

Carcinome épidermoïde de la cavité orale: étude histopathologique de 85 cas

A. MILIÁN*, J. V. BAGÁN**, F. VERA***

* *Professeur Associé de Médecine Buccale, Faculté de Médecine et d'Odontologie de Valence.*

** *Professeur Titulaire de la Chaire de Médecine Buccale, Faculté de Médecine et d'Odontologie de Valence.*

*** *Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique, Faculté de Médecine et d'Odontologie de Valence.*

RÉSUMÉ

Nous avons réalisé sur 85 cas de carcinome épidermoïde intraoral une analyse descriptive et statistique de 8 paramètres ou aspects morphologiques: aspect de la croissance architecturale, niveau de kératinisation, différenciation ou similitude, pléomorphisme nucléaire, nombre de mitoses, infiltrat inflammatoire, nombre d'éosinophiles et invasion vasculaire.

Nous avons trouvé que 65% des cas avaient un aspect de type cordonal et 51% présentaient un degré maximum de kératinisation. Les cellules néoplastiques se caractérisaient par une différenciation et un pléomorphisme modérés, 69% et 73% respectivement; en ayant de 1-3 mitoses/8 champs dans 54% des cas. Nous n'avons pas rencontré de différences très marquées entre les degrés 1, 2 et 3 de réaction inflammatoire (39%, 25%, 33%). Nous avons observé une invasion vasculaire seulement dans 8,5% des cas. Finalement, la valeur moyenne des éosinophiles intra-tumoraux fut de 18 et la valeur moyenne des éosinophiles péri-tumoraux de 37.

MOTS CLÉS:

Carcinome, pathologie.

SUMMARY

In 85 cases of intraoral squamous cell carcinoma we have carried out a descriptive and statistical analysis of 8 parameters or morphological aspects: structural growth pattern, degree of keratinization, differentiation or similarity, nuclear pleomorphism, frequency of mitoses, inflammatory response, number of eosinophils and vascular invasion.

We have found that in 65% of the cases there was a cord type growth pattern, and 51% evidenced a maximum degree of keratinization. The neoplastic cells were characterized by a moderate differentiation and pleomorphism, 69% and 73% respectively, there being 1-3 mitoses/8 fields in 54% of the cases. We did not find very marked differences between degrees 1, 2, and 3 of inflammatory response (39%, 25%, 33% respectively). We observed vascular invasion in only 8,5% of the cases. The average value of intratumoral and peritumoral eosinophils was 18 and 37.

KEY WORDS:

Carcinoma, pathology.

INTRODUCTION

Le carcinome épidermoïde est également connu comme carcinome à cellules squameuses ou épithélioma malpighien et constitue sans aucun doute la forme néoplastique la plus commune de la cavité orale (Shafer 1983). Ces tumeurs dérivent de l'épithélium pavimenteux; elles sont classées au moment du diagnostic morphologique selon une gradation, généralement basée suivant le critère de différenciation en bien différenciées, modérément différenciées ou peu différenciées. La classification de Broders en quatre degrés basée sur le pourcentage de cellules bien différenciées par rapport au total de la superficie tumorale est bien connue.

Cependant et bien que ces classifications soient celles qui sont employées le plus fréquemment, elles ont été souvent critiquées car dans un même degré sont réunis différents aspects et caractéristiques tumoraux. Dans ce sens Jakobsson (1973) a créé une gradation histologique dans laquelle sont examinées 8 caractéristiques morphologiques du carcinome qui évaluent la population cellulaire tumorale et l'interphase de tumeur-hôte; il a vérifié que certaines d'entre elles dans des études postérieures (Crissman et al., 1984) pouvaient prédire le comportement évolutif de la lésion et par conséquent la survie du patient.

Le but de ce travail est de décrire les différents aspects morphologiques de 85 carcinomes épidermoïdes intra-oraux, en se basant sur la classification antérieurement citée, bien que nous ayons effectué certaines modifications que nous exposerons par la suite.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Nous avons réalisé dans le département de Médecine Buccale de la Faculté de Médecine et d'Odontologie de Valence une étude portant sur 85 patients ayant un carcinome épidermoïde de la cavité orale.

48 cas avaient été envoyés par d'autres centres pour effectuer le diagnostic, l'étude et le traitement et 37 cas provenaient de l'Institut Valencien d'Odontologie.

Sur les 85 patients, il y avait 69 hommes et 16 femmes, dont les âges étaient compris entre 33 et 85 ans.

Après l'anamnèse et l'exploration, nous avons effectué la biopsie de la lésion afin de réaliser l'étude morphologique où nous avons évalué les paramètres suivants:

A. Aspect de la croissance architecturale: Nous avons analysé la disposition des cellules néoplasiques en les classant en 4 degrés: solide, cordonal, petits nids et dissocié.

B. Niveau de kératinisation: Nous avons évalué d'une part la kératinisation en tant que telle et d'autre part la similitude des cellules néoplasiques avec les cellules épithéliales, c'est-à-dire, la différenciation cellulaire. La kératinisation est évaluée par rapport à la présence de globes cornés et de figures dyskératosiques, à 4x et à 10x respectivement, en les classant en quatre degrés, selon la plus ou moins grande production de kératine.

La similitude a été évaluée également en 4 degrés. Le degré 1 correspond aux cellules très différenciées et le 4 aux éléments cellulaires très indifférenciés.

C. Pléomorphisme nucléaire: Ce paramètre a été évalué selon 3 degrés en tenant compte de la forme nucléaire, du rapport noyaux-cytoplasme, du nombre de noyaux et de chromatine.

D. Mitose: Nous avons compté 8 mitoses par champs à l'objectif 40x en évaluant 4 degrés, allant de moins à davantage de figures mitotiques.

E. Réaction inflammatoire: Avec l'objectif 4x nous avons choisi la zone présentant la plus grande infiltration inflammatoire, en évaluant l'extension et la densité de celle-ci. Nous l'avons classée en 4 degrés, allant de la plus grande à la moins grande réponse lymphoplasmocytaire.

