



Povezanost histopatoloških karakteristika karcinoma usne sa progresijom bolesti

Correlation between disease progression and histopathologic criterions of the lip squamous cell carcinoma

Mileta Golubović*, Bogdan Ašanin*, Drago Jelovac†, Milan Petrović†, Marija Antunović*

*Medicinski fakultet, Klinički centar Crne Gore, Centar za patologiju i sudsku medicinu, Podgorica, Crna Gora; †Stomatološki fakultet, Klinika za maksilofacijalnu hirurgiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Planocelularni karcinom (PCC) je najčešće maligno oboljenje usne. Prema epidemiološkim podacima, u našoj populaciji skoro polovina (45%) PCC sluzokože usne duplje zahvata i donju i gornju usnu. Cilj ovog rada bio je utvrđivanje prognostičkog značaja histopatoloških karakteristika PCC usne: histološkog gradusa, nuklearnog gradusa i veličine tumora za pojavu recidiva bolesti i metastaza u regionalnim limfnim čvorovima. **Metode.** U retrospektivno-prospektivnoj studiji analizirano je 70 bolesnika sa PCC donje i gornje usne, dijagnostikovanih u periodu od 2002. do 2006. godine u Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Crne Gore. Podaci o lokalizaciji neoplazmi, životnom dobu i polu bolesnika, kao i o histopatološkim karakteristikama neoplazmi uzeti su iz uputnika za histopatološki pregled. Tokom tri godine, na redovnim postoperativnim kliničkim kontrolama, registrovana je eventualna pojava recidiva i/ili metastatske bolesti. **Rezultati.** Veličina tumora se statistički značajno razlikovala između ispitanika sa i bez recidiva bolesti ($p = 0,027$). Logističkom regresionom analizom utvrđeno je da je veličina tumora bila statistički značajan faktor ($p = 0,011$, $R = 0,186$) za pojavu metastaza u regionalnim limfnim čvorovima. Relativni rizik [exp (B)] od pojave metastaze u regionalnim limfnim čvorovima u odnosu na veličinu tumora iznosio je 2,807. **Zaključak.** Histološki i nuklearni gradusi tumora nisu prognostički faktori pojave recidiva i metastatske bolesti PCC usne. Veličina tumora predstavlja prognostički faktor za pojavu recidiva i regionalnih metastaza PCC usne, tj. faktor koji omogućava podjelu bolesnika sa karcinomom usne u grupu sa većim, odnosno manjim rizikom od pojave recidiva i/ili metastatske bolesti. Prema našim rezultatima, sa povećanjem veličine PCC usne iznad 2 cm rizik od pojave regionalnih metastaza povećava se 2,8 puta.

Ključne reči:

usna, neoplazme; karcinom skvamoznih ćelija; neoplazme, određivanje stadijuma; bolest, progresija; neoplazme, metastaze; faktori rizika; histološke tehnike.

Abstract

Background/Aim. The most common malignancy of the lip is squamous cell carcinoma (SCC). In our population, according to epidemiological data, almost a half of all (45%) SCC of oral mucous tissue spreads over the lower and upper lip. The aim of this study was to estimate prognostic importance of histopathologic characteristics – histologic grade, nuclear grade and tumor size in relation to the appearance of lymph node metastases and relapse in SCC of the lip. **Methods.** In the retrospective-prospective study 70 cases of lower and upper lip SCC were analyzed. They were diagnosed from 2002 to 2006 in the Clinic of Maxillofacial Surgery, Clinical Center of Montenegro. The data about localization of the carcinomas, histopathologic characteristics and lymph node status were taken from medical files of the patients. The patients were followed up in a 3-year period and the disease relapse or/and metastatic disease appearance were registered. **Results.** There was statistically significant difference in tumor size among the patients with and without disease relapse ($p = 0.027$). Logistic regression analysis showed that the tumor size is a statistically significant factor ($R = 0.186$; $p = 0.011$) for the appearance of regional lymph node metastases. Relative risk [exp (B)] for the appearance of regional lymph node metastases in relation to tumor size was 2.807. **Conclusion.** Histologic and nuclear grade of lip SCC are not prognostic factors for the appearance of the disease relapse and regional lymph node metastases. Tumor size is a predictive factor of the relapse appearance, as well as for lymph node metastases appearance. In clinical practice, tumor size is a factor that classifies patients with lip SCC into the groups of higher and smaller risk of relapse appearance and for lymph node metastases appearance. Our results suggest that, risk for lymph node metastases appearance increases 2.8 times with increasing of the tumor size over 2 cm in diameter.

