok iyi veya orta derecede diferansiye SHK olarak karşımıza çıkan oral kanserler, prognozları konusunda,

Broders'den başlayarak bizleri epey yanıltmışlardır. Anlaşılan odur ki, oral kanser histolojisinde - ve olasılıkla pek çok kanser tipinde - tanıyı koyduran diferansiasyon ile, prognoz tayininde değeri olan agressivite, birbiriyle çatışabilmekte, daha doğru deyişle, mutlaka paralellik göstermemektedir.

İnvazyon paterninin önemini destekleyen moleküler çalışmalar: Farklı araştırmacı grupları, oral kanser histomorfolojisinde prognoza dair parametrelerin aranacağı alanın invazyon alanı olduğu konusunda ortak lisan kullanmaktadırlar. Yeni derecelendirme sistemlerini destekler şekilde, bazı moleküler çalışmaların ortaya koyduğu bulgular da agressif klonların tümörlerin invaziv alanında bulunduğunu düşündürmektedir. Oral SHK da invaziv alan hücrelerinin biyolojik davranışını açıklamaya çalışan bazı araştırmalara göre:

Hücre çoğalması ile ilgili Ki-67, EGF-R ve transferrin-R ekspresyonu invaziv alanda daha yoğundur (21). H-ras ve c-myc RNA ları invasiv alan hücrelerinde daha sık eksprese olmaktadır (22, 23). Kan grup antijen H invaziv alan hücrelerinde belirgin kayba uğramaktadır (24). Tümör diferansiasyonunun belirgin şekilde azaldığı invaziv alanlarda hücrelerin büyük kısmında p53 ekspresyonu vardır (25).

İnvazyon paterni ve prognoz arasındaki ilişki: İnvazyon paterni parametresini ilk kullanan Jakobsson'un derecelendirme sistemi şüphesiz ki diğer sistemlerin önerilmesinde öncülük etmiştir. Danimarka' da, baş- boyun SHK larında modifiye Jakobsson sistemi yıllardır rutin olarak kullanılmaktadır (5). Batı ülkelerinden yapılan son yayınlarda, seriye dayalı, retrospektif birçok oral kanser çalışmasında, çalışmanın materyal ve metodu içinde, Bryne'ın İAD sistemine göre vakaların prognostik grup dağılımının verildiği görülmektedir. Japon araştırmacıların ise Yamamoto'nun İP sistemini kullandıklarını görmekteyiz. Bazı araştırmaların sonuçları, prognoz ve/veya sağkalım açısından İP sisteminin diğer önerilere kıyasla daha güçlü korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bundgaard ve ark. tarafından yapılan bir çalışma, 161 oral SHK vakasında histopatolojik, stereolojik, epidemiyolojik ve klinik parametrelerin prognostik değerlerini araştırmayı amaçlamıştır. Çalışmada histolojik malignite derecelendirmesi Jakobsson sistemine göre yapılmıştır. Ancak bulgular İnvazyon Paterni parametresinin (bu parametredeki skorlama Yamamoto'nun İP sistemine çpk yakındır) bağımsız olarak prognostik bilgi veren en güçlü parametre olduğunu, buna karşılık, tümör genelindeki diferansiasyonu da yansıtan histolojik ortalama skor değerlendirildiğinde, invazyon paterni parametresinin aynı gücü veremediğini ortaya koymuştur. Hatta araştırmacılar orijinal veya modifiye Jakobsson sisteminde, 1- 4 arasında sayısal değerlerin verildiği histomorfolojik karakteristiklerin mutlaka ayın değerde prognostik belirteçler olmayacağını, derecelendirmenin gücünü azaltan parametrelerin optimal sonuç almayı engellediğini belirtmişler ve Yamamoto'nun İP sistemine olumlu atıfda bulunmuşlardır. Oysa çalışmanın metodunda kullanılan sistem İP değil, Jakobsson sistemidir. İlginç olarak bu çalışmada, Evre I' e giren fakat farklı sağkalım gösteren 2 grup arasındaki tek anlamlı farkın invazyon paterni değerleri olduğu gösterilmiştir.

Beş yıl sağkalım, Evre I, İP grade 1 ve grade 2 olan vakalarda % 76; yine Evre I fakat İP grade 3 ve grade 4 olan vakalarda ise % 33 olarak bulgulanmıştır (5).

Bir diğer çalışmada, lenf nodu tutulumu İP grade 1+2 olan vakalarda % 4, İP grade 3 olanlarda % 45, İP grade 4 olan vakalarda % 58 oranında saptanmıştır (26).

Prognostik değeri açısından Bryne'ın İAD sistemini, Broders sistemi ve Evrelendirme ile karşılaştıran bir çalışmada İAD : $P < 0.001$, Evrelendirme : $P < 0.015$ ve Broders : $P = 0.17$ değerinde saptanmıştır (17). İAD sisteminde değerlendinnenin beş dakikadan kısa sürdüğünü bildiren Bryne ve ark.na göre: İAD nde patologlar arası uyum kappa = 0.43 değerindedir; İAD'den mitoz sayısı parametresi çıkarıldığında patologlar arası uyum kappa = 0.63 değerine çıkmaktadır ve bu şekliyle patologlar arası uyum oranı % 83'e ulaşmaktadır. TNM sınıflamasındaki klinisyenler arası uyum oranının da aynı düzeyde olduğuna işaret eden çalışmacılar, rutinde uygulanması halinde İAD ni klinik evrelendirmeyi destekleyebilecek değerde bulduklarını belirtmişlerdir (18).

