

PREMIOS ANUALES DE LA D.N.S.FF.AA. AÑO 1998

Area Odontología
"PRIMERA MENCION"

TRATAMIENTO MEDICO Y QUIRURGICO DE LAS LESIONES PRECANCEROSAS ORALES MAS FRECUENTES EN NUESTRO MEDIO

Cap. (O) Susana Vázquez

*Jefe del Servicio Odontológico del Ministerio de Defensa Nacional.
Profesor Adjunto "Patología y Semiología Buco Maxilar", Facultad de Odontología.
Adjunto "Cirugía Buco Máxilo Facial", Facultad de Odontología.
Adjunto "Servicio de Urgencia", Facultad de Odontología.*

I. INTRODUCCION

La importancia del estudio minucioso de las lesiones cancerizables o premalignas orales se justifica por la alta tasa de mortalidad del cáncer oral a los 5 años que oscila entre el 50 y el 60%.

La detección y tratamiento de las lesiones precancerosas interrumpe la evolución que presentan algunas de ellas hacia carcinomas invasores.

El objetivo de este tema, es dar a conocer las lesiones y estados precancerosos más frecuentes en nuestro medio, analizar sus principales características clínicas, su potencial de transformación neoplásica y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos actualmente utilizados en su control.

La localización de estas lesiones en una zona de tan fácil exploración, como la cavidad bucal, habría de justificar el diagnóstico de un alto porcentaje de tumores en fases precoces de su evolución. Sin embargo, por desgracia, esto no ocurre así, acudiendo muchos pacientes a centros de tratamiento con tumores mayores de 2 cm. La responsabilidad de estos resultados decepcionantes probablemente se relaciona tanto con características inherentes al propio tumor, como una falta de información pública sobre la enfermedad, con la consiguiente falta de demanda de tratamiento. Es también relevante el desconocimiento de muchos profesionales sobre precáncer y lesiones precoces de cáncer oral.

El panorama presentado es un motivo de preocupación para las Instituciones Sanitarias y para los profesionales que se dedican a la Medicina Oral y a la Cirugía Oral y Máxilo-Facial.

Cada miembro del estamento odontológico debe conocer con profundidad su responsabilidad en la lucha contra el cáncer oral.

En este sentido, se dirigen los objetivos del presente tema, en cuanto a la actitud que ha de seguirse para su correcto diagnóstico y tratamiento.

No todos los cánceres orales son precedidos por cambios mucosos premalignos, sin embargo, la presencia de estas lesiones presentan la oportunidad de medidas preventivas.

II. CONCEPTO Y CLASIFICACION

La O.M.S. (Organización Mundial de la Salud) define el concepto de lesión y condición o estado precanceroso. Ambos implican un incremento del riesgo de desarrollar cáncer, aunque conllevan connotaciones clínicas diferentes.

Para la O.M.S. una LESION PRECANCEROSA es un tejido de morfología alterada más propenso a cancerizarse que el tejido equivalente de apariencia normal.

Entiende por ESTADO PRECANCEROSO O CONDICION PRECANCEROSA un estado generalizado del organismo que se asocia con un riesgo significativamente mayor de presentar cáncer.

III. CLASIFICACION

La O.M.S. incluye como:

A) Lesiones precancerosas

1. LEUCOPLASIA
2. ERITROPLASIA

B) Condiciones o estados precancerosos

1. LIQUEN PLANO ORAL
2. LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE
3. ANEMIAS FERROPENICAS
4. SIFILIS
5. FIBROSIS ORAL SUBMUCOSA

A partir del año 1993 Scully propone una nueva clasificación en:

A) Lesiones precancerosas (3, 22, 35)

1. LEUCOPLASIA
2. ERITROPLASIA
3. QUEILITIS ACTINICA
4. LIQUEN PLANO ORAL
5. LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

B) Estados precancerosos

1. FIBROSIS ORAL SUBMUCOSA
2. ANEMIAS FERROPENICAS
SINDROME DE PLUMMER VINSON
3. SIFILIS
4. DEFICIENCIAS DE VITAMINA A
5. CIRROSIS HEPATICA
6. XERODERMA PIGMENTOSO
7. DISQUERATOSIS CONGENITA

No hay duda, que la inclusión de entidades que, como la queilitis actínica son consideradas hoy netamente precancerosas avala esta nueva clasificación y justifica su cada vez más amplia aceptación.

IV. DESCRIPCION DE LAS LESIONES PRECANCEROSAS MAS FRECUENTES

1. LEUCOPLASIA ORAL (2, 52, 55, 63)

Para la O.M.S. Leucoplasia es una placa blanca que no puede ser caracterizada clínica ni histológicamente como ninguna otra enfermedad.

A partir de 1983 se celebró en Malmo, el Seminario Internacional sobre Leucoplasia Oral y Lesiones asociadas relacionadas con los hábitos tabáquicos y se decidió excluir del término Leucoplasia aquellas lesiones en las que fuera posible determinar el agente etiológico a excepción de las causadas por consumo de tabaco. Así quedan definidas entonces, como placas blancas que no pueden ser caracterizadas clínica ni histológicamente como ninguna otra enfermedad y que no están asociadas a ningún agente etiológico físico o químico a excepción del tabaco. Sin embargo, esta importante restricción etiopatogénica que excluye lesiones blancas producidas por agentes mecánicos como dientes o prótesis no es aceptado por todos.

El último evento relevante en relación a los conceptos asociados al Precáncer Oral fue el Simposio Internacional sobre Lesiones Blancas celebrado en Upsala, Suecia, en mayo 21 de 1994, de donde se concluye:

CONCLUSIONES DEL SIMPOSIO DE UPSALA (44)

a. Leucoplasia. Debe ser definida como una LESION PREDOMINANTEMENTE blanca, excluyendo otras lesiones blancas cuya etiología sea conocida.

b. Debe ser diagnosticada en forma PROVISORIA Y DEFINITIVA.

PROVISORIA: Es la que se realiza por la clínica antes de eliminar los factores etiológicos y sin examen

histopatológico. Es aquel en el cual en el examen clínico no se puede establecer claramente si la lesión blanca de la mucosa tiene origen conocido.

DEFINITIVA: Es aquel que resulta de la identificación, luego de eliminar los posibles factores etiológicos y de realizar el examen histopatológico.

c. Cuando se encuentra una lesión blanca y se identifica su origen, en vez de leucoplasia se la designa por el factor de origen. Ej. queratosis por mordisqueo.

d. El tiempo para llegar al diagnóstico luego de haber eliminado los posibles factores etiológicos debe ser de 2 a 4 semanas.

e. Para el diagnóstico definitivo es mandatoria la biopsia.

f. El aspecto histológico consiste en varios tipos y grados de hiperqueratosis, la displasia epitelial puede o no estar presente y si está presente puede ser leve, moderada o severa.

A) ETIOPATOGENIA (2, 3, 9, 25, 36, 40, 52)

En base a lo anterior, se dividen en :

a. Idiopáticas

b. Asociadas al tabaco

La prevalencia de las Leucoplasias asociadas al tabaco es cuatro veces superior a las idiopáticas. Pero un importante concepto estadístico se desprende de esto: la frecuencia de tumores malignos desarrollados en Leucoplasias de NO fumadores es ocho veces superior a las relacionadas al consumo de tabaco.

c. Alcohol. Es también un importante factor etiológico para el precáncer y cáncer oral. Todos los tipos de bebidas alcohólicas están implicadas aunque algunas conllevan mayor riesgo como consecuencia de su mayor contenido de etanol y de la diferente proporción de impurezas (nitrosaminas) presentes en las diferentes bebidas.

d. Carencias nutricionales (hierro, folatos, Vit B12, Vit.A) están involucrados en la etiología. Los factores nutricionales son de gran importancia en el mantenimiento de la integridad de la mucosa pudiendo estar comprometida la permeabilidad en estados deficitarios, lo que facilitaría la entrada de carcinógenos a través de la mucosa.(49)

e. Cándida. Se ha demostrado la presencia de Cándida en el epitelio de las lesiones leucoplásicas en una proporción de 13% a 39%, seguramente como infección agregada secundaria. Lo que es evidente, es que en algunas formas de leucoplasias, v.gr. leucoplasia moteada, hallaremos frecuentemente cándida y que, cuando existen, histopatológicamente suele haber mayor displasia epitelial y por tanto, mayor tendencia a la malignización. Se han encontrado 18 biotipos de Cándida Albicans, siendo los más frecuentes 355 y 177. En las formas de leucoplasias

nodulares, 145, 175 y 575 señalando el posible papel de estos biotipos en la transformación neoplásica de estas lesiones. Los mecanismos implicados se relacionan con la producción de catabolitos genotóxicos (nitrosaminas) derivados del metabolismo de los citados microorganismos, lo que puede ocurrir vía interacción con otros carcinógenos o por acción directa.

f. Virus. Papiloma virus humano (HPV). Los HPV son un grupo heterogéneo de virus ADN que causan lesiones epiteliales proliferativas en el hombre. Existen más de 65 HPV descritos hasta el momento, los tipos 16 y 18 son considerados de alto riesgo por su frecuente asociación al cáncer. (46)

g. Factores endógenos. También dentro de las leucoplasias idiopáticas en los genitales se ha sugerido el papel de algunos factores endógenos, como elevados niveles de andrógenos y estrógenos, glucocorticoides y baja concentración de prolactina y T3, lo que está aún en el campo de la investigación.

h. Alteraciones genéticas. La más común, involucra al p53, gen supresor de tumor. La expresión de la proteína p53 es detectada en el 80% de las lesiones estudiadas de carcinoma espinocelular, lo que puede establecer un grado de validez para el estudio de este particular marcador genético en relación al cáncer oral.

B) TIPOS CLINICOS DE LEUCOPLASIA ORAL (3, 8, 9, 22, 25)

Existen múltiples clasificaciones tomando diferentes criterios, sintetizando, hemos adoptado la clasificación de Van der Waal por ser la más aceptada universalmente.

