

# A leukoplakia súlyosságával párhuzamosan változik az apoptózis- és mitózisindex, valamint a p53 és Ki-67 kifejeződése

Kövesi György, Szende Béla

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar Parodontológiai Klinika  
és Általános Orvostudományi Kar, I sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,  
MTA-SE Molekuláris Patológiai Kutató Csoport, Budapest

**Bevezetés:** A leukoplakia a szájüregben leggyakrabban előforduló praeneoplasticus állapot. Nehéz eldönteni, hogy a betegség melyik egyénben alakul át malignusan és melyikben nem. A jelen vizsgálat célja a betegség prognosztizálhatóságának és molekuláris genetikai hátterének vizsgálata. **Beteganyag és módszer:** A Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinikáján kezelt 18 beteg anyagát vizsgáltuk kórszövet-tani és immunhisztokémiai módszerekkel. 15 leukoplakiás betegből friss szövetmintákat vettünk. A három rákos beteg anyagát a Szájsebészeti Klinika Hisztológiai Laboratórium archív anyagából nyertük. A vizsgálatokat hematoxilin-eozin festéssel, Apop-Detect kittel (TUNEL reakció) és Ki-67, illetve p53 elleni monoklonális antitestek felhasználásával immunhisztokémiai módszerrel végeztük. Meghatároztuk a mitózis- és apoptózisindexet, a szöveti dysplasia mértékét, a Ki-67 és p53 kifejeződésének mértékét és megjelenési formáját. Mindezeket a paramétereket összevetettük a leukoplakia klinikai formáival. **Eredmények:** A vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy a mitotikus és az apoptotikus sejtek aránya, valamint a Ki-67-pozitív sejtek száma a folyamat súlyosságával párhuzamosan szignifikánsan emelkedik. A p53-expresszió vizsgálata során különös képet kaptunk. A homogén leukoplakiás esetek és a noduláris leukoplakiás esetek egy része csak citoplazmatikus pozitívítást mutatott, míg a noduláris leukoplakiás esetek másik részében a citoplazma magmembrán melletti sávjában volt p53-immunreaktivitás. Az erythroleukoplakiás és a carcinomás esetekben a mag jellemző, diffúz festődési képe volt látható. **Megbeszélés:** Megállapítjuk, hogy a mitózis-, az apoptózis- és Ki-67-index leukoplakia esetén prognosztikailag felhasználható markerek. A leukoplakia súlyosságával párhuzamosan megváltozik a p53 lokalizációja. *Magyar Onkológia, 46:333-338, 2000*

**Introduction:** Leukoplakia is the most frequent preblastomatous alteration in the oral cavity. Its potential for malignant transformation is unpredictable. The aim of the present study was to provide data to the prognosis and molecular genetic background of this disease. **Materials and Methods:** Biopsy material from 15 leukoplakia patients and three oral squamous cell carcinoma patients treated at the Department of Periodontology, Semmelweis University were studied with histological and immunohistochemical methods. Hemotoxylin and eosin staining, Apop-Detect kit (for TUNEL reaction), immunohistochemical reactions for Ki-67 and p53 were applied. The severity of dysplasia, mitotic and apoptotic index and expression as well as distribution of Ki-67 and p53 were examined and related to the clinical appearance of leukoplakia. **Results:** Mitotic and apoptotic index, Ki-67 expression increased significantly in parallel with the severity of dysplasia and also with the clinical stage (homogenous, nodular erythroleukoplakia). Positivity and intracellular localisation of mutant p53 varied according to the clinical forms of leukoplakia. Homogenous and nodular forms showed cytoplasmic while erythroleukoplakia and carcinoma were characterized by nuclear positivity. **Conclusion:** Increased mitotic, apoptotic and Ki-67 index may indicate unfavourable prognosis of leukoplakia. The expression of Ki-67 and p53 in various forms of leukoplakia varies in parallel with the severity of leukoplakia. *Kövesi Gy, Szende B. Progression of the leukoplakia is associated to changes in apoptotic and mitotic index as well as in p53 and Ki-67 expression. Hungarian Oncology 46:333-338, 2002*



Közlésre érkezett: 2002. október 10.  
Elfogadva: 2002. október 30.

Levelezési cím: Dr. Szende Béla,  
SE ÁOK I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, 1085. Budapest, Üllői út 26. Tel-Fax: 266-0451

## Bevezetés

A leukoplakia a szájban leggyakrabban előforduló praecancerosus állapot.

Világszerte és hazánkban is számos epidemiológiai vizsgálatot végeztek a leukoplakia gyakoriságára vonatkozóan. Az első magyar felmérést Balogh és Huszár (1) készítette 103 falusi, idős cigány személyen és megállapították, hogy a leukoplakia 40,2%-ban fordult elő. Bruszt (5) 1962-ben 5613 városi lakost vizsgált és 3,6%-ban talált leukoplakiát, míg Kovács (11) 500 szegedi textilmunkás vizsgálata során 2%-nál talált praecancerosus nyálkahártya-elváltozást. A legmegbízhatóbb hazai adatokat Bánóczy és Sugár (3) munkájában találjuk. A szerzők 16 332 városi lakos vizsgálata során 0,57%-ban találtak leukoplakiát.