Key words:

lip neoplasms; neoplasms squamous cell; neoplasm staging; disease progression; neoplasm metastasis; risk factors; histological techniques.

Uvod

Oralni karcinom čini 2–5% svih karcinoma. Planocelularni karcinom (PCC) oralne sluzokože obuhvata 85–95% svih malignih tumora usne duplje¹. Epidemiološka ispitivanja mnogobrojnih autora pokazuju da se PCC oralne sluzokože najčešće javlja kod bolesnika muškog pola, u šestoj i sedmoj deceniji života i da je najčešće lokalizovan na jeziku, podu usta i donjoj usni². Karcinom usne čini 2–42% svih karcinoma usne duplje^{3–5}. Iako mnogi autori predio usana smatraju entitetom izdvojenim iz oralne šupljine, zbog embrionalnog porekla i histološke građe (kao oralni epitel), karcinomi usana su svrstani među oralne karcinome⁶.

Histopatološke (mikroskopske) osobine PCC obuhvataju histološki gradus (HG), nuklearni gradus (NG) i veličinu tumora (T). Histološki gradus tumora označava stepen diferencijacije i broj mitozu tumorskih ćelija i u skladu je sa agresivnošću tumora. Međunarodno udruženje protiv karcinoma⁷ (UICC) izvršilo je 2002. godine podelu PCC u odnosu na HG: G1 – dobro diferentovani PCC, G2 – srednje diferentovani PCC, G3 – loše diferentovani PCC. Nuklearni gradus je još jedan parametar koji ukazuje na stepen ćelijske malignosti, a zasniva se na određivanju morfološke izmenjenosti jedra maligne ćelije u odnosu na nepromenjenu ćeliju. Definiše se kao nizak (Ng1) – srednji (Ng2) i visok NG (Ng3). Prema TNM klasifikaciji^{7,8} T je definisana kao: Tx – primarni tumor ne može da se utvrdi; T0 – nema primarnog tumora, Tis – karcinom *in situ*, T1 – tumor veličine do 2 cm; T2 – tumor veličine 2–4 cm; T3 – tumor veći od 4 cm i T4 – tumor infiltruje okolna tkiva (kost, nerve, pod usta, kožu lica).

S obzirom na učestalost PCC sluzokože usne duplje, cilj ove studije bio je utvrđivanje stepena povezanosti histopatoloških karakteristika karcinoma usne sa pokazateljima progresije bolesti, odnosno recidivom i metastazama u regionalnim limfnim čvorovima vrata.

Metode

Retrospektivno-prospektivnom studijom obuhvaćeno je 70 bolesnika koji su operisani zbog PCC donje i gornje usne u Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Crne Gore u periodu od decembra 2002. do januara 2006. godine. Kategorije T i NG kao i stadijum bolesti, izraženi su prema klasifikaciji Međunarodnog udruženja za borbu protiv karcinoma (*International Union against Cancer*, 1997, dodatak iz 2002.)^{8,9}. Podaci o lokalizaciji neoplazmi, starosti i polu bolesnika, kao i o mikroskopskim karakteristikama neoplazmi (HG, NG, T) prikupljeni su iz uputnica za histopatološki pregled. Mikroskopskom (histopatološkom) verifikacijom utvrđeno je da su svi karcinomi bili kompletno odstranjeni, tj. resekcione ivice su bile negativne. Svi bolesnici praćeni su tri godine. Na redovnim postoperativnim kliničkim kontrolama registrovana je pojava recidiva i/ili metastatske bolesti.