Clasificación de Van der Waal

LEUCOPLASIAS → **A. HOMOGENEAS**
→ **B. NO HOMOGENEAS:**

- MOTEADAS
- VERRUGOSAS
- NODULARES

Las formas homogéneas son placas blancas, bien delimitadas de la mucosa adyacente normal. Las formas no homogéneas son blancas con áreas rojas o con formaciones nodulares o verrugosas.

El aspecto más controversial, reside en el grupo de las Leucoplasias verrugosas que se manifiestan como proliferaciones epiteliales blancas, de aspecto filiforme. Los términos "papilomatosis oral florida" y "leucoplasia verrugosa proliferativa" en algunos casos conllevan connotaciones histopatológicas que introducen un factor de confusión. Algunos autores consideran Leucoplasia verrugosa como una forma precoz de carcinoma verrugoso, aunque el aspecto histopatológico característico del "frente de invasión" en el carcinoma verrugoso en forma de proliferaciones epiteliales "romas" está ausente en la Leucoplasia verrugosa. (3)

Leucoplasia moteada, generalmente asociada con candida. La candida transforma una Leucoplasia homogénea en una moteada, con áreas rojas o atróficas. La candidosis debe ser confirmada y puede hacerse por frotis, por cultivo, biopsia o respuesta a la terapia antifúngica.

C) HISTOPATOLOGIA (5, 9, 11, 22)

Cabe distinguir dos grandes grupos:

- a) LEUCOPLASIA SIN DISPLASIA
- b) LEUCOPLASIA CON DISPLASIA

En las primeras, sin displasia, existe una asociación variable de hiperqueratosis (orto o paraqueratosis) y acantosis epitelial.

En las segundas, con displasia, existen diferentes grados de displasia que se clasifican en leves, moderadas o severas dependiendo de la presencia del menor o mayor número de anomalías epiteliales. Constituyen del 15 al 20%.

El 1% de las Leucoplasias homogéneas presentan displasia, y el 50% de las formas no homogéneas.

D) LOCALIZACION

La topografía de estas lesiones es un dato clínico de gran valor pronóstico.

Las lesiones del piso de la boca, surco vestibular inferior, zona retromolar y borde lateral de la lengua tienen mayor riesgo de transformación maligna que en otras localizaciones.

E) LEUCOPLASIA Y TRANSFORMACION MALIGNA (2, 3, 8, 11, 14, 36, 38, 40, 41, 52, 59, 63)

De lo dicho anteriormente, se desprende que, algunos hechos clínicos e histopatológicos conllevan apareado un incremento del riesgo.

a) EL TIPO CLINICO

Las Leucoplasias no homogéneas (con áreas rojas, proliferativas) tienen mayores cambios displásicos que las formas homogéneas.

Sin embargo cabe recordar que:

En ocasiones Leucoplasias homogéneas, con todos los visos de benignidad, al hacer el estudio histopatológico se demuestra displasia, carcinoma "in situ" y hasta carcinoma invasor. Esto quedó demostrado en un estudio sobre 3.000 leucoplasias realizado por Waldrom y Shafer.

También debe recordarse que Leucoplasia y cáncer pueden ocurrir simultáneamente por lo que todas las lesiones caracterizadas clínicamente deben ser diagnosticadas microscópicamente.

Las formas infectadas por candida son de mayor riesgo.

Las Leucoplasias proliferativas verrugosas son de alto riesgo de cáncer y son usualmente multifocales.

Los componentes inflamatorios aumentan el riesgo de transformación.

b) LA TOPOGRAFIA

Como ya se expresó, las lesiones del piso de la boca, surco vestibular inferior y zona retromolar son consideradas lesiones en topografía de alto riesgo.

c) CARACTERES HISTOPATOLOGICOS

Las Leucoplasias sin displasia se malignizan en un 1% de los casos, las formas de displasia leve en un 3%.

Las Leucoplasias con displasia severa se malignizan en un 43% y de las formas con displasia moderada un 20% se transforman en carcinomas y otro 20% evolucionan a grados más severos de displasia.(22)

d) FACTORES DE RIESGO DEL PACIENTE

Son 4 veces más frecuentes en los fumadores, pero se transforman 8 veces más en los no fumadores.

Las degeneraciones malignas son 4 veces superiores en las mujeres que en los hombres a pesar de ser más frecuente en estos últimos.

El alcoholismo y los déficits nutricionales aumentan el riesgo de transformación.

Las Leucoplasias en pacientes con sífilis presentan riesgo aumentado de cancerizarse.

F) DIAGNOSTICO Y MANEJO

El diagnóstico correcto del precáncer oral depende de la Historia Clínica, el examen clínico y la biopsia, resultando estos procedimientos esenciales para la evaluación inicial de un paciente con lesión sospechosa.

a. Elementos a valorar en la Historia Clínica:

- Estado general del paciente, especialmente factores nutricionales.
- Pacientes mayores de 40 años.
- Consumo de alcohol y tabaco.
- Sexo.
- Sífilis.

b. Elementos a valorar del examen clínico.

- Tipo clínico de la lesión.
- Topografía.
- Extensión.
- Posible relación con factores etiológicos.
- Estado dental y presencia de placa bacteriana.
- Presencia o no de candida.

- Portadores de prótesis (por desadaptación y por su relación a la candida)
- Presencia o no de infiltrado inflamatorio.
- Presencia o no de nódulos linfáticos.

CUADRO Nº 1

SISTEMA LSCP (55)
L. Lesión. S. Sitio. C. Aspecto clínico. P. Histopatología.
DIAGNOSTICO PROVISIONAL O CLINICO
<p>L. Lesión</p> Lo. No evidencia de lesión. L1. Lesión < = 2 cm. L2. Lesión > = 2 a 4cm. L3. Lesión > de 4 cm. Lx. No especifica
<p>S. Sitio de la lesión</p> S1. Todos los sitios orales excepto piso de boca y lengua. S2. Piso de boca y o lengua. Sx. No especifica.
<p>C. Aspecto clínico</p> C1. Homogénea. C2. No homogénea. CX. No especifica.
DIAGNOSTICO PROVISIONAL O CLINICO.
<p>P. Histopatología</p> P1. No displasia. P2. Leve. P3. Moderada. P4. Severa. Px. No especifica.

c. Investigaciones especiales (2)

- Sangre total.
- Hierro sérico.
- Ferritina suero.
- Folato suero.
- Folato células rojas.
- Aislación candida.

d. Biopsia (2, 3, 5, 9, 36)

Es un paso fundamental en la evaluación de las lesiones cancerizables, la que certifica el diagnóstico y evalúa el pronóstico.

Caben algunas consideraciones importantes:
¿Debe realizarse una biopsia incisional o excisional?

En pacientes con grandes lesiones ¿de qué lugar y que número de muestras se deben tomar?

Deberá realizarse biopsia excisional cuando la lesión es suficientemente pequeña para permitir la extirpación con un margen de un cm de tejido sano, lo que garantiza márgenes libres en caso de diagnóstico histopatológico de malignidad.

El principal problema de la biopsia excisional de una lesión precancerosa se plantea si el diagnóstico histopatológico es de cáncer. En estos casos pueden requerirse otros procedimientos terapéuticos coadyuvantes o mayor margen para lo que sería orientadora la permanencia de parte de la lesión.

En lesiones extensas, en cuanto al número y localización de la toma biopsica la decisión está determinada por: zonas rojas, vascularizadas, proliferativas, engrosadas, exofíticas, ulceradas o induradas, que tienen más posibilidad de ser displásicas o malignas.

e. El uso de tinciones vitales en la elección del sitio de la biopsia. (18, 28, 52, 61)

Las tinciones vitales son empleadas ampliamente en ginecología para detectar cambios malignos en el cérvix vía colposcopia.

Las más usadas son el Azul de Toluidina (AT) y el Lugol (L).

El AT es acidófilico con selectividad para teñir tejidos con componentes ácidos (ADN, RNA).

Los tejidos displásicos y anaplásicos contienen mayor cantidad de ácidos nucleicos. Las zonas con mayor número de mitosis demuestran afinidad por el AT.

El Lugol es retenido en los tejidos escamosos normales, produce una coloración marrón oscura por reacción del yodo con el glicógeno. En la mucosa oral el contenido de glicógeno varía con la queratinización del área mucosa.

El uso del Lugol está limitado a las áreas no queratinizadas.

El AT tiñe los tejidos displásicos y el Lugol los tejidos normales. Joel Epstein propone el estudio con el uso simultáneo de ambos colorantes.

La sensibilidad del AT en la detección de lesiones malignas es de 91 a 98%.

Falsos positivos con el AT pueden resultar por mecanismos de retención del colorante en zonas inflamadas, papilas filiformes, úlceras traumáticas, placa dental, crévice gingival y áreas con superficies debridadas o exfoliadas.

Por lo tanto, los elementos inflamatorios deben ser eliminados previamente.

Para estudios de sectores de población o de Instituciones o grupos de individuos de riesgo puede utilizarse la técnica del OraScan® que consiste en soluciones al 1% de AT y un enjuagatorio de ácido acético al 1%.

Una vez obtenida la biopsia, el factor que más intensamente condiciona el tratamiento y el pronóstico es el resultado histopatológico del cual interesará la ausencia o presencia de displasia.

CUADRO N°2 (22)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Valoración e intento de corrección de los factores de riesgo y determinación de glóbulos rojos, hemoglobina, ferritina, folatos, Vit A y B. 2. Obtención de fotografías clínicas. 3. Elección del sitio o sitios de la biopsia. 4. Informe histopatológico. |
|---|

G) TRATAMIENTO

Lo primero que hay que hacer en un paciente que presenta una Leucoplasia oral será clasificarla desde tres puntos de vista:

- ETIOPATOGENICO
- CLINICO
- HISTOPATOLOGICO (22)

OPCION 1 = **LEUCOPLASIA SIN DISPLASIA**

- TRATAMIENTO MEDICO
- CONTROLES PERIODICOS
- REEXAMEN CLINICO Y EVENTUAL NUEVA BIOPSIA SI PERMANECE IGUAL O HA PROGRESADO

OPCION 2 = **LEUCOPLASIA CON DISPLASIA LEVE**

- TRATAMIENTO MEDICO
- CONTROLES PERIODICOS
- NUEVA BIOPSIA A LOS 3 MESES

OPCION 3 = **LEUCOPLASIA CON DISPLASIA MODERADA O SEVERA**

- CIRUGIA
- CONTROLES PERIODICOS

Establecido el diagnóstico histopatológico se debe considerar un adecuado manejo, balanceando la calidad de la lesión con la modalidad de tratamiento asociado a la morbilidad para tomar la mejor decisión.