Ugyanebben az időszakban Mehta és mtsai (17) Indiában (ahol a lakosság a dohányzás mellett bételt rág) 50 915 vidéki személy szűrése során 0,2% és 4,9% között, míg Pindborg és mtsai (20) Új Guineában 1226 vidéki lakos vizsgálata során 4,6% gyakorisággal talált leukoplakiát. Bánóczy és Sugár 520, 25 éve követett leukoplakiás beteg vizsgálata során megállapította, hogy a betegek 5,9%-ában alakult ki rosszindulatú daganat leukoplakia alapján.

Magyarországon az elmúlt 10 évben az arc-állcsonti régióban kialakult rosszindulatú daganatok aránya – az összes rosszindulatú daganat viszonylatában – 1,85%-ról 2,14%-ra emelkedett. Ez az arány nemcsak a morbiditásban, de a mortalitásban is megmutatkozik. Hazánkban a betegség mortalitása az 1999-es Statisztikai Évkönyv adatai szerint 52%.

A hazai adatok szerint (3) a dohányzás 83,4%-ban szerepel etiológiai tényezőként. A fennmaradó 16,6%-ot különböző krónikus mechanikus irritáló, vagy elektromos hatást kiváltó fogpótlások, és fogászati anyagok okozzák. A dohányzás ugyancsak növeli a malignus elfajulás veszélyét, de azt is megállapították, hogy a nem dohányos leukoplakiás betegek között ötször magasabb a malignus transzformáció veszélye (21).

A legtöbb arc-állcsontcarcinomás betegen a leukoplakiában valamilyen vörös komponens (91%) és mikroszkópos vizsgálattal *Candida albicans* volt kimutatható (44%) (23).

Az erythroleukoplakia vagy erythroplasia a leukoplakiának olyan formája, mely erythemás, vagy vörös komponenszt tartalmaz, és gyakrabban mutat dysplasiára, vagy malignus transzformációra hajlamot, mint a leukoplakia többi klinikai formái. Silverman (23) adatai szerint az olyan vörös komponenszt tartalmazó elváltozásokból, melyek nem tartalmaznak fehér összetevőt, négyszer gyakrabban alakul ki malignus betegség,

mint a homogén leukoplakiából. A szerzők a vizsgálati anyag feldolgozása során azt tapasztalták, hogy a leukoplakiás betegek 52%-ában volt vörös komponens és ezen belül 82%-nál alakult ki rosszindulatú daganat.

Dániában homogén leukoplakiás betegeken 1,3%-ban találtak malignus transzformációt (21), míg a vörös komponenszt tartalmazó esetek 9,1%-ában. Bánóczy (2) beteganyagában ötször gyakoribb volt a malignus transzformáció, ha az eróziós forma vörös komponenszt tartalmazott. Az utóbbi évtizedben előtérbe kerültek olyan kórszövettani vizsgálati módszerek, melyek a sejtproliferáció és a sejthalál paramétereire vonatkoznak és feltehetőleg prognosztikai jelentőséggel bírnak, mind praeblastomatosus állapotokban, mind malignus tumorok esetén: ilyenek az apoptózisindex, mitózisindex, Ki-67- és p53-expresszió (24).

Az apoptózis vagy programozott sejthalál genetikailag szabályozott, fiziológias folyamat, mely az embrionális fejlődés során jelenik meg és fontos szerepet játszik a többsejtű szervezet homeosztázisának fenntartásában. Az apoptózist olyan morfológiai változások kísérik, melyeknek alapján a folyamatot felfedezték (10). Az apoptózis a károsodott DNS-sel bíró sejtek kiiktatásában játszik döntő szerepet. Ebben meghatározó jelentőségű a vad típusú p53 tumorszuppresszor gén zavartalan működése.

A Ki-67 fehérje olyan géntermék, mely a proliferációban lévő ( $G_1$ - $S$ - $G_2$ - $M$ ) sejtekben expresszálódik, míg a nyugalmi ( $G_0$ ) sejtekben nem (18).

A p53 tumorszuppresszor gén vad variánsa irodalmi adatok szerint segíti az apoptózis kialakulását (15), míg a mutáns p53 apoptózist gátló és a daganatképződést elősegítő tulajdonsággal rendelkezik. A mitózisok számának emelkedése leukoplakiában is jelezheti a betegség folyamatának a malignus transzformáció irányába való megindulását. Bár a mitózis szám emelkedése nem jelent malignus transzformációt, arra mindenesetre felhívja a figyelmet, hogy a sejtciklus folyamatában valamilyen változás indult meg.

A jelen munkában arra kívántunk választ kapni, hogy a fenti paramétereket egymással és a leukoplakia klinikai típusaival összevetve következtethetünk-e a prognózisra és a genom instabilitására.

## Anyag és módszer

A Semmelweis Egyetem Parodontológiai Klinikáján 15 új leukoplakiás, kontrollként 3 régi tumoros beteg anyagát dolgoztuk fel. A betegek átlagéletkora 55,4 év volt (33 és 76 év között). A leukoplakiás betegek között 7 (46,7%) volt férfi és 8 (53,3%) nő. A rákos betegek mindegyike férfi volt. A betegek több mint 80%-a dohányzott és rákérdezésre a férfi betegek nagyobbik része, a nőknek csak kisebb része ismerte el a rendszeres alkoholfogyasztást.

