

Profundidad tumoral y variables histopatológicas en el carcinoma epidermoide lingual.

Estudio retrospectivo sobre 60 pacientes

Sánchez López JD**, Sicilia Gutiérrez MA*, Capitán Cañadas LM*,
Labrot Moleón I*, Martínez-Villalobos Castillo S**, Valencia Laseca E***

RESUMEN

I.- Introducción: La profundidad tumoral representa uno de los principales factores pronósticos del carcinoma epidermoide lingual.

II.-Objetivos: Verificar si el espesor máximo tumoral se correlaciona con parámetros histopatológicos agresivos.

III.-Material y Métodos: -Diseño: Estudio retrospectivo de base hospitalaria (Enero-1990 a Julio-1997) constituido por 60 pacientes afectos de carcinoma escamoso lingual.

-Variables: Filiación del paciente, parámetros histopatológicos y profundidad tumoral.

-Procedimientos de laboratorio.

-Métodos estadísticos: Estadística descriptiva e inferencial (Método Bonferroni, C- Dunnet, Chi-cuadrado y test de Anova).

IV.-Resultados: Asociación estadísticamente significativa entre Índice mitótico y profundidad tumoral (14,84;p<0,001).

V.-Conclusiones: Profundidad tumoral e Índice mitótico se correlacionan y representan factores de mal pronóstico en el carcinoma epidermoide lingual.

Palabras clave: Carcinoma epidermoide lingual, profundidad tumoral.

ABSTRACT

I.-Introduction: The tumoral thickness represents one of the most ominous prognostic factors of the squamous cell carcinoma of tongue.

II.-Objectives: To verify if the tumoral thickness is relationated with others aggressive histopathologic parameters.

III.-Material and Methods: -Design: A hospital population retrospective study (January-1990 to July-1997) of 60 patients affected of carcinoma of tongue.

-Variables: Data patients, histopathological parameters and tumoral thickness.

-Laboratory procedures.

-Stadistic methods: Descriptive and Inferential stadistical: Bonferroni method, C-Dunnet, Chi-square, Anova test...

IV.-Results: There is a statistic association between mitotic Index and tumoral thickness (14,84; p<0,001).

V.-Conclusions: Depth of invasion and mitotic Index are actually associated prognostic factors in the carcinoma epidermoid of tongue.

Key words: Squamous cell carcinoma of tongue, tumoral thickness.

Aceptado para publicación: Noviembre 2004.

* Médico Especialista en formación. Hospital de Rehabilitación y Traumatología. Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Granada.

** Médico Adjunto. Hospital de Rehabilitación y Traumatología. Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Granada.

*** Jefe de Servicio. Hospital de Rehabilitación y Traumatología. Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Granada.

Sánchez López JD, Sicilia Gutiérrez MA, Capitán Cañadas LM, Labrot Moleón I, Martínez-Villalobos Castillo S, Valencia Laseca E. Profundidad tumoral y variables histopatológicas en el carcinoma epidermoide lingual. Estudio retrospectivo sobre 60 pacientes. *Av. Odontostomatol* 2005; 21-5: 241-249.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma epidermoide ó carcinoma de células escamosas es la entidad que se presenta con mayor frecuencia en cavidad oral y orofaringe. Aunque su incidencia es menor que la de otros cánceres de la economía, su importancia radica en su elevada mortalidad y en las graves alteraciones que, bien por el tumor en sí o debido al tratamiento se producen en el paciente (1).

En series publicadas en Estados Unidos, la lengua es el lugar donde asientan aproximadamente la mitad de todos los carcinomas intraorales, afectando en segundo lugar a suelo de boca con una prevalencia de un 35% (2). La frecuencia del mismo se encuentra en aumento, especialmente en Bélgica, Alemania, España y países del Este de Europa (3). Es por tanto una entidad que constituye actualmente un problema sanitario de primer orden.