H) TRATAMIENTO MEDICO DE LA LEUCOPLASIA ORAL

a) Sistémico:

- QUIMIPREVENCIÓN: Retinoides
Vit A, C y E
Carotenoides
Otros

- FOTODINAMICOTERAPIA

b) Tópico:

- ACIDO RETINOICO
- BLEOMICINA

a) TRATAMIENTO SISTEMICO DE LA LEUCOPLASIA ORAL

1. Retinoides (2, 3, 31, 36)

Derivados de la Vit A.

El interés en la terapia con retinoides en el manejo de las lesiones potencialmente malignas ha incrementado en los últimos cinco años y nuevas drogas del tipo de iso. Tretinoin (13 cis ácido retinoico y aún más potentes y con menor toxicidad)

En la práctica su prescripción está limitada a pacientes con enfermedad diseminada.

El rol de la Vit A en la diferenciación epitelial fue demostrado por primera vez en 1925.

El primer estudio asociando el déficit de Vit A con el cáncer apareció en 1941, bajos niveles de Vit A se asocian con riesgo incrementado de desarrollar cáncer de pulmón, colon, próstata, faringe, laringe, esófago. Las teorías propuestas del posible rol protector de la Vit A incluyen que:

- Los déficits de Vit A provocan disturbios en la maduración epitelial,
- la Vit A influye directamente en la expresión genética. En adición el rol de los retinoides como antioxidantes se realiza a bajas presiones de oxígeno.

USO TERAPEUTICO EN LEUCOPLASIA ORAL.

El uso de suplementos de vitaminas en el tratamiento de la Leucoplasia oral data de los años 60, sin embargo no ha sido aceptado por todos.

Silverman, utilizando dosis de 300.000 a 900.000 UI por día con comprimidos para disolver oralmente ha conseguido reducción parcial o total de algunas Leucoplasias orales. Sin embargo un porcentaje de pacientes han tenido recurrencias luego del tratamiento.

Los retinoides usados en el tratamiento de la Leucoplasia oral son: 13 cis. retinoico (Accutane) y Tretinoína (Retin-A, Ortho, Brotech, Roviten)

El uso del 13 cis.RA causa remisión temporaria de las Leucoplasias orales, pero en un alto porcentaje de pacientes ocurren efectos indeseables en las dosis clínicas efectivas.

Koch tratando Leucoplasias con 80 - 100 mg de ácido retinoico/día durante 8 semanas ha obtenido parcial o completa resolución de las lesiones, pero también han ocurrido recurrencias después de discontinuar.

Las dosis recomendadas son de 1 - 2 mg/Kg/día de 13 cis RA por tres meses.

El uso de este fármaco requiere evaluación hepática y triglicéridos séricos antes de iniciar la terapia y a intervalos regulares.

El 13 cis.RA es altamente teratogénico por lo que un mes de contracepción debe asegurarse antes de iniciar el tratamiento.

Otros retinoides usados son:

ETRETINATO con efectos adversos similares
FENRENTINIDE (4 hidroxifenil retinamida), está aún bajo investigación, con efectos clínicos similares al 13 cis.RA pero bajos efectos sistémicos.

Los retinoides deben sus efectos a la modulación de la expresión genética.

2. Betacarotenos (31)

Recientes reportes (Kaugers) 1996 han documentado sucesos clínicos con betacarotenos (BC) solos o en combinación con otros antioxidantes en el tratamiento de la Leucoplasia oral. El BC es un precursor de la vit. A, tiene propiedades inmunoregulatoras que pueden retardar el desarrollo de células cancerosas, incrementa el número de linfocitos en la circulación, promueve la proliferación de células T citotóxicas, aumenta el factor de necrosis tumoral. Relación con el cáncer humano: en pacientes deficitarios hay mayor riesgo de cáncer de pulmón, laringe, gástrico, cervical y oral.

The British United Provident Association estudiando 22.000 pacientes hombres han encontrado un significativo descenso de BC sérico en pacientes con cáncer.

USO TERAPEUTICO EN LEUCOPLASIA ORAL.

El Instituto Nacional del Cáncer (EUA) ha aceptado el BC para inmediata intervención en ensayos humanos basados en los efectos protectores reportados por numerosos estudios epidemiológicos. Muchos ensayos clínicos se han realizado para investigar el tratamiento de la Leucoplasia Oral en BC en dosis de 120 mg/día.

3. Alfa-tocoferol. (31, 6, 56)

Es la más activa y común forma de Vit E. El AT es un antioxidante efectivo que actúa en altas presiones de O₂. Un importante rol es la protección de las membranas celulares, aumenta la respuesta inmune,

inhibe ciertas prostaglandinas y aumenta la respuesta mediada por células T.

Relación con el cáncer humano: Estudios en pacientes con bajos niveles séricos de AT tienen un riesgo relativo mayor de 2 para cánceres gastrointestinales. En contraste otros estudios lo relacionan con el cáncer de colon. El rol del AT en la reducción del riesgo de cáncer es incierta, los mecanismos propuestos incluyen:

- el control del daño provocado por radicales libres,
- la inhibición o bloqueo de reacciones con mutágenos o carcinógenos,
- aumenta la detoxificación y la respuesta inmune.

USO TERAPEUTICO EN LEUCOPLASIA ORAL

En un estudio, Benner y col. evaluaron la administración de 800 UI de AT/día por 24 meses en 43 pacientes, en 20 de ellos hubo una respuesta clínica favorable.

4. Vitamina C (31)

Acido ascórbico. (L.AA). Los rangos RDA son de 60 mg/día para no fumadores y 100 mg/día para fumadores. En los fumadores decrece la concentración en el suero y en los leucocitos.

Las reacciones de hidroxilación son el más común rol nutricional de L.AA, es esencial para la síntesis de norepinefrina, serotonina y el metabolismo de la glicina, tiene funciones antioxidantes y es un agente quimiopreventivo porque disminuye la nitrosación y aumenta la actividad de leucocitos y macrófagos.

Relación con el cáncer humano: Numerosos estudios han encontrado que bajas dosis de L.AA se asocian con mayor riesgo de cáncer gástrico, cavidad oral, laringe y cérvix.

USO TERAPEUTICO EN LA LEUCOPLASIA ORAL

No hay estudios específicos en Leucoplasia oral, pero su incidencia en el cáncer oral avala la posibilidad de su empleo.

5. Combinación de antioxidantes (31, 6)

Muchos datos reportan el concepto de los efectos sinérgicos de asociar antioxidantes.

Los efectos de BC y de los retinoides son máximos a bajas presiones de O₂ mientras que AT es más efectivo en altas presiones de O₂. BC, L-AA y AT actúan contra los radicales libres en diferentes compartimentos celulares.

USO TERAPEUTICO EN LEUCOPLASIA ORAL

Los protocolos internacionales para el tratamiento de Leucoplasia oral incluyen la combinación de 30 mg BC, 100 mg de Ac. Retinoico, 800 UI de AT y 100 mg de L-AA por nueve meses con disminución del tamaño de la lesión.

Precauciones: Algunos pacientes han sufrido transformación maligna durante el período de suplementación (Lipsman).

En suma, el uso de antioxidantes es promisorio,

pero debe ser seleccionado el caso y estará indicado especialmente en aquellos pacientes con mayor riesgo de cáncer, (fumadores, alcohólicos, desnutridos) en las Leucoplasias orales sin displasia o con displasia leve.

No se recomienda su uso para manejar una lesión con displasia moderada o severa.

Fotodinamicoterapia (3, 30, 51, 63)

La terapia fotodinámica constituye una aplicación reciente del láser. Este método consiste en la administración intravenosa de éter de dihematoporfirina, una sustancia quimiosensibilizante selectivamente retenida por los tejidos neoplásicos y tejido del sistema reticuloendotelial. Esta sustancia, expuesta a un láser de argón de longitud de onda de 630 nm, cataliza una reacción fotoquímica que libera radicales de oxígeno libres citotóxicos, responsable de la muerte celular por lo tanto de necrosis tumoral.

Esta técnica evita daños de los tejidos adyacentes. En un estudio reciente de Schwesitzer los resultados han confirmado la eficacia de este método, especialmente para las formas verrugosas y multifocales. (Grant y col. Laryngol Oncol. 1993)

b) TRATAMIENTO TOPICO DE LA LEUCOPLASIA ORAL

1. Acido retinoico. Vit A ácida o tretinoína (2, 3, 22, 31)

- a. A.ACIDO 0,05% crema x 10 y 30 grs.
- b. RECTANYL 0,05% crema x 30 grs.
- c. RETIN-A. 0,05% Pomo x 15 grs.

Las formas tópicas son más utilizadas que las sistémicas por sus menores efectos tóxicos.

Se utilizan en cremas con Orabase, aplicándolas 3 - 4 veces por día sobre la lesión. El tiempo depende de la respuesta clínica, y puede seguirse con dosis de mantenimiento.

2. Bleomicina (3, 22, 51)

Es un citostático antibiótico. Se utiliza en el cáncer de testículo y ovario, linfomas, Hodgkin y no Hodgkin, en carcinomas epidermoides de la esfera ORL, piel, cuello uterino.

BLEOCINA. Amp. s/c i/m i/v.

BLEOXAN.