Nous avons effectué également un recensement des éosinophiles intra- et péri-tumoraux, en utilisant l'objectif 40x et en choisissant 5 champs dans la zone intra-tumorale et 5 champs dans la zone péri-tumorale.

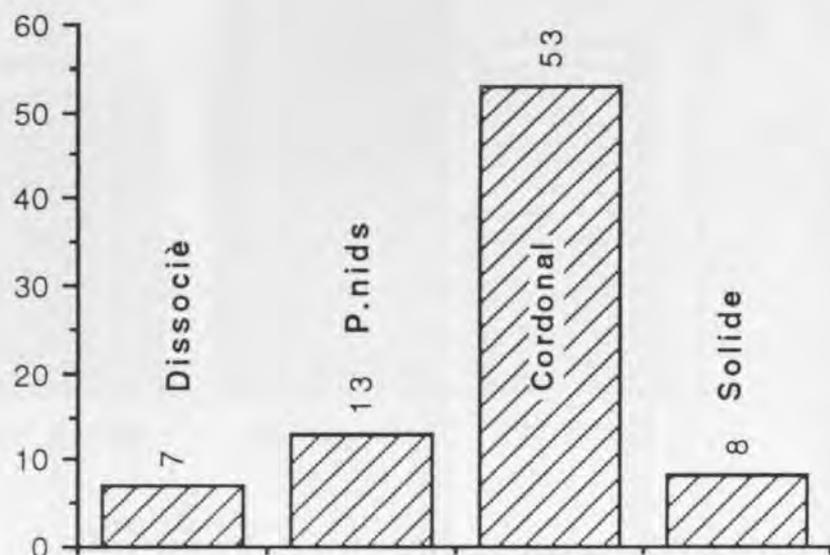
F. Invasion vasculaire: Nous avons considéré qu'il y avait une invasion quand on voyait des cellules néoplasiques à l'intérieur de la lumière vasculaire, lymphatique ou sanguine. Nous l'avons évaluée selon 2 degrés: absent ou présent.

G. Ponctuation moyenne: Nous l'avons obtenue en ajoutant les valeurs des paramètres suivants et en divisant par le nombre d'entre eux: aspect de croissance, kératinisation, différenciation, pléomorphisme, mitose, réaction inflammatoire.

RÉSULTATS

Parmi les 85 cas étudiés, il ne fut pas possible d'analyser les différents paramètres commentés antérieurement dans 3 cas, et dans seulement 2 cas il a été possible d'évaluer le degré de kératinisation. Tandis que dans le troisième cas aucun paramètre n'a pu être étudié.

A. *Aspect de la croissance architecturale*: Nous avons observé que le modèle de type 2 (endophytique papillomateux ou cordonal) a été le plus fréquent sur les 53 cas (65,43%) (Graphique 1).



Graphique 1: Structure histologique.
Graph 1: Structural growth pattern.

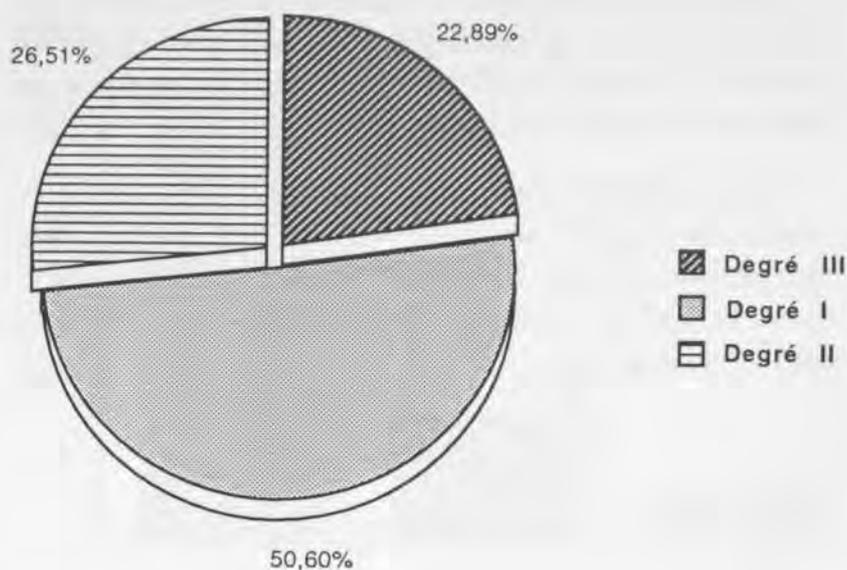
Dans 8 cas (9,88%) nous avons vérifié un modèle de type 1, en spécifiant que 3 correspondaient à des carcinomes verruqueux (exophytique) les 5 cas restants étaient des carcinomes épidermoïdes avec une disposition architecturale en masses solides.

D'autre part dans 13 cas (16,05%) l'aspect fut infiltrant en petits nids cellulaires (type 3) et dans 7 cas (8,64%) on a pu vérifier un aspect dissocié. Dans 4 cas nous n'avons pas pu évaluer ce paramètre à cause du caractère exigü de la biopsie.

Il est intéressant de signaler l'existence d'une corrélation significative entre ce paramètre, l'aspect architectural et d'autres paramètres morphologiques comme le kératinisation ($r = 0,373$ $p < 0,01$), la différenciation ($r = 0,478$ $p < 0,01$), le pléomorphisme nucléaire ($r = 0,412$ $p < 0,01$), les mitoses ($r = 0,301$ $p < 0,01$), et l'intensité de la réponse inflammatoire ($r = 0,391$ $p < 0,01$).

B. *Kératinisation*: Dans un nombre élevé de cas, (42 sur 83: 50,6%), nous avons constaté une kératinisation marquée (degré 1) alors que nous avons observé au contraire aucune ayant un degré 4 (kératinisation minimum).