A betegektől nyert szövettintát 4%-os neutrális formalinos fixálás és paraffinbeágyazás után metszettük és a metszeteket hematoxilin-eozinnal festettük. A szövettani diagnózis mellett a

1. táblázat.  
A *dysplasia* mértéke  
klinikai típusok szerint

Leukoplakia formája	Nincs <i>dysplasia</i>	Mérsékelt <i>dysplasia</i>	Súlyos <i>dysplasia</i>
Homogén	3	1	
Noduláris	1	7	
Erythroleukoplakia			3

szöveti dysplasia mértékét és a mitózisszámot is vizsgáltuk. A klinikai forma szerinti besorolást inspekción útján végeztük el. Azokban az esetekben, ahol nehéz volt klinikailag eldönteni, hogy az eset leukoplakia, vagy a folyamat már megindult a malignus transzformáció útján, elvégeztük az OraTest-vizsgálatot. Ebben a témában korábban már közöltünk adatokat, ezért azt részletesen nem tárgyaljuk (12).

Az apoptózist egyrészt sejtmorfológiai kritériumok alapján a hematoxilin-eozinnal festett metszetekben, másrészt a DNS-törvégeket kimutató TUNEL reakcióval (Apop-Detect, DAKO, Glostrup, Dánia), a p53- és Ki-67-vizsgálatot specifikus monoklonális antitesttel (DAKO, Glostrup, Dánia) immunperoxidáz módszerrel tanulmányoztuk. Az apoptózis-, mitózis-, p53-, Ki-67-indexet 1000 sejtet figyelembe véve olvastuk le és százalékban fejeztük ki.

A statisztikai vizsgálatot egymintás Student t-próbával végeztük.

## Eredmények

A dysplasia szövettanilag megállapított mértékéhez viszonyítva a betegség klinikai típus szerinti megoszlását mutatja az 1. táblázat.

A táblázatból kiderül, hogy az elváltozások többsége – főleg a noduláris leukoplakia csoportban – mérsékelt dysplasiát mutatott. Azoknál a betegeknél találtunk kisebb mértékű dysplasiát, akik a homogén leukoplakia csoportba tartoztak és súlyos dysplasiát figyeltünk meg az erythroleukoplakiás csoportban. A rákos betegek esetében nincs értelme dysplasiáról beszélni.

A hematoxilin-eozin-festett anyagból meghatároztuk a mitózisok számát. Az 1. ábra ezen vizsgálat eredményeit mutatja. Hogy a vizsgálati eredmények egyértelműek legyenek, minden további összehasonlítás is úgy készült, hogy a betegeket a különböző klinikai formák szerint csoportosítottuk.

OraTest-vizsgálatot összesen öt esetben végeztünk. Ebből három eset pozitív volt. A három eset mindegyike súlyos dysplasiás csoportba tartozott és klinikailag erythroleukoplakia volt, de malignusan transzformálódott esetet nem találtunk.

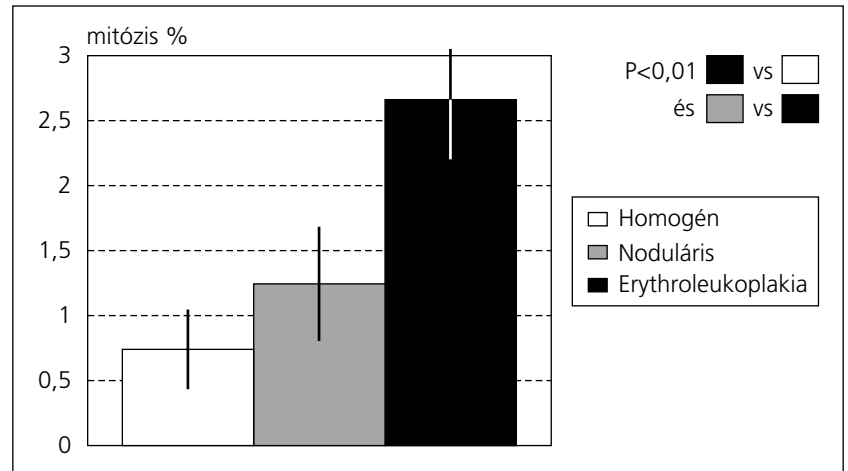
A 2. ábra a leukoplakia területén észlelhető hámszejtapoptózis mértékét mutatja. Az eredményekből kitűnik, hogy az apoptózisok számáránya a leukoplakia súlyossági fokával párhuzamosan emelkedik. A 3. ábra több apoptotikus hámszejtet mutat, már elszeparálódtak szomszédaitól, a magok kondenzálódtak. A leukoplakia súlyosbodásával párhuzamosan a Ki-67-expresszió mértéke is fokozódott (4. ábra). Ez az emelkedés statisztikailag szignifikáns eredményt adott, bár minden csoportban a standard deviáció (SD) aránylag magas értéket mutatott. Megjegyezzük, hogy a Ki-67-expresszáló sejtek főleg a basalis sejtrétegben, illetve a stratum spinosum alsó harmadában jelennek meg (5. ábra). Különbség észlelhető az egyes leukoplakia-típusok között a Ki-67- és az apoptózisindex egymáshoz viszonyí-

tott arányában is. A legmagasabb arányt a homogén, a legalacsonyabbat az erythroleukoplakia csoport mutatta (6. ábra).