Para uso tópico la bleomicina debe mezclarse con dimetilsulfóxido en proporción 1: 4 procediéndose a pincelar la lesión con torundas de algodón empapadas en el fármaco una vez al día durante 10 días. En el transcurso de este período el epitelio se descama y tras 2 meses puede alcanzarse normalidad clínica e histológica.

Es especialmente útil en lesiones multifocales o localizadas en zonas complejas para la cirugía. Entre los inconvenientes se destacan la falta de evaluación a largo plazo y el alto costo.

I) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA LEUCOPLASIA ORAL

1. CIRUGIA CONVENCIONAL (7, 9, 25, 36, 58, 59)

La cirugía convencional permite el examen histológico de la totalidad de la lesión, en muchos casos se han encontrado "carcinoma in situ" y hasta carcinoma invasor, no diagnosticados previamente por la biopsia.

a) INDICACIONES:

- con moderada o severa displasia.
- no homogéneas.
- de piso de boca, surco vestibular inferior, borde y cara ventral de lengua.
- de reborde mandibular.

Una recurrencia del 20% en todos los estudios mundiales luego de la excisión quirúrgica han sido reportados, por lo que la cirugía no es tampoco un tratamiento absolutamente definitivo.

b) TECNICA:

b.1. Eliminar Cándida (Ketoconazol) durante una semana.

b.2. Anestesia local o general dependiendo de la extensión de la lesión y el estado general del paciente.

b.3. Delinear los bordes de la lesión antes de la incisión. Puede utilizarse tinción vital con solución de yodo que determina un error de 3 a 5 mm de tejido de borde normal periférico al área yodo positivo, da un adecuada y completa remoción del epitelio displásico. (28)

Secuencia de la aplicación

- Fotografiar la lesión.
- Enjuague bucal y secar.
- Aplicar generosamente glicerina dental con yodo con torunda durante 10 a 20 segundos.
- Fórmula dental yodo- glicerina.
- Iodo 10 mg.
- Ioduro de K. 8 mg.
- Sulfato de Zn. 1 mg.
- Glicerina 35 ml.
- Agua destilada 65 ml.
- Dejar actuar 1 o 2 minutos.
- Interpretar la reacción y fotografiar.

b.4. Resección de la lesión.

b.5. Cierre.

El cierre podrá realizarse por sutura primaria. Si no es posible se puede recurrir a transposición de colgajos de mucosa vecina. Son poco usados porque en la mayor parte de los casos no hay suficiente superficie de mucosa normal en un área adyacente posible de ser rotado. Puede recurrirse a los injertos libres de mucosa, especialmente de mejilla para cubrir el defecto y colgajos musculares. Si ninguno de estos métodos puede ser usado se puede recurrir a injertos autólogos de piel libre.

b.6. Fotografiar

b.7. Complicaciones:

- infección.
- restricción de la apertura bucal.
- obstrucción salival.
- mucocele.
- recurrencia.

Las recurrencias de leucoplasias y eritroleucoplasias ocurren normalmente en el primer año.

Las OBJECCIONES al tratamiento quirúrgico convencional de las lesiones premalignas son: *considerable retracción del área que no puede ser prevenida por los injertos.*

La recurrencia tampoco es prevenida por el injerto.

La recurrencia en las áreas adyacentes a la lesión puede explicarse por:

- han comenzado cambios en márgenes más allá de los límites elegidos.

- dificultad en determinar los exactos márgenes de la lesión.

- las recurrencias en las localizaciones sublinguales puede ser por el epitelio displásico del ducto salival.

2. CIRUGIA LASER EN LA LEUCOPLASIA ORAL (2, 3, 22, 30, 36, 51)

a) INDICACIONES:

- Leucoplasia sin displasia o con displasia leve
- Leucoplasias orales extensas.
- de piso de boca.
- de cara ventral de la lengua.

b) VENTAJAS:

- extensas áreas pueden ser removidas
- mínimo dolor, edema y sangrado.
- neomucosa cubre posteriormente el defecto
- ausencia relativa de contracción o retracción
- no produce bacteriemias.

Hay un 2% recurrencias luego de cirugía láser.

c) COMPLICACIONES:

recurrencia, infección, daño dentario.

- **no permite el estudio total de la pieza operatoria.**

CUADRO N°3

MANEJO Y PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN ACTIVA EN LEUCOPLASIAS ORALES
1. Valoración del paciente. <ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo • Hábitos • Diagnostico provisorio • Obtención de datos de laboratorio
2. Obtención de fotografías 3. Eliminación de los factores de riesgo 4. Aislación de <i>Candida</i> y/ o terapia antifúngica 5. Elección del sitio o sitios de la biopsia 6. Diagnóstico definitivo
A. SIN DISPLASIA O DISPLASIA LEVE - Tratamiento médico. - Retinoides tópicos y antioxidantes. - Controles periódicos. - A los tres meses reevaluar si aparecen cambios: Inflamatorios, exofíticos o aparición de síntomas - Eventual nueva biopsia.
B. CON DISPLASIA MODERADA O SEVERA - Resección quirúrgica convencional, si es posible o láser. - Revisión a los tres meses. - Si hay signos de recurrencia: bleomicina tópica - Si ha progresado a severa displasia: cirugía.

Todos los pacientes deben ser seguidos a largo plazo.

La historia natural de estas lesiones es incierta, el manejo incluye correcto diagnóstico para lo que es imprescindible la elección correcta del sitio o sitios de la biopsia, manejo médico quirúrgico y seguimiento permanente del paciente. (1, 2, 3, 9, 22, 30, 36, 59, 60)

2. LIQUEN PLANO ORAL Y LESIONES LIQUENOIDES

El liquen plano oral (LPO) descrito por Wilson en el año 1869, es una enfermedad inflamatoria, mucocutánea, con una histología característica, de curso crónico, de etiología desconocida, que de acuerdo a los conocimientos actuales representa una respuesta inmune mediada por células. Es la enfermedad no infecciosa más frecuente en la mucosa oral y representa aproximadamente el 20% de los diagnósticos que se realizan en la práctica de la medicina oral.

El manejo del LPO no es totalmente satisfactorio y no existe un tratamiento definitivo, pero sí hay grandes avances en el control de la condición.

Las manifestaciones orales son muy frecuentes y pueden acompañar o preceder a las lesiones cutáneas y pueden existir de localización exclusivamente bucal.

La etiopatogenia es compleja con componentes inmunológicos con interacciones entre factores genéticos, ambientales, de estilo de vida y algunos no bien clasificados que investigaciones actuales han vinculado con factores de inmunidad y asociaciones tales como enfermedad hepática y otras enfermedades autoinmunes.

Epidemiológicamente afecta de 0,1% a 4% de los individuos, con mayor frecuencia en la edad adulta y las mujeres son más afectadas que los hombres en una proporción de 2:1.

A) CLINICA

El LPO puede adoptar diversas formas clínicas y ello ha dado lugar a numerosas clasificaciones, aunque la tendencia actual es agruparlos únicamente en dos formas clínicas siguiendo a Silverman. (3, 10, 22, 36, 53)

a) *Reticulares*

b) *Atrofico-Erosivos*

En un mismo paciente pueden coexistir distintas presentaciones clínicas o en el curso de su evolución puede pasar por diferentes formas, de manera que no hay portadores de LPO reticular o atrófico-erosivo sino que en determinados estadios de su evolución puede adoptar una u otra forma.

a) *Forma Reticular*: Se corresponde con el liquen típico de Grinspan y se describe clásicamente dentro de las lesiones blancas de la mucosa bucal. Normalmente incluyen afecciones reticulares blancas, generalmente en la zona posterior de la mejilla, bilateral en el 90% de los casos, en la lengua 30%, reborde alveolar o encía, más raramente paladar y labios.

Las lesiones consisten en líneas blancas, ligeramente elevadas (estrias de Wickham) que dibujan una red o retículo dendritiforme. El fondo de esta red puede estar formado por mucosa normal o bien pueden presentarse zonas eritematosas. Otras veces se presenta como placas (leucoplasiforme) especialmente en la lengua, pigmentados (líquenes viejos).

Normalmente asintomático se descubre en un examen de rutina.

b) *Forma Atrófico-Erosiva*: Al existir un adelgazamiento del epitelio se observan zonas rojas. Si se trata del dorso de la lengua se observan papilas filiformes y fungiformes. En ocasiones este fino epitelio se fragmenta dando lugar a las erosiones, se observan entonces una o varias soluciones de continuidad poco profundas pero que en ocasiones son muy extensas y ocupan amplias áreas de superficie mucosa. También

se puede producir un despegamiento del epitelio por degeneración hidrópica de la capa basal que conlleva a la formación de ampollas, que determina la forma ampollar. (3)

En muchos casos de LPO, las manifestaciones clínicas presentan cambios completos en su forma a lo largo de los años. En las formas atrófico-erosivas es frecuente que existan síntomas que van desde ardor, escozor al ingerir alimentos hasta auténtico dolor. En la mayoría de los casos pueden encontrarse las estrías de Wickham que facilita el diagnóstico.

c) Otras Formas Clínicas:

-LPO ACTINICO: es una poco común forma de LPO en las zonas expuestas al sol.

-LPO LUPUS: Puede coexistir un síndrome de LPO y Lupus Eritematoso.

Se describen formas exfoliativas, zostiformes etc.

-LPO PLURIMUCOSO O SINDROME VULVO-VAGINO-GINGIVAL: afecta varias mucosas.

-LPO PENFIGOIDE: es una enfermedad donde se combinan lesiones ampollares típicas del penfigoide con otras características de LPO. Como dato fundamental diremos que se observan en la piel normal o eritematosa de pacientes con LPO, esta entidad debe diferenciarse del LPO ampollar, en el que como consecuencia de la degeneración hidrópica de la basal, las ampollas aparecen en áreas donde también hay lesiones reticulares o en placas. (10, 12)

LESIONES GINGIVALES DEL LPO

La gíngiva es afectada en el 10% de los casos. Es la topografía de diagnóstico más difícil porque puede adoptar diferentes presentaciones clínicas y simular otras enfermedades que afectan la encía. Clásicamente el LPO de la encía causa cambios descamativos similares a los vistos en otros desórdenes cutaneomucosos especialmente penfigoides, dermatitis herpetiforme, liquenoides, pénfigos, enf. Linear IgA.

