

318
29.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

**SISTEMAS PARA EL PRONÒSTICO
DEL CANCER BUCAL**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

PINEDA SANTANA FABIOLA

DIRECTOR DE TESINA: C.D. JOSÈ LUIS TAPIA VAZQUEZ
ASESOR: C.D.M.O. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS



CIUDAD UNIVERSITARIA 1998

16/05
[Firma]

26/05/98

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
CARCINOMA EPIDERMOIDE	2
ETIOLOGIA.....	3
LOCALIZACION E INCIDENCIA.....	3
HISTOPATOLOGIA.....	4
PARAMETROS DE DISPLASIA.....	5
SISTEMA TNM	8
OBJETIVOS DEL SISTEMA TNM	9
REGLAS PARA APLICAR EL SISTEMA	10
SISTEMA POR ETAPAS	11
ESCALA DE KARNOFSKY	12
MODIFICACION DEL KARNOFSKI	13
CRITERIOS DE JACOBSSON	14
EL FRENTE INVASIVO	17
VENTAJAS Y DESVENTAJAS	20
CONCLUSION	21
GLOSARIO	22
BIBLIOGRAFIA.....	23

INTRODUCCION

La incidencia del carcinoma epidermoide en la cavidad bucal, se ha incrementando, en todo el mundo, representa al rededor del 4% de la incidencia total de cáncer en hombres y 2% en mujeres.^{1,14}

En contraste con otras neoplasias malignas el pronóstico del cáncer oral y bucofaringeo no ha avanzado mucho en las últimas décadas. Los que han sobrevivido al tercer año de esta seria enfermedad, son aproximadamente el 50% de los pacientes.^{1,2,14}

El pronóstico para este tipo de pacientes es difícil de predeterminar. Es por eso que se necesita que se realicen muchos estudios sobre pronósticos reales que puedan ayudar al clínico en las decisiones para los tratamientos adecuados.^{1,8}

El sistema TNM, los criterios de Jakobsson y la escala de Karnofsky han sido utilizados para el pronóstico del carcinoma epidermoide, que en ocasiones no han sido suficientes para un pronóstico óptimo,^{3,4} por esto es que se necesitan factores de pronóstico suplementario.¹

Estudios recientes sugieren que las características moleculares y morfológicas en el área del frente invasivo del carcinoma pueden reflejar mejor un pronóstico que otras partes del tumor y ser un método suplementario.^{1,8,9,10}

CARCINOMA EPIDERMOIDE

Es una neoplasia maligna epitelial que se origina en la superficie del epitelio con células escamosas o de diferenciación epidermoide. Representa aproximadamente el 3% de todas las neoplasias de cabeza y cuello y el 1% de todas las neoplasias malignas. Se considera el tipo de neoplasia epitelial más común en esta región, en la que afecta más a varones que a mujeres entre la sexta y séptima décadas de la vida.^{5,2}

El carcinoma epidermoide de cavidad bucal representa el 4% de todos los tumores malignos que ocurren en cabeza y cuello, y de éstos el 90% corresponde a este tumor. La proporción entre hombres y mujeres aumentó de 3:1 a 2:1. Se cree que este cambio se relaciona con aumento en el número de mujeres fumadoras y a sus mayores expectativas de vida.^{5,2}

Se ha mostrado excesivo riesgo de muerte entre los hombres comparado con los pacientes femeninos. A pesar de mejor irradiación y de cirugía más sofisticada, la sobrevivencia a 5 años en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es de 50%-60% para enfermedad local y 30% para pacientes con involucramiento regional.^{6,14}

ETIOLOGIA.- El tabaco es el más importante de los factores que contribuyen en la etiología del cáncer bucal. Todas las formas de inhalación de humo de tabaco, así como el consumo de tabaco masticable, se relaciona con esta enfermedad.^{2,6}

El consumo de alcohol al parecer aumenta el riesgo de presentar la enfermedad, pero es muy difícil la identificación del alcohol como factor carcinógeno, ya que casi todos los pacientes con cáncer bucal presentan ambos hábitos.^{2,6}(tabla 1)

FACTORES ETIOLOGICOS ASOCIADOS AL CARCINOMA EPIDERMIOIDE

TABACO Cigarros Puros Pipa Polvo Masticable	INFECCIÓN virus papiloma humano virus Epstein – Barr virus de inmuno deficiencia humana candida albicans treponema pallidium
CONSUMO DE ALCOHOL RADIACIÓN	IRRITACIÓN CRONICA

Tabla 1. Sapp.