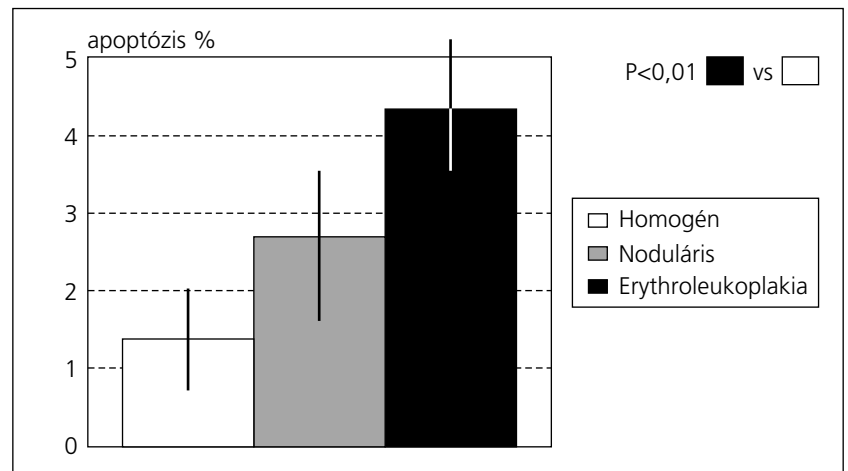
Az általunk alkalmazott immunhisztokémiai módszerrel nem lehet különbséget tenni a vad és

1. ábra.

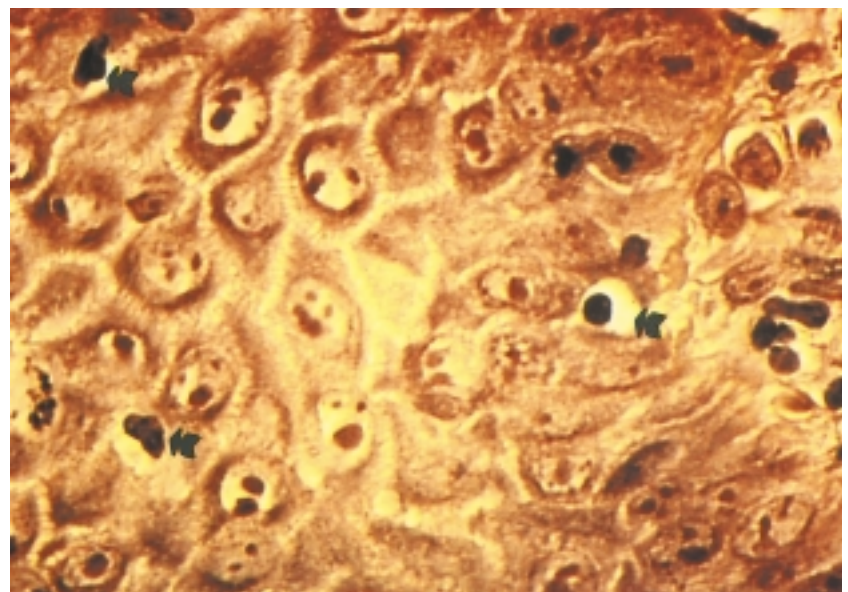
A mitózisindex klinikai típus szerinti megoszlása



2. ábra. Az apoptózisindex klinikai típus szerinti megoszlása

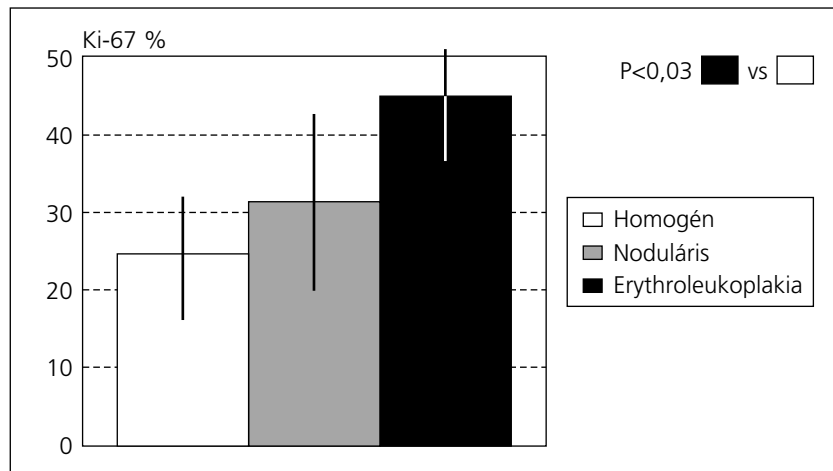


3. ábra. A laphámállományban néhány jellegzetesen zsugorodott maggal bíró apoptotikus sejt látható (Apop-Detect, 600X) (nyílal jelölve).

