

144  
2ej.



Universidad Nacional Autónoma de México.

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CÁNCER BUCAL

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA

ROSA MARÍA VÁZQUEZ GAYTÁN

DIRECTOR: CD. JOSÉ LUIS TAPIA VÁZQUEZ

ASESORA: MTRA. BEATRÍZ ALDAPE BARRIOS



MÉXICO

Logo with signature

1999

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

274275



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

A mis grandes amores:

Erick, mi compañero que con su amor, paciencia, apoyo y sobre todo su confianza he podido finalizar mi carrera.

Erick, mi pequeño que me brinda energía, motivación y alegría para vivir y continuar esforzándome en la vida.

A mis padres:

Julia Gaytàn Cruz +

Juan Vázquez Cruz

Que me dieron su amor y ejemplo,  
generando las bases que me permiten  
culminar esta etapa de mi vida.

A mis hermanos

Mario, Gloria, Alma, Leobardo, Jorge

Esperando que mis logros, los sientan  
suyos, ya que los suyos siempre los  
sentiré como propios

A la Sra. Gloria Rivera Pèrez

Por la motivación y el entusiasmo que  
siempre me ha inyectado para seguir  
superandome.

A los Ingenieros:

Emillio Brito Martínez

Gustavo Hernández Tufiño

Por su inapreciable ayuda para la  
culminación de este trabajo

A la Doctora Beatriz Aldape Barrios

Por su asesoría y las facilidades que me  
brindo para la realización de esta tesina.

A todos ellos Gracias

## INDICE

INDICE GENERAL	-----	i
INDICE DE FIGURAS	-----	iii
INTRODUCCION	-----	1
<b><i>Leucoplasia.</i></b>	-----	2
Definición	-----	2
Incidencia y prevalencia	-----	3
Etiología	-----	4
Características clínicas	-----	7
Histopatología	-----	10
Tratamiento y pronóstico	-----	11
<b><i>Eritroplasia</i></b>	-----	14
Definición	-----	14
Etiología	-----	14
Características clínicas	-----	14
Histopatología	-----	15
Diagnóstico diferencial.	-----	16
Tratamiento y pronóstico	-----	16
<b><i>Displasia Epitelial</i></b>	-----	17
<b><i>Carcinoma <u>in situ</u></i></b>	-----	21
<b><i>Carcinoma de células escamosas</i></b>	-----	22
Factores carcinogénicos	-----	24
Características clínicas	-----	28
Histopatología	-----	29
Sitios de incidencia	-----	31
Tratamiento y pronóstico	-----	41

<b><i>Carcinoma verrucoso</i></b>	42
Etiología	42
Características clínicas	42
Histopatología	43
Tratamiento y pronóstico	43
<b><i>Carcinoma de células basales</i></b>	44
Etiología	44
Características clínicas	45
Histopatología	47
Tratamiento y pronóstico	47
<b><i>Azul de toluidina.</i></b>	48
<b><i>Conclusiones</i></b>	50
<b><i>Glosario</i></b>	51
<b><i>Bibliografía</i></b>	54

**Índice de Figuras.**

Fig. 1 Leucoplasia. Características clínicas	-----	7
Fig. 2 Leucoplasia. Características clínicas	-----	7
Fig. 3 Leucoeritroplasia verrucosa proliferativa	-----	8
Fig. 4 Leucoeritroplasia. Características clínicas	-----	9
Fig. 5 Leucoeritroplasia. Características clínicas	-----	9
Fig. 6 Eritroplasia. Características clínicas	-----	14
Fig. 7 Eritroplasia. Características clínicas	-----	14
Fig. 8 Eritroplasia. Características clínicas	-----	15
Fig. 9 Eritroplasia. Características clínicas	-----	15
Fig. 10 Displasia epitelial. Alteraciones de las células	-----	17
Fig. 11 Displasia epitelial. Alteración de la arquitectura	-----	18
Fig. 12 Displasia epitelial. Grado de severidad	-----	19
Fig. 13 Displasia epitelial. Grado de severidad	-----	19
Fig. 14 Displasia epitelial. Grado de severidad	-----	19
Fig. 15 Carcinoma in situ	-----	21

Fig. 16 Carcinoma de células escamosas	-----	24
Fig. 17 Carcinoma de células escamosas	-----	24
Fig. 18 Carcinoma de células escamosas	-----	25
Fig. 19 Carcinoma de células escamosas. Quelitis actínica	-----	25
Fig. 20 Carcinoma de células escamosas. Histopatología	-----	29
Fig. 21 Carcinoma de células escamosas. Histopatología	-----	30
Fig. 22 Carcinoma de células escamosas. Histopatología	-----	30
Fig. 23 Carcinoma de células escamosas. Sitios de incidencia	-----	32
Fig. 24 Carcinoma de células escamosas. Labio inferior	-----	33
Fig. 25 Carcinoma de células escamosas. Labio inferior.	-----	33
Fig. 26 Carcinoma de células escamosas. Lengua	-----	34
Fig. 27 Carcinoma de células escamosas. Lengua	-----	34
Fig. 28 Carcinoma de células escamosas. Piso de la boca	-----	35
Fig. 29 Carcinoma de células escamosas. Paladar blando	-----	36
Fig.30 Carcinoma de células escamosas. Paladar blando	-----	36
Fig. 31 Carcinoma de células escamosas. Encía borde alveolar	-----	37



Fig. 32 Carcinoma de células escamosas. Mucosa bucal	-----	38
Fig. 33 Carcinoma de células escamosas. Nódulos linfáticos	-----	39
Fig. 34 Carcinoma de células escamosas. Nódulos linfáticos	-----	39
Fig. 35 Carcinoma Verrucoso. Característica Clínicas	-----	42
Fig. 36 Carcinoma Verrucoso. Característica Clínicas	-----	42
Fig. 37 Carcinoma Verrucoso. Característica Clínicas	-----	42
Fig. 38 Carcinoma Verrucoso. Histopatología	-----	43
Fig. 39 Carcinoma de células basales. Características clínicas	-----	45
Fig. 40 Carcinoma de células basales. Características clínicas	-----	45
Fig. 41 Carcinoma de células basales. Características clínicas	-----	45
Fig. 42 Carcinoma de células basales. Histopatología	-----	47
Fig. 43 Carcinoma de células basales. Histopatología	-----	47

## INTRODUCCIÓN

En todo el mundo, el carcinoma bucal es el de mayor prevalencia y una de las 10 causas más comunes de muerte.

Un medio ideal para alcanzar un control del cáncer bucal es la prevención. Esto implica el reconocimiento y tratamiento adecuado de las neoplasias malignas y así también modificando los factores de riesgo. La prevención resulta difícil, porque la mayoría del cáncer bucal reaparece sin cambios clínicos precursores evidentes y ciertamente, el cáncer bucal se relaciona al crecimiento crónico y con muy poca comprensión de los factores de crecimiento que controla al epitelio bucal.

La forma más efectiva de reducir la mortalidad y morbilidad del cáncer bucal es por un diagnóstico temprano seguido por un adecuado tratamiento, ya que más del 90% del cáncer bucal y carcinoma bucal escamoso son diagnosticados en lesiones de la mucosa superficial.

Aunque este hecho es de ayuda para una detección temprana, el dilema clínico es el de diferenciar las neoplasias malignas de una multitud de enfermedades que son muy poco entendidas y que ocurren en la cavidad bucal y aunque muchas de estas lesiones son benignas, muchas también presentan apariencia que se confunde con una neoplasia maligna.

En estudios epidemiológicos se han aportado pruebas de que en las diversas neoplasias de distintas localizaciones anatómicas intervienen varios factores etiológicos. Para el cáncer bucal en particular, se observó una convincente concordancia entre el tabaquismo y el alcoholismo, así como una mala nutrición. En la actualidad, la detección temprana de la enfermedad brinda la mayor esperanza para aumentar la sobrevivencia. En esta área los dentistas tienen una función importante. La cavidad bucal es un sitio fácil de examinar y accesible a la biopsia, por lo que el diagnóstico temprano es su objetivo real y factible en el control de la enfermedad.

## LEUCOPLASIA

### **DEFINICION**

La leucoplasia bucal, es definida por la OMS como " una mancha blanca o placa que no puede ser patológica o clínicamente caracterizada como cualquier otra enfermedad". El término es estrictamente clínico y no implica una alteración histopatológica específica del tejido.<sup>1,4,5,6</sup>

Lesiones tales como liquen plano, morsicatum bucarum, queratosis friccional, queratosis por masticar tabaco, estomatitis nicotínica, leucoedema y nevo esponjoso blanco, deben ser descartados antes de establecer un diagnóstico clínico como leucoplasia. En la mayoría de las lesiones bucales, el color clínico es el resultado de una capa superficial de queratina (la cual es blanca cuando esta humedecida), o como una capa superficial espinosa que cubre la apariencia normal del tejido conectivo.<sup>1</sup>

Aunque la leucoplasia no se asocia con diagnóstico histopatológico específico, se considera típicamente como lesión precancerosa o premaligna. Cuando se revisa el resultado de un gran número de lesiones de leucoplasia, la frecuencia de transformación maligna es mayor que el riesgo asociado con la mucosa normal o sin alteración.<sup>1</sup>

Se tienen las siguientes definiciones de este concepto como son:

Lesión precancerosa (precáncer, premalignidad): Tejido benigno morfológicamente alterado que tiene mayor riesgo del normal para una transformación maligna<sup>1</sup>.

Condición precancerosa: enfermedad que no necesariamente altera la apariencia clínica del tejido local pero se asocia con un riesgo más grande del normal a desarrollar una lesión precancerosa o cáncer en ese tejido <sup>1</sup>.