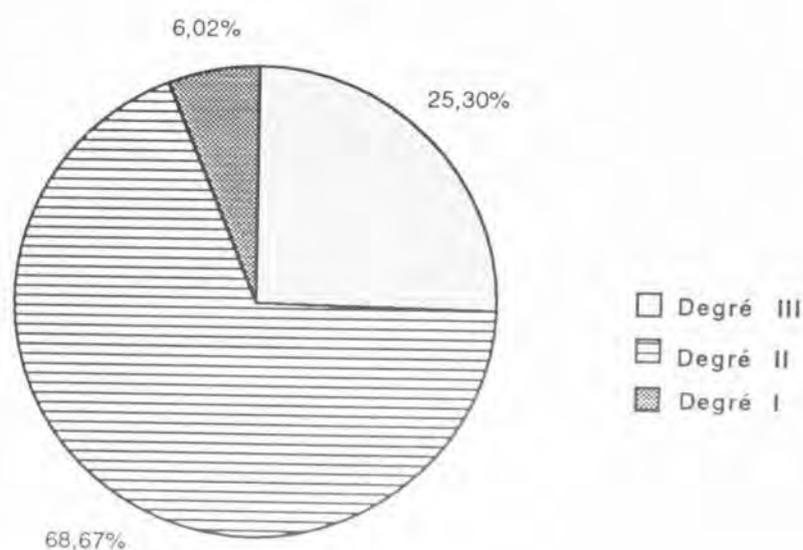
Les degrés 2 et 3 de kératinisation étaient présentés dans un nombre de cas très similaire, 22 et 19 respectivement (26,51% et 22,89%) (Graphique 2).



Graphique 2: Kératinisation.
Graph 2: Keratinization.

Nous avons obtenu une corrélation importante ($r = 0,549$ $p < 0,01$) avec le degré de différenciation, et également avec le pléomorphisme ($r = 0,332$ $p = 0,0022$), ces résultats ne nous ont pas étonné, car il est normal que les cellules qui ont une grande similitude avec les cellules épithéliales produisent une plus grande quantité de kératine.

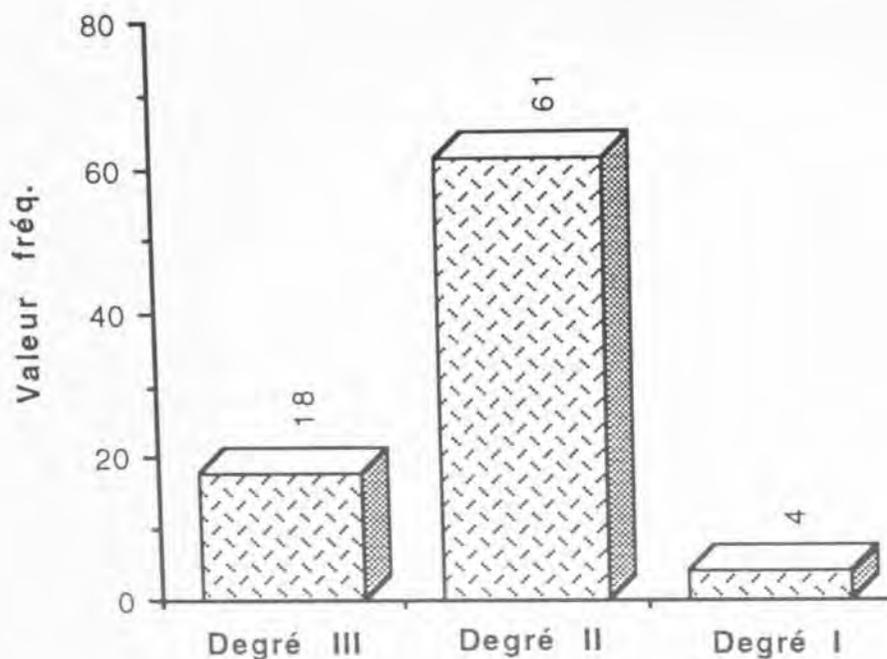
En ce qui concerne la différenciation, le degré 2 a été le degré que nous avons observé avec la plus grande fréquence (57 cas, 68,67%), suivi en ordre de fréquence par le degré 3 (21 cas, 25,30%), et le degré 1 (5 cas, 6,02%), nous avons trouvé aucun cas de degré 4 (Graphique 3).



Graphique 3: Différenciation.
Graph 3: Differentiation.

Il y avait une corrélation moyenne élevée entre la différenciation et le pléomorphisme nucléaire ($r = 0,674$ $p < 0,01$), et une corrélation moyenne basse avec les mitoses ($r = 0,32$ $p < 0,01$).

C. Pléomorphisme nucléaire: Comme pour la différenciation, la plupart des cas étaient de degré 2 de pléomorphisme, 61 sur 83 cas (73,49%), alors que seulement 4 (4,82%) étaient de degré 1, et 18 (21,69%) de degré 3 (Graphique 4).



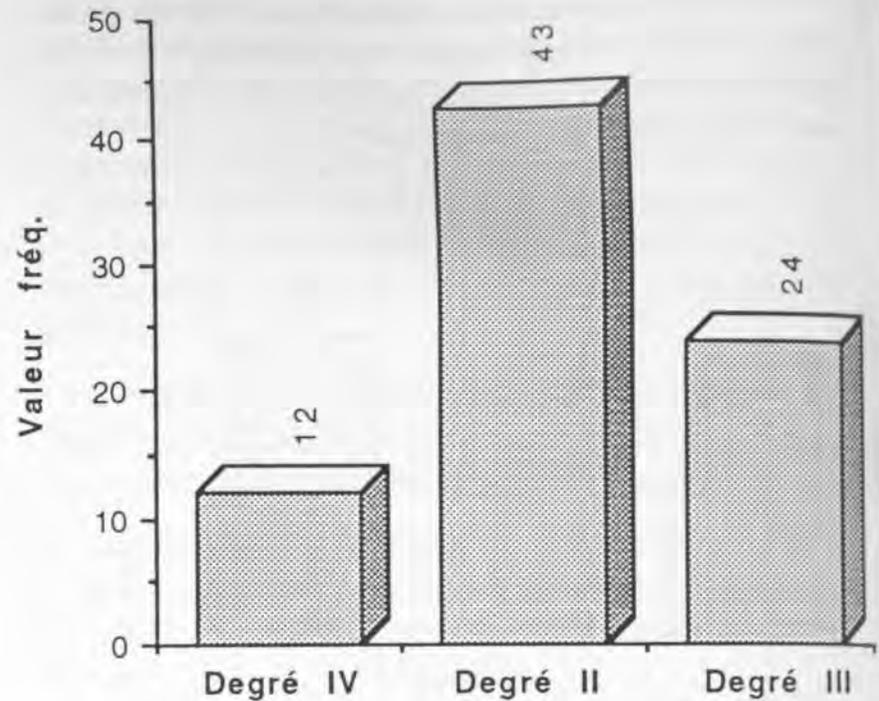
Graphique 4: Pléomorphisme nucléaire.
Graph 4: Nuclear pleomorphism.