Estudios recientes (4) muestran un escaso índice de supervivencia global a los cinco años, inferior al 50%, derivado de su diagnóstico tardío, y la diseminación metastásica cervical incontrolada que representa una mortalidad del 85%, especialmente si consideramos el hecho de que la evaluación clínica del mismo, incluso con el apoyo de técnicas de imagen, permite únicamente una detección del 68% de los casos (5).

Localización tumoral, Tamaño tumoral y profundidad tumoral (6) son los principales factores que determinan el riesgo de afectación cervical.No obstante la tendencia actual es la de considerar otros parámetros, especialmente histopatológicos, como factores pronósticos del carcinoma epidermoide oral

Es la profundidad tumoral el parámetro que ha adquirido en la última década una mayor relevancia como factor predictor pronóstico desde que su importancia fuese reconocida en estudios considerados como "clásicos" (7).

No existen estudios en nuestro medio que relacionen la profundidad tumoral y las características histopatológicas de los carcinomas linguales. Por este motivo realizamos este estudio con la finalidad de determinar si el espesor máximo tumoral, entendido como un factor de agresividad histopatológica, se correlaciona igualmente con otros parámetros histológicos considerados de mal pronóstico y establecer de este modo una tipificación pronóstica y terapéutica lo más exacta posible.

OBJETIVOS

1.- Ojetivo principal

Comprobar si el espesor máximo tumoral se correlaciona con parámetros agresivos histopatológicos del carcinoma epidermoide.

2.- Objetivos secundarios

1.- Descripción de la profundidad tumoral en función de parámetros histopatológicos.

2.- Descripción de las distintas categorías de factores histopatológicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Diseño

Estudio retrospectivo de base hospitalaria constituido por una cohorte integrada por pacientes diagnosticados y tratados de carcinoma epidermoide lingual, durante el periodo de tiempo comprendido entre Enero de 1990 y Julio de 1997, determinando 1997 como año final del estudio (Tiempo mínimo de seguimiento de 8 años).

Para ello se revisaron 120 historias clínicas, seleccionándose 60 historias en base a los siguientes criterios:

- A.- Pacientes afectos de carcinoma epidermoide lingual como primer tumor intraoral.
- B.- Cirugía como tratamiento inicial.
- C.- Determinación de márgenes quirúrgicos libres.
- D.- Acceso a la historia clínica y bloque parafinado del tumor.

La recogida de datos obtenidos de sus correspondientes historias clínicas, fue realizada por un único observador y la evaluación histopatológica de la pieza quirúrgica fue supervisada de forma independiente por dos médicos especialistas en anatomía patológica sin conocimiento previo de las características del paciente ni del tumor.

2.- Variables

2.1.- Filiación del paciente: edad (variable cuantitativa) y sexo (variable dicotómica).

La edad del paciente es la correspondiente al momento de su primera consulta en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, ésta es aquella en la que algún miembro del Servicio realiza la historia clínica, o bien es presentado en el Comité Oncológico por alguno de sus miembros integrantes.

2.2.- Parámetros histopatológicos: Factores histológicos asociados al tumor y Factores histológicos que evalúan la interfase tumor-huesped.

2.2.1.- Grado de diferenciación tumoral, siguiendo la clasificación de **Broders (8)**.

- Bien diferenciado (BD).
- Moderadamente diferenciado (MD).
- Pobremente diferenciado (PD).

Se ha considerado como variable ordinal.

2.2.2.- Número de mitosis se valoró como variable ordinal, según la siguiente escala (**Crissman y Zarbo 1990**) (9).

- Leve (0-1 mitosis/8 campos/40x).
- Moderado (2-5 mitosis/8 campos/40x).
- Intenso (>5 mitosis/8 campos/40x).

2.2.3.- Eosinofilia peritumoral (TATE) ó eosinofilia tisular asociada al tumor se ha tipificado como variable ordinal de la siguiente forma (**Millian et al 1993**) (10).

- <5/8 campos/40x.
- 5-15/ 8 campos/40x.
- 16-25/8 campos/40x.
- <50/8 campos/ 40 x.