LOCALIZACION E INCIDENCIA.- Considerando todos los sitios anatómicos de la cavidad bucal el labio inferior (fig. 1) es el sitio más frecuente seguido por el borde lateral de la lengua (fig. 2).

El orden de frecuencia con que se presenta en Cavidad bucal es el siguiente:

- Carcinoma de labio: representa 40% de todos los carcinomas
- Carcinoma de lengua: representa 25% de todos los carcinomas.
- Carcinomas de piso de boca: representa 20% de todos los carcinomas
- Carcinoma de encía; representa 6% de todos los carcinomas.
- Carcinoma de paladar duro y blando (incluyendo la úvula): representa del 5 al 6% de todos los carcinomas.
- Carcinoma de amígdala: representa 5% de todos los carcinomas.
- Carcinoma de mucosa bucal: representa 2% de todos los carcinomas.⁵



Fig. 1 Ceballos



Fig. 2 Ceballos

HISTOPATOLOGIA.

Por lo general, muestran células epiteliales que presenta grados variados de displasia (tabla 2 fig. 3 - 8) que invaden a las estructuras adyacentes formando pequeños nidos de células, que potencialmente pueden erosionar vasos linfáticos y sanguíneos ocasionando metástasis (fig. 9 - 10). Las variaciones histológicas están relacionadas con el grado de diferenciación que presentan las células. Los tumores que producen cantidades significativas de queratina son considerados bien diferenciados (fig. 11). Los tumores que producen poca o nula cantidad de queratina, pero en los cuales es posible reconocer células escamosas se consideran moderadamente bien diferenciados. Los tumores que no producen queratina y las células de estos son poco semejantes a células epiteliales escamosas, se consideran poco diferenciados.^{6,2}

En general los carcinomas de labio inferior son bien diferenciados y los del borde lateral de la lengua moderadamente bien diferenciado. Al rededor de los nidos de células tumorales se puede encontrar una reacción inflamatoria importante, en la que pueden observarse gran número de linfocitos, macrófagos y plasmocitos.^{6,2}

En raras ocasiones en el carcinoma de células escamosas puede encontrarse una proliferación de células que pueden confundirnos con un sarcoma, en estos casos se puede utilizar inmunohistoquímica antígenos de queratina y microscopía electrónica para reconocer tonofilamentos intracelulares y desmosomas de uniones celulares epiteliales.²

PARÁMETROS DE DISPLASÍA EPITELIAL

- 1. Pérdida de la polaridad de las células basales.**
- 2. Presencia de más de una capa de células de aspecto basaloide.**
- 3. Mayor relación entre núcleos y citoplasma. (fig. 4a)**
- 4. Papilas de la rete en forme de gotas.**
- 5. Estratificación irregular del epitelio.**
- 6. Excesiva cantidad de figuras mitóticas. Pueden encontrarse algunas mitosis anormales. (fig. 4b y 4c)**
- 7. Presencia de figuras mitóticas en la mitad superficial del epitelio.**
- 8. Pleomorfismo celular. (fig. 3c)**
- 9. Hiperchromatismo nuclear. (fig. 3b)**
- 10. Núcleos prominentes. (fig. 3a)**
- 11. Menor cohesión celular.**
- 12. Queratinización de células aisladas o de grupos celulares en el estrato de células espinosas.**
- 13. Poiquilocarinosis (fig. 5)**