Dans l'étude des corrélations nous observons une corrélation moyenne basse avec le nombre de mitoses ($r = 0,237$ $p < 0,05$) et elle n'est pas d'importance par rapport au reste, sauf celles mentionnées avec le type architectural, la kératinisation et la différenciation.

D. Mitoses: Dans 6 sur les 85 cas étudiés, nous n'avons pas pu réaliser le recensement des mitoses selon la méthodologie signalée et pour les autres 79 cas nous avons trouvé que 54,43% avaient un degré 2 (de 1-3 mitoses/8 champs). Dans 30,38% nous avons trouvé un degré 3 (3-5 mitoses/8 champs) et dans 15,19% nous avons remarqué un degré 4 (plus de 5 mitoses/8 champs) (Graphique 5).

Nous n'avons pas observé de cas avec un degré 1, c'est-à-dire, des cas avec un nombre de mitoses compris entre 0 et 1 dans 8 champs histologiques.

Cette variable morphologique a montré dans l'analyse statistique une corrélation moyenne basse



Graphique 5: Nombre de mitoses.
Graph 5: Number of mitoses.

avec la réponse inflammatoire ($r = 0,283$ $p < 0,0131$), ainsi qu'avec la différenciation, le pléomorphisme et l'aspect architectural cités antérieurement, les autres n'étant pas importantes.

E. Réaction inflammatoire: Elle n'a pu être évaluée que sur 79 des 85 cas étudiés, étant donné les caractéristiques des échantillons biopsiques où il y avait souvent du tissu néoplasique uniquement et pas du tissu conjonctif.

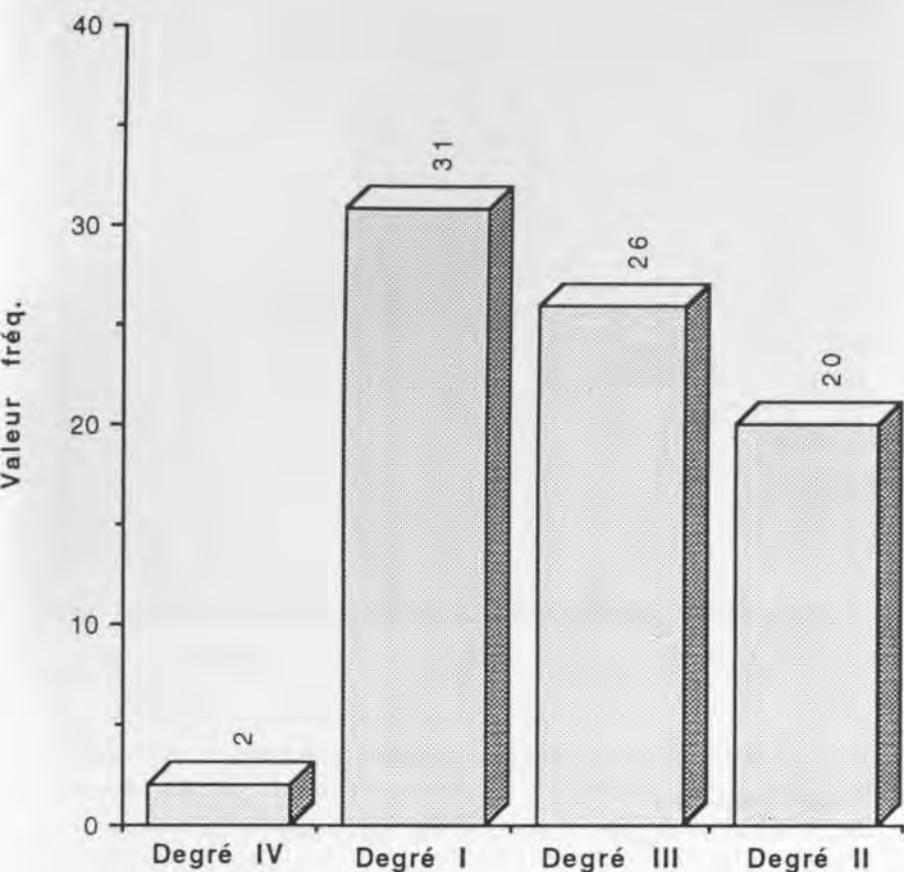
Le nombre de cas avec des degrés 1, 2 et 3 fut très semblable, les pourcentages étant respectivement de 39,24%, 25,31% et 32,91%. Nous n'avons remarqué que deux cas (2,53%) avec le degré 4, c'est-à-dire, exempts d'un infiltrat lymphoplasmocytaire (Graphique 6).

En effectuant l'étude des corrélations nous avons obtenu seulement une corrélation importante avec le nombre de mitoses.

En ce qui concerne le recensement des éosinophiles intra et péri-tumoraux, nous avons pu le réaliser respectivement dans seulement 78 et 70 cas, étant donné les caractéristiques d'extension des prélèvements.