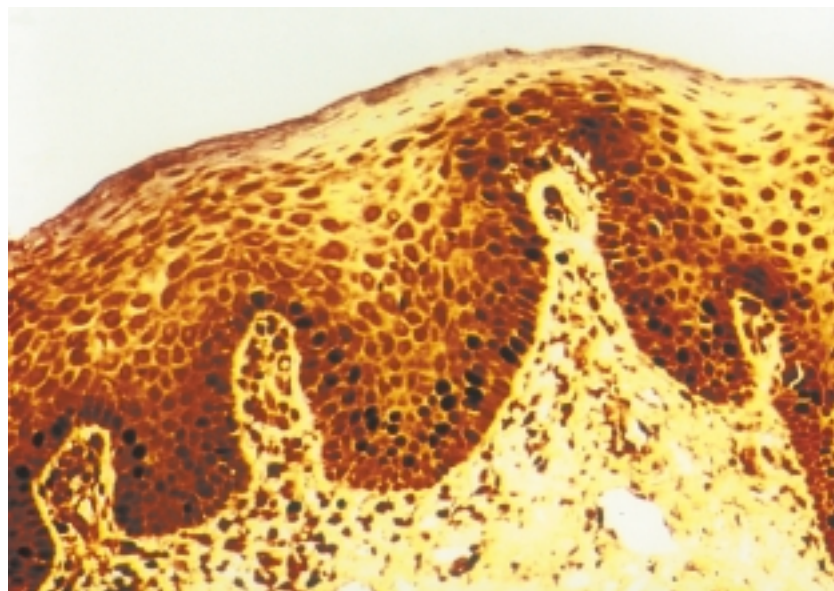


4. ábra.  
A Ki-67-expresszió  
klinikai típus szerinti  
megoszlása

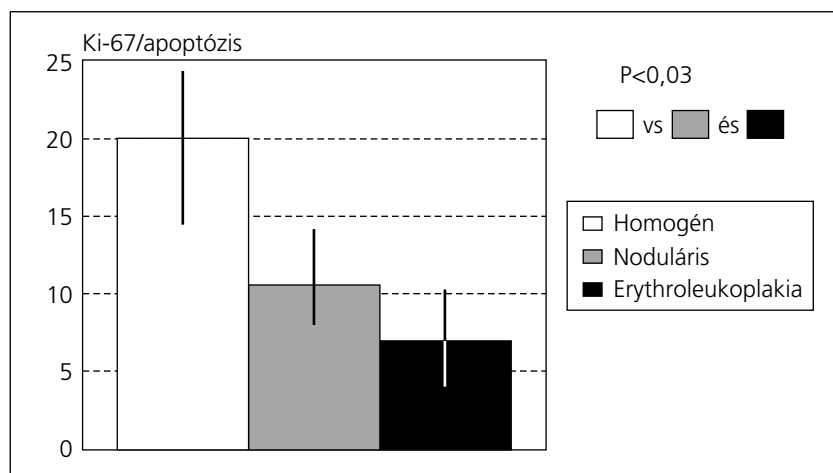
mutáns p53 gén expressziója között. A jelen vizsgálatban azt tapasztaltuk, hogy egy noduláris leukoplakiás és két erythroleukoplakiás, valamint minden carcinomás esetben erős magfestődés volt észlelhető p53 antigénre (7. ábra). Ugyanakkor



5. ábra. A hám alsó harmadában számos sejtmag mutat Ki-67-pozitív reakciót (Ki-67 immunperoxidáz, 150X).



6. ábra. A Ki-67/apoptózisarány



kor több noduláris leukoplakiás esetben csak a maghártya melletti citoplazmában volt p53-reaktivitás (8. ábra). A homogén leukoplakiás esetekben a mag nem, csak a citoplazma szemcsés jelleget mutató festődése volt látható, a mag negatívnak bizonyult (9. ábra).

## Megbeszélés

A leukoplakia alapján kialakuló rosszindulatú daganatok száma az egész világon csökken, kivéve néhány országot, mint India, Kína és Magyarország. Hazánkban az arc-állcsonti régióban kialakuló rosszindulatú daganatok aránya az elmúlt 10 évben 1,85%-ról 2,14%-ra emelkedett az összes daganatos megbetegedéshez viszonyítva. Ezzel Európában az első helyen állunk. Ennek a negatív „első helynek” nem a felismerés, illetve a diagnózis nehézsége, vagy a hazai terápiás módszerek – más európai országokhoz viszonyított – gyengébb volta, hanem az az oka, hogy a betegek későn jutnak el a szakorvoshoz. Másrészt vannak problémák a diagnózissal, a betegség megítélésével és prognózisával kapcsolatban is.

Az OraTest-vizsgálat lehetőséget adhat minden leukoplakiás, diagnosztikus problémát okozó betegnél arra, hogy a dysplasiát, esetleg malignus transzformációt korán, a fogorvosi szék mellett, invazív beavatkozás nélkül felismerjük. Az egyetlen probléma, hogy a vizsgálat drága és a társadalombiztosítás nem támogatja. A legtöbb leukoplakiás beteg a vizsgálat árát nem tudja, vagy nem akarja megfizetni, pedig az irodalmi adatok és saját tapasztalataink szerint is igen egyszerű és a beteg állapotára az orvos figyelmét felhívni képes módszer (7, 12, 16).