Statistička obrada podataka vršena je u programskom paketu SPSS 8.0 i PASS 6.0 za Windows. Za evidenciju podataka prikupljenih u toku istraživanja korišćeni su posebno dizajnirani istraživački kartoni. Za formiranje baza podataka korišćen je Exel. Za obradu rezultata istraživanja korišćene su

metode deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost) i poređenje međugrupnih razlika [testovi frekvencije (χ^2 i Wilcoxon test)].

Nivo značajnosti 0,05 prihvaćen je za sve statističke testove.

Univarijantnim regresionim modelom ispitivan je pojedinačni uticaj svakog faktora na posmatrani rezultat. Multivarijantnim regresionim modelom izdvojeni su faktori čiji uticaj na rezultat nije zavisio od prisustva drugih postojećih faktora. Univarijantnom i multivarijantnom regresionom analizom izračunavan je i relativni rizik kao „mera povezanosti mogućeg uzroka i očekivane posledice” [exp (B)].

Rezultati

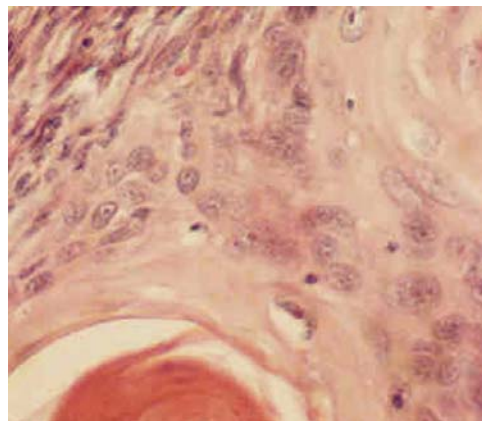
U Klinici za maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Crne Gore, u periodu od 2003. do 2008. godine, lečena su ukupno 194 bolesnika sa dijagnozom PCC sluzokože usne duplje. Skoro polovina, tj. 87 (45%) planocelularnih karcinoma kod tih bolesnika bilo je lokalizovano na donjoj i gornjoj usni (slika 1).



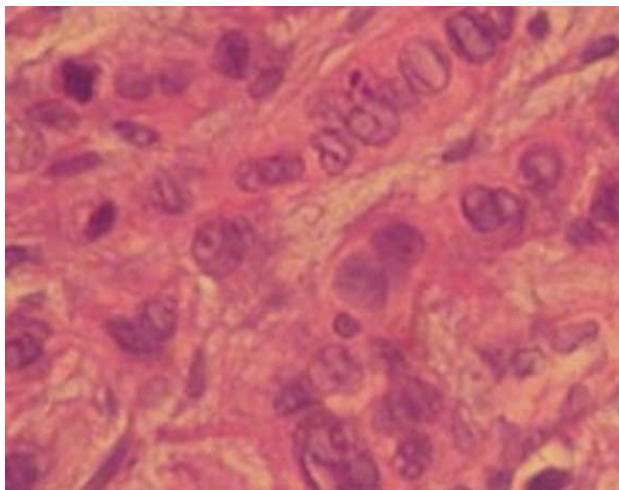
Sl. 1 – Planocelularni karcinom donje usne

Našim ispitivanjem obuhvaćeno je 70 bolesnika sa PCC gornje i donje usne, operisanih od 2003. do januara 2006. godine.

Glavne kliničko-patološke karakteristike bolesnika prikazane su u tabeli 1, a histološki nalaz dobro i loše diferentovanog PCC usne na slikama 2 i 3.



Sl. 2 – Dobro diferentovan planocelularni karcinom usne (hematoksilin-eozin $\times 250$)



Sl. 3 – Loše diferentovan planocelularni karcinom usne (hematoksilin – eozin $\times 250$)

Odnos između analiziranih kliničko-patoloških parametara i pojave recidiva bolesti prikazan je u tabeli 2.