2.2.4.- Invasión vascular e invasión perineural se han clasificado como variables dicotómicas.

2.2.5.- Patrón de infiltración tumoral fue considerado como variable cuantitativa, siguiendo la clasificación expuesta por **Umeda et al (1993)** (11), en tres modalidades.

- I. Límites romos y bien definidos.
- II. Nidos celulares infiltrantes, aislados y delimitados.
- III. Infiltrado difuso de células aisladas en reguero.

2.3.- Profundidad tumoral, considerada como variable cuantitativa.

El espesor máximo tumoral fue tomado de la medición de este dato por el patólogo, en su descripción de la pieza quirúrgica o bien, en aquellos casos (especialmente antes del año 1994) en que este parámetro no fue incorporado en el análisis histopatológico fue reevaluado por el mismo patólogo para su inclusión en el estudio. Las medidas fueron tomadas en sentido vertical desde la superficie del tumor, excluyéndose aquellas áreas correspondientes a inflamación o queratinización.

3.- Procedimientos de laboratorio

Las muestras histológicas se procesaron en el Servicio de Anatomía Patológica del mismo centro hospitalario mediante fijación en formol al 10% durante 12-24 horas, descripción macroscópica de la muestra y tallado de la pieza e inclusión en bloques de parafina, catalogados por su número de registro, número de bloque y año en curso.

La medida de la profundidad tumoral se realiza de forma micrométrica sobre la pieza, de tal forma que si ésta es infiltrada en su totalidad, la medida de profundidad tumoral coincide con el diámetro de la muestra, mientras que si el tumor es excrecente, dicha medida será la que exista desde la línea base o sin infiltración hasta la zona o capa más profunda.

Los bloques ya parafinados se cortan a un espesor de 4 a 6 micras practicándose para el estudio tisular, la técnica histopatológica mediante tinción de los cortes con hematoxilina-eosina, seleccionando aquellas muestras más representativas del tumor para efectuar el posterior análisis.

4.- Procedimientos estadísticos

Se practicó en primera instancia un análisis univariante de la población muestral consistente en un análisis de frecuencias y en un análisis descriptivo (medidas de posición y dispersión) según la naturaleza de las variables incluidas.

Una vez conocida la naturaleza y la distribución de cada una de las variables de estudio, el siguiente paso consistió en realizar un análisis bivalente, en el que se establecieron diferentes líneas de actuación en función de la naturaleza de las variables.

Las comparaciones múltiples utilizadas para detectar qué niveles de los parámetros mostraban diferencias significativas en cuanto a la profundidad tumoral, fue la Prueba de Bonferroni y la C de Dunnet. Coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman para medir asociación entre el grado de profundidad tumoral y otros parámetros de la medida de intervalo o variable ordinal respectivamente.

Estadístico de chi-cuadrado para contrastar la independencia entre dos variables categóricas, prueba exacta de Fischer para variables dicotómicas y test de ANOVA para comparaciones múltiples (12).

El nivel de significación estadística ha sido de $p < 0,05$.

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS 11.5.

RESULTADOS

1.- Estadística descriptiva

1.1.- Descripción de datos personales: El 26,66% correspondieron a mujeres y el 73,34% a hombres. Edad media de 58, Rango de 67 (88-21) y desviación estándar de 14.

1.2.- Descripción de parámetros histopatológicos

1.2.1.- Grado de diferenciación tumoral

El mayor porcentaje se obtuvo en la variante BD (75%), siendo escasos los tumores que exhibieron un patrón pobremente diferenciado (3,3%).

1.2.2.- Eosinofilia peritumoral

Es de destacar que la mitad de la muestra exhibió un grado de TATE en su forma leve (50%). El grado intenso representó un 21,7%.

1.2.3.- Patrón de infiltración tumoral

La forma de infiltración tumoral más frecuente es en forma de límites romos y bien definidos, forma I según la clasificación de Umeda, representando el 61,7% de la muestra.