Tab. 2. Pindborg



Fig. 3 a

b

c

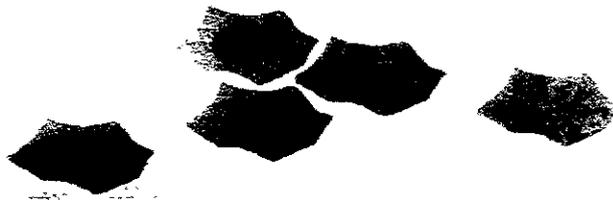


Fig. 4 a

b

c



Fig. 5 Sapp

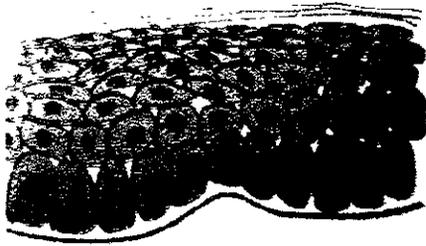


Fig. 6 Displasia leve (Sapp)

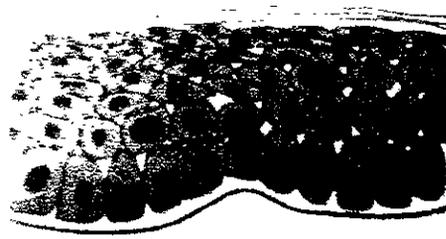


Fig. 7 Displasia Moderada (Sapp)



Fig. 8 Displasia Severa (Sapp)



Fig. 9 Carcinoma invasivo (Sapp)

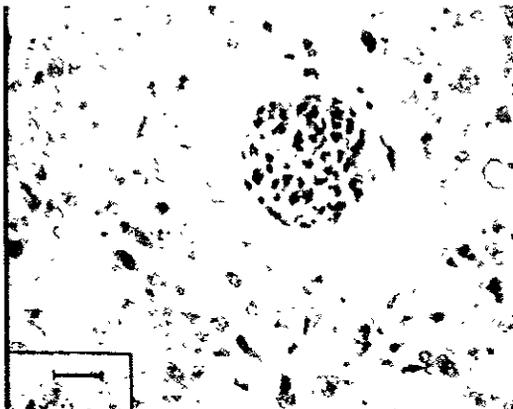


Fig. 10. Carcinoma epidermoide

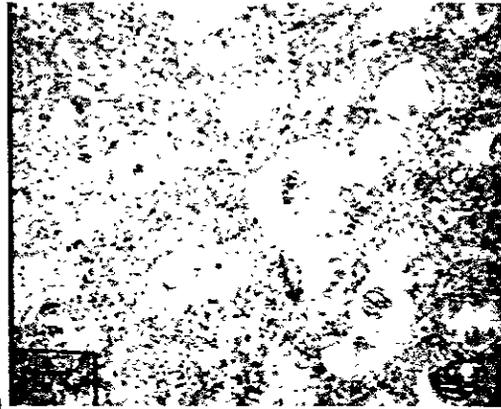


Fig. 11 Carcinoma epidermoide bien diferenciado

SISTEMA TNM

El sistema más utilizado para determinar el pronóstico y clasificar la etapa evolutiva del carcinoma epidermoide en cavidad bucal, a fin de unificar los criterios clínicos, es el TNM, donde la T corresponde al tamaño del tumor primario, la N es una estimación de las metástasis regionales a los ganglios linfáticos y M es una determinación de las metástasis a distancia (fig. 12 - 14).^{3,4,7}