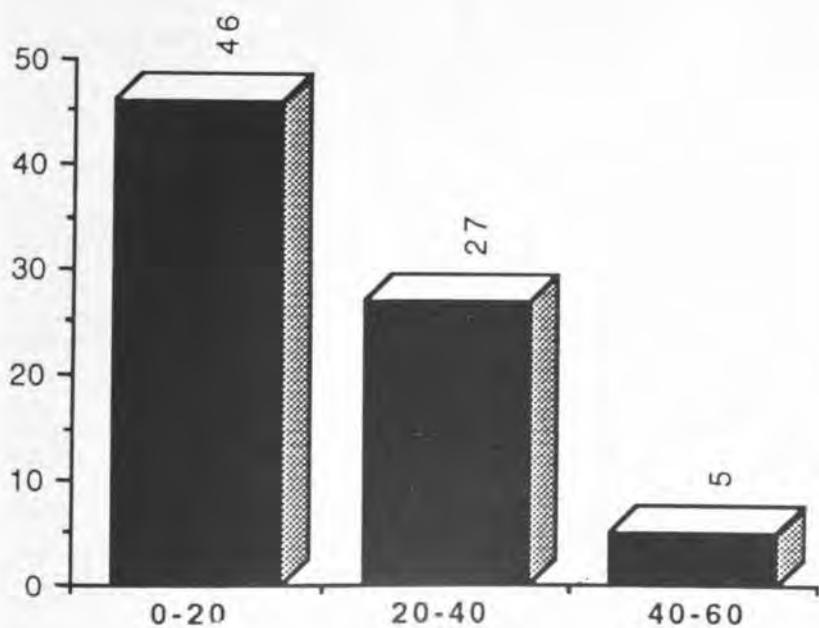
Le nombre moyen des éosinophiles intratumoraux fut de 17,78, avec une déviation standard de 12,16. La valeur minimum fut de 0 et la maximum de 59 (Tableau 1 et graphique 7).

Le nombre moyen des éosinophiles péri-tumoraux fut de 36,97, avec une déviation standard de 26,66. La valeur minimum fut de 3 et la maximum de 136 (Tableau 2 et graphique 8).



Graphique 6: Réaction inflammatoire associée à la croissance de la tumeur.

Graph 6: Inflammatory response with respect to the growth of the tumour.

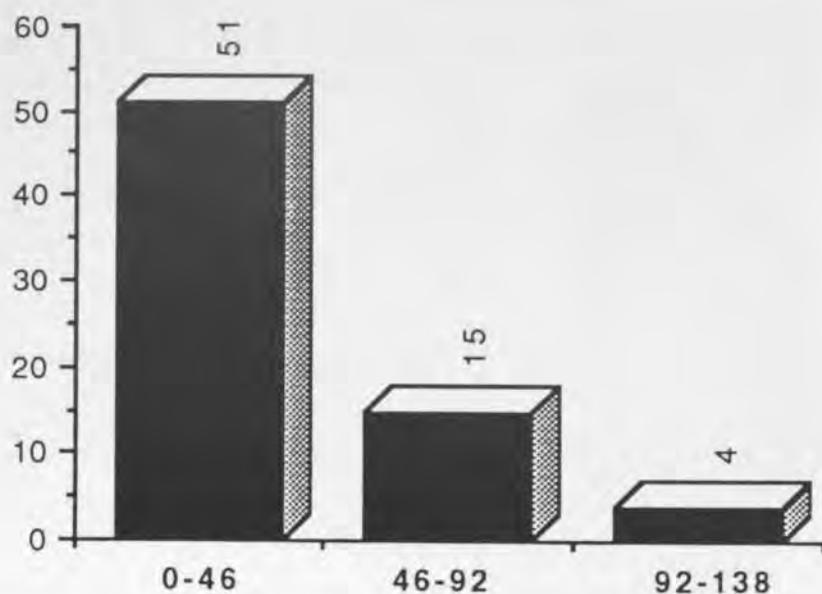


Graphique 7: Eosinophilie intratumorale.

Graph 7: Intratumoral eosinophils.

Tableau I

E. Intratumorales	Nombre de cas	Pourcentage
0-20	46	58,974
20-40	27	34,615
40-60	5	6,41



Graphique 8: Eosinophilie péritumorale.

Graph 8: Peritumoral eosinophils.

Tableau II

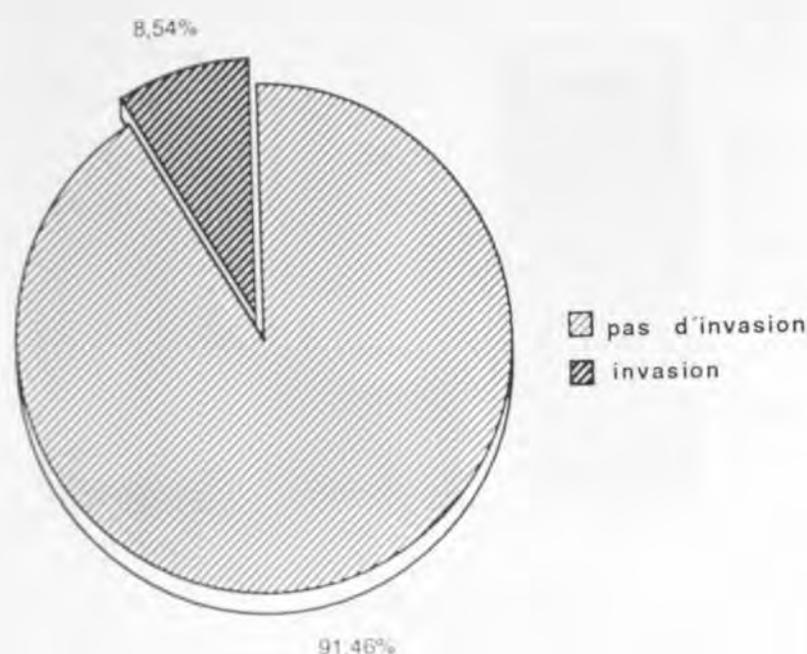
E. Péritumorales	Nombre de cas	Pourcentage
0-46	51	72,857
46-92	15	21,429
92-138	4	5,174

Les deux variables infiltration éosinophile intra et péritumorales, ont montré une corrélation moyenne élevée entre elles ($r = 0,638$ $p < 0,01$), c'est-à-dire, que la présence d'une éosinophile péritumorale est accompagnée normalement d'une importante éosinophilie intratumorale.