El porcentaje de tumores que exhiben una forma de invasión a modo de células en reguero, dato de mal pronóstico histológico, es escaso (10%).

1.2.4.- Índice de mitosis

TABLA 2.1.- ESTADÍSTICOS SOBRE PROFUNDIDAD TUMORAL SEGÚN PARÁMETROS HISTOPATOLÓGICOS

		MEDIA	I.C.95%		DESV.TÍP.	MEDIANA	MÍN	MÁX	N
			Inf.	Sup.					
Grado de diferenciación	BD	8,5	7,0	10,0	5,0	8	1	20	45
	MD	8,9	6,5	11,4	4,4	10	2	17	13
Eosinofilia peritumoral	Leve	8,5	6,7	10,4	5,1	8	1	20	30
	Moderado	9,2	6,8	11,7	5,1	8	2	20	17
	Intenso	8,9	6,3	11,6	4,8	10	2	18	13
Infiltración tumoral	Límites romos (I).	8,9	7,2	10,6	5,3	8	1	20	37
	Cordones celulares (II).	8,2	6,2	10,3	4,3	10	2	18	17
	Células en reguero (III).	10,0	5,3	14,7	5,7	9,5	3	20	6
Mitosis agrupada	Moderado	6,1	4,3	7,8	4,3	5,5	1	15	24
	Intenso	10,6	9,1	12,2	4,6	10	3	20	36
Invasión vascular	No	8,5	7,2	9,9	5,0	8	1	20	55
	Si	11,8	7,6	16,0	4,8	11	8	20	5
Invasión perineural	No	8,7	7,4	10,1	5,1	8	1	20	56
	Si	10,0	7,3	12,7	2,7	11	6	12	4
Total		8,82	7,53	10,1	4,99	8	1	20	60

Tras la clasificación de este parámetro en tres categorías (leve, moderado e intenso), no se detectó un índice mitótico de grado leve en ninguna de las piezas histológicas estudiadas.

El porcentaje entre las dos categorías restantes, moderado e intenso fue superior en esta última (60% vs. 40%).

1.2.5.- Invasión vascular e invasión perineural

La invasión vascular se detectó en el 8,3% y la invasión perineural en un 6,7%.

1.3.- Profundidad tumoral

Al tratarse de una variable continua este parámetro no se ha expresado en forma de intervalos, ya que a priori no se disponen de datos bibliográficos que permitan su estratificación en grupos. Es de destacar el

elevado Rango de la muestra (19), expresión de tumores que presentan una invasión tumoral mínima (1mm), clínicamente limitada a la mucosa, y de otros con una profundidad de 20 mm, lo que implica una afectación muscular profunda.

La media obtenida fue de 9 mm.

2.- Estadística inferencial

2.1.- Grado de asociación entre profundidad y parámetros histopatológicos.

2.2.- Estadísticos descriptivos sobre profundidad tumoral según parámetros histopatológicos. (Tabla 2.1).

Se ha determinado asociación estadísticamente significativa entre índice mitótico y profundidad tumoral (14,84; $p < 0,001$).

La diferencia entre las dos categorías de índice mitótico con respecto al valor medio de profundidad tumoral es la más acentuada de todas las variables histopatológicas (6,01 y 10,6).

Invasión vascular e invasión perineural se asocian con elevados valores medios de profundidad (13,5, 11,8 y 10 respectivamente), si bien estos datos deben de interpretarse con cautela debido a la reducida incidencia de dichas variables (2,5 y 4 casos respectivamente).

Estos datos muestran una clara concordancia entre aquellos tumores con valores elevados de profundidad tumoral y un comportamiento clínico agresivo. Esta asociación se muestra más evidente si tenemos en cuenta que todos los carcinomas que presentaron esta característica (invasión vascular y perineural) exhibieron valores máximos de profundidad tumoral de 20 mm, los valores más altos obtenidos en el estudio y elevados valores de profundidad mínima (7,8 y 6 mm. respectivamente).