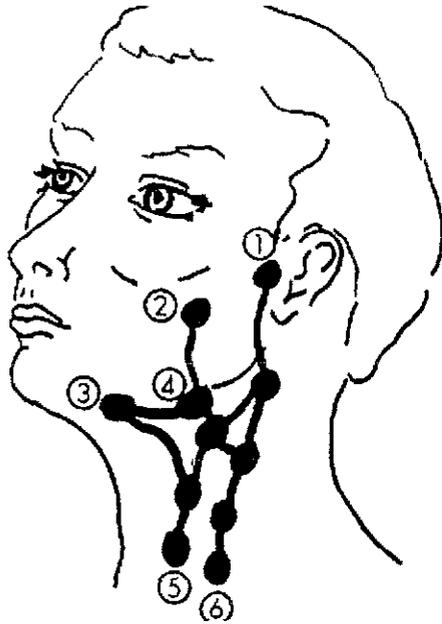


Fig. 12 Cadenas ganglionares



Fig. 13 Sapp

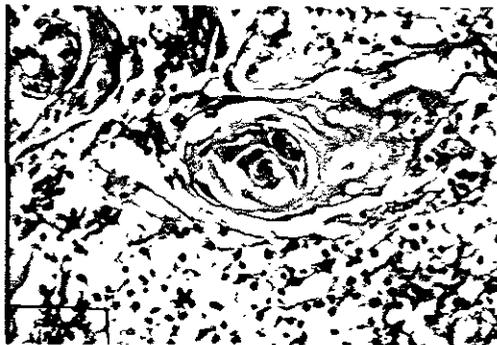


Fig. 14 Metástasis ganglionar

Desde que se publicó en 1968, el sistema TNM ha sido adoptado en numerosos países por muchos clínicos, investigadores y estadistas, posibilitándose así el intercambio de información entre los centros terapéuticos.

La **Unión Internacional Contra el Cáncer**, 1974 declara los siguientes objetivos del sistema TNM.⁴

1. Ayudar al clínico a planificar el tratamiento.
2. Dar alguna orientación sobre el pronóstico.
3. Contribuir a la evaluación de los resultados del tratamiento.
4. Facilitar el intercambio de información entre los centros de tratamiento
5. Contribuir a la constante investigación del cáncer humano.⁴

A continuación se consignan las reglas para aplicar el sistema TNM.^{2,3,4}

T - TUMOR PRIMARIO

T_{1S} - Carcinoma *in situ*

T₀ - sin evidencias de tumor

T₁ - Tumor de menos de 2 cm de diámetro

T₂ - Tumor de 2 a 4 cm de diámetro

T₃ - Tumor mayor de 4 cm de diámetro

T₄ - Tumor que invade estructuras contiguas

N - GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

N₀ - Ganglios no palpables

N₁ - Ganglios Ipsolaterales palpables

N₂ - Ganglios contralaterales o bilaterales

N₃ - Ganglios palpables fijos

M - METÁSTASIS A DISTANCIA

M₀ - No hay signos de metástasis a distancia

M₁ - Existen metástasis a distancia

SISTEMA DE ETAPAS

Etapa I	T₁ N₀ M₀
Etapa II	T₂ N₀ M₀
Etapa III	T₃ N₀ M₀ T₁ N₁ M₀ T₂ N₁ M₀ T₃ N₁ M₀
Etapa IV	T₁ N₂ M₀ T₂ N₂ M₀ T₃ N₂ M₀ T₁ N₃ M₀ T₂ N₃ M₀ T₃ N₃ M₀ T₄ N₀ M₀
	Cualquier paciente con M₁

ESCALA DE KARNOFSKY

Esta escala se utiliza para permitir una estimación precisa del estado y pronóstico del paciente, durante su padecimiento, ayudando a determinar los cuidados que requieren.¹¹

<p>Capacidad para mantener en actividad normal, sin necesidad de cuidados especiales.</p>	100	Normal, sin evidencia de enfermedad.
	90	Capacidad para mantenerse en actividad normal; signos menores de enfermedad.
	80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos de enfermedad.
<p>Incapacidad para trabajar; capacidad para vivir en casa Necesita cuidados de otras personas y una cantidad variable de asistencia.</p>	70	Cuidarse por sí mismo, incapacidad para mantenerse en actividad normal o para trabajar.
	60	Requiere de cuidados ocasionales sumamente necesarios.
	50	Requiere asistencia considerable y cuidados médicos frecuentes.
<p>Incapacidad de cuidarse por sí mismo; requiere cuidados en Instituciones o de Hospitales.</p>	40	Invalidez: requiere asistencia y cuidados especiales.
	30	Varias complicaciones, se indica hospitalización aunque la muerte no es inminente.
	20	Muy enfermo, es necesaria la hospitalización, es necesario tratamiento eficaz que sirva de apoyo.
	10	Complicaciones que pueden progresan rápidamente y ser Fatales.
	0	Muerte

