

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/305032744>

La citología Exfoliativa Oral: Un método diagnóstico en Estomatología.

Article in Revista de actualidad estomatológica española / Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España · January 1991

CITATIONS

0

READS

11,344

1 author:



Miguel Penarrocha
University of Valencia
591 PUBLICATIONS 11,850 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

La Citología Exfoliativa Oral: un método diagnóstico en Estomatología.

SANCHIS BIELSA, J.M. *
SILVESTRE DONAT, F.J. **
PEÑARROCHA DIAGO, M. **

* Profesor Colaborador de Medicina Bucal.
** Profesores Asociados de Medicina Bucal.
Facultad de Medicina y Odontología.
Universidad de Valencia.

RESUMEN: En este trabajo se hace una descripción completa de la técnica de la citología exfoliativa oral, de las características normales de las células epiteliales descamadas y de los signos de displasia celular más importantes.

PALABRAS CLAVES: Citodiagnóstico; Cáncer oral; Técnicas citológicas.

SUMMARY: In this paper a complete description of the technique of oral exfoliative cytology was made, including the normal characteristics of epithelial descamative cells and of the most important displakia cellular signs.

KEY WORDS: Cytodiagnosis; Cancer oral; Cytological technics.

Introducción

El citodiagnóstico se basa en la posibilidad de analizar las células que descaman, debido al constante proceso de renovación de estos elementos, de las superficies epiteliales. Se llega al mismo, por el estudio del material descamado en conjunto y de los aspectos celulares individuales.

Mediante el estudio del material celular podemos poner de manifiesto la existencia de gran cantidad de lesiones benignas, pero donde realmente tiene su utilidad, al igual que en otras especialidades como la ginecología, es en el control y prevención de lesiones malignas. La citología permite poner en evidencia la existencia de una lesión maligna, aunque no aporta datos

sobre la extensión ni sobre el tipo histológico. Según Grispan "la citología no reemplaza a la biopsia pero da de una forma fácil y rápida una orientación diagnóstica de gran utilidad sobre los procesos orgánicos y funcionales".

En nuestro trabajo pretendemos dar a conocer la técnica de la citología exfoliativa, como método fundamentalmente útil para el diagnóstico precoz de las lesiones malignas que afectan a la cavidad bucal. Hay que tener en cuenta que aproximadamente el 5% de las neoplasias epiteliales del organismo asientan en la cavidad oral Tyler¹, Gerald² y Gobbi³. En nuestro país, Bermejo y col.⁴ obtuvieron una cifra del 4'30% para la incidencia del cáncer

bucal entre todas las neoplasias, siendo la de lengua la más frecuente de todas las localizaciones con un 25%, es decir la cuarta parte de todas las que asientan en la cavidad bucal.

Es pues de gran transcendencia hacer hincapié en lo importante que es, en una localización tan accesible como la cavidad bucal, el establecer un diagnóstico precoz que permita detectar entre la gran multitud de lesiones que afectan a ésta, cuales pueden tener un carácter maligno. J. Hertz⁵ destaca la situación privilegiada en la que se encuentra el odontostomatólogo para ejercer ese diagnóstico precoz. (Como responsable directo que es de la salud buco-dental de sus pacientes).

La eficacia de la citología exfoliativa ginecológica es bien conocida ya desde hace muchos años Gates⁶, Papanicolau^{7y8} y Reicher⁹, siendo práctica habitual de esta especialidad realizar controles periódicos mediante la denominada técnica de Papanicolau para la prevención de lesiones malignas. Lamentablemente en el terreno estomatológico esta técnica, por lo demás idéntica a la ginecología, no ha sido hasta el momento presente muy utilizada.

Así pues la validez de la citología exfoliativa oral para el diagnóstico precoz de lesiones malignas ha sido muy estudiado Burton¹⁶, Henry¹⁷, Ordie¹⁸ y Richard¹⁹, presentándose diversos índices de fiabilidad que se sitúan entre el 95% Dizner²¹ y el 85% Gerald Shklar²². Es especialmente útil en aquellas lesiones sospechosas de malignidad, para, de una manera rápida y fácil poder tener una impresión diagnóstica inicial. Faucon¹⁰ cita entre sus indicaciones: pacientes que se opongan a que se les realice una biopsia, lesiones difíciles de biopsiar y lesiones muy extensas, para orientar la toma de biopsia.