En cambio aquellos que no presentaron estas características, a priori con un comportamiento benigno, manifestaron valores mínimos de espesor de 1mm. En la muestra estudiada se determina que ningún tumor con un espesor inferior a los 6 mm presentó invasión perineural.

Estas diferencias en cuanto a "agresividad tumoral" y profundidad no son tan manifiestas en la "forma de invasión tumoral" donde las tres categorías I,II y III presentan valores medios similares (8,9,8.2 y 10 mm) y valores tanto máximos como mínimos semejantes (1,2 y 3 mm. respectivamente).

DISCUSION

El concepto de profundidad tumoral hace referencia al espesor máximo de un tumor expresado en milímetros, determinado mediante medición micrométrica perpendicular desde la superficie del tumor al punto más profundo de invasión tumoral, excluyéndose la zona de queratina y exudado inflamatorio (13). Representa una variable que define la cantidad de tumor pero que al mismo tiempo introduce un

aspecto cualitativo en cuanto a la agresividad de la infiltración local. Responde a la variabilidad clínica de los tumores ya que dos tumores con igual diámetro superficial (10 mm) y con espesores tan distintos como 5 mm y 20 mm, no pueden considerarse como dos tumores iguales.

En la bibliografía es ampliamente reconocido que la determinación de la profundidad tumoral en tumores de distinta localización, principalmente en el melanoma cutáneo, colon y cervix uterino constituye actualmente un parámetro de extrema importancia, condicionando el estadiaje, tratamiento y pronóstico (14). En el carcinoma de cavidad oral su importancia ha sido subrayada por numerosos autores (15) lo que pone de manifiesto que dicho parámetro posee un valor intrínseco de extraordinario valor, condicionando de forma determinante el pronóstico de los pacientes.

A pesar del evidente avance que esta clasificación supone en la comprensión del comportamiento tumoral, la práctica clínica revela que dicho procedimiento está sujeto a ciertas limitaciones técnicas (procesado histopatológico de las piezas quirúrgicas, discrepancias entre observadores...) por lo que sería necesario una mayor simplificación de los resultados y de este modo universalizar dicho procedimiento en los distintos centros, de ahí que hemos de subrayar la importancia de seguir una metodología homogénea en la evaluación de la profundidad tumoral que sea extensible a la mayoría de los centros quirúrgicos y por tanto incorporada de forma rutinaria a la práctica clínica. En nuestro estudio, la determinación del espesor tumoral es realizado por un mismo anatomopatólogo sobre la pieza tumoral, de tal forma que si ésta es infiltrada en su totalidad, la medida de la profundidad coincide con el diámetro de la muestra, y cuando el tumor es excrecente ó ulcerado, se toma como referencia la distancia entre la línea base o sin infiltración hasta la capa más profunda. Este sistema de medida, en el que se reconstruye de forma teórica el límite de mucosa normal fue introducido por Moore et al en 1986 (16) en el estudio de carcinomas de vías aerodigestivas superiores y actualmente es practicado por otros autores (13) en el estudio del carcinoma epidermoide de cavidad oral, determinando una mayor fiabilidad en la determinación de la posible afectación cervical.

El empleo de métodos de imagen en la valoración del espesor tumoral tales como la ecografía, ultrasonografía de alta resolución (17) ó la RMN (18), representan métodos de elevada sensibilidad, pero la necesidad de un personal especializado y su elevado coste, hacen inviable su empleo de forma rutinaria. Con respecto a la relación existente entre “espesor máximo tumoral” y el resto de las variables histopatológicas, la asociación más significativa se establece con la variable “índice mitótico” (grado de dependencia de 14,84; $p < 0,001$), detectándose un espesor tumoral medio de 10 mm en tumores que exhiben un patrón de mitosis intenso a diferencia de aquellos que presentan un patrón de mitosis moderado que se corresponderían con un espesor medio de 6,1mm., apreciándose al igual que Crissman (9) que el número de mitosis aumentaba en relación directa con la extensión en profundidad del tumor y por tanto con su velocidad de crecimiento. Este último parámetro (velocidad de crecimiento) tal y como señala Evans (19) ha mostrado cierta influencia con respecto del pronóstico y con la extensión en profundidad del tumor, sin embargo, al entrar en el cálculo de estudios multivariantes, parámetros subjetivos tales como el tiempo de evolución, carece de valor objetivo, si bien resulta evidente que carcinomas que exhiben un recambio celular intenso precisan de un incremento paralelo del componente proliferativo (índice mitótico), tal y como ha sido puesto de manifiesto en otras series referentes al carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (20).