El American Joint Committee de Cooperativa Oncológica Oriental han adoptado y modificado dos escalas de Karnofsky.⁹

En está escala se expresa el estado del paciente para su desempeño, desde lo normal 0, a lo más anormal 4.^{9,11}

Grado	
0	Gran actividad, posibilidad para mantenerse en todas las actividades previas a la enfermedad sin restricción (Karnofsky 90-100)
1-2	Restricciones en actividades físicas extenuantes pero ambulatorias y capacidad para salir a trabajar ligeramente o mantenerse sedentario. Por ejemplo, trabajos ligeros en casa o trabajos de oficina. (Karnofsky 70-80)
3	Competente dentro del límite de cuidarse por sí mismo, confinado a una cama o silla 50%, (Karnofsky 30-40)
4	Completamente incapacitado. No puede mantenerse con sus propios cuidados. Totalmente confinado a cama o silla. (Karnofsky 10-20)

En 1973 Jacobsson desarrollo un sistema multifactorial de gradificación histológica con el propósito fundamental de obtener una evaluación morfológica más precisas. La cual se ha probado, que tiene un gran valor de pronóstico, en muchos estudios de cabeza y cuello.⁵

Criterios de Jacobsson

Factores intrínsecos de la neoplasia

- Grado de queratinización.
- Polimorfismo nuclear.
- Número de mitosis.

Grado de queratinización	Polimorfismo nuclear	Número de mitosis (en 10 campos de gran aumento)
I.-Neoplasia con queratinización mayor de 50	I.Más del 75% de las células son Maduras.	I. 0-1 mitosis
II.-Neoplasia moderadamente diferenciada con queratinización que oscila entre un 20 a un 50%	II. Moderado polimorfismo, del 50 al 75% son células maduras	II. De 2-3 mitosis
III.-Mínima queratinización, de 5 a 10%	III. Abundante polimorfismo nuclear, del 25 al 50% son células maduras.	III. De 4-5 mitosis
IV.-Mínima o nula queratinización individual.	IV. Polimorfismo nuclear extremo, del 0 al 25% son células maduras.	IV. Más de 6 mitosis

Factores relacionados entre huésped y tumor

- Patrón de invasión.
- Estado de invasión tumoral.
- Infiltrado linfoplasmocitario.

Patrón de invasión	Estado de invasión tumoral	Infiltrado linfoplasmocitario
I. Areas o mantos sólidos de células con bordes definidos o de tipo empujante.	I. <i>In situ</i> o invasión cuestionable.	I. Infiltrado abundante de linfocitos o de células plasmáticas en estrecha relación con las células tumorales.
II. Neoplasias con infiltración en cordones sólidos, bandas o listones.	II. Invasión hasta la lámina propia.	II. Infiltrado moderado.
III. Grupos pequeños o cordones delgados no mayores de 15 células.	III. Invasión por debajo de la lámina propia. En áreas adyacentes de músculo, tejido de glándulas salivales y periostio.	III. Infiltrado ligero.
IV. Marcada invasión estrómic individual o en grupos menores de 15 células.	IV. Invasión a través del hueso o invasión profunda de planos musculares.	IV. Infiltrado nulo.

Estos parámetros se deben evaluar en las biopsias y especímenes quirúrgicos.

Los resultados demuestran supervivencia a 5 años del 35% para pacientes con neoplasias

cuya suma fue menor de 13 puntos, de 65% para neoplasias entre 13 y 16 puntos y de 44% para pacientes con neoplasias con un puntaje mayor de 16.⁵

Cuando un paciente presenta metástasis loco-regionales o ha distancia queda fuera de esta valoración histopatológica en el momento del estudio de la biopsia o espécimen quirúrgico.⁵

Muchas variantes del sistema de Jackobsson han sido publicadas; Anneroth revisando trabajos previos, redefinió los criterios de gradificación y recomienda que consista en 6 facetas.⁸

- Grado de queratinización
- Polimorfismo nuclear
- Número de mitosis
- Modelo de invasión
- Presentación de invasión
- Infiltración linfoplasmática