A praecancerosus állapotok és a sejtproliferáció mértékének összefüggése ismert. A betegség súlyosságának előrehaladtával a mitózisok száma általában növekszik. A jelen munkába csak azért vettük be a mitóziyszám meghatározását, hogy összehasonlítási alap legyen a többi vizsgálathoz. Az azonban bizonyos, hogy egészséges körülmények között a mitózis és apoptózis együttesen hozzák létre a szöveti homeosztázist. A mitózisok számának növekedése bizonyos mértékig a betegség súlyosságának meghatározására is felhasználható, de a prognózisra nem ad mindig felvilágosítást, míg az apoptózisok számának változása irodalmi adatok szerint prognosztikailag is felhasználható (6, 8).

Saját vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy a leukoplakiás betegekben az apoptotikus sejtek száma a betegség súlyosságával párhuzamosan emelkedik. Az emelkedés a klinikai formákkal összefüggést mutat. Az eredmények statisztikailag szignifikánsak. Minden olyan esetben, ahol a klinikai típus noduláris, erythroleukoplakia, vagy malignus tumor, a vizsgálat jelentősen emelkedett apoptózisarányt mutatott. Ebben a folyamatban az apoptóziskészség egymagában már nem elégséges a betegség prognosztizálására, mert számos egyéb tényező is befolyásolja az apoptóziyszám emelkedését. Ezek között elsősorban a protoonkogének (c-myc, bax, bcl-2) valamint a

tumorszuppresszor gének (p53, Rb) egyensúlyának megbomlása említhető (15).

Vizsgálati anyagunk alapján a legfontosabb eredmény véleményünk szerint a Ki-67 expressziójára vonatkozik. Ohta és Ichimura (18) szerint a Ki-67 olyan intracelluláris antigén, mely proliferáló sejtekben fejeződik ki, míg nyugvó sejtekben nem. Voekel-Johnson és mtsai (25) transzgen egereken mutatták ki, hogy a Ki-67-expresszió a prostatacarcinomák súlyosságával párhuzamosan emelkedik. Ebben a genom instabilitásán alapuló modellben a praeneoplasticus és tumoros prostataelváltozások vizsgálata és prognosztizálása végezhető el. Hasonló vizsgálatokat végeztek (19) human gastrointestinalis stromalis tumorban és az eredmények hasonlóak voltak. Nagyjából azonos eredményeket kaptak (13) emlőrákok immunhisztokémiai vizsgálata során. Ito és mtsai (9) parotismirigyben próbálták elkülöníteni benignus és malignus tumorokat a Ki-67-expresszió alapján és megállapították, hogy a benignus elváltozásokban alacsony, míg a malignusokban magas az antigén megjelenése a sejtekben. Loro és mtsai (14) bagót rágó és nem rágó szudáni és norvég betegek szájában kialakult elszarusodó laphámrákos eseteket hasonlítottak össze és a Ki-67 immunhisztokémiai analízise alapján megállapították, hogy a norvég betegek magasabb szinten expresszálják a Ki-67-et (és a p53-at is) mint a szudániak.

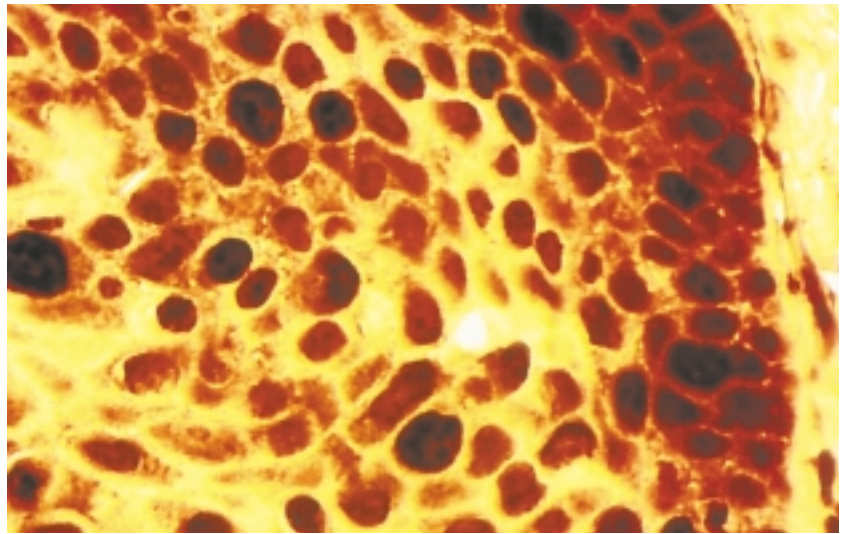
Saját anyagunkban is a Ki-67-expresszió a leukoplakia súlyosságának előrehaladtával, illetve a malignus tumor kialakulásával párhuzamosan szignifikánsan emelkedik. Ebből arra következtetünk, hogy a Ki-67-expresszió mértéke és az apoptózisindex jelentős prognosztikai tényező.