Lesiones atróficas producen la llamada "gingivitis descamativa" y es la forma más común vista en la encía.

Pueden adoptar una forma queratósica o lesiones vesículo ampollares.(3, 10, 15, 22, 29, 37)

MANIFESTACIONES CUTANEAS

Pueden hallarse lesiones en piel, uñas y cuero cabelludo.

En la piel aparecen pápulas violáceas poligonales en las superficies flexoras de antebrazo y regiones submamaria, inguinal y axilas, intensamente pruriginosas. En el cuero cabelludo se presenta como una alopecia y en las uñas con profundo adelgazamiento del lecho ungueal que acaba con la desaparición de las mismas.

B) COMPLICACIONES DEL LPO

TRANSFORMACION MALIGNA

La más importante complicación del LPO es el desarrollo de carcinomas de células escamosas. La frecuencia de cambios malignos oscila entre 0,4 a 3,3% de los casos.

Los pacientes con liquen cutáneo tienen más alto riesgo de desarrollar cambios malignos que los de presentación exclusivamente oral. Otro importante aspecto es la ocurrencia de lesiones eritroplásicas en pacientes con LPO, estas lesiones se desarrollan en el 1 % de los pacientes con LPO.

Los casos de malignización tienen una serie de características clínicas comunes: son individuos de edad superior a la media de los afectados, existe ligera predilección por el sexo femenino, el dorso de la lengua es la localización más frecuente de transformación, las formas atrófico erosivas son las que comúnmente se malignizan.

Existe controversia sobre el potencial maligno del LPO. ¿El LPO "per se" sufre transformación maligna?. Existen tres corrientes de opinión:

a) El LPO deja el epitelio más expuesto a los factores externos irritativos y eventualmente carcinógenos. Esta hipótesis es la más aceptada. La respalda el hecho que sea la forma atrófico-erosiva la que sufre mayor transformación. Koplan y Berner sugieren que en el LPO existe un aumento del turnover de células basales que predispone al desarrollo de un clon maligno en presencia de iniciadores o promotores de malignidad.

b) El LPO sufre transformación maligna ya que existen signos displásicos en algunas lesiones. Existen pocos seguidores de esta hipótesis, ya que, histológicamente la presencia de un abundante infiltrado inflamatorio a menudo confiere ciertas características a un epitelio, pero la displasia puede ser reversible.

c) Los casos de malignización no serían verdaderos LPO, sino displasias liquenoides. La DL es fundamentalmente un proceso precanceroso con características liquenoides, pero es un "peligroso impostor"

Otros factores involucrados en la transformación maligna son:

a) *Cándida albicans*. Estudios de cultivos han demostrado *Cándida* entre un 40 y 50% de LPO, y ésta ha sido asociada al desarrollo de malignidad de la Leucoplasia oral

b) Herpes simples y Papiloma virus (HPV), han sido involucrados aún en campo de la investigación con la transformación maligna de estas lesiones.

Se están realizando investigaciones para intentar cuantificar la tendencia a la malignización y distinguir comportamientos del LPO: La expresión del gen supresor p53 medida de las alteraciones volumétricas

celulares o el patrón de queratina son líneas abiertas en este sentido.

C) ETIOLOGIA (2, 3, 4, 15, 22, 39, 45, 48, 53, 60)

Actualmente se acepta que el LPO representa una respuesta inmune mediada por células en la que existe una alteración linfocito-epitelial que culmina en la degeneración del estrato basal del epitelio. Existen 2 hipótesis respecto a esta interacción: la primera propone que existiría una alteración antigénica en los queratinocitos, producida por agentes desconocidos, que estimularía el proceso inmunitario contra ellos y la segunda, por el contrario, postula que una reacción primaria inmunológica sería la causante del daño a los queratinocitos. En cualquiera de las dos situaciones lo que no se conoce aún es el primer estímulo que pone en marcha el proceso.(60)

Esta hipótesis inmunopatogénica se ve reforzada por la frecuente asociación del LPO con otros procesos autoinmunes. Se ha descrito con la miastenia gravis, Síndrome de Sjogren,(21) lupus eritematoso, psoriasis y la enfermedad celiaca entre otras. Otra importante asociación es con la enfermedad hepática crónica de naturaliza posviral, con una tendencia a las formas atrófico erosivas en los pacientes con alteraciones hepáticas. A mayores alteraciones hepáticas mayor tendencia a presentar formas más agresivas de la enfermedad. (Muchos casos son lesiones liquenoides en cirrosis biliar primaria asociadas a tratamiento con penicilamina). (21, 22, 39)

También se le asocia con algunas inmunodeficiencias:

- Defectos de la función de células T y otras afecciones tales como:
- Hipogamaglobulinemia.
- Estrés.
- Diabetes e hipertensión.
- Neoplasmas malignos.

Lesiones liquenoides han sido reportadas en piel y/o mucosas de pacientes afectados con diferentes tipos de neoplasias malignas. La presentación clínica del LPO asociado a neoplasias malignas es el tipo AMPOLLAR y algunos LPO PENFIGOIDES y en algunas ocasiones mimetizan clínicamente PENFIGOS PARANEOPLASICOS.(4) (53)

D) MANEJO DEL LPO

DIAGNOSTICO: el diagnóstico debe incluir: (10, 55)

- Historia médica del paciente, (diabetes, hipertensión, enf. hepática)
- Historia de exposición a drogas.
- Evaluación clínica
- Biopsia
- Histología (hematoxilina eosina) PAS
- Inmunohistoquímica (inmunofluorescencia)
- Test de función hepática.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con:

- Lesiones liquenoides

- Leucoplasias
- Lupus Eritematoso Discoide
- Estomatitis ulcerativa crónica

E) BIOPSIA DEL LPO

Debe ser un procedimiento de rutina, especialmente por la posibilidad de transformación maligna o del posible error de diagnóstico clínico con la denominada "displasia liquenoide".

Cuando se realiza una biopsia para confirmar un diagnóstico de LPO, la toma debe incluir la zona de unión epitelio-corion lo más conservada posible, y para ello, se debe tratar con cuidado evitando una pérdida del epitelio por la luxación de ambas estructuras.

En las formas ampollares la muestra debe ser del área adyacente a la ampolla.

Cabe mencionar aquí el llamado fenómeno de Koebner o koebnerización que se caracteriza por la formación de lesiones en áreas previamente sujetas a trauma o fricción.

En las lesiones gingivales la biopsia debe realizarse con algunos cuidados especiales, porque las características histopatológicas del LPO pueden estar alteradas por gingivitis específicas e inespecíficas. Si existe lesión en otros sectores no será biopsada la encía y si es la única localización lo más alejada del crévice gingival.

F) TRATAMIENTO DEL LPO

Puede dividirse en:

- Control de factores predisponentes o agravantes.
- Tratamiento médico local y/o general.
- Terapias alternativas
- Terapias no medicamentosas.
- Cirugía.

ELIMINACION DE LOS FACTORES QUE LO EXACERBAN (4, 10, 16, 22, 53)

a) HABITOS ORALES

Es conocida su asociación con el fenómeno de Koebner. Por definición, daño o trauma en piel o mucosa sana de pacientes portadores de LPO resultan en el desarrollo de nuevas lesiones en ese sitio. Este fenómeno puede explicar la frecuencia y la dificultad del tratamiento del LPO en la mucosa oral tan expuesta al trauma. En el manejo del LPO es importante minimizar los irritantes para no contribuir a la koebnerización.

b) PLACA DENTAL (29)

La placa dental puede inducir lesiones por koebnerización, especialmente en pacientes afectados con LPO gingival. El control de la placa es esencial en el tratamiento de estas lesiones, de la misma manera que tratamientos quirúrgicos periodontales agresivos pueden resultar en una agravación de los síntomas.

c) ESTRES (26)

En la original descripción de Erasmo Wilson en 1869 ya fue asociado a pacientes con estrés y es bien conocido que alteraciones emocionales pueden agravar las lesiones e incluso provocarlas.

d) DIETA

El control de algunas deficiencias vitamínicas que redundan en atrofia del epitelio resultan en mejoría de las lesiones.

e) MATERIALES DE RESTAURACION DENTAL (45)

Las mucositis liquenoides, especialmente por mercurio de las amalgamas dentales deben ser diagnosticadas y corregidas. Algunos autores recomiendan test cutáneo con mercurio en todos los pacientes con LPO. El más involucrado es la amalgama, pero algunos composites pueden causar también lesiones liquenoides.

f) CANDIDA

El rol de la candida ha sido bien evaluado y se ha demostrado que un 30% de los pacientes con LPO presentan colonización por candida. El tratamiento antifúngico redundan en mejoría en todos los casos. Ketoconazol sistémico en dosis de 200 mg./día por 2 semanas debe ser realizado antes de emprender otra terapia medicamentosa. (4, 10, 55)

g) VALORACION DE FARMACOS

Un estudio minucioso de los fármacos que el paciente pueda estar recibiendo es fundamental antes de empezar terapias específicas por la frecuente asociación de éstos con las lesiones liquenoides.(4) (10, 55)

TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO

CORTICOTERAPIA (4, 10, 15, 16, 48, 50, 53)

Indiscutiblemente es el fármaco de elección en el tratamiento del LPO:

a) TERAPIA TOPICA

- Suspensión acuosa de acetona de triamcinolona al 0,1% es usado en enjuagatorios.
- Valerato de betametasona. Es un potente agente antiinflamatorio y produce dramáticas respuestas en numerosos estudios. Se dispensa con un adaptador intraoral.

Más recientemente: corticoides superpotentes han sido introducidos en el tratamiento de varias enfermedades dermatológicas. Su mayor actividad antiinflamatoria está basado en el vasoconstrictor que aumenta la eficacia terapéutica.