Es importante recalcar que las conclusiones que se obtienen de todos los estudios comparativos entre la efectividad de la

citología exfoliativa y la biopsia, apuntan en el sentido de que nunca la citología puede ser una técnica sustitutiva de la biopsia. Gerald Shklar², Ordie H. King²⁴ y Jolan Banoczy²⁵.

La citología exfoliativa como método de detección masiva o *screening* entre la población ha sido considerada por algunos autores, siendo su validez muy cuestionada Salvatore R. Allegra²⁶. Si bien para otros autores, sería muy valiosa su utilización en pacientes de alto riesgo como los fumadores de un gran número de cigarrillos diarios Reddy^{27 y 28}.

Finalmente otro de los puntos en los que existe discusión es sobre la validez de la citología exfoliativa como método de detección de atipias en las leucoplasias. Sin embargo, parece ser por los trabajos de Debelsteen²⁹ y Bernstein³⁰ que debido a algunas de las características especiales de las leucoplasias, sobre todo por su intensa queratinización, es difícil realizar un diagnóstico efectivo de las atipias celulares a través de la citología exfoliativa.

A continuación se expone la técnica de la citología exfoliativa que consta de los siguientes tiempos: toma correcta del material, fijado, tinción, interpretación de las imágenes y clasificación de Papanicolau.

METODOLOGIA DE LA CITOLOGIA

A. Toma de muestras.

La recogida de material celular para el estudio citológico se puede realizar de tres formas diferentes:

1.- Punción aspiración.

Cuando existe una cavidad cerrada y queremos recoger las células que se han

descamado al interior de su luz, podemos puncionar ésta mediante una jeringa y luego tras aspirar su contenido depositarlo en un portaobjetos para su extensión y fijación posterior.

2.- Buche o enjuague enérgico.

Es un método de recogida de muestras limitado a casos muy concretos como pueden ser aquellos pacientes que presentan una incapacidad para abrir la boca. Se realiza un enjuague enérgico con agua o suero fisiológico tibio y se recoge en frasco de boca ancha. Si se tiene que trasladar o demorar su procesamiento debe añadirse formol hasta completar una disolución del 10%. El líquido resultante del enjuague debe centrifugarse durante 10 minutos para eliminar el sobrenadante y realizar posteriormente la extensión del material sedimentado.

3.- Raspado.

Es indudablemente el método de elección. Se trata de una toma dirigida, en la que la obtención del material celular se realiza siempre de la zona clínicamente sospechosa. Debe evitarse el empleo de espátulas o depresores de madera pues son muy absorbentes y producen la adherencia del material a su superficie.

Especialmente útiles son las espátulas metálicas finas o instrumentos romos y duros como puede ser un periostótomo. Duro y rígido para que permita realizar un verdadero raspado de la superficie de la lesión y romo para evitar el siempre molesto sangrado que enturbia el frotis no dejando ver el material celular que nos interesa.

La toma de la muestra debe ser muy cuidadosa para evitar recoger material

necrótico del fondo de una úlcera que no podrá aportarnos la información adecuada, así como de zonas excesivamente inflamadas que sangren con facilidad, o de zonas sanas que puedan darnos un falso negativo (Fig. 1).

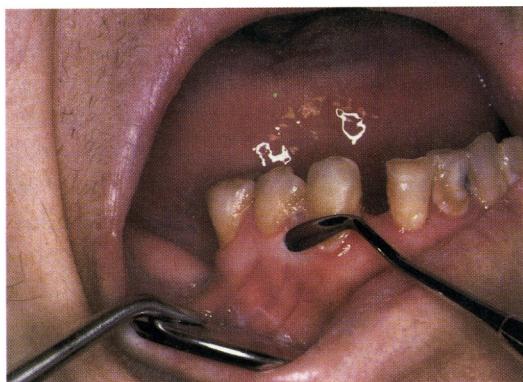


Foto 1

Finalmente los portaobjetos deben ser limpiados y desengrasados con alcohol para ser debidamente roturados en su banda mate con lápiz, es el único material resistente a los pasos por alcoholes y disolventes a que le someteremos.