Veličina tumora statistički značajno se razlikovala između ispitanika sa i bez recidiva (χ^2 test; $p = 0,027$). Ispitanici sa recidivom imali su veće tumore.

Univarijantnim regresionim modelom ispitan je uticaj svakog pojedinačnog faktora na posmatrani ishod, tj. pojavu recidiva. U univarijantnom modelu kao statistički značajan faktor izdvojila se veličina tumora. Isti rezultat dobijen je i u multivarijantnom modelu. U tabeli 3 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresije, korišćene za analizu uticaja praćenih faktora rizika na prisustvo recidiva bolesti.

Odnos između kliničko-patoloških parametara i stanja regionalnih limfnih čvorova prikazan je u tabeli 4. Uočena je statistički značajna razlika u veličini tumora između ispitanika sa različitim nodalnim statusom (χ^2 test; $p = 0,012$). Ispitanici sa pojavom regionalnih metastaza imali su veće tumore.

Tabela 1

Kliničko-patološke odlike bolesnika sa tumorom gornje i donje usne

Parametri	Bolesnici (n = 70)	
	n	%
Životno doba (godine)		
raspon	39–86	
$\bar{x} \pm SD$	67,61 \pm 10,72	
Pol		
muški	54	77,1
ženski	16	22,9
Lokalizacija		
donja usna	64	91,4
gornja usna	6	8,6
Histološki gradus		
dobro diferentovan	53	75,7
srednje diferentovan	15	21,4
loše diferentovan	2	2,9
Nuklearni gradus		
nizak	34	48,6
srednji	33	47,1
visok	3	4,3
Veličina tumora		
do 2 cm	49	70
od 2 do 4 cm	14	20
veći od 4 cm	4	5,7
infiltruje okolna tkiva	3	4,3
Nodalni status		
N0	63	90
N1	4	5,7
N2b	2	2,9
N2c	1	1,4
Prisustvo recidiva		
da	10	14,3
ne	60	85,7
Stadijum bolesti*		
I	46	65,7
II	12	17,1
IIIa	2	2,9
IIIb	4	5,7
IVa	2	2,9
IVb	4	5,7

NO – nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima; N1 – metastaze u jednom limfnom čvoru na strani primarnog tumora, ≤ 3 cm u najvećem premeru; N2b – multiple metastaze u limfnim čvorovima na strani primarnog tumora, ≤ 6 cm u najvećem premeru; N2c – metastaze u limfnim čvorovima obostrano ili sa suprotne strane, ≤ 6 cm u najvećoj dimenziji.

*I–II – rani stadijumi; III–IV – uznapredovali karcinom.

Tabela 2

Recidiv bolesti i kliničko-patološke odlike obolelih od planocelularnog karcinoma usne

Parametri	Recidiv bolesti		p
	da	ne	
Starost bolesnika (godine) ($\bar{x} \pm SD$)	69,30 \pm 11,64	67,33 \pm 10,64	
Pol bolesnika [n (%)]			
muškarci	8 (80)	46 (76,7)	
žene	2 (20)	14 (23,3)	
Lokalizacija tumora [n (%)]			
donja usna	8 (80)	56 (93,3)	
gornja usna	2 (20)	4 (6,7)	
Histološki gradus tumora [n (%)]			
dobro diferentovan	7 (70)	46 (76,7)	
srednje diferentovan	3 (30)	12 (20)	
loše diferentovan	0 (0)	2 (3,3)	
Nuklearni gradus tumora [n (%)]			
nizak	5 (50)	29 (48,3)	
srednji	5 (50)	28 (46,7)	
visok	0 (0)	3 (5)	
Veličina tumora [n (%)]			
T1	4 (40)	45 (75)	0,027*
T2	3(30)	11 (18,3)	
T3	1 (10)	3 (5)	
T4	2 (20)	1 (1,7)	

