第 38 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会

シンポジウム 4 「口腔表在癌の病理」

口腔表在癌・上皮性異形成の診断における 免疫染色の有用性と限界、今後の課題

石 川 文 隆¹⁾ 八 木 原 一 博²⁾

要旨：口腔癌の予後を改善するためには、上皮性異形成、上皮内癌などの口腔癌早期病変を確実に診断することが重要である。口腔領域では、刺激や炎症に対する過形成、再生性変化、反応性異型上皮の出現することが多く、特に生検標本では診断に苦慮することがある。このような場合、CK13, CK17, CK19, p53, Ki-67, p40 などの免疫染色を行い診断の補助とすることができる。しかしながら、反応性変化であっても腫瘍性病変と同様の染色性の変化がみられることがあるので、免疫染色結果をもとに HE 染色標本を再度確認して診断を行うことが重要である。また、臨床経過や臨床所見を確認するとともに臨床医と緊密に情報交換することが正確な診断につながる。

キーワード：口腔癌、口腔上皮性異形成、上皮内癌、反応性異型上皮、免疫組織化学

1. はじめに

口腔粘膜癌の多くが、上皮性異形成、上皮内癌、浸潤癌という経過を辿って進展すると考えられていることから、口腔癌の予後を改善するためには、上皮性異形成、上皮内癌などの口腔癌早期病変を確実に診断することが重要である。しかしながら、口腔領域では、刺激や炎症に対する過形成、再生性変化、反応性異型上皮の出現する頻度が高いことから、検体が小さく、観察できる領域の限られる生検標本などでは、HE 染色標本のみでの診断が難しいことがある。このような場合、診断の補助として免疫染色が有用なことが多い。

本稿では、口腔上皮性異形成と上皮内癌、それらと鑑別を要する病変を中心として、概念のあらし、代表的な免疫染色の有用性とその限界、今後の課題について記載した。

2. 口腔潜在的悪性疾患、口腔上皮性異形成

1) 口腔潜在的悪性疾患

2017 年の WHO 頭頸部腫瘍分類では、口腔潜在的悪性疾患・口腔上皮性異形成の項目に、口腔潜在的悪性疾患、口腔上皮性異形成、増殖性疣贅状白板症が含まれている¹⁾。

口腔潜在的悪性疾患 oral potentially malignant disorders

は今回の WHO 分類（2017）から用いられた疾患概念で、「臨床的に定義可能な前駆病変か、正常な口腔粘膜かに関わらず、口腔癌へ進展する危険性を有する臨床症状」と定義されている。従来の前癌病変、前癌状態を受け継ぐもので、紅板症 erythroplakia, 紅板白板症 erythroleukoplakia, 白板症 leukoplakia, 口腔粘膜下線維症 oral submucous fibrosis, 先天性角化異常症 dyskeratosis congenita, 無煙タバコ角化症 smokeless tobacco keratosis, リバーススモッキングによる口蓋角化症 palatal lesions associated with reverse smoking, 慢性カンジダ症 chronic candidiasis, 口腔扁平苔癬 lichen planus, 円板状紅斑性狼瘡 discoid lupus erythematosus, 梅毒性舌炎 syphilitic glossitis, 日光角化症（口唇のみ）actinic keratosis (lip only) が含まれる¹⁾。代表的なものは白板症と紅板症であり、病理組織学的には口腔上皮性異形成のことが多いが、上皮内癌や初期の扁平上皮癌の場合もある。どちらも臨床病名であり、病理診断名としては使用しない。

2) 口腔上皮性異形成

口腔上皮性異形成 oral epithelial dysplasia (OED) は、WHO 分類（2017）で、「遺伝子変異の蓄積により引き起こされ、扁平上皮癌に進展するリスクの増加を伴う、上皮の構造学的および細胞学の一連の変化」として定義されているが、下咽頭、喉頭、気管の異形成とは区別され、独立した疾患概念となっている¹⁾。

口腔癌取扱い規約（第 2 版）では、「領域性の明瞭な腫瘍性病変」を口腔上皮性異形成として定義している。反応性異型は含まない²⁾。口腔癌取扱い規約（第 1 版）では「上