El material así obtenido debe ser extendido a lo largo del portaobjetos para conseguir una fina y homogénea capa que permita observar al microscopio la mayor cantidad posible de células (Fig. 2).

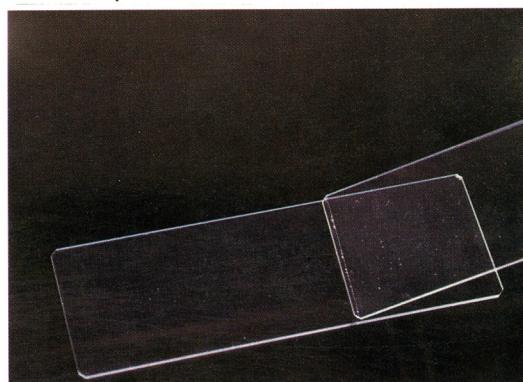


Foto 2

B. Fijación

En la citología exfoliativa es fundamental una correcta fijación de la preparación para conseguir resultados aceptables. El tiempo de desecación de los organismos celulares aislados es muy corto y hay que evitarla puesto que alteraría intensamente sus estructuras. Para evitar esto, los portaobjetos se sumergen en el líquido fijador inmediatamente después de haber realizado sobre ellos la extensión del material (Fig. 3). Como líquido fijador se han utilizado muchos, basados todos ellos en un elemento común que es el alcohol:

TABLA 1

Líquidos fijadores más utilizados

- * Alcohol - éter
- * Alcohol isopropílico
- * Alcohol de 96°
- * Spray de polietilenglicol

* Alcohol de Hoffman o alcohol-éter. Formado al 50% por alcohol de 96° y éter. Presenta el inconveniente de la volatilidad del éter y, debido a ésto, la dificultad para mantener la concentración adecuada Gobbi³ y Faucon¹⁰.

* Alcohol isopropílico acidificado con ácido acético al 2'5%. Esta preparación es capaz de lisar los hematíes y conseguir un frotis más limpio Jiménez Ayala¹¹.

* Alcohol de 96°. Es el habitualmente utilizado por nosotros, sumergiendo los portaobjetos en un frasco de boca ancha capaz de acoger, verticalmente, hasta un número de 10. Parece ser el método más práctico y aceptable David Grinspan¹².

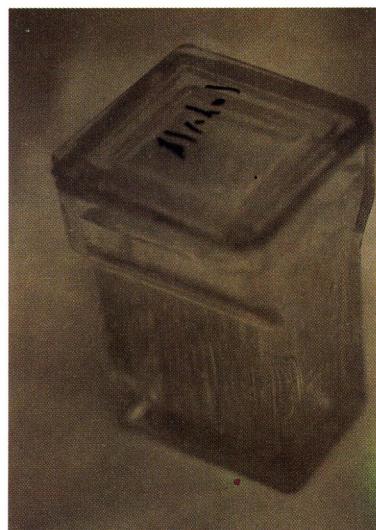


Foto 3

* Spray pulverizador. Se suelen emplear en la actividad privada, mientras que no se usan asiduamente en el medio hospitalario. Se utilizan unos pulverizadores que contiene una mezcla de alcohol isopropílico con una xilona o polietilenglicol. La pulverización del frotis con este spray permite su fijación y su traslado en sobre cerrado o recipiente hasta el laboratorio.