Transformación potencial en malignidad: El riesgo de cáncer está presente en una lesión precancerosa ya sea en él diagnóstico inicial o futuro, normalmente expresado en porcentaje. La potencialidad de la mucosa sin lesiones precancerosas se denomina "normal". <sup>1</sup>

Riesgos relacionados: Medida específica epidemiológica que asocia la exposición a un factor particular y el riesgo de adquirir una enfermedad. Se expresa como un promedio de la incidencia o prevalencia de una enfermedad de aquellas expuestas y no expuestas al factor. <sup>1</sup>

### **INCIDENCIA Y PREVALENCIA**

Aunque la leucoplasia se considera una lesión premaligna, el uso del término en ninguna forma sugiere que los rasgos histopatológicos de la displasia epitelial están presentes en todas las lesiones. El epitelio displásico (carcinoma agresivo), se encuentra entre el 5 y 25% de los ejemplos de biopsias de leucoplasias. La naturaleza premaligna de la leucoplasia ha establecido el hecho de que más de un tercio de los carcinomas bucales tienen leucoplasia en sitios próximos, así como en resultados de investigaciones clínicas que se siguieron a numerosas lesiones de leucoplasia. Los últimos estudios sugieren una transformación maligna potencial del 4%. Los subtipos clínicos específicos o fases, mencionadas más adelante, son asociados con porcentajes del 47%. Esas cantidades pueden ser bajas erróneamente pues muchas lesiones son removidas quirúrgicamente al principio de su crecimiento. <sup>1</sup>

La leucoplasia es en gran medida la lesión premaligna más común que representa el 85% de las lesiones en poblaciones en donde el tabaco

masticado es popular. Esta es también la lesión más crónica de la mucosa bucal que afecta al 3% de adultos de tez blanca.<sup>1,2,4,5,8</sup>

Hay una fuerte incidencia masculina (70%), excepto en regiones donde las mujeres consumen tabaco más que los hombres. Se ha visto una disminución en el promedio de hombres afectados en la mitad de este siglo. Esta enfermedad se diagnostica actualmente con mayor frecuencia que en el pasado, probablemente por una mayor concientización de los profesionales de la salud que por un incremento de la incidencia real.<sup>1</sup>

En general afecta a adultos mayores de 40 años. La prevalencia se incrementa rápidamente con la edad, especialmente en hombres, y alarmantemente 8% en mayores de 70 años. El porcentaje de edad de personas afectadas (60 años) es similar al de personas afectadas con cáncer bucal, aunque en algunos estudios esto ocurre en los primeros 5 años del cáncer.<sup>1,5</sup>

### **ETIOLOGÍA**

La causa de la leucoplasia es aún desconocida aunque las hipótesis son abundantes.

#### **Tabaco:**

El hábito de fumar tabaco se asocia con el desarrollo de leucoplasia. Más del 80% de los pacientes con leucoplasia son fumadores. Cuando grandes grupos de adultos han sido examinados aquellos que fuman parecen tener más incidencia de leucoplasia que los que no fuman. Las personas que tienen un hábito mayor al fumar tienen mayores y más serias lesiones que los fumadores moderados, especialmente después de muchos años de abuso del tabaco. También una gran proporción de leucoplasias en personas que dejan de fumar, desaparecen o disminuyen de tamaño en el primer año de dejar este hábito.<sup>1,2,5,8</sup>

Los hábitos al tabaco como son fumar masticar o inhalar producen resultados diferentes, como puede ser una placa bucal blanca distintiva llamada queratosis por tabaco. Esta lesión probablemente no es una verdadera leucoplasia.<sup>1</sup>

### **Alcohol**

El alcohol parece tener un efecto sinérgico con el tabaco relacionado con producción de cáncer bucal y no ha sido asociado con leucoplasia. Las personas que se enjuagan excesivamente la boca con productos que contienen alcohol mayor al 25%, pueden tener manchas grisáceas de la mucosa bucal, pero estas no son consideradas verdaderas leucoplasias.<sup>1</sup>

### **Radiación Ultravioleta**

La radiación ultravioleta es considerada como un factor etiológico en la leucoplasia del borde bermellón del labio inferior. Esto es asociado normalmente con queilitis actínica.<sup>1</sup>

### **Microorganismos**

Se han relacionado diferentes microorganismos en la etiología de la leucoplasia. El *treponema pallidum* con o sin la terapia de arsénico de uso común antes del advenimiento de antibióticos modernos, la lengua se endurece y con frecuencia tiene leucoplasia dorsal extensa. La sífilis terciaria es rara en la actualidad como infección bucal no así el microorganismo de *candida albicans*. La cándida puede colonizar las células paraqueratinizadas de la superficie de la mucosa bucal y producir una gruesa placa granular que tiene un color combinado blanco con rojo. Se han utilizado los términos de leucoplasia de cándida e hiperplasia cándida para describir tales lesiones, y la biopsia puede mostrar displasia o cambios hiperplásicos histopatológicos. No se conoce si esta levadura produce displasia o infecta secundariamente el epitelio inicialmente alterado, pero

alguna de estas lesiones desaparecen o se vuelven menos extensas después de la terapia antimicótica.<sup>1,5,8.</sup>

El virus papiloma humano (HPV), en particular los subtipos HPV-16 y HPV-18, se han identificado en algunas leucoplasias bucales. Estos desafortunadamente son los mismos subtipos HPV asociados con carcinomas cervico-uterinos y algunos carcinomas bucales. También se pueden encontrar dichos virus en células epiteliales bucales normales, y su presencia es sin embargo, más que una coincidencia en ambiente estéril *in vitro*. Puede ser significativa, sin embargo el HPV-16 induce cambios displásicos en el epitelio escamoso.<sup>1</sup>

### **Trauma**

Las siguientes lesiones queratósicas vistas recientemente como variedades de leucoplasia, no se consideran premalignas, por ejemplo:

Estomatitis nicotínica ; Es una placa blanca generalizada que parece ser una respuesta hiperqueratósica al calor generado por el cigarro en lugar de los carcinógenos dentro del humo. Su potencial de transformación maligna es tan bajo o casi igual que la mucosa palatina normal.

Irritación mecánica crónica; puede producir una mácula blanca con una superficie queratósica áspera. Aunque la lesión resultante es clínicamente similar a la leucoplasia verdadera, se piensa ahora que no es más que una respuesta normal hiperplásica, semejante a un callo en la piel. Las queratosis de este tipo son reversibles rápidamente después de la eliminación del trauma, y lesiones traumáticas como la línea alba *morciato* y la abrasión gingival del cepillo de dientes nunca se han considerado como transformación maligna. Un trauma inducido no específico de placa blanca, debe diagnosticarse como queratosis friccional y diferenciarse de lesiones premalignas bucales.<sup>1</sup>

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

Aproximadamente se encuentran un 70 % de las leucoplasias bucales en el bermellón del labio en la mucosa bucal y encía. El 90% de las lesiones en la lengua, bermellón del labio, y piso de la boca muestran displasia o carcinoma. Las lesiones individuales pueden tener una variada apariencia clínica y tienden a cambiar con el tiempo. Las lesiones iniciales se presentan como placas grises o gris-blancas ligeramente elevadas que pueden presentar hendiduras traslúcidas o arrugadas y son típicamente blandas y lisas. Tienen normalmente bordes agudos bien definidos y ocasionalmente distribuido dentro de la mucosa bucal.<sup>1</sup>

La leucoplasia leve que no muestra evidencia de displasia en la biopsia pueden desaparecer o puede continuar sin cambio alguno. Para los fumadores de tabaco que no reducen su hábito dos terceras partes de tales lesiones se extienden lenta, lateralmente, gruesas y adquiriendo una apariencia distintivamente blanca. La mucosa afectada puede volverse flexible y elástica al tacto y las hendiduras pueden multiplicarse y volverse más profundas. En esta fase la lesión es denominada a menudo leucoplasia homogénea o densa. Las lesiones más densas y planas siguen siendo indefinidas en esta fase. Un tercio de estas reinciden o desaparecen, y algunas se vuelven aún más severas. Al final desarrollan superficies irregulares denominándose leucoplasias granulares o nodulares<sup>1,2,4</sup> (fig.1 y 2)



Fig.1 Leucoplasia. Características clínicas.  
(Ceballos).



Fig.2 Leucoplasia Características clínicas.  
(Neville).



Algunas lesiones se vuelven exofíticas y muestran proyecciones afiladas o embotadas y denominándose como leucoplasia verruciforme.