¹⁾ 埼玉県立がんセンター病理診断科（主任：神田浩明科長兼部長）

²⁾ 埼玉県立がんセンター口腔外科（主任：八木原一博科長兼部長）

〔受付：2020 年 11 月 6 日，受理：2020 年 11 月 6 日〕

皮内腫瘍を疑うが反応性異型病変との鑑別が困難な境界病変」を口腔上皮性異形成と定義していたので³⁾、概念、定義が異なることに注意しなければならない。このため、異型の弱い腫瘍性病変（軽度ないし軽度～中等度の口腔上皮性異形成など）と反応性異型上皮の鑑別が問題となることもある。

口腔上皮性異形成の診断には、構造異型 architectural change (①不規則な上皮重層 irregular epithelial stratification, ②基底細胞の極性消失 loss of polarity of basal cells, ③滴状型の上皮突起 drop-shaped rete ridges, ④細胞分裂像の増加 increased number of mitotic figures, ⑤異常な上皮表層での細胞分裂像 abnormally superficial mitotic figures, ⑥単一細胞の成熟前の角化 premature keratinization in single cells, ⑦上皮突起内の角化真珠 keratin pearls within rete ridge, ⑧上皮細胞の接着性消失 loss of epithelial cell cohesion) と細胞異型 cytological changes (①核の大小不同 abnormal variation in nuclear size, ②核の形状不整 abnormal variation in nuclear shape, ③細胞の大小不同 abnormal variation in cell size, ④細胞の形状不整 abnormal variation in cell shape, ⑤ N/C 比の増大 increased N: C ratio, ⑥異型核分裂像 atypical mitotic figures, ⑦核小体の増加と大型化 increased number and size of nucleoli, ⑧核の濃染性 hyperchromasia) が重要である¹⁾。これらの異型がみられる上皮層のレベルにより、上皮の下層 1/3 以内の場合は軽度異形成 mild dysplasia, 2/3 までを中等度異形成 moderate dysplasia, それ以上を高度異形成 severe dysplasia としている (3 分類法)¹⁾。WHO 分類 (2017) には、異型が明瞭であればグレードを上げることが記載されており、上皮の下層 1/3 であっても異型が顕著であれば高度異形成と診断できるとの記載がある¹⁾。

また、口腔上皮性異形成を低異型度異形成 low-grade dysplasia, 高異型度異形成 high-grade dysplasia に分けることもある (2 分類法)¹⁾。

3. 上皮内癌

WHO 分類 (2017) では、口腔の上皮内癌 carcinoma *in situ* (CIS) は高度異形成と同義であるとしているが¹⁾、規約 (第 2 版) では、病理組織学的に明確に上皮内の癌と診断されうる病変については、高度異形成あるいは高異型度異形成ではなく、上皮内癌として記載し Tis 癌として扱うこととされている²⁾。また、規約 (第 1 版) で用いられていた oral intraepithelial neoplasia/carcinoma *in situ* (OIN/CIS) に分類されていた病変は上皮内癌として記載されることになった²⁾。

口腔の上皮内癌には、全層置換型 (基底細胞型) と表層

分化型 (表層の角化層や有棘層は明らかな分化傾向を示し、基底細胞側のみで高度の構造異型、細胞異型を示す) が存在する²⁻⁵⁾。細胞異型が比較的弱い場合などには表層分化型上皮内癌は口腔上皮性異形成や反応性異型上皮との鑑別が問題になることがある。

4. 免疫染色の有効性

口腔の上皮性異形成や上皮内癌の診断においては、構造異型や細胞異型に加えて炎症による修飾や再生性変化などを総合的に判断する必要がある、HE 染色標本のみでは診断に苦慮することが少なくない。このような場合、免疫染色を行うことにより診断の補助とすることができる。

1) 抗体の種類

口腔上皮性異形成や上皮内癌では分化や増殖に関わる蛋白発現が変化していることが報告されている⁶⁾。判断の難しい症例では、それらの変化を免疫染色で評価し、病理診断の補助として利用することができる。代表的な抗体としては、cytokeratin 13 (CK13), cytokeratin 17 (CK17), cytokeratin 19 (CK19), p53, Ki-67, p40 などがある^{2,3,7-9)}。

2) 正常上皮

正常上皮では、CK13 (基底層を除く上皮のほぼ全層に陽性), CK17 (陰性), CK19 (基底第一層の細胞に陽性), p53 (陰性か基底層や傍基底層に少数陽性), Ki-67 (傍基底層に陽性), p40 (基底層を中心に陽性) となる^{2,3,7,8)} (図 1)。