* Sandler¹³ propone una mezcla de alcohol etílico al 95% y etilenglicol al 5%,

TABLA 2

SECUENCIA DE TINCION

1º.- Alcohol de 80º	30"	11º.- ORANGE G	1'30"
2º.- Alcohol de 70º	30"	12º.- Alcohol de 96º	30"
3º.- Alcohol de 50º	30"	13º.- Alcohol de 96º	30"
4º.- Agua destilada	30"	14º.- EA 50	2'
5º.- HEMATOXILINA	3'	15º.- Alcohol de 96º	30"
6º Agua destilada	30"	16º.- Alcohol absoluto	30"
(Lavar bajo el grifo 5')		17º.- Alcohol absoluto	30"
7º.- Alcohol de 50º	30"	18º.- Alcohol absoluto y	
8º.- Alcohol de 70º	30"	Xilol al 50%	30"
9º.- Alcohol de 80º	30"	19º.- Xilol	30"
10º.- Alcohol de 96º	30"	20º.- Xilol.....	15' mín.

sumergiendo las preparaciones no menos de 15 minutos. Finalmente Faucon¹⁰ propone como líquido fijador una mezcla de alcohol-acetona.

C. Tinción.

George N. Papanicolaou, anatomista, médico e histólogo griego fue el que introdujo la técnica tricromática de tinción que superaba a las monocromáticas como el azul de metileno, violeta de genciana o hematoxilina pues permite diferenciar las células eosinófilas de las cianófilas.

Los productos necesarios para la tinción de Papanicolaau son los tres colorantes básicos: Hematoxilina de Harris, Orange G y EA 50, junto con alcoholes de diversa graduación y xileno (TABLA 2). Afortunadamente estos productos vienen elaborados ya por las casas comerciales de manera que sólo tenemos que colocarlos en las piletas de tinción y solamente tendremos que preparar los alcoholes de diversa

graduación, a partir del alcohol absoluto.

Para realizar la tinción de Papanicolaau se van pasando las preparaciones colocadas en sus cestillas de tinción por cada una de las 20 piletas (Fig. 4) que contienen alcohol de diversa graduación, para ir deshidratando lentamente el material. Sucesivamente se pasa por los colorantes, baños de paro y más alcoholes hasta llegar al xileno que fija la preparación.



Foto 4

Los tiempos de paso por cada producto vienen detallados en la Tabla 2.

Consideraciones sobre el proceso de tinción:

1.- Los colorantes son sensibles a la luz y deben estar tapados para estar resguardados de ésta el mayor tiempo posible.

2.- Tanto los alcoholes como los colorantes son extremadamente volátiles por lo que deben estar en zona fresca y tapados para impedir en lo posible su evaporación.

3.- La obtención de buenos resultados dependerá en gran medida de la minuciosidad con que se realicen todos y cada uno de los pasos, y de que se respeten los tiempos de tinción de los colorantes, que deben ser muy ajustados.

4.- Como consideración final, comentar que los líquidos de la cadena de tinción deben estar en buen estado para no contaminar los frotis y hacer difícil su interpretación.

D. Interpretación de las imágenes.

Mediante la técnica de tinción de

Papanicolau obtenemos diversas coloraciones del material celular. En general, las estructuras celulares más activas presentan una basofilia y una coloración azulada. Las estructuras menos activas son acidófilas y su coloración es rosada. Así pues la parte más activa de las células que es el núcleo se teñirá de un azul intenso y los citoplasmas variarán de coloración desde el azul de las células más profundas y con mayor actividad hasta el rojo intenso de las del estrato más superficial.

A continuación describiremos las alteraciones citológicas más significativas de las células atípicas o displásicas, pero antes vamos a hacer mención de las células que normalmente pueden encontrarse en un frotis de mucosa bucal David Grinspan¹² (TABLA 3). Estas células normales, que pueden derivar de cada uno de los estratos son:

a) Las células basales o germinativas son de forma poliédrica o cúbica, con un núcleo grande, central, con la cromatina finalmente dispuesta y un citoplasma basófilo o cianófilo, debido a la gran actividad que presentan estas células. Es decir su citoplasma es de color azulado (Fig. 5).