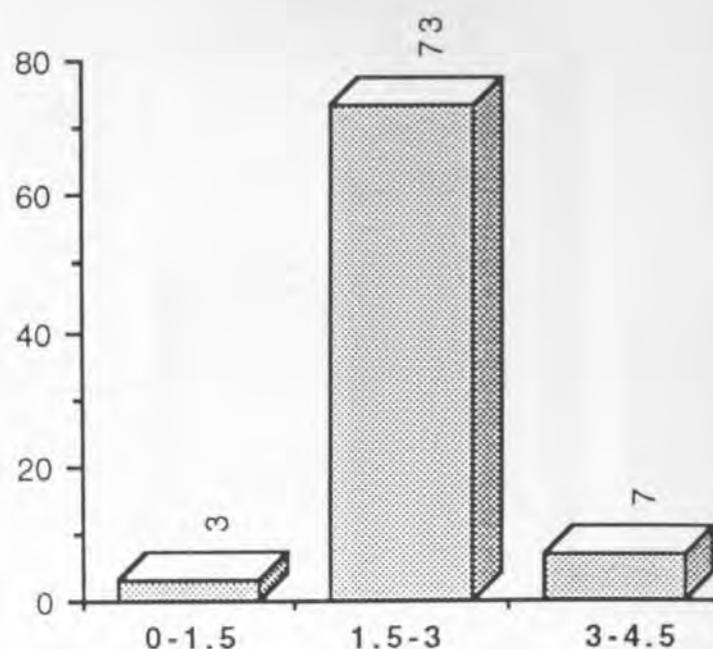
F. Invasion vasculaire: Dans un nombre important de cas (91,46%) nous n'avons pas pu déceler l'existence de cellules néoplasiques dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins, alors qu'au contraire nous avons pu la constater dans 8,54%, dans tous les cas où il s'est agi d'une invasion de vaisseaux. Dans 3 cas nous n'avons pas pu analyser cette donnée à cause du caractère exigü du prélèvement biopsique (Graphique 9).

Nous avons obtenu aucune corrélation entre cette variable et les autres paramètres analysés.

G. Ponctuation moyenne: Nous avons trouvé des valeurs comprises entre 1,2 et 3,5 avec une valeur moyenne de 2,14 (Graphique 10).



Graphique 9: Invasion vasculaire.
Graph 9: Vascular invasion.



Graphique 10: Ponctuation globale des paramètres morphologiques.
Graph 10: Average punctuation of the morphological paramters.

Tableau III

Auteur	Année	Nombre de cas	Localisation	Paramètres	Ponctuation
Jakobsson	1973	42	Larynx	8	Globale
Eneroth	1973	110	Palais	8	Globale
Willén	1975	124	Gencive	8	Globale
Lund	1975	438	Lèvre	8	G/n°P
Lund	1975	49	Langue	8	G/n°P
Holm	1982	95	Langue	6	Globale
Aneroth	1984	52	Langue et plancher de la bouche	7	Globale
Crissman	1984	77	Oro-pharynx	6	Globale
Aneroth	1986	51	Langue et plancher de la bouche	7	G/n°P
Shingaki	1988	53	Cavité orale	5	Individuelle

DISCUSSION

Dans l'étude morphologique des différentes néoplasies malignes on a introduit de plus en plus de systèmes ou de modèles d'histodiagnostic qui permettent d'évaluer les différentes caractéristiques morphologiques ayant une valeur probable de pronostic.

En ce qui concerne le carcinome épidermoïde, diverses classifications ont été entreprises, la plupart d'entre elles ont été basées sur celle que Jakobsson a proposé pour les carcinomes du larynx (Jakobsson et al., 1973). Dans le tableau 3 nous présentons un résumé des principales études réalisées en ce qui concerne la cavité orale.

Le protocole que nous avons utilisé est basé, en partie, sur tous les protocoles antérieurs, dont nous avons choisi les variables qui pouvaient être le plus facilement objectivées et quantifiées dans la plupart de nos cas.

Les résultats que nous avons obtenu des variables qui se réfèrent à la *population tumorale* sont les suivants:

A. Aspect de croissance architecturale: Nos résultats, avec un plus grand pourcentage de cas avec un type cordonal (65%) différent de ceux décrits par Aneroth et Hansen (1984) qui ont observé un plus grand nombre de cas dans lesquels les cellules sont disposées en petits nids, bien que la différence avec le type cordonal n'était pas très grand (seulement 5 patients).



Fig. 1: Carcinome épidermoïde de la langue.
Carcinome épidermoïde modérément différencié. Type de croissance architecturale degré II ou cordonal (H.E. 63×).
Fig. 1: Epidermoid carcinoma of the tongue.
Epidermoid carcinoma moderately differentiated. Structural growth pattern grade II or cordonal (H.E. 63×).

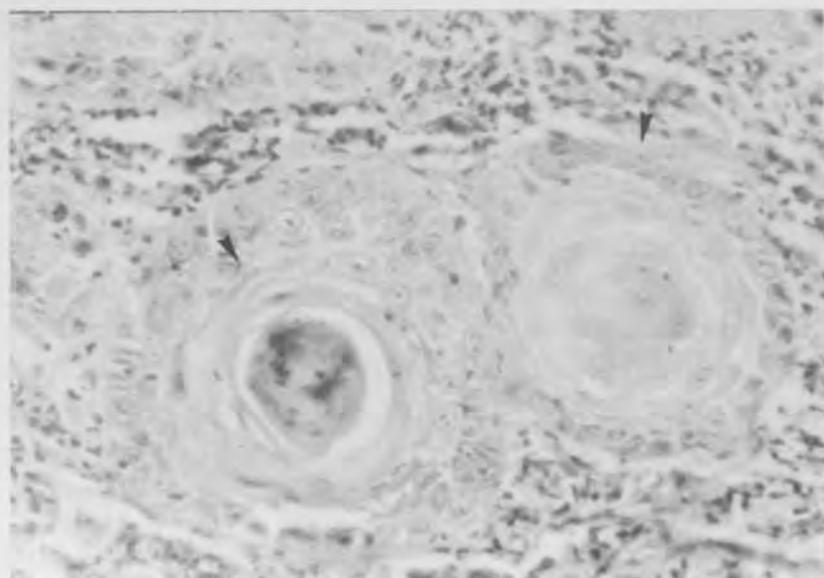


Fig. 3: Carcinome épidermoïde bien différencié localisé dans la muqueuse buccale.
On apprécie deux formations arrondies constituées par des éléments épithéliaux qui mûrissent centralement en sens kératosique, avec la formation d'un globe de matière parakératosique (H.E. 400×).
Fig. 3: Epidermoid carcinoma well differentiated of the buccal mucosa.
We can observe two round elements composed by epithelial cells that mature centrally in a keratotic way, with the formation of a keratin pearl, of parakeratotic type (H.E. 400×).