3) 口腔上皮性異形成, 上皮内癌

口腔上皮性異形成, 上皮内癌では、CK13 (陰性化), CK17 (CK13 陰性化部に一致して陽性化), CK19 (陰性化), p53 (陽性細胞の多層化, 中層, 表層で陽性細胞が増加), Ki-67 (陽性細胞の多層化, 基底層に陽性細胞移行, 中層から表層に陽性細胞が増加), p40 (基底層から表層に陽性細胞が増加) となる^{2,3,7-9)} (図 2, 図 3, 図 4)。一般的には、上皮内癌の方が口腔上皮性異形成よりも p53 や Ki-67 の陽性細胞数が多く、多層化している。

4) 扁平上皮癌

扁平上皮癌では、CK13 (陰性化), CK17 (CK13 陰性化部に一致して陽性化), CK19 (陰性化), p53 (多くの腫瘍細胞に陽性), Ki-67 (多くの腫瘍細胞に陽性), p40 (多くの腫瘍細胞に陽性) となるのが典型的であるが^{7,8)}、口腔上皮性異形成や上皮内癌に比べてサイトケラチンや p53 の発現には variation がある (p53 が完全陰性になることがあるが⁶⁾、染色不良を除外するなど慎重に評価せねばならない) (図 4, 図 5A-G)。

浸潤の有無の判定に苦慮する場合は深切り標本を作成するとともに cytokeratin AE1/AE3 (CK AE1/AE3) など浸潤部の腫瘍胞巣を確認することが有効である (図 5H-I)。

生検検体では、採取された腫瘍量が少ないことや検体が

図 1 正常口腔粘膜の病理組織像
A : HE, B : CK13, C : CK17, D : CK19, E : p53, F : Ki-67, G : p40
Scale bar : 100 μ m

図 2 口腔上皮性異形成（軽度の上皮性異形成）の病理組織像
A : HE, B : CK13, C : CK17, D : CK19, E : p53, F : Ki-67
G : p40（追加標本のため A-F とは面が変わっている）
Scale bar : 100 μ m

図 3 上皮内癌（全層置換型）の病理組織像

A : HE, B : CK13, C : CK17, D : CK19, E : p53, F : Ki-67, G : p40, H : p16（少数例では陽性となることもある）
術前照射・手術後，長期経過後の再発例。
Scale bar : 500 μ m

図 4 乳頭状扁平上皮癌の病理組織像（図の右側には表層分化型上皮内癌も認められる）

A : HE, B : CK13, C : CK17, D : CK19, E : p53, F : Ki-67, G : p40, H : HE（浸潤部の拡大）
Hyperkeratosis を伴う乳頭状腫瘍で，上皮下層主体に異型のある腫瘍細胞がみられ，深部側には浸潤像を認める。
Scale bar : 100 μ m

図 5 高分化扁平上皮癌 (A-G), わずかに浸潤を示す扁平上皮癌 (H-I) の病理組織像
A : HE, B : CK13, C : CK17, D : CK19, E : p53 (完全陰性), F : Ki-67, G : p40, H : HE,
I : CK AE1/AE3 (浸潤胞巣の確認にはサイトケラチン染色が有用である)
Scale bar : 100 μ m

図 6 扁平上皮癌 (生検検体) の病理組織像
A : HE, B : CK13, C : CK17, D : CK19, E : p53, F : Ki-67, G : p40, H : HE (腫瘍の拡大)
生検検体で腫瘍量が少ない時には免疫染色が有用である。A-G では左側に腫瘍組織が認められる。
Scale bar : 100 μ m

図 7 扁平上皮乳頭腫 (A-G), 疣贅型黄色腫 (H-I) の病理組織像

A : HE, B : CK13, C : CK17, D : CK19, E : p53, F : Ki-67, G : p40, H : HE, I : CD68

扁平上皮乳頭腫ではCK13とCK17の両方が陽性となることがある。p53, Ki-67 陽性細胞の多層化は目立たない。疣贅型黄色腫では上皮下の泡沫細胞がCD68 陽性となる。

Scale bar : 100 μ m

断片化していて診断に悩むことがある。分化のよい扁平上皮癌であれば尚更である。このような場合には免疫染色が有用である (図 6)。浸潤の有無まではわからなくとも上皮内癌以上との診断が可能となる。