TABLA 3

CELULAS NORMALES DE LA MUCOSA ORAL

	<i>tamaño</i>	<i>citoplasma</i>	<i>núcleo</i>	<i>forma</i>
BASAL	Pequeño	Azulado	Grande	Cúbica
PARABASAL	Medio	Azulado	Grande	Poligonal
INTERMEDIA	Grande	Rosado	Pequeño	Aplanada
SUPERFICIAL	Pequeña	Rojo	Ausente	Aplanada

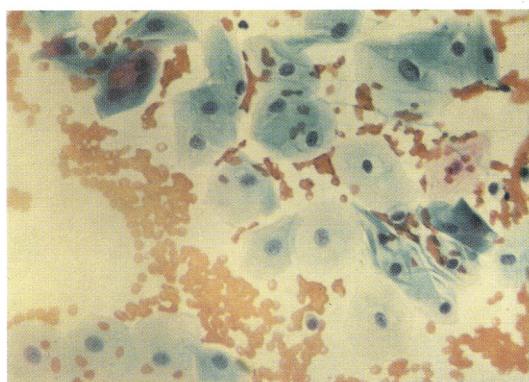


Foto 5

b) Las células parabasales, presentan un tamaño ligeramente superior a las basales, un poco más aplanadas, con un núcleo grande en el cual es habitual encontrar algún nucleolo y con el citoplasma de color azulado (Fig. 6).

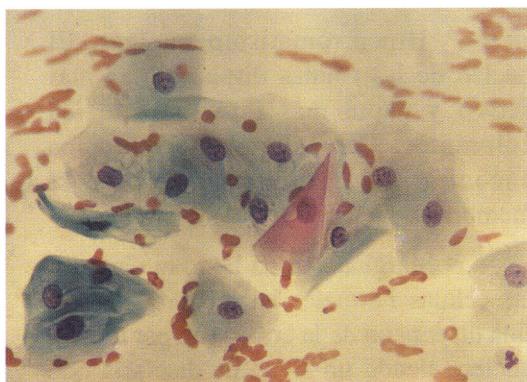


Foto 6

c) Las células del estrato intermedio, son más grandes, más aplanadas cuanto más superficiales; su núcleo es más pequeño y su citoplasma varía desde el azul pálido al rosado (Fig. 7).

d) Las células del estrato superficial, son rosadas, con un núcleo pequeño y picnótico, aplanadas y de un tamaño algo inferior a las anteriores (Fig. 8).

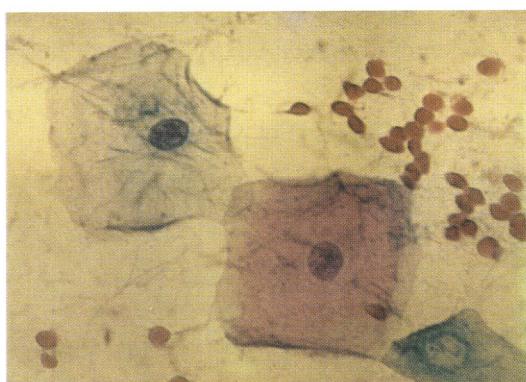


Foto 7



Foto 8

e) Finalmente las células que pueden derivar del estrato córneo son pequeñas, de color rosado fuerte a rojo y anucleadas.

E. Signos de atipia o displasia.

Los signos de atipia o de displasia celulares son todos aquellos en los que nos basamos para determinar el carácter de malignidad de un frotis celular. Estos signos a diferencia de los histológicos se basan única y exclusivamente en el estudio de las células aisladas Gobbi³, David Grinspan¹², Von V. Bienengraber¹⁴ y Charles C. Alling¹⁵.

Así pues los signos de displasia los podemos dividir (TABLA 4) en nucleares y citoplasmáticos:

E.1.- Nucleares (Fig. 9, 10, 11y 12).