- Fluocinolona al 0,5% en base adhesiva (corticoide fluorado) (Lozada) aplicar 5 a 6 veces por día.
- Gel de fluocinolona es una de las terapias de primera línea en el tratamiento de LPO.
- Clobetasol 0,025% en Orabase es uno de los más potentes preparados.(34)

La terapia con corticoides tópicos merece algunas reflexiones.

El potencial de supresión adrenal en pacientes tratados con corticoides tópicos potentes está presente y debe controlarse.

Aplicación tópica de betametasona (fosfato disodio), valerato aerosol en forma de Valisone es muy peligroso en las membranas mucosas ulceradas.

En pacientes que requieren el uso crónico de potentes corticoides tópicos deben realizarse cultivos para *Cándida* rutinariamente y debe realizarse terapia antifúngica periódica.

En un estudio reportado en 1994 comparando el Clobetasol con fluocinolona en el tratamiento del LPO erosivo se comprobó que el Clobetasol es un potente antiinflamatorio con propiedades vasoconstrictoras y efectos antiproliferativos superior a fluocinolona.

Clobetasol 0,5mg/g en base de propilen glicol y petrolatun, tres aplicaciones /día/por 14 días.(34)

No todos responden a la terapia tópica por lo que los corticoides tópicos no son universalmente efectivos. No es clara la razón porque la terapia tópica es variable. Indudablemente la frecuencia de aplicación puede ser variable, adicionalmente el anciano que constituye una importante fracción de pacientes tratados con LPO pueden tener dificultades técnicas en la aplicación. Otro componente del problema es la posibilidad de contacto de la medicación con las áreas afectadas. Para las lesiones que no responden a la forma tópica de medicación inyecciones intralesionales de corticoides pueden ser efectivas:

- Suspensión de acetona de triamcinolona 10 mg inyectados intralesionalmente por 2 semanas.
- Acetato de metilprednisolona 40 mg/ml (corticoide de depósito). Se recomienda al 5 de Xilocaína.

Algunas complicaciones o dificultades pueden presentar las inyecciones intralesionales. Inyecciones frecuentes, especialmente con corticoides de depósito pueden resultar en un significativo aumento de la dosis.

Atrofia de tejidos y secundaria candidosis son potenciales complicaciones.

Hay zonas donde es difícil de inyectar suficientes cantidades como en la encía.

El protocolo más aceptado de terapia de inyecciones intralesionales es: Acetona de triamcinolona en dosis de 5 a 10mg/mL durante 3 - 4 semanas o bisemanalmente.

b) CORTICOTERAPIA SISTEMICA

“Solo esta reservado para exacerbaciones agudas”

Se usan normalmente solos o en combinación con corticoides tópicos y debe ser retirado en cuanto desaparece la sintomatología y mantenido con corticoides tópicos.

Varios regímenes de corticoides sistémicos se han ensayado, en general dosis de 30 a 60 mg de prednisona son administrados diariamente por un período de 2 a 3 semanas.

En suma, muchos pero no todos los pacientes pueden ser manejados con corticoides. La terapia tópica debe ser ensayada en principio, los geles se adhieren más a la mucosa bucal que otras formas (cremas). Si no responden, pueden ensayarse inyecciones intralesionales. Los corticoides sistémicos deben ser reservados para exacerbaciones agudas. Uso prolongado de cualquiera de estas modalidades puede redundar en efectos indeseables sistémicos o efectos adversos locales incluyendo candidosis y atrofia.

c) *RETINOIDES* (4, 10, 23, 43, 62)

El uso de retinoides para el tratamiento del LPO fue reportado por primera vez en 1973 por Gunther y Ebner.

Las fórmulas son las mismas que vimos a propósito de la Leucoplasia oral.

Puede ser una alternativa en los casos refractarios a los corticoides (0,6mg/Kg/día) 2 semanas, bajar a 0,3mg/kg y seguir con aplicaciones tópicas.

Los retinoides provocan antiqueratinización e inmunomodulación y es de esperar entonces beneficios con el uso de esta medicación especialmente en las formas queratósicas.

No alteran el natural curso de la enfermedad.

d) *CICLOSPORINA*

(4, 10, 16, 20, 27, 36, 53, 57, 59, 62)

La ciclosporina es un potente inmunosupresor que ha sido usado en las reacciones de rechazo de injertos y en otros desórdenes dermatológicos e inhibe selectivamente la proliferación y función de los linfocitos T, reduciendo la producción de linfoquinas.

El uso sistémico de Ciclosporina ha sido empleado en LP cutáneo resultando en sustanciales remisiones. Los efectos adversos de la ciclosporina en la función renal hace que no sea apropiado para un tratamiento a largo plazo.

El uso de ciclosporina tópica (Francés, 1988) para el LPO:

- Ciclosporina 100 mg durante los 2 primeros meses y 50 mg 2 meses más.
- Ciclosporina 500 mg 3 veces/día durante 8 semanas se están utilizando con niveles sanguíneos indetectables o muy bajos (por 5 minutos cada aplicación)

Recientes estudios de doble ciego en pacientes que han recibido 500 mg de medicación por 5 minutos, tres veces por día durante 8 semanas han demostrado marcada reducción de las formas atrófico erosivas y

hasta las reticulares y niveles sanguíneos mínimos o indetectables.

Interesantemente al fin de la terapia, los estudios obtenidos de pacientes que han recibido activa medicación presentan niveles similares a los reportados en lesiones de psoriasis tratadas con ciclosporina sistémica en altas dosis (14 mg/Kg/día). Esto sugiere que la ciclosporina es absorbida en altos niveles por la mucosa oral y que esto es responsable de la respuesta al proceso inmunológico local mediado por células.

Biopsias realizadas en pacientes tratados han demostrado que la adhesión intracelular de las moléculas Y y HLA_DR son virtualmente indetectables o muy moderadas, lo que es consistente con el mecanismo de acción de la ciclosporina.

Desafortunadamente el uso de la ciclosporina está limitado por el alto costo. Se han propuesto bajas dosis sin mejorías francas en 4 meses de terapia Se concluye que bajas dosis resultan en baja penetración por lo tanto no es efectiva.

e) *GRISEOFULVINA* (4, 10, 16, 32, 55)

Las controversias en el manejo del LPO no están limitadas al uso o no de retinoides o corticoides sistémicos. Otras medicaciones han sido ensayadas.

La efectividad de la griseofulvina en el tratamiento del LPO desde su introducción por Sehgal en 1972 ha sido muy debatida. Las dosis empleadas son ;
- Griseofulvina 500mg a 1 g /día por 8 semanas.

En algunos casos se han obtenido buenos resultados y en otros ha resultado ineficaz por lo que podemos concluir que el uso de griseofulvina podría ser intentado luego del fracaso de otras terapias mas regularmente efectivas.

f) *TERAPIAS ALTERNATIVAS*

Nuevas modalidades terapéuticas se están ensayando.

▪ *FENITOINA:*

Es una medicación anticonvulsiva bien conocida también por su función de modulador inmunológico. (Bogaert 1990) en un estudio de 30 pacientes con LP cutáneo, 4 han demostrado una completa remisión y en otros no ha habido una significativa respuesta. Futuros estudios deberán realizarse para valorar esta modalidad de tratamiento.

▪ *AGENTES ANTIBACTERIANOS Y ANTIVIRALES*
(4, 16, 57):

Se ha utilizado doxiciclina en gingivitis descamativas a razón de:

- Doxiciclina 100/mg/día/3 semanas, y produce solo modestos resultados y los beneficios obtenidos están más relacionados con los efectos antiinflamatorios de la droga que por su actividad antibacteriana.

▪ *DAPSONE:*

Se ha utilizado también con algunos beneficios, pero sus importantes efectos secundarios

generalmente excluyen su uso dado lo prolongado del tratamiento. (4, 10, 16, 19, 37)

▪ INTERFERON:

Un estudio (Soto) con el uso de interferón B de fibroblasto humano en un gel soluble en agua han reportado una aparente completa remisión en 10 casos tratados. (4, 10, 16, 53)

▪ AZATIOPRINE: (4, 53, 57)

Es un potente agente inmunosupresor incluyendo la médula ósea, adicionalmente el uso por largo tiempo predispone al desarrollo de malignidades. Silverman propone:

- Azatioprine 50 a 100 mg/día por 2 semanas en combinación con corticoides sistémicos (prednisona)

Sin embargo no hay grandes diferencias en pacientes tratados solo con prednisona.

TERAPIAS NO MEDICAMENTOSAS

1. IRRADIACION ULTRAVIOLETA:

(4, 10, 15, 16, 17, 22, 24, 53, 57)

Una de las más comunes modalidades de tratamiento del LP cutáneo y otras dermatosis, incluye la fotoquimioterapia con psoralenos y luz ultravioleta, moduladores de la función de las células del sistema inmune(PUVA)

Se utiliza methoxsalen (8 methoxipsoralen) (Puvamet) 0,6,mg/kg administrados oralmente 2 horas antes de la irradiación.

Se utiliza una lámpara Espe Elipar UV 10 originalmente diseñada como lámpara para curado de resinas dentales, el espectro de luz en un rango de 320 a 400 nm con una irradiación UVA de 17.5 mW/cm². El tratamiento es de 12 tiempos por 2 a 3 días. (tiempos de 5 a 10 minutos)

Efectos adversos: náuseas, vómitos, síntomas oculares y cefaleas. Es conocido también que los pacientes expuestos al PUVA incrementan el riesgo de desarrollar carcinomas de células escamosas.

Una nueva fórmula para el LPO descrita por Chen utilizando luz ultravioleta sin fotosensibilizadores, ha obtenido significativas mejorías y resolución del dolor en el 87% de los pacientes. No se encontraron signos de malignidad en un seguimiento de 5 años después de la irradiación.

La eficacia del PUVA y UVA en el tratamiento del LPO soporta el rol del sistema inmune en la patogenia de la enfermedad.

OTRA ALTERNATIVA en el tratamiento del LPO es el uso de metaloporfirinas en combinación con luz ultravioleta que se utiliza en el tratamiento de la psoriasis. Al menos teóricamente el uso de porfirinas sintéticas ha dado ciertos beneficios comparados con psoralenos-UVA en potencial riesgo de cáncer después del tratamiento.