5) 乳頭状病変

口腔では乳頭状を呈する腫瘍・腫瘍様病変に遭遇することが稀ならずあり、診断に苦慮することがある。例として扁平上皮乳頭腫, 疣贅型黄色腫について提示する。

①扁平上皮乳頭腫 squamous papilloma : 典型的な扁平上皮乳頭腫で免疫染色を行うことは稀だと思われるが、生検標本で腫瘍の部分像が提出された場合には、非常に分化のよい扁平上皮癌などを否定するために免疫染色が行われることもあると思われる (図 7A-G)。自験例では、CK13 と CK17 の両方が陽性となる傾向があり、p53, Ki-67 などの免疫染色所見を合わせて判断することになる。

②疣贅型黄色腫 verruciform xanthoma : 偽上皮腫様過形成を伴う乳頭状病変であるが、上皮下の泡沫細胞 (xanthoma cells) 集簇を CD68 で確認することが診断に有用である (図 7H-I)。この症例では、上皮は反応性異型上皮と同様の免疫染色パターン (CK13, CK17, CK19, p53, Ki-67) を示した。

6) 反応性異型上皮

口腔では、炎症や刺激に起因する反応性異型上皮の出現することが多く、腫瘍性病変との鑑別のため病理診断が行われることがあるが、HE 染色標本のみでは確定診断の難しいことが少なからず経験される。

反応性異型上皮では口腔上皮性異形成や上皮内癌と同様に CK13 (陰性化), CK17 (CK13 陰性化部に一致して陽性化) のみられることがある (図 8)。p53, Ki-67, p40 などの免疫染色所見を参考にすることが^{2, 3, 7-9)}、特に生検標本での診断は免疫染色を用いても難しいことがあり、臨床所見を考慮して慎重に判断することになる。

7) 扁平苔癬

扁平苔癬においても上皮が CK13 (陰性化), CK17 (CK13 陰性化部に一致して陽性化) を示すことがあり (図 9A-F)、反応性異型を伴う時は口腔上皮性異形成 (いわゆる lichenoid dysplasia) との鑑別が必要ながある (扁平苔癬は文献的には CK13 陽性のことが多いようである^{10, 11)})。扁平苔癬の特徴である基底細胞の liquefaction degeneration や Civatte bodies の有無を注意深く観察するとともに臨床所見を参考にして判断する。

図 8 潰瘍辺縁部の反応性異型上皮の病理組織像

A : HE, B : CK13, C : CK17, D : CK19, E : p53, F : Ki-67, G : p40

反応性異型上皮は口腔上皮性異形成，上皮内癌に類似した染色パターンを示すことがあるので，免疫染色結果の判定には注意が必要である。
Scale bar : 100 μ m

図 9 扁平苔癬 (A-F)，植皮部上皮 (G-I) の病理組織像

A : HE, B : CK13, C : CK17, D : p53, E : Ki-67, F : HE (基底層の拡大), G : HE, H : CK13, I : CK17

扁平苔癬も口腔上皮性異形成，上皮内癌に類似した染色パターンを示すことがある。基底細胞には liquefaction degeneration がみられる。植皮部上皮のサイトケラチンの発現パターンは，典型的な正常口腔粘膜や口腔上皮性異形成のパターンとは異なる。基底層にはメラニンがみられる。

Scale bar : 100 μ m

図 10 (辺縁性) エナメル上皮腫の病理組織像

A: HE, B: CK13, C: CK17, D: CK19 (びまん性に強陽性), E: p53,
F: Ki-67 (左側の炎症の弱い部位では陽性細胞が少ない), G: CD56 (一部陽性),
H: p63 (腫瘍では全層性に陽性), I: HE (手術材料)

この症例では、腫瘍細胞の CK13, CK17, p53 の染色パターンが口腔上皮性異形成、上皮内癌に類似しているが、Ki-67 の染色パターンがやや異なっている。CK19, CD56, p63 などを追加染色し総合的に判断する。手術材料では典型的なエナメル上皮腫像がみられた。

Scale bar: 100 μ m

図 11 悪性黒色腫（無色素性）の病理組織像

A: HE, B: S-100, C: HMB-45, D: Melan A, E: SOX10, F: CK AE1/AE3

一見、低分化扁平上皮癌を思わせる腫瘍細胞が潰瘍を形成し浸潤増殖している。腫瘍細胞は、S-100, HMB-45, Melan A, SOX10 に陽性、CK AE1/AE3 は陰性である。