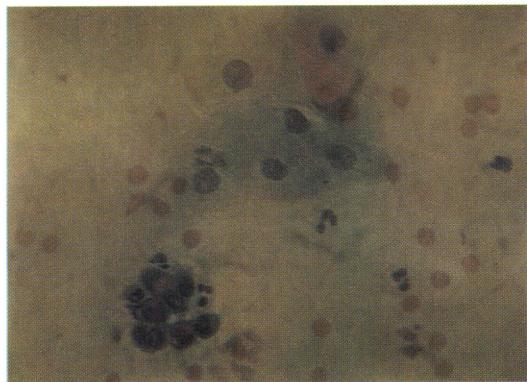


Foto 9

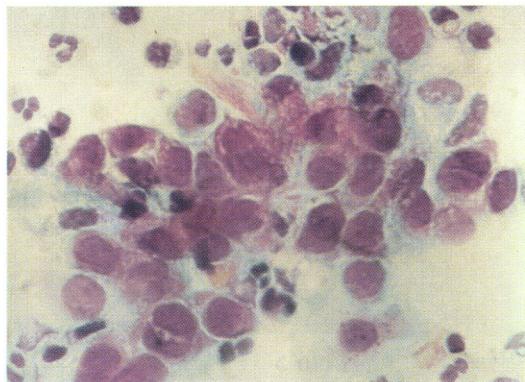


Foto 12

* Aumento del tamaño del núcleo. Las células displásicas poseen mayor cantidad de material nuclear. Se altera la relación núcleo-citoplasma de manera que se invierte la relación y existe mayor porcentaje de núcleo que de citoplasma.

* Hipercromatismo nuclear. El núcleo de las células displásicas es más activo y capta más intensamente los colorantes. Otro signo que podemos encontrar es la hipercromasia de la membrana nuclear.

* Marginación de la cromatina. En las células normales hablábamos de una fina dispersión de la cromatina por todo el núcleo, siendo un signo de displasia que ésta aparezca apelmazada, formando grumos o paquetes compactos, fuertemente teñidos (Fig. 9 a la 12).

* Presencia de varios nucleolos acidófilos. Si bien la presencia eventual de uno o dos nucleolos, sobre todo en células basales o parabasales, es normal, la presencia de varios de ellos con carácter acidófilo sobre todo si se da en células más superficiales, es considerado como otro signo de displasia.

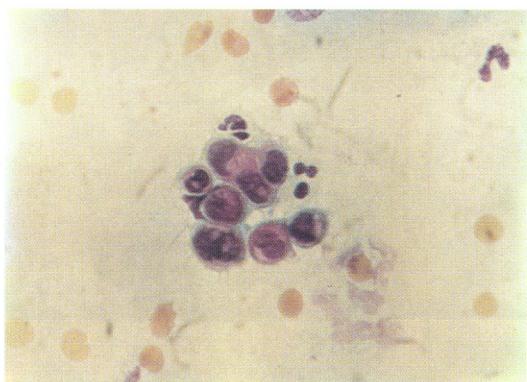


Foto 10

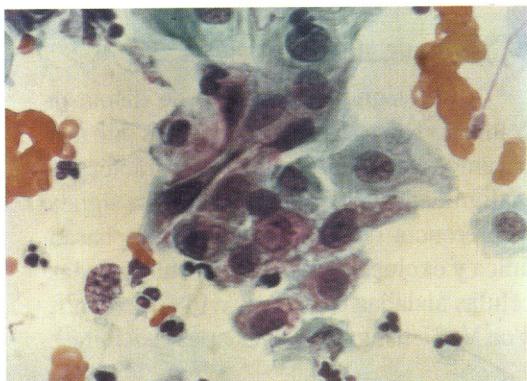


Foto 11

* Multinucleación. Como exponente de la actividad de las células displásicas pueden aparecer células con múltiples núcleos, con las alteraciones cromáticas ya citadas y en los cuales es frecuente encontrar abundantes figuras mitóticas.

* Monstruosidades nucleares. Finalmente otro de los signos de displasia que podemos encontrar en los casos graves es la presencia de grandes núcleos, irregulares, con formas muy anómalas pudiendo presentar en su interior focos de necrosis, vacuolizaciones o inclusiones (TABLA 4).

E.2.- Citoplasmáticos (Fig. 13 y 14).



Foto 13

TABLA 4

SIGNOS CELULARES DE DISPLASIA	
NUCLEO	CITOPLASMA
<ul style="list-style-type: none"> * Agrandecimiento nuclear. * Pérdida de la relación N/C. * Hipercromatismo nuclear. * Marginación de la cromatina. * Multinucleación. 	<ul style="list-style-type: none"> * Monstruosidades nucleares. * Formas celulares anómalas. * Ausencia de bordes celulares. * Canibalismo. * Vacuolización e inclusiones. * Escaso citoplasma.