En conclusión, en una primera instancia el PUVA sugiere ser efectivo en el tratamiento del LPO.

Altas dosis de UVA pueden ser usados en combinación con terapia retinoide (Etretinato) que ha resultado un buen tratamiento en los desórdenes inflamatorios de la piel.

Aplicación tópica de psoralenos con UVA están siendo investigados.

NUEVAS TERAPIAS MEDICAMENTOSAS:

Recientemente ha sido publicado un artículo de un estudio de seis años de autores chinos, Shin Yu-Lu, del Ghang Gung Memorial Hospital sobre el uso de Levamisol en combinación con bajas dosis de prednisolona.

▪ LEVAMISOL ha sido desarrollado en el año 1966 como una droga antihelmíntica y ha resultado un agente efectivo en enfermedades con deficiencia inmune, infecciones recurrentes crónicas, deficiencias inmunológicas primarias y secundarias, artritis reumatoidea y estabilización de tumores y remisión de cáncer.

El Levamisol, "retarda la actividad fagocítica normal de los macrófagos y neutrófilos, es inmunomodulador de la inmunidad mediada por células T, potencia la actividad del interferón humano y la interleuquina 2, inhibe la glicólisis aeróbica de los tumores y altera el curso natural de enfermedades inflamatorias recurrentes crónicas".

Protocolo del tratamiento con Levamisol

Levamisol: 50 mg/3 veces/día y prednisolona 5 mg/3 veces/días por 3 semanas consecutivas.

Los autores reportan una eficacia clínica del 80 a 100% en la remisión de síntomas y signos.

Es un estudio abierto el uso de Levamisol combinado con bajas dosis de prednisolona en LPO refractarios, de manejo simple.(54)

CIRUGIA EN EL LPO: (4, 10, 16, 36, 53, 57, 59)

Algunos LPO que no responden a otras modalidades de terapias han sido tratados con criocirugía, especialmente el LPO gingival, pero no evita la recurrencia.

El Láser CO₂ ha sido empleado pero tampoco evita la recurrencia.

La excisión quirúrgica convencional debe ser utilizada en LPO displásicos y en displasias liquenoides.

De todas formas, la excisión quirúrgica no es el primer método de elección en el tratamiento de los LPO atrófico erosivos, ya que siendo una condición inflamatoria invariablemente recurre y ocasionalmente los procedimientos quirúrgicos provocan lesiones presumiblemente vía fenómeno de Koebner.

CUADRO N°4

MANEJO DEL LIQUEN PLANO ORAL.

- Informar al paciente del diagnóstico, la naturaleza de la enfermedad, el pronóstico y las posibilidades de tratamiento.
- Completa evaluación clínica recordando casos asociados con diabetes, hipertensión y otras enfermedades inmunológicas.
- Debe existir un criterio rígido de clasificación e identificación de sub-grupos de pacientes con L.P.O. ya que no existe un tratamiento uniforme y universalmente efectivo
- Una completa evaluación incluye una revisión de los medicamentos, hábitos, estado nutricional emocional y restauraciones dentarias.
- En pacientes asintomáticos con formas reticulares solo se realizan controles periódicos
- En pacientes sintomáticos debe realizarse frotis para cándida y si hay evidencia de infección hacer terapia antifúngica.
- Si no hay evidencia de cándida o persisten los síntomas luego de la terapia antifúngica, régimen de corticoterapia tópica o en enjuagatorios debe ser ensayado.
- Reevaluar el paciente en dos semanas. Si está asintomático, discontinuar el tratamiento ya que la corticoterapia favorece la cándida.
- Si persisten síntomas a pesar de la terapia tópica debe ensayarse corticoterapia sistémica.
- En pacientes con frecuentes exacerbaciones puede hacerse terapia de mantenimiento por más tiempo y corticoterapia sistémica.
- Si persisten formas ulceradas, corticoides intralesionales inyectables.
- Si pese a la terapia corticoidea no hay respuesta pueden intentarse otras modalidades terapéuticas.
- Levamisol-prednisolona
- UVA
- Ciclosporina etc.

3. QUEILITIS ACTINICA: (2, 3, 7, 13, 35, 36, 51, 59)

Durante el examen odontológico los labios deben ser sistemáticamente examinados. El examen debe ser visual y palpatorio. La queilitis actínica es una condición común, que se caracteriza por el daño de los labios expuestos al sol fundamentalmente. La posibilidad de cambios neoplásicos está presente.

También es descrita como queilitis exfoliativa, queilitis estival, hidro estival etc.

A) CLINICA:

Desde el principio conviene identificar dos procesos clínicos totalmente diferentes: la queilitis aguda y la que cursa de forma crónica que es la que nos ocupa.

Las queilitis agudas son consecutivas al contacto con ambientes excesivamente soleados o áreas donde los rayos ultravioletas tienen una especial reflexión. La manifestación clínica aguda es la aparición de una serie de flictenas separadas que surgen en estallido en el transcurso de pocas horas, a partir de una zona eritematosa. Es una clásica quemadura.

La queilitis actínica crónica generalmente aparece en el labio inferior, en personas expuestas crónicamente al sol, especialmente de piel blanca, y su característica clínica más conspicua, es la descamación continua y seca. En casos intensos se produce un edema del labio con la macroqueilia correspondiente hasta llegar al caso extremo conocido como queilitis estival de Anatolia.

En algunas ocasiones pueden aparecer lesiones vesículo-ampollares, y finalmente lesiones costrosas.

Otras características clínicas importantes son la estriación vertical del labio y la pérdida de la demarcación del límite cutáneo mucoso.

B) ETIOPATOGENIA (13, 35)

Se ha discutido mucho acerca de la etiopatogenia de estos procesos. La fotosensibilidad, la hiperegia, las alteraciones vasomotoras, la sensibilidad herpética, la arriboflavinosis pueden participar en la aparición de este cuadro clínico, y sobre todo en su capacidad de recidiva cada vez que el paciente vuelve a encontrarse en las mismas circunstancias.

C) DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Otras condiciones que pueden producir similares síntomas son el LPO del labio, pero la hiperqueratosis es usualmente reticular y existen lesiones intraorales.

El Lupus eritematoso discoide puede afectar el labio pero concomitante la piel de la cara.

D) TRANSFORMACION MALIGNA DE LA QUEILITIS ACTINICA (3, 13, 35)

La relación de la queilitis actínica y el carcinoma de células escamosas es largamente conocida. La semimucosa del labio inferior, a mitad de camino entre la comisura y la línea media, en pacientes crónicamente expuestos al sol, especialmente de piel blanca es la más frecuente presentación del carcinoma de labio.

E) HISTOPATOLOGIA:

Los cambios microscópicos de la queilitis actínica ocurren en el corion, cambios degenerativos conocidos como elastosis solar con desintegración de las fibras elásticas, resultando en la formación de masas de material relativamente acelular.

Esta alteración es la misma vista en la piel dañada por el sol e invariablemente en el carcinoma de células

escamosas. En el epitelio puede haber hiperqueratosis, atrofia y eventualmente en la progresión displasia leve, moderada o severa.

F) MANEJO DE LA QUEILITIS ACTINICA:

Una vez diagnosticada es imprescindible explicar la condición al paciente enfatizando la naturaleza progresiva de la enfermedad y el potencial maligno.

Como el daño solar es acumulativo, la continua exposición y el desarrollo del cáncer es solo una cuestión de tiempo.

La biopsia es necesaria en todos los casos, para confirmar el diagnóstico y para determinar la presencia o no de displasia, muchas veces de difícil sospecha clínica.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.

a) PROTECTORES SOLARES (35, 36, 47)

Hay una extensa literatura sobre los mecanismos de acción de los protectores o filtros solares. Existen dos grandes clases de filtros solares: los que absorben químicamente las radiaciones, ejemplo el ácido para amino benzoico (PABA) y reflectores físicos como el zinc y el óxido de titanio. Vienen dispensados en formas de cremas, geles y preparaciones especiales para los labios en forma de bases de petrolatum.

Estos filtros vienen especificando el factor de protección solar (SPF) expresado en números que derivan de la forma "dosis de mínimo eritema" (MED)

Los pacientes con queilitis actínica deben utilizar filtros de SFP 15 o más.

Los filtros solares no revierten cambios displásicos ni hay pruebas evidentes que reducen la incidencia de neoplasmas. Sin embargo, en la práctica son efectivos evitando el progreso de la lesión.

En casos de gran edema las cremas deben contener corticoides teniendo la precaución de aplicarla al menos cada 12 horas

b) CIRUGIA EN LAS QUEILITIS ACTINICA (3, 22, 35, 59)

Está indicada en casos muy avanzados o con cambios displásicos moderados o severos.

Como suele estar afectado todo el bermellón, el tratamiento de elección es la bermellectomía total con cirugía convencional y mejor aún con Láser CO2 con menores secuelas funcionales y estéticas.(30, 51)

El diagnóstico diferencial de las queilitis crónicas debe hacerse con el carcinoma epidermoide de labio, especialmente en hombres mayores de 50 años y que habitualmente trabajan al aire libre.

V. CONCLUSIONES

1. Los procedimientos imprescindibles ante una lesión precancerosa incluyen en primer lugar un correcto diagnóstico y el control objetivo de la

evolución de la lesión.

2. Control de los factores de riesgo para cáncer y precáncer. Cigarrillo, alcohol, factores nutricionales y factores locales. Estos procedimientos son comunes frente a todos los pacientes con lesiones precancerosas.
3. El tratamiento individualizado para cada paciente dependerá en esencia del resultado del examen histopatológico.
4. La elección del sitio o sitios a biopsiar son fundamentales y requieren experiencia clínica.
5. El manejo de estas lesiones que preceden al cáncer es de gran importancia. No existen modalidades universales de tratamiento, este debe ser encarado en cada paciente en particular valorando todos sus factores, pero el diagnóstico debe ser realizado por todos los profesionales involucrados en la salud oral.
6. Las Instituciones de salud deben enfocar la prevención del cáncer oral de la misma forma que se ha encarado la prevención en otras localizaciones tales como el genital.
7. Es más inconcebible pasar por alto una lesión bucal tan fácilmente accesible al examen visual que en otras localizaciones en donde se requieren medios especiales de visualización y estudio.
8. La profesión en su conjunto y las Instituciones de salud deben estar consustanciadas con el diagnóstico precoz del cáncer bucal y especialmente con estas lesiones que pueden precederlo.