Panzio-Santos és mtsai (19), akik nemcsak a Ki-67, de a p53 és a Bax expresszióját is vizsgálták, ugyanolyan jelentőséget tulajdonítanak a p53-expresszióváltozásnak a tumorprogresszióban és prognózisban, mint a Ki-67-ének.

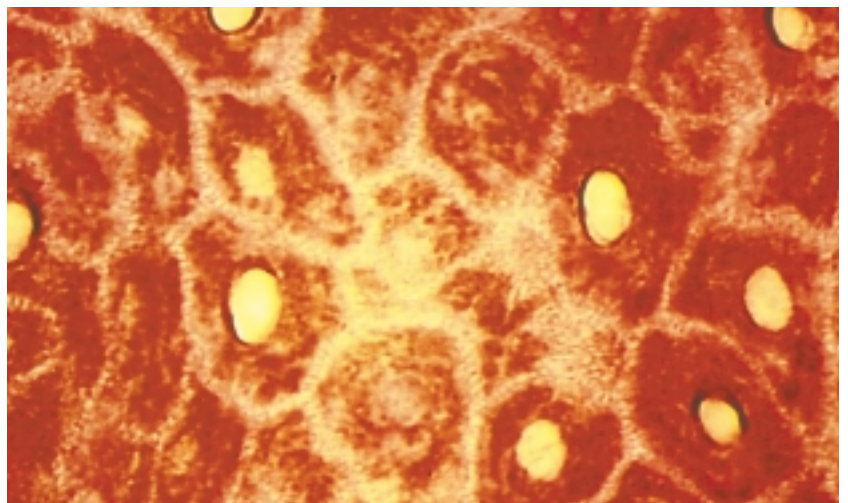
A p53-expresszió vizsgálata anyagunkon nagyon érdekes, az irodalomban eddig nem ismertett eredményt mutatott. Azt találtuk, hogy a homogén és noduláris leukoplakiás esetekben, egy kivételével, csak a citoplazma festődött, azaz a p53 nem volt kimutatható a magban. Ezzel szemben az erythroleukoplakiás és tumoros esetekben a sejtek magja típusosan festődött és a szokásos jellegzetes immunhisztokémiai képet mutatta. Ugyanakkor néhány noduláris leukoplakia és egy erythroleukoplakia esetben a sejtek citoplazmájának csak a maghártya melletti része festődött. A p53 citoplazmatikus megjelenése az ún. nukleáris lokalizáció szignál hibás működésére utalhat, mely egyben a sejt malignus transzformáció elleni védekezését is jelentheti (26). Ezen megfigyelésünk arra utalhat, hogy leukoplakiában a genom instabillá válik. Ezen kérdés tisztázására természetesen további vizsgálatok szükségesek.

Úgy gondoljuk, hogy egy olyan módszert sikerült bevezetni, mely lehetőséget ad a szájnnyálkahártya praeneoplasticus elváltozásainak értékelésére a malignus transzformáció lehetőségére il-

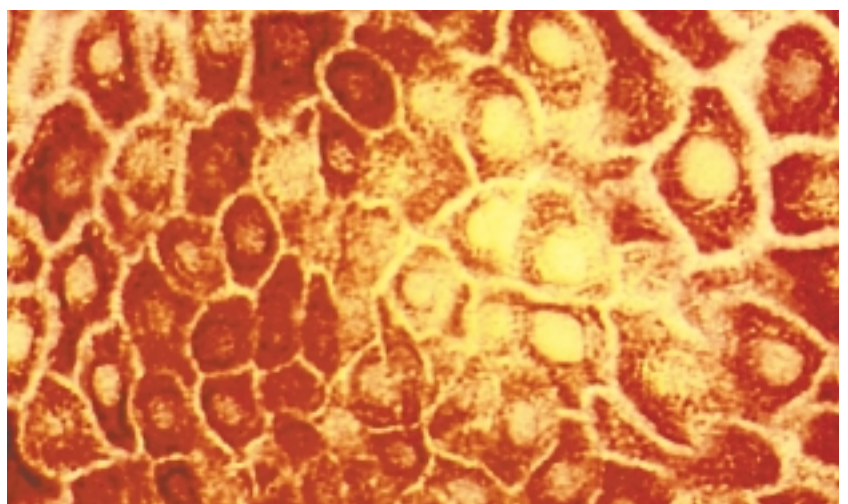
7. ábra. Számos laphámsejt magja mutat p53-pozitivitást. Ezenkívül gyengébb pozitívítás mutatkozik a sejtek citoplazmájában is (erythroleukoplakia eset, p53 immunperoxidáz, 300X).



8. ábra. A p53 immunhisztokémiai reakció a laphámsejtek citoplazmájában pozitív. Jellegzetes csíkszerűen, erősen pozitív reakció látható 2 sejt maghártýaja körül (p53 immunperoxidáz, 600X).