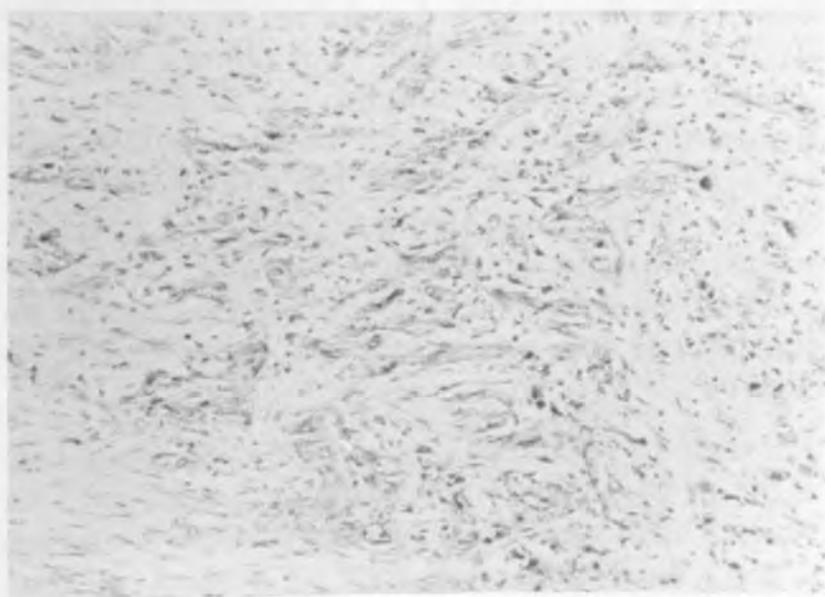


Fig. 2: Carcinome pauvrement différencié de la langue.
Type de croissance architecturale en petits nids, montrant une cellularité fusiforme qui rappelle dans certaines occasions des éléments d'apparence fibroblastique (H.E. 250×).
Fig. 2: Poorly differentiated carcinoma of the tongue.
Structural growth pattern in small groups, showing fusiform cells that sometimes resemble fibroblasts (H.E. 250×).



Fig. 4: Carcinome épidermoïde bien différencié.
Nous pouvons observer l'existence de 3 fuseaux mitotiques dans un champ de 400×. Ce cas fut qualifié de degré IV par rapport au nombre de mitoses (> 5 mitoses/8 champs) (H.E. 400×).
Fig. 4: Epidermoid carcinoma well differentiated.
We can observe the existence of 3 mitotic figures in a 400× fields. This case was classified as grade IV in regards to the number of mitoses (> 5 mitoses/8 fields) (H.E. 400×).

Shingaki et al. (1988) ont enregistré un plus grand nombre de carcinomes de degré 2 (27 sur 53 cas) en ce qui se réfère au mode d'invasion, dans ce degré était incluse l'invasion sous forme de cordons ou de petit nids.

L'étude des corrélations a mis en évidence que les carcinomes avec une disposition en petits nids ou dissociée, avaient un degré de kératinisation modéré ou minime, avec des cellules peu différenciées et un grand pléomorphisme nucléaire; en plus le nombre de mitoses avait tendance à être élevé et la réponse inflammatoire n'était pas très marquée.

B. Kératinisation: En comparant nos résultats avec ceux d'Aneroth et Hansen (1984) nous avons observé des différences. Nous avons obtenu dans plus de 50% des cas un degré 1, c'est-à-dire, de kératinisation maximum, alors qu'Aneroth a trouvé que 26 de ses 52 cas avaient un degré 3, c'est-à-dire, une kératinisation minime.

Ces différences entre nos résultats et ceux de cet auteur pourraient être dues au fait que dans son étude, 80% des patients se trouvaient à des stades initiaux, alors que dans notre étude, seulement 51% l'étaient. Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les variables histologiques et les stades cliniques.

En analysant les corrélations entre ce paramètre et les autres paramètres morphologiques, nous avons observé qu'il y avait une différence de même qu'avec le pléomorphisme nucléaire, mais cependant il n'y en avait pas avec le nombre de mitoses, c'est-à-dire, que nous pouvions trouver une néoplasie bien différenciée, avec un nombre de mitoses élevé.

En ce qui concerne la différenciation cellulaire, nous n'avons pas pu confronter nos données, car elle n'a pas été analysée de façon distincte dans aucun travail. Selon nos résultats, la plupart des carcinomes étaient formés par des éléments très différenciés, car des 83 cas, 69% correspondaient au degré 2.

C. Pléomorphisme nucléaire: 73% de nos cas avaient un degré 2 de pléomorphisme, avec des noyaux de forme arrondie, de taille supérieure à la normale et hyperchromatiques, ces données sont similaires à celles obtenues par Aneroth et Hansen (1984) qui sur 52 cas ont trouvé 35 cas avec des degrés 2 et 3 (25 degré 2 et 10 degré 3).

Nous avons trouvé une corrélation importante avec le nombre de mitoses ($p < 0,05$), cela signifie que dans les néoplasies dont les cellules contiennent des noyaux avec un grand pléomorphisme, le nombre de mitoses est plus élevé.