*statistički značajna razlika

T1 – do 2 cm; T2 – od 2 do 4 cm; T3 – veći od 4 cm; T4 – infiltruje okolna tkiva

Tabela 3

Rezultati univarijantne logističke regresije korišćene za analizu uticaja praćenih faktora rizika od prisustva recidiva bolesti

Parametri	Koeficijent regresije	exp (B) = relativni rizik	p
Pol	0,001	1,217	
Starost	0,008	0,982	
Lokalizacija	0,039	0,286	
Histološki gradus	0,001	0,882	
Nuklearni gradus	0,003	1,227	
Veličina tumora	0,157	0,393	0,012*

*statistički značajna razlika

exp (B) – mera povezanosti mogućeg uzroka i očekivane posledice

Tabela 4

Stanje regionalnih limfnih čvorova u funkciji kliničkih i patoloških parametara

Parametri	Nodalni status		p
	N0	N1 + N2b + N2c	
Starost (godine) ($\bar{x} \pm SD$)	67,15 \pm 10,99	71,57 \pm 8,56	
Pol [n (%)]			
muškarci	49 (77,8)	6 (85,7)	
žene	14 (22,2)	1 (14,3)	
Lokalizacija			
donja usna	58 (92,1)	6 (85,7)	
gornja usna	5 (7,9)	1 (14,3)	
Histološki gradus [n (%)]			
dobro diferentovan	49 (77,8)	4 (57,1)	
srednje diferentovan	12 (19)	3 (42,9)	
loše diferentovan	2 (3,2)	0 (0)	
Nuklearni gradus [n (%)]			
nizak	30 (47,6)	4 (57,1)	
srednji	31 (49,2)	2 (28,6)	
visok	2 (3,2)	1 (14,3)	
Veličina tumora			
T1	47 (74,6)	2 (28,6)	0,012*
T2	12 (19)	2 (28,6)	
T3	2 (3,2)	2 (28,6)	
T4	2 (3,2)	1 (14,2)	

*statistički značajna razlika

T1 – do 2 cm; T2 – od 2 do 4 cm; T3 – veći od 4 cm; T4 – infiltruje okolna tkiva

N0 – bez regionalnih metastaza; N1, N2b, N2c – prisutne metastaze, jednostrano ili obostrano u zavisnosti od stadijuma, različite veličine

Univarijantnim regresionim modelom ispitivan je uticaj svih analiziranih faktora i na pojavu regionalnih metastaza, kao statistički značajan faktor izdvojila veličina tumora. S obzirom da je to bio jedini statistički značajan faktor u univarijantnom modelu on je korišćen za analizu i u multivarijantnom modelu pa je i ovim modelom dobijen isti rezultat kao i univarijantnim modelom. Isti rezultati bili su i u multivarijantnom modelu, pošto je u ovom modelu jedini analizirani faktor bio veličina tumora. Rezultate univarijantne logističke regresije, korišćene za analizu uticaja praćenih faktora rizika od prisustva regionalnih metastaza prikazuje tabela 5.

kao statistički značajan faktor izdvojena je veličina tumora (tabela 2). Ispitanici sa recidivom imali su veće tumore. Ovakav rezultat u skladu je sa nalazima autora²⁴ prema kojima su faktori koji dovode do nastanka lokalnog recidiva oralnog PCC: veličina primarnog tumora (što je veći T status, češće nastaju recidivi bolesti), invazija tumorskog tkiva prema dubljim strukturama i pozitivne margine hirurški resecciranog primarnog tumora utvrđene patohistološkom analizom.

Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima nisu nađene kod 90% bolesnika sa karcinomom usne što je nešto veći

Tabela 5

Rezultati univarijantne logističke regresije korišćene za analizu uticaja, praćenih faktora rizika na prisustvo regionalnih metastaza

Posmatrani parametri	Koeficijent regresije	Relativni rizik exp (B) = relativni rizik	p
Pol	0,008	0,572	
Starost	0,035	1,045	
Lokalizacija	0,008	1,900	
Histološki gradus	0,019	1,750	
Nuklearni gradus	0,000	1,021	
Veličina tumora	1,186	2,807	0,011*

*statistički značajna razlika

exp (B) – mera povezanosti mogućeg uzroka i očekivane posledice

Diskusija

Većina PCC glave i vrata javlja se kod muškaraca starijih od 50 godina¹⁰. U našoj studiji, prosečno životno doba svih bolesnika iznosilo je 67,61 godina, što je u skladu sa analizama drugih autora¹¹⁻¹⁵. Pre četrdesete godine života bolest se javlja samo sporadično, a to je potvrđeno i našom studijom u kojoj je samo jedan bolesnik bio mlađi od 40 godina, što je značajno drugačije u odnosu na neke druge delove sveta gde je incidencija obolevanja od oralnog karcinoma u populaciji mlađoj od 40 godina značajno veća (i do 40%)^{16,17}.

Incidencija PCC usne bila je daleko veća kod bolesnika muškog pola (77,1%), a odnos polova u našoj grupi bolesnika bio je 3,37 : 1, što je nalaz i većih epidemioloških studija^{11,12,18,19}. Slični rezultati dobijeni su i u studiji²⁰ na bolesnicima srpske populacije, u kojoj je od ukupno 403 bolesnika 78% (360) bilo muškog pola. Podaci iz studije Vukadinovića i sar.²¹, takođe, sprovedenoj na grupi ispitanika srpske populacije od 1991. do 2000. godine, pokazuju da je od 223 bolesnika 186 (83,4%) bilo muškog pola.

Osnovne histopatološke karakteristike analiziranih PCC usne uglavnom su u skladu sa podacima iz literature¹¹. Kod 75,7% bolesnika PCC usne bio je dobro diferentovan karcinom, najčešće niskog (48,6%) i srednjeg NG (47,1%). Određivanje HG i NG prilično je subjektivno, a i kriterijumi za procenu stepena diferencijacije su različiti što objašnjava velike razlike u histopatološkoj interpretaciji među pojedinim autorima^{12,22,23}. U stadijumu I bilo je 65,7%, a u stadijumu II ispitanih 17,1% bolesnika, dok je u stadijumu III i IV bilo po 8,6% bolesnika. Veličina primarnog tumora približno je odgovarala stadijumu bolesti (T1 = 70%, T2 = 20%).

Ispitujući uticaj histopatoloških kriterijuma (HG, NG, T) na pojavu recidiva karcinoma usne, u ovom istraživanju

procenat u odnosu na rezultate drugih autora^{22,23}. Slični rezultati dobijeni su i za vrednosti N1 i N2b i N2c^{22,23}. Većina podataka u literaturi ukazuje na povezanost veličine primarnog tumora i postojanja metastaza u regionalnim limfnim čvorovima²⁴⁻²⁹. Prema nalazima Everett i sar.¹⁰ koji se odnose na karcinom usne duplje, nijedan bolesnik sa primarnim tumorom T1 nije imao metastaze u regionalnim limfnim čvorovima, dok je 30% bolesnika sa tumorom T4 imalo metastaze u kontralateralnim limfnim čvorovima. Naši rezultati potvrdili su nalaze ovih autora, tj. uočena je statistički značajna razlika u T između ispitanika sa različitim nodalnim statusom ($p = 0,012$). Utvrđeno je da su ispitanici sa pojavom regionalnih metastaza imali veće tumore. U grupi bez regionalnih metastaza 74,6% ispitanika imalo je tumor T1, a ispitanici sa tumorom manjim od 2 cm, veličine 2-4 cm, i većim od 4 cm, bili su podjednako zastupljeni, po 28,6%, u grupi sa pojavom regionalnih metastaza. U ovoj studiji nađeno je da je 77,8% ispitanika bez regionalnih metastaza imalo dobro diferentovan PCC, 19% srednje diferentovan i 3,2% loše diferentovan karcinom (tabela 4). U grupi ispitanika sa pojavom regionalnih metastaza, kod 57,1% utvrđen je dobro diferentovan PCC, a kod 42,9% srednje diferentovan karcinom. Histološki gradus tumora nije se statistički značajno razlikovao između ispitanika sa i bez pojave regionalnih metastaza ($p = 0,338$), što je u saglasnosti sa rezultatima drugih autora³⁰, a nije u skladu sa rezultatima istraživanja karcinoma usne duplje koji pokazuju da je histološki gradus u korelaciji sa prevalencijom regionalnih metastaza³¹⁻³³.