Scale bar: 100 μ m

8) 植皮部の上皮

既往に口腔癌の手術既往があり、植皮が行われている場合は、hyperorthokeratosisを伴う軽度の口腔上皮性異形成との鑑別が必要ながある(図9G-I)。

9) 口腔表在癌・上皮性異形成と鑑別を要するその他の腫瘍

生検検体において、口腔表在癌・上皮性異形成と鑑別を要する腫瘍には種々なものがあるが、ここでは(辺縁性)エナメル上皮腫と悪性黒色腫(無色素性)を提示する。

①(辺縁性)エナメル上皮腫 ameloblastoma (peripheral type)

炎症による修飾の加わった(辺縁性)エナメル上皮腫の生検検体では、口腔上皮性異形成や上皮内癌、扁平上皮癌との鑑別が問題になることがある。細胞異型の程度や腫瘍胞巣辺縁部の palisading の有無を注意深く観察し、CK19, CD56, p63, D2-40, Calretinin, Bcl-2, Ki-67 などの免疫染色を追加して総合的に判断する^{7,8,12)}(図10)。画像所見を含めた臨床像を見直すことも重要である。

②悪性黒色腫(無色素性) amelanotic melanoma

メラニン色素産生の乏しい悪性黒色腫の潰瘍部からの生検検体では、低分化扁平上皮癌との鑑別が難しいことがある。S-100, HMB-45, Melan A, SOX10 などの免疫染色が有用である(図11)。

10) p16 について

口腔潜在的悪性疾患や口腔扁平上皮癌では、High-risk HPV の関与は低いといわれている^{1,13)}。また、中咽頭癌とは異なり、口腔上皮性異形成では p16 単独で HPV 感染代用マーカーとしての使用はできないとされている¹⁾。そのため、HPV 感染を検出するためには genomic PCR によるウイルスゲノムの検出、RT-PCR による mRNA の検出、*in situ* hybridization 法による mRNA 検出などを行う必要がある²⁾。

口腔では、上皮性異形成や上皮内癌、扁平上皮癌で、p16 が部分的な陽性像を示すことがあるが、中咽頭癌のようにびまん性陽性像を示すことは少ない。

5. 今後の課題

口腔上皮性異形成、上皮内癌、扁平上皮癌を中心に反応性異型上皮や鑑別診断に挙がる腫瘍、腫瘍様病変について免疫染色の有用性を述べてきたが、現在のところ口腔上皮性異形成、上皮内癌に対する特異的な抗体が存在しないことが大きな課題である。悪性リンパ腫や悪性黒色腫など特異的な抗体が存在する腫瘍では、多少の例外はあるにしても診断の方向性を認識することができるが、口腔上皮性異形成、上皮内癌では特異的な抗体が存在しないため複数の抗体の染色結果から総合的に判断せざるを得ず、免疫染色

を行っても腫瘍か非腫瘍かでさえ判断の難しい場合がある。

将来的には、口腔上皮性異形成や上皮内癌に特異性の高い抗体の開発や、より正確な診断が可能な抗体の組み合わせを検討することなどにより、診断の再現性や病理医間の診断一致率の向上が期待される。

6. まとめ

口腔表在癌・上皮性異形成の診断では、HE 染色標本を基本として、診断に苦慮する場合には、CK13, CK17, CK19, p53, Ki-67, p40 などの免疫染色を行い診断の補助とすることができる。しかしながら、反応性変化であっても腫瘍性病変と同様の染色性の変化がみられることがあるので、免疫染色を過信しない。免疫染色結果をもとに HE 染色標本を再度確認して診断を行う。背景(炎症の有無など)にも注意する。

手術などの既往や植皮の有無などの臨床経過、画像を含めた臨床所見を確認するとともに臨床医と緊密に情報交換することが正確な診断につながる。

謝辞

シンポジウムの機会をお与え頂いた第38回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会大会長の太田嘉英先生に感謝いたします。