Una forma particular de leucoplasia (leucoplasia proliferativa, verrucosa, o PVL), se ha definido recientemente y se caracteriza por el desarrollo de proyecciones de superficies ásperas. La relación de PVL a casos descritos como leucoplasia verrucosa es incierta. PVL presenta en forma extensiva placas o plaquetas blancas irregulares que tienden a difundirse lentamente y envuelven múltiples lugares de la mucosa bucal.<sup>1</sup> (fig.3)



Fig. 3 Leucoplasia verrucosa proliferativa  
Características clínicas. (Pindborg)

Aunque las lesiones típicamente comienzan su desarrollo en forma simple, la hiperqueratosis plana que no se diferencia de las lesiones de leucoplasia ordinaria, el PVL muestra un crecimiento consistente, transformándose eventualmente en exofítica y verrucosa. Cuando las lesiones se desarrollan pueden cambiar a una fase de carcinoma verrucoso indefinido, desarrollando cambios displásicos y transformándose en carcinomas de células escamosas. Estas lesiones raramente tienen un retroceso a pesar de la terapia. El PVL no es común entre las variantes de la leucoplasia teniendo una incidencia mucho mayor en las mujeres (en promedio cuatro mujeres por cada hombre).<sup>1</sup>

La leucoplasia puede tornarse displásica y aún invasiva, sin un cambio en su apariencia clínica, pero algunas lesiones eventualmente dan rasgos esparcidos de añadiduras enrojecidas, llamadas leucoeritroplasia. Tales

áreas normalmente representan sitios en los cuales a las células epiteliales no están lo suficientemente desarrolladas para producir queratina. Esta lesión de color rojo y blanca, llamada leucoeritroplasia o leucoplasia tintada, representan un modelo de leucoplasia particularmente susceptible a la transformación maligna.<sup>1</sup> (fig.4)



Fig. 4 Leucoeritroplasia. Características clínicas. (Pindborg)

Por supuesto, muchas lesiones de leucoplasia se presentan con una mezcla de las fases anteriormente comentadas. Es importante realizar la biopsia que contenga células displásicas, por ello debe de tomarse la biopsia de las lesiones con apariencia clínica más similar al segmento derecho de la fig.5

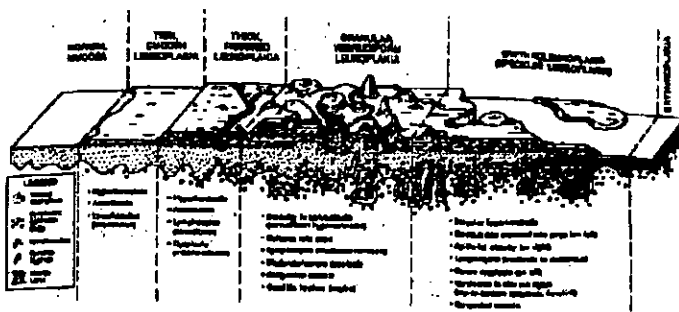


Fig. 5 Leucoeritroplasia. Características clínicas. (Neville)

## **HISTOPATOLOGÍA**

Microscópicamente, la leucoplasia se caracteriza por una densa capa de queratina del epitelio superficial (hiperqueratosis) y /o una capa espinosa densa (acantosis). Algunas leucoplasias dan rasgos de hiperqueratosis superficial, atrofia o adelgazamiento del epitelio subyacente. Frecuentemente, las células inflamadas crónicamente son identificadas dentro del tejido conectivo subyacente.<sup>1,4</sup>

La capa de queratina puede consistir de ortoqueratina (hiperortoqueratosis), paraqueratina (hiperqueratosis), o una combinación de ambas. La ortoqueratina del epitelio muestra una capa de células granulares y pérdida de núcleo en la capa de queratina. En la paraqueratina, no existe capa celular granular y el núcleo epitelial se retiene en la capa de queratina.

La leucoplasia verrucosa tiene proyecciones papilares con superficies puntiagudas de espesor variante de queratina y las crestas truncas amplias, esta pueden ser difícil de diferenciarlo del carcinoma verrucoso inicial.<sup>1</sup>

El PVL muestra una apariencia microscópica variable, dependiendo de la fase de las lesiones. PVL inicial aparece como hiperqueratosis benigna que no es distinguible de otras lesiones de leucoplasias simples benignas. Con tiempo, la condición progresa a una proliferación papilar exofítica que es similar a la lesión de leucoplasia verrucosa encontrada que a veces se llama hiperplasia verrucosa. En fases finales, esta proliferación papilar exhibe una distinción de crecimiento del epitelio escamoso bien diferenciado con crestas truncas anchas. Este epitelio muestra invasión en la capa subyacente; en esta fase no se distingue del carcinoma verrucoso. En fases finales, el epitelio invadido se vuelve menos diferenciado y se transforma en un carcinoma escamoso celular. Debido a la variable clínica y apariencia histopatológica de PVL. Se requiere para el diagnóstico la correlación cuidadosa de los hallazgos clínicos y microscópicos.

La displasia epitelial leve se refiere ha alteraciones limitadas de las capas basal y parabasal principalmente. La displasia epitelial moderada afecta de la capa basal hasta la porción media de la capa del spinous. La displasia epitelial severa muestra alteraciones de la capa basal hasta el nivel medio por encima del epitelio.<sup>1,7</sup>

Cuando el espesor total del epitelio es afectado se utiliza él término de carcinoma *in situ*. El carcinoma *in situ* se define como célula de displasia epitelial que se extiende de la capa basal hasta la superficie de la mucosa. En ese lugar puede o no existir una capa delgada de paraqueratina sobre la superficie. Los epitelios pueden ser hiperplasicos o tróficos. Esta entidad es considerada por algunas autoridades como una lesión precancerosa otros creen que presenta una autentica malignidad descubierta antes de la invasión. Sin considerar concepto alguno el rasgo importante de carcinoma *in situ* es que ninguna invasión ha ocurrido, a pesar del hecho de que las células atípicas del epitelio se parecen exactamente al carcinoma de célula escamosa. Sin la invasión, el rasgo más severo de transformación maligna, no puede ocurrir. Debe mencionarse que la formación de perlas de queratina no es común en el carcinoma *in situ* y puede indicar la presencia de un foco invasivo del carcinoma de células escamosas en el tejido adyacente.<sup>1,7</sup>

### **TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO**

El primer paso en el tratamiento es llegar aun diagnóstico histopatológico definitivo. Por consiguiente es indispensable una biopsia que guíe el curso del tratamiento. El tejido obtenido para la biopsia debe tomarse de las áreas más dañadas. Pueden requerirse varias biopsias de la lesión.

Si la leucoplasia muestra displasia moderada del epitelio o destrucción completa debe practicarse la remoción completa de ser posible. El control de la leucoplasia menos severa es guiado por el tamaño de la lesión y la respuesta a las medidas más conservadoras como el dejar de fumar.<sup>1,5</sup>

La remoción completa puede lograrse por la excisión quirúrgica, electrocauterización, criocirugía o ablación de láser. Se debe dar seguimiento al proceso por un largo periodo para evitar un desarrollo posterior de leucoplasias.<sup>1</sup>

La leucoplasia que no presenta displasia no es removida pero se recomienda la evaluación clínica cada seis meses. Se recomiendan biopsias adicionales si se continua fumando o los cambios clínicos aumentan con severidad.<sup>1,5</sup>

Según estudios realizados el 4% de las leucoplasias bucales se transforman en carcinoma escamo-celular después del diagnóstico.

Rasgos confusos de continuas investigaciones de leucoplasia incluyen variación en las definiciones de diagnóstico y en periodo de observación. Por ejemplo él ultimo se extendió de 5 a 10 años, pero algunos estudios se han seguido a pacientes por más de 20 años y algunos hasta medio siglo.

Con estas consideraciones, las continuas investigaciones han demostrado que la transformación carcinomatosa normalmente ocurre dentro de los 2 y 4 años después de presentarse la placa blanca, pero puede ocurrir en términos de meses o décadas. La transformación no parece depender del paciente afectado.<sup>1</sup>

Aunque la displasia puede estar en cualquier leucoplasia cada apariencia clínica o fase de leucoplasia tiene un potencial de transformación maligna diferente. La leucoplasia delgada raramente se transforma en maligna sin mostrar un cambio clínico. La leucoplasia densa sufre transformación maligna en 1 al 7% de los casos. Una vez que la superficie se transforma granular o verruciforme, el potencial de transformación maligna se vuelve de 4 a 15%. La leucoeritroplasia lleva una transformación potencial media de 28%, pero las proporciones han variado de 18 a 47% en diferentes investigaciones.<sup>1</sup>

El incremento de la frecuencia de transformación de las diferentes fases de leucoplasia esta estrechamente relacionada al grado de displasia presente. El grado clínico más severo, tiene la mayor tendencia de transformación

maligna y displasia significativa. Así, su verdadera conducta biológica en un estado inalterado no puede apreciarse totalmente, no obstante lesiones diagnosticadas como displasia moderada y severa tiene potencial de transformación maligna de 4 al 11% y 20 a 35% respectivamente.

Además de la apariencia clínica histopatológica en el diagnóstico, existen varios factores que pueden aumentar el riesgo de cáncer en lesiones de leucoplasia.