Todas las facetas son graduadas en las partes más pobremente diferenciadas de los tumores, cada faceta morfológica se gradifica de 1 a 4 y un total de malignidad es la suma de la puntuación. Una alta puntuación indica un pobre pronóstico.⁸

Las desventajas de este sistema son, que de alguna manera puede ser complicado, lleva tiempo y las evaluaciones de algunas facetas son dependientes de una larga y representativa muestra.⁸

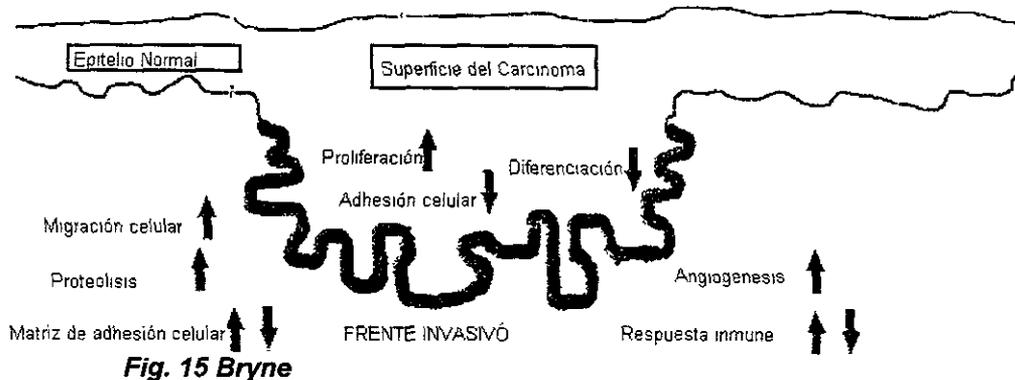
Ahora en estudios recientes se ha observado a las células invasivas profundas de los tumores que histológicamente aparecieron menos diferenciadas que las células en las partes más superficiales. Es por eso que se ha desarrollado una modificación a la gradificación de malignidad, sólo en los márgenes invasivos (gradificación de células invasivas).⁸

Esto ha mostrado ser de alto valor de pronóstico independiente, en análisis multivariados de grupos con carcinoma epidermoide.¹

EL FRENTE INVASIVO DE UN CARCINOMA COMO UNA IMPORTANTE ÁREA PARA ÉL PRONÓSTICO.

Los patólogos han observado durante décadas, que la morfología celular de la parte invasiva de una neoplasia maligna es diferente a las áreas centrales o superficiales del tumor. Este fenómeno se observa frecuentemente en los carcinomas de células escamosas, melanomas, y varios adenocarcinomas (gástricos, colo-rectales y próstata).^{1,15}

Varios procesos que incluyen la presencia aberrante de moléculas de adhesión: cadherinas, integrinas, CD44, lamininas, tenacinas y oligosacaridos; aumento de la presencia de enzimas proteolíticas; aumento en la proliferación de moléculas como los organizadores de regiones nucleolares (NORs); incremento de la angiogenesis y alteraciones en la diferenciación celular son generalmente diferentes en el frente invasivo en comparación con otras partes del tumor.¹ (figura 15)



Estudios recientes sugieren que tanto las células del tumor como las del área de interacción entre el huésped y el tumor, creados al final del frente invasivo proporcionan la mejor información para un pronóstico.^{1,8,9,10}

Bryne y col. Recomiendan considerar cuatro características morfológicas en el frente invasivo (fig. 16 y 17): 1) grado de queratinización 2) pleomorfismo nuclear 3) patrón de invasión y 4) la respuesta inflamatoria. La puntuación para cada parámetro es sumada para un total, en el cuál entre más alto sea, peor es el pronóstico.(tabla 3).