Dil ve dişeti kanserlerinde okült ve klinik olarak belirgin boyun lenf nodu metastazını değerlendiren bir araştırmada klinik evrelendirme ve Yamamoto'ya göre histolojik derecelendirme yapılmış ve T-evresine bakmaksızın, İP-grade 3 vakalarda sıklıkla okült metastazın saptandığı belirtilmiş ve, klinik evresi ne olursa olsun, İP-grade 3 vakalarda boyun lenf diseksiyonu önerilmiştir (27).

Gerek Bryne'ın İAD, gerekse Yamamoto'nun İP sistemlerini rutinde kullanabilmenin ön koşulu, yeterli derinlikte insizyonel biyopsinin yapılmasına bağlıdır. Bir arşiv çalışmasında invaziv alanın değerlendiğilemediği insizyonel biyopsi materyallerinin oranı % 15 olarak bulunmuş; oral kanserde invaziv alanın değerlendirilebilmesi için 15x 5x 5 mm.lik biyopsinin yeterli olduğu ve kontrendike olmadığı belirtilmiştir (18). Sonuç olarak, bugün için elimizde olan bilgiler, oral kanser histomorfolojisindeki prognostik parametrelerin tümörün invazyon alanında aranmasının daha akılcı olduğuna ve patologların, yeni öneriler olan İAD ve İP sistemlerini değerlendirmeye almalarına vaka, bazından klinisyenle vaka bazında ortak dil kullanabilme açısından, yarar olduğuna işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Johnson NW, Warnakulasuriya KAAS. Epidemiology and aetiology of oral cancer in the United Kingdom. Community Dental Health 1993, 10 (supl.1): 13- 29.
2. Kanser Bildirimlerinin Değerlendirilmesi, 1991- 1992, T.C.Sağlık Bakanlığı, Kanser Savaş Daire Başkanlığı, Yayın No: 552, Ankara, 1994.
3. Mehta FS, Gupta MB, Pindborg JJ, Bhonsle RB, Jalnawalla PN, Sinor PN. An intervention study of oral cancer and precancer in rural Indian populations: a preliminary report. Bull WHO 1982, 60: 441- 68.
4. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the wordwide frequency of sixteen major cancers in 1980. Int J Cancer 1988, 41: 184- 97.
5. Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J, Sorensen FB, Sogaard H, Nielsen JE. Histopathologic, stereologic, epidemiologic and clinical parameters in the prognostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. HEAD & NECK 1996, 18: 142- 52.
6. Pillai R, Reddiar KS, Balaram P. Oncogene expression and oral cancer. J Surg Oncol 1991, 47: 102- 8.
7. Moller H. Changing incidence of cancer of the tongue, oral cavity and pharynx in Denmark. J Oral Pathol Med 1989, 18: 224- 9.
8. Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. Scand J Dent Res 1987, 95: 229- 49.
9. Speight P, Morgan PR. The natural history and pathology of oral cancer and precancer. Community Dental Health 1993, 10 (supl.l): 31- 41.
10. Bryne M. Prognostic value of various molecular and cellular features in oral squamous cell carcinomas: a review. J Oral Pathol Med 1991, 20: 413- 20.
11. McGavran MH, Bauer WC, Ogura JH. The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. Cancer 1961, 14: 55- 66.
12. Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Martensson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol Ther Phys Biol 1973, 12: 1- 8.
13. Eneroth CM, MobergerG. Histological malignancy of grading of squamous cell carcinoma of the palate. Acta Otolaryngol 1973, 75: 293- 295.
14. Anneroth G, Hansen LS. A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. Scand J Dent Res 1984, 92: 448-468.
15. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. Cancer 1984, 54: 2995- 3001
16. Yamamoto E, Miyakawa A, Kohama GI. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Head Neck Surg 1984, 6: 983- 997.
17. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broder's grading in oral squamous cell carcinomas. J Oral Pathol Med 1989, 18: 432- 437.
18. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. J Pathology 1992, 166: 375- 381.
19. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Pathologic Basis of Disease, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1994; 275-276.
20. Nicolson GL: Tumor cell instability, diversification and progression to the metastatic phenotype: from oncogene to oncofetal expression.Cancer Res 1987, 47: 1473-1487.
21. Kearsley JH, Furlong KL, Waters MJ. An immunhistochemical assessment of cellular proliferation markers in head and neck squamous cell cancers. Br J Cancer 1990, 61: 821-827.
22. Höllering J, Shuler CF. Localization of H-Ras mRNA in oral squamous cell carcinomas. J Oral Pathol Med 1989, 18: 74-78.
23. Riviere A, Wilkens C, Löning T. Expression of c-erbB2 and c-myc in squamous epithelia and squamous cell carcinomas of the head and neck and lower female genital tract. J Oral Pathol Med 1990, 19: 408-413.
24. Bryne M, Thrane PS, Dabelsteen E. Loss of expression of blood group antigen H is associated with cellular invasion and spread of oral squamous cell carcinomas. Cancer 1991, 67: 613-618.
25. Oygür T, Gültekin SE: The correlation of p53 expression and histologic grading of deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas. In: Varma AK, ed.: Oral Oncology, Vol.S, Proceedings of the 5th International Congress on Oral Cancer, Delhi: Macmillan India Ltd., 1997, 387-390
26. Shinohara M, Nakamura S, Harada T, Shimada M, Oka M. Mode of tumor invasion in oral squamous cell carcinoma: improved grading based on immunhistochemical examination of extracellulr matrices. HEAD & NECK 1996, 18: 153-159.
27. Osaki T, Hirota J, Yoneda K, Yamamoto T, Ueta E. Clinical and histopathologic characteristics of tongue and gingiva carcinomas with occult and clinically evident cervical lymph-node metastasis. J Oral Maxillofac Surg 1996, 25: 274-278.