## ERITROPLASIA

### DEFINICIÓN

Mancha o placa roja en la mucosa bucal, con frecuencia presenta displasia epitelial, carcinoma de células escamosas o carcinoma *in situ*.<sup>2,4,8</sup>

### ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa de la lesión pero se supone que intervienen los mismos factores etiologicos del cáncer bucal (tabaco). Otros factores que contribuyen o actúan como modificadores etiologicos son: consumo de alcohol, defectos nutricionales e irritación crónica.<sup>4,8</sup>

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Lesión asintomática inicialmente roja, pero que exhibe placas blancas focales. Se debe observar con cuidado pues tiene un alto grado de incidencia de transformación maligna. (Fig. 6,7,8 y 9)



Fig. 6 Eritroplasia. Características clínicas (Neville)



Fig. 7 Eritroplasia. Características clínicas. (Sapp)



Fig. 8 Eritroplasia. Características clínicas (Ceballos)



Fig. 9 Eritroplasia. Características clínicas (Neville)

### HISTOPATOLOGÍA

La evaluación (microscópica) de eritroplasias presenta del 60% al 90% displasia epitelial, carcinoma *in situ* ó carcinoma de células escamosa. Se debe observar y obtener biopsias frecuentes para evaluación histopatológica.<sup>2,4</sup>

Se tienen 3 características fundamentales microscópicas:

1. La eritroplasia carece de la cantidad normal de queratina en la capa superficial que normalmente impide que se observe la vasculatura inferior.
2. Las capas remanentes que cubren normalmente el tejido conectivo entre los clavos epiteliales son con frecuencia reducidos en espesor por lo tanto, los vasos sanguíneos que presentan normalmente en la papila son más visibles desde la superficie que en la mucosa normal.
3. En la mayoría de las eritroplasias, el tamaño y número de las estructuras vasculares se incrementa en respuesta a la inflamación asociada con el epitelio neoplásico adelgazado.<sup>2</sup>



**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Candidiasis atrófica, reacciones alérgicas por contacto, malformaciones vasculares. El diagnóstico definitivo se establece mediante una biopsia.<sup>4</sup>

**TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.**

Extirpación quirúrgica. Es importante que la excisión sea amplia por la naturaleza superficial de las lesiones *in situ*; sin embargo, también debe ser profunda por que las alteraciones epiteliales pueden extenderse a los conductos de las glándulas salivales. En ocasiones, es necesario realizar múltiples cortes histológicos, para valorar la infiltración de los conductos salivales.<sup>2,4</sup>

Se sabe que las lesiones displásicas graves pueden convertirse en carcinomas invasores, pero como se requieren meses o años para que esto suceda se recomienda exámenes periódicos en estos pacientes.<sup>2,4</sup>

## DISPLASIA EPITELIAL

Cambio pretumoral en el epitelio caracterizado por combinación de células individuales y alteraciones de la arquitectura (conformación).<sup>2,7</sup>

Su desarrollo (tumor escamoso epitelial estratificado). Ocurre espontaneo o como procesó gradual múltiple y menor de alteraciones del tejido y células individuales que culminan en neoplasia maligno.

Los cambios observados en el tejido a su transición a tumor se denomina displasia epitelial.

Alteraciones de células individuales (Fig. 10):<sup>2</sup>

1. Nucleolo prominente
2. Nucleolo hipercromático
3. Pleomorfismo nuclear
4. Nucleo alterado
5. Incremento de actividad mitótica
6. Figuras mitóticas anormales
7. Multinucleación de la célula



Fig. 10 Displasia Epitelial. Alteraciones de las células. (Sapp)

**Alteración de arquitectura (Fig.11):<sup>2</sup>**

1. Formación de clavos epiteliales colgados (en percha)
2. Hiperplasia basilar
3. Hipercelularidad
4. Esquema de maduración alterado.

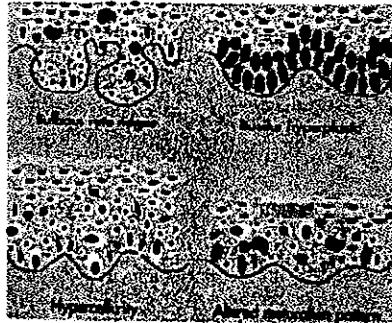


Fig. 11 Displasia epitelial. Alteración de la arquitectura. (Sapp)

La apariencia clínica de la displasia epitelial se observa con frecuencia como una área de leucoplasia.

El grado de severidad se da de leve, moderado y severo de acuerdo a la apariencia microscópica (fig.12,13 y 14), y se incrementa con el tiempo, varía de meses a años.<sup>2</sup>



Fig. 12 Displasia epitelial. Grado de severidad (Sapp)



Fig. 13 Displasia epitelial. Grado de severidad (Sapp)

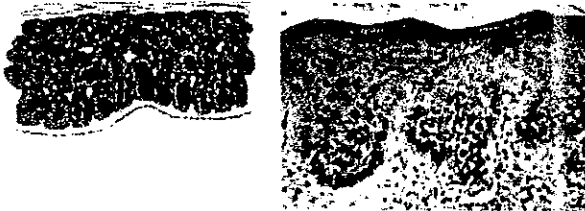


Fig. 14 Displasia epitelial. Grado de severidad (Sapp)

Igualmente importante es que al evitar el factor etiologico (en algunos casos) cuando es de grado leve, se revierte a su forma de epitelio normal. En otras formas de displasia epitelial aun a pesar de alterar los factores que contribuyen, el cambio a epitelio normal no es posible (aunque sí el grado de severidad se va generando más lentamente).<sup>2</sup> Algunos casos severos o moderados se pueden eliminar removiendo la causa, pero en los casos en que la membrana basal epitelial ha sido invadida no es posible la regresión.

del daño. Cuando el tejido conectivo adyacente es invadido con epitelio displásico, se considera como carcinoma de células escamosas.<sup>2</sup>

Con frecuencia las áreas de displasia epitelial muestran infiltración linfocítica crónica en el tejido conectivo adyacente estos linfocitos se extienden hacia arriba detrás de lo más profundo de las capas del epitelio displásico. Cuando la displasia es ligera y el infiltrado linfocitario es intenso podría darse un diagnóstico erróneo. Cuando la displasia epitelial se conjuga con una infiltración densa de linfocitos se presenta una sorprendente semejanza con la condición dermatológica de liquen plano. Cuando la displasia epitelial tiene múltiples características histológicas en común con el liquen plano se denomina displasia liquenoide.<sup>2</sup>

### ***PARAMETROS DE DISPLASIA EPITELIAL.***

1. Pérdida de la polaridad de las células basales
2. presencia de más de una capa de células de aspecto basaloide
3. Mayor relación entre núcleos y citoplasma.
4. Papilas de la rete en forma de gotas.
5. Estratificación irregular del epitelio.
6. Excesiva cantidad de figuras mitóticas pueden encontrarse algunas mitosis anormales.
7. Presencia de figuras mitóticas en la mitad superficial del epitelio.
8. Pleomorfismo nuclear.
9. Hiper Cromatismo nuclear.
10. Nucleolos agrandados
11. Menor cohesión celular
12. Queratinización de células aisladas o de grupos celulares en el estrato de células espinosas.<sup>7,4</sup>

## **CARCINOMA IN SITU**

Lesión en que todo el espesor del epitelio exhibe rasgos de malignización celular, como pérdida de la polaridad y estratificación, núcleos hipercromáticos con variaciones de tamaño y forma, relación nuclear-citoplasmática aumentada y nucléolos agrandados y a menudo múltiples. Por lo general hay mitosis en todas las partes del epitelio, pero falta la invasión. Fig. 15.<sup>1,7</sup>



Fig. 15 Carcinoma in situ. (Sapp)

## **CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS.**

### **(Carcinoma Epidermoide)**

Neoplasia maligna de epitelio escamoso estratificado que es capaz de invadir localmente y dar metástasis.<sup>2</sup>

El carcinoma de células escamosas denominada en ocasiones carcinoma epidermoide, se define como una neoplasia maligna derivado por la exhibición de características de epitelio escamoso. Se ha discutido recientemente que el carcinoma de células escamosas es con frecuencia el estado final del epitelio escamoso estratificado, que comienza como displasia epitelial progresiva hasta que las células de la displasia epitelial rompen la membrana basal e invade el tejido conectivo, también surge cubriendo el epitelio escamoso estratificado y no tiene etapa premaligna prolongada.<sup>2</sup>

Las neoplasias malignas representan 3% de todos los cáncer en hombres y el 2% en las mujeres. El promedio de sobrevida de pacientes con neoplasias malignas bucales es del 50% son responsables del 2% de muerte anual en hombres y 1% en mujeres. Cada año aproximadamente 30,000 casos nuevos son diagnosticados en los Estados Unidos. La incidencia del cáncer bucal difiere extensamente, dependiendo de los hábitos del tabaco que prevalece a través de todo el mundo. La incidencia de cáncer bucal se incrementa enormemente en sociedades en donde el hábito del tabaco comienza a edades tempranas y continua con este a lo largo de la vida.<sup>2,4</sup>

El carcinoma escamoso celular es la neoplasia más común de la cavidad bucal, representa aproximadamente el 90% de todo el cáncer bucal; aunque se genera en diferentes sitios de la boca, los más comunes son el labio inferior, los bordes laterales de la lengua y el piso de la boca. La

incidencia del carcinoma escamo-celular se incrementa con la edad, donde la mayoría de los casos ocurre después de los 40 años de edad.

Un número de factores etiologicos se involucran en el desarrollo del carcinoma escamo-celular, estos incluyen el hábito al tabaco, consumo de alcohol, virus, radiación actínica, inmunosupresión, deficiencias nutricionales, enfermedades preexistentes e irritación crónica.

Por tener un promedio de actividad mitótica más alto del normal, las células basales del epitelio bucal, cualquier factor que cause trastornos en la calidad y cantidad de células reguladoras de proteínas pueden inducir crecimiento irregular (neoplásico).

Algunas de estas proteínas (quinasas) interactúan con las proteínas que generan células, otras son proteínas de regulación que tienen influencia en eventos asociados con la mitosis. Estas proteínas son producidas bajo la dirección de genes específicos. El gen específico **LOCI** que es responsable de la producción de proteínas y puede causar trastornos en la regeneración de los ciclos de células se denomina **oncogenes**.