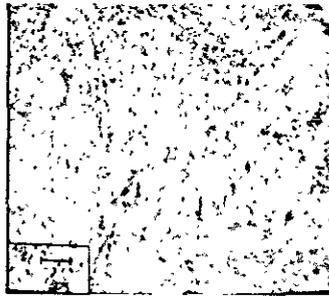


Fig. 16

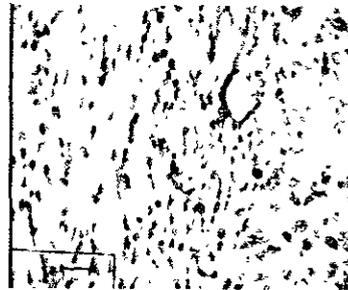


Fig. 17

CARACTERÍSTICAS MORFOLOGICAS	PUNTUACION			
	1	2	3	4
GRADO DE QUERATINIZACIÓN	ALTA 50% de las células	MODERADA 20 a 50 % de las células	MINIMA 5 a 20 % de las células	NULA 0 a 5 % de las células
POLIMORFISMO NUCLEAR	POCO >75% de células maduras	MODERADO 50 a 75% de células maduras	ABUNDANTE 25 a 50 % de células maduras	EXTREMA 0 a 25 % de células maduras
PATRON DE INVASIÓN	BORDE INFILTRADO BIEN DELIMITADO	INFILTRACION DE CORDONES BANDAS Y FILAMENTOS	INFILTRACION CELULAR DE PEQUEÑOS GRUPOS DE CORDONES	EXTENSA DISOCIACION DE CELULAS ISLADAS
RESPUESTA INFLAMATORIA	SEVERA	MODERADA	LEVE	NULA

Tabla. 3 Byrne

El IFG es una modificación y simplificación del sistema de gradificación multifactorial propuesto por Anneroth et al (1987) para el cáncer de cabeza y cuello y la gradificación usada por Stendaht et al (1983) para el scc cervico-uterino.¹

La gradificación usada por patólogos normalmente se realiza en cortes histológicos teñidos con H & E. Los cortes sin tejido conjuntivo subyacente no pueden ser clasificadas. Los clínicos han recomendado hacer biopsias dentro de la zona de transición subyacente al estroma. No obstante que en ocasiones la biopsia de los especímenes son pequeñas y posiblemente los menos representativos, el IFG puede realizarse en un 85% aproximadamente de los casos y ser un pronóstico de gran valor.

9,8,13

En contraste con otros sistemas previos de gradificación, las características de las células del tumor y las células huésped se gradúan solamente en la interfase del tumor-huésped. Las características morfológicas registradas en el frente invasivo,

ESTOS TISSOS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

probablemente reflejan eventos biológicos importantes dentro de las células del tumor y el microambiente.¹⁰

Todos los estudios donde se ha usado el sistema IFG sobre carcinoma de células escamosas han demostrado ese gran valor de pronosticar, y que es un suplemento significativo para el sistema del TNM. Bryne y sus colaboradores demuestran en cuatro estudios, que la gradificación del frente invasivo es un factor significativo de pronóstico en análisis multivariados de carcinoma epidermoide en cabeza, cuello y cervico-uterino. En la mayoría de esos estudios el IFG ha demostrado ser el pronóstico de mayor valor que otros parámetros clínicos y moleculares.^{10,1}

VENTAJAS Y DESVENTAJAS.

Las principales ventajas con el sistema IFG son que se pueden usar las secciones de rutina, ya que es un método muy fácil, económico y no necesita de equipo nuevo, sólo es necesario un pequeño entrenamiento para aprender el sistema.

El problema mayor para muchos sistemas de gradificación histopatológica es la discordancia entre los patólogos al observar el espécimen. Actualmente debemos aceptar el hecho de que los clínicos y los patólogos no han terminado de ponerse de acuerdo en la clasificación de los tumores individuales y de especímenes patológicos propios a la inherente subjetividad de los sistemas.

CONCLUSIÓN

Los sistemas de TNM, Jacobsson y Karnofsky han sido de utilidad para el pronóstico de pacientes con carcinoma epidermoide en cavidad bucal, pero en ocasiones no han sido suficientes para dar un pronóstico óptimo, es por eso que estudios recientes han propuesto un nuevo sistema que ha resultado ser de gran valor pronóstico, el cuál se basa en la interpretación de las características morfológicas del frente invasivo (IFG). Esta morfología del frente invasivo refleja muchas interacciones moleculares, las cuales son cruciales para la progresión del carcinoma.