D. Mitoses: En comparant nos résultats avec ceux d'Aneroth et Hansen (1984) nous observons de grandes différences, car sur nos 79 cas, 84% étaient de degré 2 ou 3, alors que sur les 52 cas d'Aneroth et Hansen, 78,8% étaient de degré 1 ou 2. Ainsi la moyenne du nombre de mitoses était supérieure dans nos cas.

D'autre part, nous n'avons pas observé de cas de degré 1, c'est-à-dire, 0 ou 1 mitose, à la différence des auteurs précités qui ont trouvé 20 cas.

Shingaki et al. (1988) en analysant le degré de différenciation dans lequel ils évaluaient la kératinisation, le pléomorphisme et les mitoses, ils ont trouvé un même nombre de carcinomes de degré 1 et de degré 2 (22 sur les 53 au total pour chacun d'entre eux); il faut souligner le manque de corrélation statistique entre cette variable et le reste de celles qui avaient été analysées.

En ce qui nous concerne, nous avons trouvé une corrélation entre les mitoses et l'infiltrat inflammatoire ($p = 0,0131$), ainsi qu'avec la différenciation cellulaire et le pléomorphisme nucléaire précédemment cités.

Pour ce qui est des paramètres ayant trait à la réponse de l'hôte nous devons commenter les données suivantes:

E. Réaction inflammatoire: 39% des carcinomes de notre étude ont montré une réponse intense ou degré 1 et 25% le degré 2, ce qui coïncide avec les résultats d'Aneroth et Hansen (1984) qui ont obtenu respectivement 36,5% et 42,3%. Cependant cet infiltrat dans beaucoup de cas peut être dû à une réponse face à une ulcération, la présence d'un infiltrat abondant représenterait la réponse de l'hôte vis à vis de la tumeur (Aneroth et Hansen, 1984). Par conséquent, cette donnée (la réaction inflammatoire) peut avoir une valeur peu importante dans l'évaluation globale des carcinomes oraux, car nous en voyons très peu au stade initial et il y en a très peu qui ne soient pas ulcérés.

Les résultats de Shingaki et al. (1988) en ce qui concerne ce paramètre fut de 32% avec le degré 1 ou réponse inflammatoire marquée, et 47,16% avec un degré 2 ou modéré, et le reste un degré 3 ou minimum d'infiltrat lymphoplasmocitaire.

Chez nos patients, la plupart des cellules inflammatoires correspondaient à des lymphocytes. Nous avons observé également dans quelques cas des éosinophiles. En ce qui concerne l'infiltrat éosinophile nous avons réalisé un recensement des éosinophiles des intra- et péri-tumoraux.

Nous devons signaler que la seule corrélation importante que nous ayons trouvée fut celle entre les éosinophiles intra et péri-tumoraux; nous n'avons pas observé de rapport avec le reste des variables histologiques.

F. Invasion vasculaire: Il s'agit d'un paramètre que certains auteurs ont éliminé de leurs protocoles (Holm et al, 1982, Aneroth et Hansen, 1984) à cause de la difficulté qu'il y a de pouvoir définir et reconnaître quand il y a invasion, car dans certains cas on n'observe pas de cellules néoplastiques à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques ou sanguins, mais des vaisseaux entourés par des éléments néoplasiques.

Nous l'avons évaluée comme négative, quand après avoir analysé tous les champs nous n'avons pas observé de vaisseau contenant des cellules néoplasiques, et positive dans le cas contraire, afin d'éviter les cas intermédiaires cités antérieurement, comme le faisaient Crissman et al. (1984) et Shingaki et al. (1988). Les résultats de ce dernier auteur furent de 77,3% sans invasion et 22,6% avec la présence de cellules néoplasiques à l'intérieur d'un vaisseau.

Nos résultats furent plus extrêmes 91,5% et 8,5% respectivement. Nous n'avons pas trouvé de corrélation importante entre ce paramètre et les variables morphologiques analysées.

BIBLIOGRAPHIE

Aneroth, G., Hansen, L.S. — A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. *Scand. J. Dent. Res.*, 92: 448-468, 1984.

Aneroth, G., Hansen, L.S., Siverman, S. — Malignancy grading in oral squamous cell carcinoma. Squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth: histologic grading in the clinical evaluation. *J. Oral Pathol.*, 15: 162-168, 1986.

Crissman, J.D., Lui, W.Y., Gluckman, J.L., Cummings, G. — Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*, 54: 2995-3001, 1984.

Eneroth, C.H., Moberger, G. — Histological malignancy grading of squamous cell carcinoma of the palate. *Acta Otolaryngol.*, 75: 293-295, 1973.

Holm, L.E., Lundquist, P.G., Silfversward, C., Sobin, A. — Histological grading of malignancy in squamous cell carcinoma of the tongue. *Acta Otolaryngol.*, 94: 185-192, 1982.

Jakobsson, P.A., Eneroth, C.M., Killander, D., Moberger, G., Martensson, B. — Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiologica*, 12: 1-7, 1973.

Lund, C., Sogaard, H., Elbrond, O., Jorgensen, K., Andersen, A.P. — Epidermoid carcinoma of the lip. Histologic grading in the clinical evaluation. *Acta Radiologica*, 14: 465-474, 1975.

Lund, C., Sogaard, H., Elbrond, O., Jorgensen, K., Andersen, A.P. — Epidermoid carcinoma of the tongue: histologic grading in the clinical evaluation. *Acta Radiologica*, 14: 513-521, 1975.

Shafer, W.G., Hine, M.K., Levy, B.M. — Benign and malignant tumors of the oral cavity. A textbook of oral pathology. 4th edition. Philadelphia W.B. Saunders Company. 86-229, 1983.

Shingaki, S., Suzuki, I., Nakajima, T., Kawasaki, T. — Evaluation of histopathologic parameters in predicting cervical lymph node metastasis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 66: 683-688, 1988.

Willen, R., Natahanson, A., Moberger, G., Anneroth, G. — Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. *Acta Otolaryngol.*, 79: 146-154, 1975.

Adresse:

Dr. Angeles Milián
Clínica Odontológica
c/Gascó Oliag 1
46010 VALENCIA (Espagne)