Cuando los oncogenes se estimulan para sobreproducir proteínas que estimulan la mitosis (sobreregulación), el resultado es el crecimiento neoplásico. La alteración en la actividad del oncogen ha sido asociada con uno o más factores ambientales (cofactores) que se mencionan más adelante, algunos oncogenes prominentemente involucrados incluyen el **LOCI** genómico que gobierna el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de transformación de crecimiento (TGF) y sus receptores sobre la membrana celular (EGF-R y c-erb B); el señalamiento interno de proteínas (H-ras, proteínas G y quinasas); y el DNA nuclear de transcripción de ligadura, activador de proteínas (c-myc, c-fos, y c-myb) La neoplasia puede ocurrir también cuando los genes supresores (antioncogenes) que funcionan



normalmente para disminuir o controlar las células ineficaces que son innecesarias. Los genes supresores más notables son los responsables de las proteínas p53 y RB.<sup>4</sup>

Aunque la manera exacta en la cual los factores ambientales siguientes interactúan e interfieren con los mecanismos de reproducción y transmisión de información de las células es aun desconocido, estos están asociados con un incremento de carcinoma de células escamosas.<sup>2</sup>

### **FACTORES CARCINOGENICOS**

#### **Tabaco**

El uso habitual del tabaco se da de varias formas, las cuales consisten principalmente en cigarros, pipas, masticado y aspirado; y se ha reportado que este es el factor más importante asociado con la transformación de las células de la mucosa epitelial a carcinoma de células escamosas.(Fig. 16, 17)<sup>2,4</sup>



Fig. 16 Carcinoma de células Escamosas. (Sapp)



Fig. 17 Carcinoma de células escamosas. (Sapp)

Descubrimientos recientes indican que ocho de cada diez pacientes con cáncer bucal fueron fumadores empedernidos, La asociación entre el tabaco y el cáncer se evidencia en pacientes que han recibido el tratamiento para carcinoma de células escamosas. Datos recientes indican que 30 de 37% de pacientes que continúan fumando después de un tratamiento desarrollan una nueva lesión en algún otro sitio como la orofaringe, considerando que 6 el 13% de aquellos ya no desarrollaron nuevas lesiones.<sup>2,4</sup>

### **Radiación actínica**

Los individuos de piel clara que están expuestos por periodos prolongados a la luz solar ya sea por recreación u ocupación tienen mayor riesgo a desarrollar carcinoma escamo-celular del labio inferior. Normalmente el labio a traviesa por una serie de cambios preneoplásicos que empeoran progresivamente, así la dosis de radiación actínica se acumula con la edad.<sup>2</sup>

El borde o línea de demarcación se ve reemplazado por un margen abultado redondeado y la piel desarrolla pliegues verticales múltiples. La superficie mucosa expuesta se torna moteada conformando manchas rojas (atrofia) y blancas (hiperortokeratosis) y muestra estructuras prominentes vasculares superficiales (telangiectasia). Esta acumulación de cambios se denomina queilitis actínica o queilosis solar, queratosis solar o elastosis solar (fig. 18 y 19.<sup>2</sup> )



Fig. 18 Queilitis actínica. Carcinoma de Células escamosas (Sapp).



Fig. 19 Queilitis actínica. Carcinoma de Células escamosas. (Sapp)

Si la exposición continua, aparecen úlceras crónicas en el labio inferior. Eventualmente las úlceras detienen su cicatrización, en dicho punto una biopsia revelará un carcinoma escamo-celular bien diferenciado.<sup>2</sup>

El tratamiento del tejido alterado antes del desarrollo de la malignidad normalmente consiste de cirugía superficial para remover el tejido dañado ("rasurado del labio"). Cuando la biopsia revela la presencia de invasión, una

resección quirúrgica en bloque es en general adecuada a menos que una metástasis haya ocurrido.<sup>2</sup>

### ***Infecciones***

Diferentes agentes infecciosos tales como virus, bacterias (sífilis) y hongos (candidiasis crónica) han sido indentificadas como factores predisponentes para el carcinoma escamoso bucal.<sup>2,4</sup>

Evidencias convincentes no han sido encontradas en relacionar firmemente estos agentes con el desarrollo del carcinoma celular escamoso.

Evidencia más sustancial de la relación con un agente infeccioso a ocurrido con algunos agentes vírales. El más convincente es la asociación de varios genotipos de virus papiloma humano (HPV) con el carcinoma escamoso celular orogenital. Aunque el mecanismo no es claro del todo se ha reportado que el HPV prematuramente gen productor del E6 y E7 liga el queratinocito huésped que es supresor del gen proteína p53 y o RB permitiendo una generación de células sin control.<sup>2</sup>

Otra posibilidad es que las oncoproteínas virales E6 y E7 inducen una sobreexpresión del factor receptor de crecimiento epidermal (EGF-R). Por la dificultad de aislar el HPV (normalmente HPV 16 y HPV 18) en el carcinoma celular escamoso de la cabeza y el cuello comparado con el carcinoma cervical, descubrimientos han generado una relación convincente entre las lesiones bucales y el HPV que se presenta en lesiones de la región ano genital.<sup>2</sup>

### ***Inmunosupresión***

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) relativamente predispone a la gente joven a diversas malignidades bucales y no bucales. El carcinoma escamoso celular es aquel que dentro de las lesiones malignas el

que más se presenta en la gente joven, sin que presente los factores etiológicos asociados.<sup>2</sup>

El sarcoma de Kaposi y el linfoma se presenta en la gente joven con SIDA y son mucho más comunes que el carcinoma escamoso celular.<sup>2</sup>

### ***Deficiencias de nutrición***

Pacientes con deficiencia crónica de hierro (anemia) tal como el Síndrome de Plummer-Vinson desarrolla atrofia de la mucosa gastrointestinal, incluyendo la mucosa de la cavidad bucal y tiene una alta susceptibilidad al carcinoma bucal y de esófago. Aún no ha sido establecida una causa directa de la relación entre los bajos niveles de suero de hierro u otras deficiencias de minerales y el desarrollo de cáncer.<sup>2</sup>

### ***Antecedentes de enfermedades bucales***

La fibrosis submucosa bucal predispone a la mucosa bucal a desarrollar el carcinoma escamoso celular. Aunque existen algunos indicadores de que formas crónicas de liquen plano bucal también predispone a la mucosa bucal a desarrollar carcinoma escamoso celular, este hecho aún esta en debate.<sup>2</sup>

### ***Cofactores***

Aunque no se han considerado causas directas, diversos factores, tales como el consumo de alcohol e irritaciones crónicas causadas por prótesis bucales inadecuadas han sido relacionadas con el desarrollo del carcinoma escamoso celular.<sup>2</sup>

No existe evidencia para un efecto tópico directo por la ingestión de alcohol, debido a que la mayoría de los fumadores también consumen alcohol. Se sabe que el efecto del alcohol sobre la inducción de cáncer bucal es indirecto

posiblemente es resultado del hígado dañado (cirrosis) y con inhabilidad ha desintoxicar los constituyentes de la sangre. La relación entre la cirrosis del hígado y el carcinoma escamoso celular del piso de la boca y la lengua es especialmente alto.<sup>2</sup>

Cuando se combina un consumo elevado de alcohol y un exceso en el fumar, se piensa en un efecto sinérgico, incrementando enormemente la incidencia del carcinoma orofaríngeo.<sup>2</sup>

### ***CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS***

El carcinoma escamoso celular se presenta en un número diferente de formas clínicas. Las más comunes son las que se presentan como células escamosas bucales siendo las leucoplasias y eritroplasias. Las lesiones más avanzadas pueden aparecer primero como una úlcera sin dolor, una masa tumoral, o un crecimiento verrugoso (papilar).<sup>2</sup>

El carcinoma escamoso celular que se ha infiltrado dentro del tejido conectivo puede tener ligeros cambios en la superficie pero aparecer como una firme área endurecida, asociada con pérdida de tejido.<sup>2</sup>

Sobre el piso de la boca comúnmente causa fijación de la lengua o restricción para abrir completamente la boca. El carcinoma que invade desde la encía hasta el hueso de la mandíbula o maxila puede provocar movilidad o pérdida de los dientes, por lo tanto, aquellas que penetran profundamente en la mandíbula donde envuelve al nervio alveolar provocan parestesia de los dientes y labio inferior.<sup>2</sup>

### **HISTOPATOLOGÍA**

El carcinoma escamoso celular se diagnostica por examinación histopatológica de una biopsia representativa del tejido neoplásico. Común a todas las lesiones es la invasión bajo el tejido conectivo y la inherencia potencial de las células malignas a corroer las paredes vasculares y linfáticas, permitiéndoles transportarse a diferentes sitios (metastasis) fig. 20.<sup>2</sup>



Fig. 20 Carcinoma de células escamosas. Histopatología (Sapp)

Todos los carcinomas escamosos celular tienen diferentes niveles de capacidad de metástasis. Dicha capacidad se relaciona en cierto grado con la variación histológica hallada en el carcinoma escamoso celular. La variación histológica es relativa al grado de diferenciación exhibida por la neoplasia y como la configuración del tejido se asemeja al epitelio escamoso estratificado normal.<sup>2</sup>

Las neoplasias que producen cantidades significativas de queratina y muestran ciertas características de maduración de células basales a queratina son consideradas como **bien diferenciadas** fig. 21.<sup>2</sup>

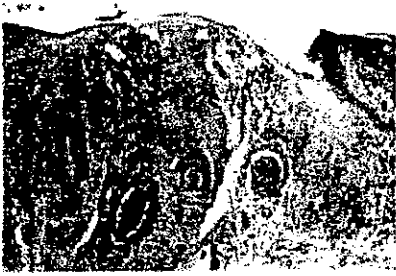


Fig. 21 Carcinoma de células escamosas. Histopatología (Sapp).

Las neoplasias que producen un poco o nada de queratina pero el epitelio es aun reconocido como escamoso estratificado, a pesar de su variación significativa de lo normal se consideran como **diferenciadas moderadamente**.<sup>2</sup>

Los tumores que no producen queratina llevan pequeña semejanza al epitelio escamoso estratificado, y muestra una carencia significativa a la forma normal y cohesiva de las células, generando anomalías extensas y son denominadas **pobremente diferenciadas** fig.22<sup>2</sup>

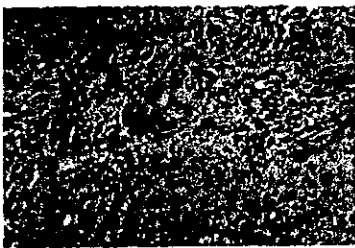


Fig.22 Carcinoma de células escamosas. Histopatología (Sapp).