Posteriormente otros autores (21) determinaron igualmente que el número de mitosis aumenta en relación directa con la velocidad de crecimiento y el tamaño tumoral, si bien no encontraron una relación directa entre el índice mitótico y la profundidad tumoral.

El índice mitótico ha sido considerado tradicionalmente como uno de los principales factores pronósticos independientes respecto de la supervivencia y recidiva del carcinoma oral (22,23), por lo que su estrecha vinculación con la profundidad tumoral enfatiza el valor pronóstico de la misma.

El grado de espesor tumoral se correlaciona con un pronóstico más agresivo, si tenemos en cuenta que “invasión perivascular y perineural”, datos considerados como de mal pronóstico (24), se asocian con

valores máximos de profundidad de 20 mm y mínima de 8 y 6 mm, si bien no puede establecerse una asociación positiva por la escasa presencia de los mismos (grado de dependencia de 1,98; $p = 0,16$ y 0,24; $p = 0,63$ respectivamente). En concreto, ciertos autores (25) relacionan la invasión perineural directamente con la profundidad tumoral, aunque este tipo de invasión es un hallazgo común en los carcinomas orales, lo que disminuiría su valor pronóstico. En relación a otros factores histopatológicos, la eosinofilia tumoral (TATE) no se correlaciona de forma significativa con el espesor tumoral (ANOVA, grado de dependencia de 0,08; $p = 0,078$). En la mayoría de los estudios consultados (26) es un parámetro que carece de significación pronóstica evidente ya que su intensidad puede estar en relación con la ulceración superficial del tumor y no ser expresión de su crecimiento en profundidad.

En resumen, consideramos al igual que (27) que unos de los datos más influyentes en el pronóstico del carcinoma epidermoide oral es la profundidad tumoral y por lo anteriormente expuesto, el índice mitótico (9). Del mismo modo, Yamamoto (28) demostró esta correlación con la profundidad en tumoral y Ambrosch (29) que el único factor de riesgo para la aparición de micrometástasis era la profundidad de invasión.

En el presente estudio, profundidad tumoral y variables histopatológicas íntimamente ligadas a dicho factor son parámetros determinantes en el pronóstico y terapéutica del carcinoma oral.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 1994; 44: 7-26.
- 2.- Neville BW, Damm DD, Allen CM et al. *Epithelial Pathology. In Oral and Maxillofacial Pathology.* Philadelphia, Wb Saunders 1995; 416-42.
- 3.- Berrino F, Sant A, Verdecchia R, et al. Survival of Cancer Patients in Europe International Agency for Research on Cancer European Commission 1995;122: 132-36.