本論文に際し、埼玉県立がんセンター病理診断科の神田浩明部長、口腔外科の石井純一先生、炭野 淳先生、岡 美貴先生、柴田真里先生、金 裕純先生、標本作成や免疫染色にご協力頂いた検査技術部の河原井敦子技師に感謝いたします。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Reibel, J., Gale, N., et al.: Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. El-Naggar, A.K., Chan, J.K.C., et al.; WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th ed, IARC Press, Lyon, 2017, 112-115.
- 2) 日本口腔腫瘍学会編: 口腔癌取り扱い規約, 2 版, 金原出版, 東京, 2019, 73-90, 119-124.
- 3) 日本口腔腫瘍学会編: 口腔癌取り扱い規約, 1 版, 金原出版, 東京, 2010, 80-84.
- 4) Working Committee on New Histopathological Criteria for Borderline Malignancies of the Oral Mucosa, The Japanese Society for Oral Pathology: Oral CIS (JSOP) Catalog, histopathological variations, Sunashobo Publishing, Tokyo, 2007, 1-91.
- 5) The Working Committee for New Histopathological Criteria for Borderline Malignancies of the Oral Mucosa, the Japanese Society of Oral Pathology (JSOP): Carcinoma in-situ of the oral mucosa: Its pathological diagnostic concept based on the recognition of histological varieties proposed in the JSOP Oral CIS Catalog. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 26 : 397-406, 2014.

- 6) 森 泰昌：早期口腔癌の病理組織像とその捉え方. 口腔腫瘍 25 : 42-53, 2013.
- 7) 中野敬介, 長塚 仁：顎口腔領域. 病理と臨床編集委員会編：免疫組織化学, 病理と臨床臨時増刊号 38 巻, 文光堂, 東京, 2020, 72-77.
- 8) 長塚 仁, 中野敬介：反応性扁平上皮 vs 悪性扁平上皮. 伊藤智雄編：免疫染色究極マニュアル, 金芳堂, 京都, 2019, 104-105.
- 9) 小川郁子：口腔・口腔咽頭の扁平上皮癌の前癌病変. 森永正二郎, 高田 隆, 他編：頭頸部腫瘍Ⅱ, 文光堂, 東京, 2015, 38-45.
- 10) Jacques, C.M.C., Pereira, A.L.C., et al.: Expression of cyto-keratins 10, 13, 14 and 19 in oral lichen planus. J Oral Sci 51 : 355-365, 2009.
- 11) Gutierrez, E.R., Innocenti, A.C., et al.: Determination of cyto-keratins 1, 13 and 14 in oral lichen planus. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 19 : e359-e365, 2014.
- 12) 進藤正信, 高田 隆：顎口腔領域. 病理と臨床常任編集委員会編：免疫組織化学, 病理と臨床臨時増刊号 32 巻, 文光堂, 東京, 2014, 76-83.
- 13) Sloan, P., Gale, N., et al.: Malignant surface epithelial tumours. El-Naggar, A.K., Chan, J.K.C., et al.; WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th ed, IARC Press, Lyon, 2017, 109-111.

Value and limitations of immunostaining in the diagnosis of superficial oral cancer and oral epithelial dysplasia

Ayataka Ishikawa¹⁾ and Kazuhiro Yagihara²⁾

¹⁾ Department of Pathology, Saitama Cancer Center
(Chief: Dr. Hiroaki Kanda)

²⁾ Department of Oral surgery, Saitama Cancer Center
(Chief: Dr. Kazuhiro Yagihara)

Abstract

Early detection and diagnosis of oral epithelial dysplasia (OED) and carcinoma *in situ* (CIS) improve treatment outcomes and prognosis in oral cancer. Hyperplasia, regenerative changes, and reactive atypical epithelium as a result of stimulation and inflammation are often observed in the oral region.

Staining with hematoxylin and eosin (H&E) to diagnose OED and CIS in biopsy specimens is often difficult. Hence, immunostaining with CK13, CK17, CK19, p53, Ki-67, and p40 can assist pathologists in diagnosing oral cancer in its early stages.

However, immunostaining alone may produce false positives or false negatives. Therefore, confirmation of immunostaining with H&E is imperative. Furthermore, the results should also be correlated with the clinician's judgment and the patient's clinical course.

Key words : oral cancer, oral epithelial dysplasia, carcinoma *in situ*, reactive atypical epithelium, immunohistochemistry

Requests for reprints to: Dr. Ishikawa A., Department of Pathology, Saitama Cancer Center, 780, Komuro, Inamachi, Kitaadachigun, Saitama 362-0806, Japan