Como regla general el carcinoma escamoso celular del labio inferior tiende a ser bien diferenciado; aquellos que se generan en los bordes laterales de la lengua son con frecuencia moderadamente diferenciados, y aquellos que envuelven la región tonsilar tienden a ser pobremente diferenciados. Aunque un número diferente de factores influyen el comportamiento biológico de un tumor, tales como las estructuras anatómicas y el modelo de drenaje linfático, el grado de diferenciación parece ser más importante en la determinación de su promedio de crecimiento y por último su tendencia a metástasis.<sup>2</sup>

### **SITIOS DE INCIDENCIAS**

La incidencia del carcinoma escamo-celular en diversos puntos anatómicos es significativamente diferente; algunas áreas parecen ser relativamente inmunes considerando que otras parecen ser particularmente propensas (Cuadro 1).<sup>2</sup>

### **INCIDENCIA RELATIVA DEL CÁNCER BUCAL**

Localización	Incidencia Relativa
Labio inferior	35
Lengua cara ventral y lateral	25
Piso de boca	20
Paladar blando	15
Encía y borde alveolar	4
Mucosa bucal	1

Cuadro 1 Sapp



Cuando todos los puntos anatómicos son considerados, el labio inferior resulta ser el más propenso. Dentro de la cavidad bucal solamente los lados lateral y ventral de la lengua así como el piso adyacente de la boca son los sitios más propensos, seguidos por el paladar blando, particularmente en las áreas adyacentes al pilar tonsilar fig. 23. Con menor frecuencia el área del reborde alveolar se presenta como sitio de origen, y la mucosa bucal especialmente arriba de la línea oclusal, es raramente envuelta. Comparado con otros sitios bucales, los carcinomas se elevan en el paladar duro y dorso de la lengua donde no son comunes.<sup>2</sup>

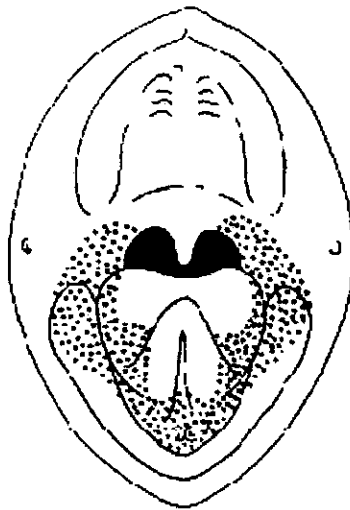


Fig. 23 Carcinoma de células escamosas. Sitios de incidencia (Sapp)

**Labio inferior.**

El carcinoma escamo-celular del labio inferior representa 30% del 40% de todos los carcinomas bucales, el cual es más común en hombres que en mujeres y ocurre especialmente de 50 a 80 años de edad.<sup>2</sup>

La mayoría de las lesiones ocurren en los bordes derecho o izquierdo del bermellón (fig. 24 y 25) y raramente sobre la línea media.<sup>2</sup>



Fig. 24 Carcinoma de células escamosas  
Labio inferior (Neville)



Fig. 25 Carcinoma de células escamosas.  
Labio inferior (Sapp).

En la mayoría de los casos más recientes las lesiones preceden por un prolongado período de queilitis actínica, seguido por un intervalo de úlceras recurrentes y costras. Eventualmente la úlcera no logra cicatrizar y desarrolla un borde indurado o enrollado de tejido endurecido alrededor.<sup>2</sup>

El carcinoma escamo-celular del labio inferior generalmente es bien diferenciado y lentamente da la metástasis. Cuando la metástasis no ha ocurrido las lesiones en etapa temprana son curables al 100%. Las lesiones se presentan con periodos prolongados de metástasis inicialmente en la región de nódulos linfáticos submentonianos y después a los nódulos digástrico y cervical.<sup>2</sup>

## Lengua

En los bordes laterales de la lengua (incluyendo las superficies adyacentes ventrales) se sitúan el 25% de todos los carcinoma escamo-celular y el 50% de las lesiones bucales. Los bordes laterales de la lengua de una zona en "U" dentro de la cavidad bucal y tienen un alto riesgo de situar al carcinoma escamo-celular.<sup>2</sup>

Otros sitios que comprenden a la zona de alto riesgo son la parte anterior derecha e izquierda del piso de la boca y la almohadilla retromolar y áreas adyacentes del paladar blando. El dorso de la lengua y el paladar duro parecen ser relativamente resistentes a nuevas lesiones. Las lesiones tempranas de la superficie lateral de la lengua son localizados normalmente en la mitad y tercio posterior (fig. 26 y 27). Comúnmente las lesiones aparecen como una área de leucoplasia en un tiempo ulcerada y desarrolla un relieve o bordes enrollados, otras lesiones pueden comenzar en áreas bucales de eritema o nodularmente. Las lesiones avanzadas de todos tipos clinicos estan eventualmente ulceradas y producen endurecimiento extensivo de todo el tejido circundante, provocando con frecuencia inmovilidad o alteraciones para hablar. La apariencia inicial de algunas de las lesiones con frecuencia hacen imposible diferenciarlas clinicamente de las úlceras traumáticas crónicas requiriendo una biopsia para determinar su verdadera naturaleza.<sup>2</sup>



Fig. 26 Carcinoma de células escamosas. Lengua (Neville)



Fig. 27 Carcinoma de células escamosas. Lengua (Sapp).

La mayoría de las lesiones del borde lateral de la lengua son carcinoma escamo-celular diferenciadas moderadamente. La metastasis ocurre comúnmente en el curso inicial de la enfermedad y se entienden a los nódulos linfáticos cervicales y submandibulares profundos.

Una hemiglosectomia seguida por radioterapia son los tratamientos para tal caso.

En general el promedio de sobrevivida es menor al 30% en 5 años en pacientes con lesiones más avanzadas. <sup>2</sup>

### **Piso de la boca**

Es el sitio del 20% de todos los carcinomas escamo-celular y el tercer lugar más común de todos los carcinomas escamo-célular bucales.

Las lesiones mayores son localizadas en áreas anteriores adyacentes a las carunculas contenidas en los orificios de los conductos de Wharton. Los pacientes son personas que han fumado e ingerido alcohol durante mucho tiempo.

La apariencia clínica en la fase inicial de la lesión en el piso de la boca, inicia como áreas de eritroplasia o eritroplasia moteadas que se desarrollan gradualmente como una ulcera central de forma irregular. Conforme progresan el área se torna endurecida y nodular, invadiendo los tejidos profundos (fig. 28).



Fig 28 Carcinoma de células escamosas. Piso de la boca (Sapp)

En lesiones avanzadas es común la fijación de la lengua y la extensión sobre la encía. Las lesiones mayores en esta área son moderadamente diferenciadas, con metástasis temprana en el triángulo submandibular y por arriba de los nódulos linfáticos de la cadena ganglionar. El tratamiento consiste en cirugía, que incluye frecuentemente los nódulos linfáticos adyacentes, seguido esto de radioterapia.<sup>2</sup>

### **Paladar blando**

El carcinoma escamo-celular se desarrolla en su mayoría en la región posterior lateral adyacente al pilar facial anterior. Las lesiones en este lugar representan aproximadamente 15% del carcinoma bucal. Los pacientes son personas que fuman tabaco e ingieren alcohol durante largos periodos.<sup>2</sup>

Las lesiones son eritroplasia o una combinación de manchas blancas y rojas (fig. 29 y 30). Frecuentemente ocurre una invasión antes de que la superficie ulcerada sea evidente. La mayoría de las lesiones son de moderadas a pobremente diferenciadas que invaden las estructuras más profundas presentando una metástasis en los nódulos linfáticos ganglionares antes de que alguna ulcera mayor o lesión nodular se haga presente.<sup>2</sup>



Fig. 29 Carcinoma de células escamosas.  
Paladar blando. (Sapp)



Fig. 30 Carcinoma de células escamosas.  
Paladar blando. (Sapp).

### Encía-borde alveolar

Las lesiones que se presentan son del 4 al 6% del carcinoma bucal y tienen una apariencia inicial de leucoplasia verrucosa o de ulcera con bordes redondeados (fig. 31). La mandíbula resulta más afectada que la maxila; las lesiones mayores se presentan en áreas posteriores. Las lesiones son generalmente bien diferenciadas e invaden la parte interna del hueso y ligamento periodontal cuando están presentes los dientes. Se presentan signos de movilidad y pérdida temprana de dientes en la ausencia de enfermedad periodontal avanzada y alvéolos que no cicatrizan después de la extracción. <sup>2</sup>



Fig. 31 Carcinoma de células escamosas. Encía borde alveolar (Sapp)

La metástasis se presenta en la mandíbula generalmente en los nódulos linfáticos cervicales y submandibulares.

El tratamiento consiste en cirugía; la resección segmental puede ser necesaria cuando ocurre la invasión del hueso.