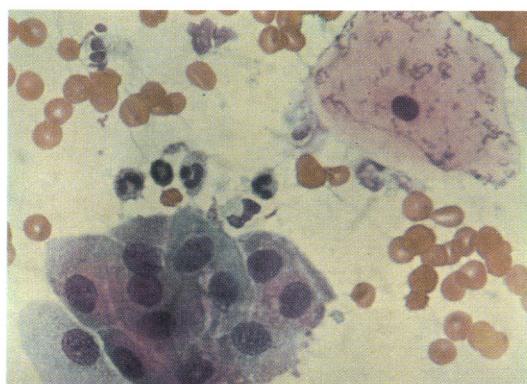


Foto 14

* Formas celulares anómalas. Se han descrito células en fibra, células en raqueta, etc. Las células pierden su carácter poligonal o poliédrico para adoptar figuras extrañas.

* Presencia de escaso citoplasma con ausencia o pérdida de los bordes celulares.

* Vacuolización y presencia de inclusiones intracitoplasmáticas que puede llegar a la desestructuración y necrosis celular.

* Canibalismo. En algunos casos se puede apreciar como una célula atípica fagocita a otra homóloga (Fig. 13 y 14).

F. Clasificación de Papanicolau.

Con objeto de establecer una escala o graduación que recoja nuestras observaciones al microscopio y que determine de alguna manera el grado de displasia de ese material celular, es comúnmente aceptada la clasificación de Papanicolau en cinco grados o clases que podemos observar en la TABLA 5.

Simplemente anotar que para poder clasificar un frotis dentro de un grado o clase hay que revisarlo completamente y acogerse siempre a lo que observemos en la mayoría de las células del mismo. No podemos clasificar un frotis como de clase IV simplemente porque hallamos encontrado una célula multinucleada o una aberración nuclear. Observaciones aisladas no califican todo un frotis Tyler¹, Gobbi³, Grinspan¹² y Alling¹⁵.

TABLA 5

CLASIFICACION DE PAPANICOLAU	
CLASE I	Normal. No existen células atípicas.
CLASE II	Células con alteraciones no sugerentes de malignidad.
CLASE III	Células con alteraciones sugerentes de malignidad.
CLASE IV	Células con caracteres malignos.
CLASE V	Diagnóstico concluyente de malignidad.