El nuevo pronóstico es semejante a cualquier otro enfocándose, sólo sobre el frente invasivo. El valor del pronóstico del sistema IFG a sido comparado con los sistemas de gradificación tradicionales usados y esto concluye, que el IFG es superior en la gran mayoría de los casos. El IFG ha demostrado ser de gran valor para establecer un pronóstico y complemento para los demas sistemas y existe suficiente evidencia para proponer la introducción de futuras pruebas clínicas.

Se sugiere que los diferentes sistemas de pronóstico, se han utilizados de manera conjunta, para una mejor valoración del paciente, encaminado a determinar un mejor tratamiento y mejorar la calidad de vida de este.

GLOSARIO

BASALOIDE.- Semejante a las células basales de la piel.

CARCINOMA.- Neoplasia maligna de origen epitelial.

DISPLASIA.- Alteración de la forma, las dimensiones y la organización de células adultas.

NEOPLASIA.- Es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede de los tejidos normales, que no está coordinado con estos mismos y que persiste en la misma manera después de cesar el estímulo que desencadenó el cambio.

METASTASIS.- Transferencia de una neoplasia maligna de un órgano a otro, no directamente relacionado con ella. Son implantes tumorales separados del tumor primario.

PLEOMORFISMO.- Adopción de varias formas distintas por un organismo o especie.

POIQUILOCARINOSIS.- División del núcleo, sin división del citoplasma.

SARCOMA.- Neoplasia maligna de origen mesenquimatoso.

ANGIOGENESIS.- Neoformación vascular.

BIBLIOGRAFIA

1. Bryne M., Boysen M., Alfsen CG. *The invasive front of an oral carcinomas, the most important area for prognostication*. Oral Disease 1998. 4: 70-77.
2. Regezi A. Joseph., Sciubba J. James. *Patología Bucal*. Interamericana. Mc. Graw-Hill 1895. pp 86-92.
3. William Carl., Kumao Sako. *Cancer and the Oral Cavity*. Quintessence Publishing Co 1986. pp 77-78.
4. Smith Colin., Pindborg J. Jens. *Cancer Oral. Epidemiology, etiology and pathology* The cancer series. Hemisphere publishing corporation 1990. pp 77-78.
5. Flores G. *Patología Oncológica*. Mc Graw Hill Interamericana 1997. pp 28-31.
6. Sapp J. Philip., Eversole R. Lewis., Wysocky P. Geoge. *Contemporary oral and maxilofacial pathology 1997*. pp 174-182.
7. Pindborg J. Jens. *Cáncer y precancer*. Medica Panamericana 1981.
8. Bryne M. *Prognostic value of various molecular and cellular features in oral squamous cell carcinomas*. J. Oral Pathol. Med 1991.20: 473- 420.
9. Bryne M., Koppang HS. *New malignancy grading is a Letter prognostic indicador than Broders grading in oral squamous cell carcinomas*. J. Oral Pathol. Med 1989. 18: 432-437.
10. Bryne M., Koppang HS. *Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value*. J. Pathol 1992.166: 375-381.
11. Moossa AR., Robson C. Martin., Schimptf C. Stephen. *Comprehensive Texbook of oncology* . william & Wilkins 1989. pp. 66-67, 207, 737.
12. Rodriguez A. Villar. *Monografías clínicas en oncología. Cancer de cabeza y cuello*) Doyma 1989. pp 66-67.
13. Bryne M., Koppang K. Nielsen. *Reproducibility of two malignancy grading dystems with reportedly prognostic value for oral cancer patients*. J. Oral Pathol Med 1991. 28: 369-372.
14. Faye-Lund H., Abdelnoor M. *Prognostic factors of survival in a cohort of head and neck cancer patients in Oslo*. Oral. Oncol. Eur J Cancer 1996. 322: 83-90.
15. Gabbert HE., Mejer S., Gerharz CD. *Tumor-cell dissociation at the invasión front. A new prognostic parameter in gastric cancer patients*. Int J.Cancer 1992. 50: 202-207.
16. Ceballos A. *Cáncer Bucal*. Ed. Jartro 1995.