Zaključak

Histološki i nuklearni gradusi tumora nisu prognostički faktori pojave recidiva i metastatske bolesti PCC usne. Veličina tumora predstavlja prognostički značajan faktor za po-

javu recidiva i regionalnih metastaza PCC usne, tj. faktor po kome se bolesnici sa karcinomom usne svrstavaju u grupe većeg, odnosno manjeg rizika od pojave recidiva i/ili metas-

tatske bolesti. U našem istraživanju, sa povećanjem veličine PCC usne preko vrednosti od 2 cm u dijametru rizik od pojave regionalnih metastaza povećava se 2,8 puta.

L I T E R A T U R A

1. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Hoffman HT, Zhen W, Menck HR. Presentation, treatment and outcome of oral cavity cancer: a national cancer data base report. *Head Neck* 2002; 24: 165–80.
2. Jatin PS. Atlas of Clinical Oncology, Cancer of Head and Neck, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. New York; 200. p. 102.
3. Krolls SO, Hoffman S. Squamous cell carcinoma of the oral soft tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex and race of patients. *J Am Dent Assoc* 1976; 92: 571–4.
4. Antunes JLF, Biazovic MGH, de Araujo ME, Tomita NE. Trends and spatial distribution of oral cancer mortality in Sao Paulo, Brazil, 1980–1998. *Oral Oncol* 2001; 37: 345–50.
5. Worrall SF. Oral cancer incidence between 1971 and 1989. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33: 195–6.
6. Kozomara R. Importance of p53 antioncogene and human papilloma virus for radioresistance of oral squamous cell carcinoma of tongue and floor of the mouth [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 2003. p. 1–27. (Serbian)
7. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*. Springer: New York; 2002.
8. Sobin LH, Wittekind CH. TNM: classification of malignant tumours. 6th ed. John Wiley & Sons: New York; 2002.
9. Sobin LH, Wittekind CH, editors. TNM classification of malignant tumors. New York: Wiley-Liss; 1997. p 17–50.
10. Forastiere AA. Head and Neck. *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 227–8.
11. Lavielle JP, Righini C, Reyt E, Brambilla C, Riva C. Implications of p53 alterations and anti-p53 antibody response in head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 1998; 34: 84–92.
12. Stoll C, Baretton G, Lobrs U. The influence of p53 and asociated factors on outcome of patients with oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 1998; 433: 427–33.
13. Busquets JM, Garcia HA, Trinidad-Pinedo J, Baez A. Clinicopathologic characteristics of head and neck squamous cell carcinoma in Puerto Ricans. *P R Health Sci J* 2003; 22(3): 259–64.
14. Andisbeh-Tadbir A, Mehrabani D, Heydari ST. Epidemiology of squamous cell carcinoma of the oral cavity in Iran. *J Craniofac Surg* 2008; 19(6): 1699–702.
15. Ariyoshi Y, Shimahara M, Omura K, Yamamoto E, Mizuki H, Chiba H, et al. Epidemiological study of malignant tumors in the oral and maxillofacial region: survey of member institutions of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. *Int J Clin Oncol* 2008; 13(3): 220–8.
16. Effiom OA, Adeyemo WL, Omitola OG, Ajayi OF, Emmanuel MM, Gbotolorun OM. Oral squamous cell carcinoma: a clinicopathologic review of 233 cases in Lagos, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(8): 1595–9.
17. Durazzo MD, de Araujo CE, Brandão Neto Jde S, Potenza Ade S, Costa P, Takeda F, et al. Clinical and epidemiological features of oral cancer in a medical school teaching hospital from 1994 to 2002: increasing incidence in women, predominance of advanced local disease, and low incidence of neck metastases. *Clinics (Sao Paulo)* 2005; 60(4): 293–8.