9. ábra. A p53 immunhisztokémiai reakció a laphámsejtek citoplazmájában pozitív (p53 immunperoxidáz, 600X).



letve a prognózisra vonatkozóan. Az eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy az orális praecancerosus és malignus folyamatokban a p53 és Ki-67 a normálistól eltérő kifejeződése következik be, mely statisztikailag bizonyíthatóan a betegség klinikai képének súlyosságával párhuzamosan változik. A módszer aránylag egyszerű és nem drága, de gyakorlott patológusra van szükség az értékeléshez. A betegség klinikai vonatkozásai így könnyebben érthetőek, és bár Shiodt (22) az Európai Orális Medicina Kongresszuson kijelentette, hogy a leukoplakia egyetlen sikeres kezelése a sebészi eltávolítás, a fent ismertetett eredmények hozzájárulhatnak leukoplakia, mint praeblastomatosis kialakulásának jobb megértéséhez és az esetleges eredményesebb konzervatív terápiához is.

### Irodalom

- Balogh K, Huszár Gy. Cigányok gerostomatológiai vizsgálata. *Antropol Közl* 6:7-8, 1962
- Bánóczy J. Oral leukoplakia. Akadémiai Kiadó és Martinus Nijhoff Publisher The Hague 1982, pp. 75-86
- Bánóczy J, Sugár L. Longitudinal studies in oral leukoplakia. *J Oral Pathol* 1:265-272, 1972
- Bánóczy J, Sugár L. Progressive and regressive changes in Hungarian oral leukoplakias in the course of longitudinal studies. *Commun Dent Oral Epidemiol* 3:194-197, 1975
- Bruszt P. Stomato-onkológiai szűrővizsgálat Baja és Bácsalmás területén. *Magyar Onkol* 6:23-28, 1962
- Cohen JJ, Duke RC. Glucocorticoid activation of a calcium dependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. *J Immunol* 132:38-42, 1984
- Epstein JB, Spinnel JJ, Scully C. Toluidin blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant diseases and lesions at risk of malignancy. *J Oral Pathol Med* 22:160-163, 1992
- Huges FM, Cidlowski JR. The enzymology of apoptosis. In: *Apoptosis in Normal Development and Cancer*. Ed. Mels Sluyser. Taylor & Francis, London. 1996, pp.21-38.
- Ito K, Tsukuda M, Kawabe R, et al. Benign and malignant oncocytoma of the salivary glands with an immunohistochemical evaluation of Ki-67. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 62:338-341, 2000
- Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239-257, 1972
- Kovács Gy. A szájüreg praeblastomatosisainak diagnosztikája és kezelése. *Ther Hun* 10:1-3, 1962
- Kövesi Gy. OraTest. Egy lehetőség, mely megkönnyíti a szájban lévő rosszindulatú daganatok elkülönítését. *Fogorv Szle* 91:107-115, 1998
- Krogeus LA, Leivonen M, Håaström AL. Expression patterns of biologic markers in small breast cancers and preneoplastic breast lesions. *Breast* 9:281-295, 2000
- Loro LL, Vintermyr OK, Ibrahim SO, et al. Apoptosis and expression of bax and bcl-2 in snuff and non-snuff associated oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 20:2855-2860, 2000
- Lowe SW. The role of p53 in apoptosis. In: *Apoptosis in Normal Development and Cancer*. Ed. Taylor & Francis, London. 1996, pp.97-125
- Mashberg A. Reevaluation of Toluidine blue applications as a diagnostic adjunct of asymptomatic oral squamous carcinoma continuing prospective study of oral cancer III. *Cancer* 46:758-762, 1980
- Mehta F, Pindborg JJ, Gupta PC, Daftary DK. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50 915 villagers in India. *Cancer* 24:832-849, 1969
- Ohta Y, Ichimura K. Proliferation markers, proliferating cell nuclear antigen, Ki-67, 5-bromo-2'-deoxyuridine and cyclin D1 in mouse olfactory epithelium. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109:1046-1048, 2000
- Panzio-Santos A, Sola I, Vega F, et al. Predicting metastatic risk of gastrointestinal stromal tumors. Role of cell proliferation and cell cycle proteins. *Int J Surg Pathol* 8:133-144, 2000
- Pindborg JJ, Barnes OD, Roed-Petersen B. Epidemiology of leukoedema among Papuans and New Guineans. *Cancer* 22:379-384, 1968
- Roed-Petersen B, Bánóczy J, Pindborg JJ. Smoking habits and histological characteristics of oral leukoplakia in Denmark and Hungary. *Br J Cancer* 28:575-579, 1973
- Shiodt K. Leukoplakia and its therapy. *Abstr. Book of IV Oral Medicine Congress Göteborg 1999*
- Silvermann S jr. *Oral Cancer*. Ed. B.C. Decker Inc. 1998. Hamilton, London.
- Szende B, Romics I, Minik K, et al. Repeated biopsies in evaluation of therapeutic effects in prostate carcinoma. *Prostate* 49:93-100, 2001
- Voekel-Johnson C, Veeks DJ, Greenberg NM, et al. Genomic instability based transgenic models of prostate cancer. *Carcinogenesis* 21:1623-1627, 2000
- Zang Y, Xiong Y. P53 amino terminal nuclear signal inhibited by DNA damage-induced phosphorylation. *Science* 292:1910-1915, 2001