Bibliografía

1. TYLER, C.; FOLSOM, D.D.S.; SEATTLE, WASH.; CHARLES, P. WHITE: Oral exfoliative study. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path.* 1972. 33: 61-74.
2. GERALD SHKLAR, D.D.S.; M.S. IRVING MEYER, D.M.D.; D. SC., EDMUND CATALDO, D.D.S. Correlated study of cytology and histopathology. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path.* 1968 January: 61-70.
3. R. GOBBI, W. PAVANELLO, M. MANACORDA, C. BESOZZI. Cytological study in the diagnosis of oral epithelial neoplasms. *Dent Cadmos* 1987 Feb 28 (3): 61-71.
4. RODRIGUEZ BERMEJO, M.; MONZONIS BERMEJO, J. Tumores malignos de la boca, esófago y estómago. *Patología suplemento especial* 1981: 103-125.
5. JOHN HERTZ, M.D.; Stockholm. Operative oral surgery. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path.* 1956. Vol 9: 687-698.
6. GATES, Q., McMILLAN, J.C. The vaginal smear as a means of investigating early carcinoma of the cervix. *Cancer* 1949. 2: 838.
7. PAPANICOLAU, G.M. Diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *An. J. Obst & Gynee.* 1941. 42: 193.
8. PAPANICOLAU, G.M. Diagnostic value of exfoliated cells from cancerous tissues. *JAMA* 1946. 131: 372.
9. REICHER, N.B.; MASSEY, B.W. and BUCHTALD. A clinical evaluation of 3500 vaginal cytologic studies. *An. J. Obs & Gynee* 1950. 59: 860.
10. FAUCON, B. FONTANIÈRE. Value of cytological examination in early diagnosis of oral cancer. *Med. Hyg (Geneve)* 1982 Oct 13: 40 (1987): 3429-3433.
11. JIMENEZ AYALA M.; NOGALES ORTIZ, F. *Citopatología ginecológica.* Editorial Científico Médica. Barcelona 1977.
12. DAVID GRINSPAN. Enfermedades de la boca. Tomo 1: 459-469. Editorial Mundi. Argentina 1976.
13. HENRY C. SANDLER. The Cytologic Diagnosis of tumors of the oral cavity. *Acta Cytol* 1964. Vol 8 (2): 114-119.
14. VON V. BIENENGABER, M. STUBBE and I. STEDER. Value of exfoliative cytology in the diagnosis of malignant and precancerous lesions of oral mucosa. *V. Stomatol DDR.* 1986 Jan; 36 (1): 12-18.
15. CHARLES C. ALLING, Lieutenant Colonel, D.C. A technique for oral exfoliative cytology. *Oral Surg, Oral Med, Oral Path.* 1964 (17): 668-675.
16. BURTON L. SHAPIRO, ROBERT J. GORLIN. The role of exfoliative cytology in oral cancer detection. *Oral Pathology* 1964. March: 327-330.
17. HENRY C. SANDLER, D.M.D. Oral exfoliative cytology for detection of early mouth cancer. *Acta Cytol* 1962 July-Aug: 355-358.
18. ORDIE H. KING, Jr, B.S. The cytology of common and uncommon oral malignancies. *Acta Cytol.* Vol 6 (4) 348-354.
19. RICHARD L. HAYES, GORDON W. BERG, W.L. ROSS. Oral cytology: its value and its limitations. *Jada* 1969. Vol 74: 649-657.

20. ROBERT C. INGRAM, SIMON KRANTZ, J. MENDELOFF. Exfoliative cytology and the early diagnosis of oral cancer. Cáncer 1963 Febr 16: 160-165.
21. B. DIZNER, J.J. CARRARO, G. DE AZCOAGA. La citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer oral. Rev Asoc Odontol Argent 1967 55 Pag 95.
22. GERALD SHKLAR, EDMUND CATALDO and IRVING MEYER. Reliability of cytologic smear in diagnosis of oral cancer. Arch Otolaryn. 1970. Vol 91: 158-160.
23. WILLIAM M. CHRISTOPHER-SON, M.D. Cytologic detection and diagnosis of cancer. Cancer 1983 Apr. Vol 51: 1201-8.
24. ORDIE H. KING, SIDNEY A. COLEMAN. Analysis of oral exfoliative cytologic accuracy by control biopsy technique. Acta Citol 1965 Vol 9: 351-354.
25. JOLAN BANOCZY and ORSOLYA RIGO. Comparative cytologic and histologic studies in oral leukoplakia. Acta Citol 1976. Vol 20 (4): 308-312.
26. SALVATORE R. ALLEGRA, PATRICK A. BRODERICK and NOAMA CORVESE. Oral Cytology. Seven year oral cytology screening program in the State of Rhode Island. Analysis of 6448 cases. Acta citol 1973. Vol 17: 42-47.
27. REDDY, M.D. and V. RAJANI KAMESWARI. Oral exfoliative cytology in reverse smokers having carcinoma of hard palate. Acta Citol. 1974. Vol 18 (3): 201-204.
28. REDDY, M.D., P.R. SARMA and V.R. KAMESWARI. Oral exfoliative cytology in female reverse smokers having stomatitis nicotina. Acta Citol. 1975. Vol 19 (1): 28-31.
29. E. DABELSTEEN, B. ROED-PETERSEN, C.J. SMITH and J.J. PIND-BORG. The limitations of exfoliative cytology for the detection of epithelial atypia in oral leukoplakias. N. Brit. J. Cáncer 1971. Vol 25: 21-24.
30. M.L. BERNSTEIN, R.L. MILLER. Oral exfoliative cytology. JADA 1978 Vol 96: 625-629.