VI. BIBLIOGRAFIA

- (1) ABBEY L. Inerxaminer and interxaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia.OOO 1995, 80; 180 - 185.
- (2) AXELL, GUPPTA, HANSEN, HOLMSTRUP, MEHTA, SHEAR, SILVERMAN. Diagnostic and therapeutic problems of oral precancerous lesions. Int J. Oral Maxillofac Surg. 15; 790 - 798.
- (3) BAGAN S. Medicina Oral. Lesiones y Estados precancerosos de la mucosa oral. 1993 Cap.16; 166 - 174.
- (4) BAGAN S. Medicina Oral. Liquen Plano Oral. 1993, Cap. 19; 202 - 213.
- (5) BANOCZY J. Ocurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. OralSurg. 1976; 42: 766 - 744.
- (6) BENNER SE, LIPPMAN. Regression of oral leukoplakia with alpha tocopherol: a community clinical oncology program chemoprevention study. J. Nalt Cancer Inst. 1993; 84: 44 - 7.

- (7) BIRT BD. The "lip shave" operation for premalignant conditions and microinvasive carcinoma of the lower lip. *Otolaryngol* 1977; 6: 407 - 411.
- (8) BOUQUOT JE. Reviewing oral leukoplakia: a clinical concept for the 1900s. *Journal of the American Dental Association* 122; 80 - 82.
- (9) BURKHARDT A. Advanced methods in the evaluation of premalignant lesions and carcinomas oral mucosa *J. Oral Path* 1985; 14: 751 - 758.
- (10) CERERO-LAPIEDRA. Liquen Plano Oral. *RCOE* 1997; Vol 2, N°8: 643 - 660.
- (11) CHEN YK. Evaluation of glutathione S. transferase activity in human bucal epithelial dysplasias and squamous cell carcinomas. *Int Oral Maxillofac Surg.* 1997; 26: 205 - 209.
- (12) COGNA T. Lichen planus pemphigoides. *Ann Dermatol Nerol.*1991; 118: 387 - 390.
- (13) DE LUCAS M. 1989, *Medicina oral. Queilitis actinica.*
- (14) DICKENSON W. Screening for syphilis in patients with carcinoma of the tongue. *British J of Oral Maxillofac Surg.* 1995; 33: 319-320.
- (15) EISEMBERG E. Lichnoid lesions of oral mucosa, Diagnostic criteria and their importance in the alleged relationship to oral cancer. *Oral Surg.* 1992; 73: 669 - 704.
- (16) EISEN D. The therapy of oral lichen planus. *Critical Review in Oral Biol and Med.* 1993; 4(2) 141 - 158.
- (17) EMSESTAM L. Tinprophyrin and long wave length ultraviolet light in treatment of psoriasis. *Lancet*; 1; 1231 - 1233.
- (18) EPSTEIN JB, Scully C Toluidine blue and Lugols iodine application the assesment of oral malignant disease at risk of malignancy. *J. Oral Pathol Med* 1992 ; 21: 160 - 163.
- (19) FALK DK. Dapsone in the treatment of erosive lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 567 - 570 .
- (20) FORNESA CV. Effect of lical applications of ciclosporin in chronic ulcerative lichen planus. (letter) *Dermatol* 1991; 182:65.
- (21) GART GS. Ulcerative and oral lichen planus associated with sicca syndrome and primary biliary cirrhosis. *Cutis.* 1994; 53: 249 - 250.
- (22) GONZALEZ MOLES. Lesiones precancerosas de la m.bucal. *RCOE.*1997; Vol 2, N°8: 599 - 617.
- (23) GORSKY M. Efficacy of etretinate (tigason) in symptomatic oral lichen planus *OOO* 1992; 73: 52-55.
- (24) GÖSTA LUNDQUIST. Photochemotherapy of oral lichen planus. *OOO* 1995; 79: 554 - 558.
- (25) HAMMERSLEY JE. Reviewing oral leukoplakia: a clinical concept for the 1990s. *Journal of the American Dental Association* 122: 80 - 82.
- (26) HAMPF BG. Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus. *OOO* 63: 429 - 432.
- (27) HARPENAU LA. Efeccivness of a low dose of cyclo sporine in the management of patients with oral erosive.
- (28) HIROSHI KURITA. Vital staining with iodine in delineating the border of oral dyspastic lesions.
- (29) HOLMSTRUP PA. Efect of dental plaque control on gingival lichen planus. *OOO* 1990; 69: 585 - 590
- (30) HORCH H. CO2 laser surgery of oral premalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 15: 19-24.
- (31) KAUGARS GE., SILVERMAN A. Clinical trial of antioxidant supplements in treatment of oral leukoplakia. *OOO* 1994; 78: 462 - 468.
- (32) LAMEY PJ. A pilot study of griseofulvin therapy in erosive oral lichen planus. *J. Oral Med* 1990; 42: 233 - 235.
- (33) LINDELÖF B. PUVA and cancer a large scale epidemiological study. *Lancet* 1991; 338, 91:3
- (34) LOZADA NUR F. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive disease. *OOO* 71, 283 - 283.
- (35) MAIN JP. Actinic Cheilitis and Carcinoma of the lip. *J. Clinical* 1994; 60: 113 - 120.
- (36) MARLEY JJ. Management of potentially malignant oral mucosa lesion by consultant UK oral and maxillofacial surgeons. *Brish J. Of Oral and Maxillofac Surg.* 1996; 34: 28 - 36.
- (37) MATHEWS RW., SCULLY C. The management of desquamativegingivitis with dapsone *Ann Dent* 48: 41-43.
- (38) MITCHEL K., FERGUSON M. Epithelial dysplasia in the oral mucosa associated with pernicious anemia. *British Dent. J.* 1986; 161,259 - 260.

- (39) MOBAKEN H. Lichen planus and the liver (letter). Act Dermat Venerol 1984; 64 - 570.
- (40) MURRAH VA. Proliferative verrucous leukoplakia and verrucous hyperplakia. Ann Otolaryngol 1994; 103: 660 - 663.
- (41) OGDEN GR. Evidence of field change in oral cancer. British J. Of Oral and Maxillofac Surf. 28: 390 - 392.
- (42) OOORE 1996; 81: 275 - 280.
- (43) ORFANOS CE. Evidence for antiinflammatory activities of oral synthetic retinoids experimental findings and clinical experiences Br.J. Dermatol. 1983; 109: 55 - 60.
- (44) OMS, Conclusiones del simposio internacional sobre lesiones blancas de expertos citados por la OMS Upsala, Suecia mayo 1994; 18 - 21.
- (45) OSTMAN C. Oral lichen planus lesions in contact with amalgam fillings a clinic, Y, histologic and immunohistochemical study. Scan Dent Res 1994; 102: 172 - 179.
- (46) PALEFSKI, SILVERMAN. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16 J Oral Path Med 1995; 24: 193 - 197.
- (47) PAYNE TF. An evaluation of actinic blocking agents for the protection of lip mucosa JADA 92: 409 - 411.
- (48) POST AJ. The medication of patients with oral lichen planus and association of nonsteroidal antiinflammatory drugs with erosive lesions. OOO 64: 541 - 543.
- (49) RENNIE JS. Iron and oral epithelium a review. J of the Royal Society of Medicine 1984;77: 602 - 307.
- (50) ROSELLO X. Liquen plano oral erosivo: nueva alternativa en su tratamiento. Arch. Odontoestomatol 1992; 8: 519 - 526 .
- (51) SALOMON D. M&H Indications therapeutiques des lasers en dermatologie. 56E anné 1998;472:482
- (52) SCIUBBA JJ. Oral Leukoplakia. Crit Rev Oral Biol. Med. 1995; 6 (2): 147 - 160.
- (53) SCULLY C. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 1998; 9(1): 86 - 122.
- (54) SHIN -YU-LU. Dramatic response to levamisole and low dose prednisolone in 23 patients with oral lichen planus. OOORE 1995; 80: 705 - 709.
- (55) SHEPMAN KP., VAN DER WAAL. A proposal for a classification and staging system for oral leukoplakia and preliminary study. Oral oncol. Eur J Cancer. 1995; Vol 31, B.Nº6: 396 - 398.
- (56) SHKLAR DP. Vitamin E and Cancer prevention Am J Clin. Nutr. 1991; 53: 283s - 6s
- (57) SILVERMAN S. A prospective study of findings and managements in 214 patients with oral lichen planus. OOO 1991; 72: 665 - 670 .
- (58) STOFMAN GM. Reconstruction of the floor of the mouth by means of anteriorly based buccinator myomucosal island flap. Laryngoscope 1995; 105,90 .
- (59) VEKOT P. Pindborg. Surgical treatment of premalignant lesion of the oral mucosa. Int. J. Oral and Maxillofacial Surg. 16: 656 - 664.
- (60) WALSH LJ. Immunopathogenesis of oral lichen planus. J. Oral pathol Med. 1990; 19: 389 - 396.
- (61) WARNAKULASURIYA KA. Sensitivity and specificity of Ora Scan® toluidine blue mouthrinse in the detection of oral cancer and precancer. J Oral Pathol Med. 1996; 25(3): 97 - 103.
- (62) WARRUM B. Efficacy of topical retinoic acid compared with topical flucinolone acetonide in the treatment of oral lichen planus. OOO 1997; 83: 21 - 25.
- (63) ZAKRZEWSKA J y col. Proliferative, verrucosa leukoplakia. OOO. 1996; 82: 396 - 401.