18. Gervásio OL, Dutra RA, Tartaglia SM, Vasconcellos WA, Barbosa AA, Aguiar MC. Oral squamous cell carcinoma: a retrospective study of 740 cases in a Brazilian population. *Braz Dent J* 2001; 12(1): 57–61.
19. Rivera H, Nikitakis NG, Correnti M, Maissi S, Ponce JG. Oral and oropharyngeal cancer in a Venezuelan population. *Acta Odontol Latinoam* 2008; 21(2): 175–80.
20. Petrović M, Jelovac D. The frequency and outcome of lip cancer in Serbian population. *Balkan Journal of Stomatology* 2008; 12: 34–7.
21. Vukadinović M, Ježdić Z, Petrović M, Medenica L, Lens M. Surgical management of squamous cell carcinoma of the lip: analysis of a 10-year experience in 223 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 675–9.
22. Homma A, Furuta Y, Oridate N, Nakano Y, Kobashi G, Yagi K. Prognostic significance of clinical parameters and biological markers in patients with squamous cell carcinoma of head and neck treated with concurrent chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 801–6.
23. Ibrahim SO, Lillehang JR, Vasstrand EN, Johannessen AC. Expression of biomarkers in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Oral Oncology* 1999; 35: 302–13.
24. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity. Factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976; 132: 504–7.
25. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodul M, Weber R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131(4): 472–6.
26. Wallwork BD, Anderson SR, Coman WB. Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: tumour thickness and the rate of cervical metastasis. *ANZ J Surg* 2007; 77(9): 761–4.
27. Martínez-Gimeno C, Molinero AP, Castro V, Sastre MJ, Castro EE, Aquirre-Jaime A. Prospective validation of the Martínez-Gimeno clinicopathologic scoring system (MGSS) for evaluating risk of cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck*. 2005; 27(4): 320–5.
28. Luna-Ortiz K, Güemes-Meza A, Villavicencio-Valencia V, Mosqueda-Taylor A. Lip cancer experience in Mexico. An 11-year retrospective study. *Oral Oncol*. 2004; 40(10): 992–9.
29. Suzuki M, Suzuki T, Asai M, Ichimura K, Nibu K, Sugawara M, et al. Clinicopathological factors related to cervical lymph node metastasis in a patients with carcinoma of the oral floor. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007; 559: 129–35.
30. Nason RW, Castillo NB, Sako K, Shedd DP. Cervical node metastases in early squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: predictive value of multiple histopathologic parameters. *World J Surg* 1990; 14(5): 606–9.
31. Umeda M, Yokoo S, Take Y, Omori A, Nakanishi K, Shimada K. Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of oral cavity: correlation between histologic features and prevalence of metastasis. *Head Neck* 1992; 14(4): 263–72.
32. Chang F, Syrjanen S, Kurvien K. The p53 tumor supressor gene as a common cellular target in human carcinogenesis. *Am J Gastroenterology* 1993; 88: 174–86.
33. Abomadege JC, Barrois M, Fogel S, LeBihan M L, Douc-Rasy S, Duillard P, et al. High incidence of p53 alterations in head and neck primary tumors and metastases; absence of correlation with clinical outcome. *Oncogene* 1995; 10: 1217–27.

Rad primljen 15. I 2009.
Revizija 8. IV 2009.
Prihvaćen 15.IX 2009.