### **Mucosa bucal**

Es la localización donde el carcinoma escamo-celular tiene una incidencia aproximada del 1 al 2% del carcinoma bucal. Las lesiones generalmente ocurren como úlceras a lo largo de la línea oclusal (fig. 32) y se asocian con un endurecimiento a su alrededor provocado por una invasión relativamente rápida de las estructuras profundas. Las lesiones mayores son moderadamente diferenciadas y se presenta una metástasis en los nódulos linfáticos submandibulares.<sup>2</sup>



Fig. 32 Carcinoma de células escamosas. Mucosa bucal (Sapp)

El tratamiento consiste en excisión quirúrgica y/o radioterapia.<sup>2</sup>

### **Metástasis**

El carcinoma escamo-celular de la cavidad bucal se disemina a través de la invasión de los vasos linfáticos. Una vez dentro de estos vasos, las células neoplásicas son llevadas a la región de los nódulos linfáticos, donde anidan y continúan su proliferación.<sup>2</sup>

La proliferación de las células neoplásicas invaden los nódulos linfáticos y se extienden más allá sus cápsulas dentro del tejido que se encuentran a su alrededor. Estos nódulos linfáticos llegan a ser notablemente palpables apareciendo fijos firmemente al tejido adyacente aumentado de tamaño,

firme. Nódulos linfáticos fijos a planos profundos son signo clínico determinante (fig. 33)



Fig. 33 Carcinoma de células escamosas. Nódulos linfáticos (Sapp)

Los nódulos linfáticos que comúnmente tienen metástasis del carcinoma escamo-celular bucal son los nódulos submandibulares y los cervicales superficiales y profundos. El carcinoma escamo-celular del labio inferior que se llega a extender lo suficiente para la metástasis envuelve inicialmente los nódulos submentonianos antes de difundirse a la submandíbula y a los nódulos cervicales (fig. 34). Las lesiones que se difunden más allá de la región de los nódulos linfáticos de la cabeza y el cuello frecuentemente provocan metástasis en pulmones e hígado.



Fig. 34 Carcinoma de células escamosas. Nódulos linfáticos (Sapp)



**FASES CLÍNICAS DE LOS CARCINOMAS (SISTEMA TNM)**

La etapa clínica de pacientes con carcinoma se usa para designar la extensión de la enfermedad en pacientes y clasificarlos con los han sido determinados para un apropiado tratamiento en pacientes de estados comparables. El uso de un sistema uniforme de estado, provee una comparación significativa de los resultados de tipos específicos de tratamiento. La designación utilizada en el sistema TNM (T, tumor primario; N, nódulo linfático regional; M, metástasis distante) difiere de acuerdo al lugar anatómico. Para la cavidad bucal la definición TNM están agrupadas en los cuadros 2 y 3.

Cuadro 2

TNM Definiciones para tumores malignos de la cavidad oral

T	Tumor primario
T <sub>0</sub>	No evidencia de tumor primario
T <sub>is</sub>	Carcinoma in situ
T <sub>1</sub>	Tamaño del tumor, 2cm. o menos
T <sub>2</sub>	Tamaño de tumor 2 a 4 cm.
T <sub>3</sub>	Tamaño de tumor mayor de 4 cm.
T <sub>4</sub>	Invasión de tumor de estructuras adyacentes
N	Nódulo linfático regional
N <sub>0</sub>	No palpable o sospechoso
N <sub>1</sub>	Sospechoso, palpable, nódulo ipsilateral
N <sub>2</sub>	Sospechoso, palpable, contralateral, o bilateral
N <sub>3</sub>	Palpable, largo, nódulo fijo
M	Metástasis distante
M <sub>0</sub>	No metástasis distante
M <sub>1</sub>	Evidencia clínica o radiológica de metástasis

Cuadro 3

TNM Etapas clínicas del carcinoma de la cavidad oral

Etapa I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>			
Etapa II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>			
Etapa III	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>			
	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>			
	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>			
Etapa IV	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>			
	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	T <sub>2</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	T <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>

### TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El carcinoma escamo-celular de la cavidad bucal es tratado por excisión quirúrgica, radioterapia, o ambas. Dependiendo del tamaño, lugar, y estado de la lesión, el tratamiento quirúrgico puede consistir de una excisión o de una combinación de excisión local y disección regional nodular linfática. Por ejemplo, el carcinoma escamo-celular del borde bermellón del labio inferior es normalmente bien diferenciada y diagnosticada con frecuencia en el estado inicial, generalmente puede ser tratada por incisión local. En contraste con el carcinoma escamo-celular del borde lateral de la lengua o el piso de la boca son en general menos diferenciados, diagnosticados con frecuencia en estados finales con metástasis tempranas. Estas lesiones generalmente requieren tratamiento extenso (en general combinando cirugía, radiación y una posible quimioterapia) y tienen un pronóstico desfavorable.

## CARCINOMA VERRUCOSO

Ackerman describió el carcinoma verrucoso en 1948, como una entidad distinta y aunque ocurre en otros sitios anatómicos, se presenta también en la cavidad bucal.<sup>2,4</sup>

### ETIOLOGÍA

Varia según el sitio de origen. Cuando se presenta en la cavidad bucal el carcinoma se relaciona con el consumo de tabaco en diversas formas, entre las que incluyen el masticado de tabaco y el rapé.<sup>(2)</sup>

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La neoplasia ocurre comúnmente en hombres mayores de 60 años. La mayoría de los casos bucales se presentan en la encía, la mucosa alveolar y la mucosa labial y en ocasiones en el paladar duro y en el piso de la boca. La neoplasia crece muy lentamente en forma de papila exofítica (verrucosa) y tiende a estar distribuida difusamente (fig. 35, 36 y 37).<sup>2</sup>



Fig. 35 Carcinoma Verrucoso. (Neville)  
Características clínicas



Fig. 36 Carcinoma Verrucoso. (Sapp)  
Características clínicas



Fig.37 Carcinoma verrucoso. Características clínicas (Ceballos)

## **HISTOPATOLOGÍA**

La superficie de la neoplasia es comúnmente papilar y cubierta por una capa delgada de paraqueratina. Folículos profundos contienen capas de queratina que proyectan hacia la superficie elongada, el epitelio muestra características de leves a severas de displasias. La membrana basal permanece intacta y bajo el tejido conectivo es frecuente la presencia de una célula inflamatoria crónica. La interfase entre la neoplasia y el epitelio normal adyacente esta normalmente bien definido (fig. 38).<sup>2</sup>



Fig.38 Carcinoma Verrucoso. Histopatología (Sapp)

## **TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO**

El tratamiento es quirúrgico y el láser da buenos resultados, ya que los informes preliminares sobre transformación anaplasica es frecuente después de la radioterapia.

El pronostico es favorable por su alto nivel de diferenciación y por la escasa presencia de metástasis, no obstante, si el tratamiento es inadecuado puede producirse recurrencia local de la lesión.<sup>4</sup>

## **CARCINOMA DE CELULAS BASALES**

Aproximadamente se encuentran 85% de casos en cuero cabelludo de cabeza, tercio medio de la cara y piel de cuello. Se diagnostican aproximadamente 500,000 nuevos casos de carcinoma de la célula basales anualmente en los Estados Unidos y representan 80% del cáncer de la piel.<sup>1,2</sup>

### ***ETIOLOGÍA***

El carcinoma de la célula basal es localmente agresivo se origina de la célula basal de la piel y posee poco potencial metastásico. En raras ocasiones se presenta en los labios, pero se ha considerado que son casos de diagnósticos erróneos de neoplasias de glándulas salivales o neoplasias odontogénicas.<sup>1</sup>

Los individuos con mayor riesgo de presentar carcinoma de células basales son los que tienen poca pigmentación natural en la piel, mayores de 40 años, aquellos con antecedentes de radiación ionizante, exposición a rayos solares o quemaduras cutáneas y los que presentan síndromes hereditarios predisponentes (xeroderma pigmentoso).<sup>1,2</sup>

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

El carcinoma de la célula basal es una enfermedad de adultos blancos, sobre todo aquellos con cutis sensible. En personas jóvenes se han descubierto particularmente que son pelirrojos y con ojos azules (fig. 39).<sup>1</sup>



Fig. 39 Carcinoma de células basales. Características clínicas (Neville)

La forma más común de la lesión, es un nódulo ulcerado que inicia como una papula sin dolor que gradualmente se agranda y desarrolla una depresión central con una apariencia umbilical. Vasos telangiectásicos se observan por encima del borde redondeado alrededor de la depresión central (fig. 40). Cuando la lesión es presionada, una característica perlada opalescente se observa. La ulcera se desarrolla a menudo en el área deprimida central (fig. 41) y el paciente puede tener una historia de sangrar intermitente, cicatrizando después. Las lesiones sin tratar continúan su aumento de volumen lentamente, con ulcera y destrucción de estructuras subyacentes de aquí su nombre de **úlceras de roedor**.<sup>1</sup>



Fig. 40 Carcinoma de células basales. Características clínicas (Sapp)

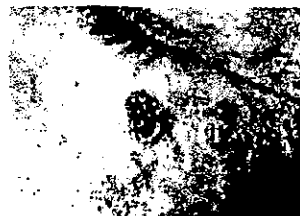


Fig. 41 Carcinoma de células basales. Características clínicas (Sapp)

Se han descrito otras variedades clinicopatológicas de esta neoplasia:

1. El carcinoma de las células basales pigmentado.  
Se ve de vez en cuando y representa un nódulo ulcerado colonizado por melanocitos benignos. La producción de melanina imparte un color café, negro o incluso el color azul a la lesión y normalmente el pigmento no está distribuido uniformemente.
2. Esclerosis (forma morfea) del carcinoma de células basales es una lesión insidiosa que ha menudo imita al tejido de cicatrización. La piel superior parece pálida y atrofiada, la lesión es firme a la palpación con bordes demarcados pobremente. Una elevación ligera puede notarse en los bordes del tumor. A menudo una gran invasión ha ocurrido antes de que el paciente sé de cuenta del problema.
3. El carcinoma de la células basales superficial ocurre principalmente en la piel del tronco. A menudo, las lesiones son múltiples y se presentan parches eritematosos escamosos que pueden ser confundidos con psoriasis.<sup>1</sup>