- 4.- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VIII. IARC Scientific Publications No. 155 Lyon, IARC 2000.
- 5.- Woolgar JA. T2 carcinoma of the tongue: The histopathologist's perspective. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; 37: 187-93.
- 6.- Spiro RH, Huvos AG, Wong GY et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986; 152(4): 345-50.
- 7.- Mohit -Tabatabai MA, Sobei HJ, Rush BF et al. Relation of thickness of floor of mouth stage I and stage II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986; 152: 351-53.
- 8.- Broders AC. Carcinoma: Grading and practical application. *Arch Pathol* 1926; 2: 376-81.
- 9.- Crissman JD, Zarbo RJ. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: Histologic parameters with prognostic value. In Fee WE, Goepter H, Johns ME 1990.
- 10.- Million RR, Cassini NJ, Wittes RE. Cancer of the head and neck. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer 1990. Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott, pp. 407-506.
- 11.- Umeda M, Yokoo S, Take Y et al. Lymph node metastases cell carcinoma of the oral cavity: Correlation between histologic features and the prevalence of metastasis. *Head Neck* 1993; 14: 263-72.
- 12.- Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman and Hall: London, 1991.
- 13.- Yuen APW, Lam KY, Chan ACL et al. Clinicopathological analysis of local spread of carcinoma of tongue. *Am J Surg* 1998; 175: 242-4.
- 14.- Balch CM, Murad TM, Soong SJ et al. Prognostic factors analysis of 17 600 melanoma patients: Validation of The American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System. *Journa Clin Oncol* 2001; 19 (16):3622-34.
- 15.- Hermanek P, Henson DE, Hutter RVP et al. *TNM Supplement. International Union Against Cancer*. Springer-Verlag Berlin 1993; pp 23-24.
- 16.- Moore SR, Johnson NW, Pierce AM et al. The epidemiology of tongue cancer: A review of global incidence. *Oral diseases* 2000; 6: 75-84.
- 17.- Shintani S, Nakayama B, Matsuura H et al. Intraoral ultrasonography is useful to evaluate tumor thickness in tongue carcinoma. *Am J Surg* 1997; 173: 345-47.
- 18.- Iwae H, Kyomoto R, Ha-Hawa SK et al. Magnetic Resonance determination of tumor thickness as predictive factor of cervical metastasis in oral tongue carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 457-61.
- 19.- Evans JW, Langdon JD, Rapidis AD, Johnson NW. Prognostic significance of STNMP and velocity of tumor growth in oral cancer. *Cancer* 1982; 49: 773-6.
- 20.- Klijanienko J, el Naggat AK, de Braund F et al. Tumor vascularization, mitotic index, histopathologic grade, and DNA ploidy in the assesment of 114 head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck* 1995; 12: 145-58.
- 21.- Martínez-Conde R, Aguirre JM, Burgos JJ et al. Factores clínico-patológicos en el carcinoma de células escamosas inicial de lengua y suelo de boca, en Vizcaya. *Med Oral* 2000; 6: 87-91.
- 22.- Bundgaard T, Bentzen SM, Wildt J et al. Histopathologic, stereologic, epidemiologic and clinical parameters in the prognostic evaluation of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head neck* 1996; 18: 142-52.
- 23.- Zatterstrom UK, Wennerberg J, Ewers SB et al. Prognostic factors in Head and Neck Cancer: Histologic grading, DNA ploidy and nodal status. *Head Neck* 1991; 13: 477-87.

- 24.- Martínez-Gimeno C, Moro Rodríguez E, Navarro Vila C, López Varela C. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: A clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope* 1995; 105: 728-33.
- 25.- Carter RL, Clifford P. Spread of carcinomas of the oral cavity. En: Henk JM, ed. *Malignant tumours of the oral cavity*. London: Edward Arnold Publishers Ltd 1985; pp 32-42.
- 26.- Aenneroth G, Hansen LS. A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dent Res* 1984; 92: 448-68.
- 27.- Jakobsson PA, Eneroth CH, Killander D, Moberger G et al. Histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dent Res* 1984; 92: 448-68.
- 28.- Yamamoto E, Miyakawa, Kohama G. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surgery* 1984; 6: 938-47.
- 29.- Ambrosch P, Kron M, Fischer G et al. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasising, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck* 1995; 17: 473-9.

CORRESPONDENCIA

José Darío Sánchez López
c/ Martínez Campos, 23-6º B
18002 Granada
Telf.: 958 25 98 32
Fax: 958 02 17 09
Móvil: 609 628 514
e-mail: dario@fundacionhvn.es