### **HISTOPATOLOGÍA**

Los nódulos ulcerados pigmentados y los síndromes relacionados con carcinomas de la células basales (Gorlin-Goltz) consisten en manchas uniformes y oscuras de células basaloides con núcleos ovales y el citoplasma relativamente pequeño (fig. 42 y 43).<sup>1</sup>

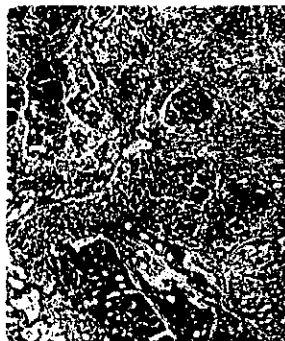


Fig. 42 Carcinoma de células basales.  
Histopatología

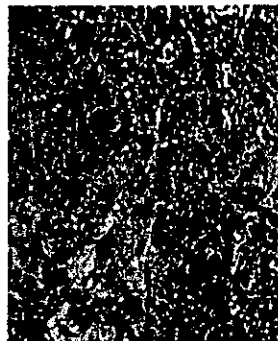


Fig. 43 Carcinoma de células basales.  
Histopatología

### **TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO**

Depende del tamaño y sitio de la lesión, la excisión quirúrgica radical y radioterapia pueden controlar lesiones grandes o agresivas. Para las lesiones relativamente pequeñas (<1 cm.), la excisión quirúrgica rutinaria o electrodissección son generalmente adecuadas. Estos métodos producen de 95 a 98% de sobrevida. Para las lesiones más grandes, las lesiones de tipo esclerosante, lesiones recurrentes, o lesiones situadas cerca de los planos embrionarios de fusión (a lo largo de los cuales las células neoplasia tienden a invadir), un procedimiento llamado micrografía cirugía de Mohs, debe usarse.<sup>1</sup>

La repetición de un carcinoma de la célula basal propiamente tratado es raro y la metastasis es excepcionalmente rara.<sup>1,4</sup>



## AZUL DE TOLUIDINA

Es una tinción metacromática del grupo de la tiazina que ha sido usado efectivamente como una tinción que esta ligado con el DNA *in vivo* ha sido asociado con un reconocimiento temprano de carcinoma escamoso bucal asintomatico.

Método para la tinción:

1. Se aplica un 1% de tintura de azul de toluidina acuosa por 30 segundos.
2. Lavado con agua.
3. Se aplica ácido acético al 1% para obscurecer

Ambas soluciones se aplican con cotonetes.

Se realiza biopsia del área teñida.

La biopsia se fija con formalina y se realiza el estudio histopatologico de rutina.

Ejemplo:

De 132 pacientes el 91 % fue positivo y el 9% hubo error<sup>11</sup>

El mecanismo de azul de toluidina *in vivo* es desconocida, y todas las explicaciones son especulativas. El azul de toluidina tiñe selectivamente componentes ácidos de tejido tales como sulfato, carboxilato y radicales fosfato, DNA y RNA. Es por esto que el azul de toluidina es considerado como una tinción nuclear que tiñe selectivamente a displasias en células malignas que contienen más ácido nucleico que el tejido normal. <sup>(11)</sup>

El azul de toluidina ha sido utilizado desde 1960. Este se ha utilizado también para el cáncer cervicouterino.

En estudios realizados con la tintura de azul de toluidina se considera no tóxica a estos niveles.<sup>12</sup>

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## CONCLUSIONES

Es de vital importancia saber identificar las lesiones que se pueden presentar en la cavidad bucal, ya que muchas de ellas podrían ser lesiones premalignas como la leucoplasia y la eritroplasia, es esta la razón por la que el dentista debe tener pleno conocimiento de las patologías que se presentan en boca y las consecuencias que estas lesiones generan.

Además del diagnóstico oportuno el influir para lograr modificar los hábitos (tabaco, alcohol, mala nutrición) del paciente, realizar biopsias y tener un seguimiento de la lesión son medidas preventivas que evitaren que las lesiones lleguen a tener mayores consecuencias

Debido a que en nuestros días el cáncer bucal se coloca como una las mayores causas de muerte en adultos mayores de 40 años, por esto la acción oportuna del odontólogo para su identificación será primordial. Los carcinomas que deberá identificar el odontólogo en la práctica profesional, en orden decreciente de severidad son: Carcinoma de células escamosas, carcinoma verrucoso, carcinoma de células basales.

## GLOSARIO

**Ablación.-** Extirpación de una parte, especialmente cortando, amputación, desprendimiento.

**Acantosis.-** Lesión histológica de la epidermis caracterizada por la hipertrofia del cuerpo.

**Atipia.-** Estado ó condición de no conformidad con un tipo.

**Atípico.-** Irregular, no conforme con el tipo. Dicese especialmente de tumores cuyas células tienen forma y disposición sin analogía en el organismo, de fibras intermitentes cuyos accesos se suceden de manera irregular y de cepas microbianas de tipo no usual.

**Benigno.-** Que no es maligno; que no recidira, se aplica principalmente a tumores e infecciones.

**Biopsia.-** Extracción y examen ordinariamente microscópico, de tejidos u otras materias procedentes del organismo vivo, con fines de diagnostico.

**Cáncer.-** Tumor maligno en general y especialmente el formado por células epiteliales.

**Carcinoma.-** Cáncer o tumor maligno, constituido por células epiteliales polimorfos con tendencia a la infiltración de los tejidos próximos y a la metástasis.

**Electrocauterización (electrocauterio).-** Galvanización. Aplicación de la electricidad galvánica al diagnostico y tratamiento.

**Incidencia.**- En estadística sanitaria proporción de enfermos nuevos en una enfermedad por 1000 habitantes en un espacio de tiempo, generalmente un año. Frecuencia.

**Maligno.**- Virulento o peiucioso; dicese de las enfermedades o tumores que se desarrollan rápidamente con tendencia a la invasión general y cuya gravedad va siempre en aumento.

**Metástasis.**- Aparición de uno o mas focos mabosos secundarios a otro primitivo, con o sin desaparición de este, en regiones o partes no contiguas del punto de evolución del foco primitivo.

**Neoplasia.**- Formación de tejido nuevo de carácter tumoral.

**Prevalencia.**- En estadística sanitaria, proporción de enfermos nuevos y viejos por 1000 habitantes, de una determinada enfermedad.

**Queratina.**- Sustancia orgánica que forma la base de la epidermis, uñas, pelo, y tejidos córneos, semejantes a las proteínas por su estructura química y que al descomponerse da tirusina y leucina.

**Quimioterapia.**- tratamiento por sustancias químicas especialmente el fundado en la afinidad que poseen ciertos compuestos químicos por microorganismos determinados sin dañar los tejidos organicos.

**Sinergia.**- Asociación o cooperación de movimientos, actos u órganos para el cumplimiento de una función. | Cooperación de dos o más fármacos que tienen acción igual o análoga.

**Sinergismo.**- Sinergia.

**Telangiectasia.**- dilatación de los vasos capilares de pequeño calibre generalizada o localizada: angioma simple.

**Tumor.**- Neoplasia; masa persistente de tejido nuevo sin tensión fisiológica que crece independientemente de los tejidos -----

**BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Neville B. W., Damm D. D., White D. K., Waldrom A. Ch., Clinical Oral Pathology, p.p. 280 -312
- 2.- Sapp J.P., Eversole R. L., Wisocky P. G., Temporary Oral and Maxillofacial Pathology., 1997, p.p. 164-188
- 3.- Neville B. W. Damm D. D., White D. K., Waldon A. Ch., Color Atlas of Clinical Oral Pathology., 1991 p.p. 202-217
- 4.- Regezi J. A. , Sciubra J. J., Patología Bucal., Editorial Interamericana 1991 ó 1989., p.p. 71 y 72, 186-188, 140-142
- 5.- Burket., Mediana Bucal., p.p. 83 al
- 6.- Pindborg J. J., Atlas de Enfermedades de la mucosa Oral., Ed. Massón 1994., p.p. 208-209
- 7.- Pindborg J. J., Cáncer y precáncer Bucal., Ed, Médica Panamericana., 1991., p.p. 30-33
- 8.- Ceballos S. A., Procesos Bucales que con mayor frecuencia pueden sufrir transformación maligna., Ed. Jarpyo 1995
- 9.- Ceballos S. A., Cancer Bucal., Ed. Jarpyo 1995
- 10.- Diccionario. Terminología de Ciencias Médicas., Ed. Salvat. 1976., p.p. 1073

- 11.- S. Silverman Jr. M. A. , "Toluidine Blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions" (oral surg.1984 57:379-382)
- 12.- Warnakulasuriya and Newell W. J., "Sensitivity and specificity of OraScan toluidine blue mothirinse in the detection of oral cancer and precancer" (J. Oral Pathol Med 1996: 25: 97-103)
- 13.- S. Silverman Jr. M. A., "Clinical Diagnosis and early detection of oral cancer" (Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, Volume 5 Number 2)
- 14.- S. Silverman Jr. M. A. ,"Oral Cancer " (Seminars in dermatology,vol 13, No 2 June, 1994 : p.p. 132 -137)
- 15.- Pindborg J. J., "Oral white lesions with special reference to precancerous and tobbaoco-related lesions: Conclusions of an international syposium held in Uppsala Sweden , may 18-21, 1994 . (J.Oral Phatol.Med.1996;25:49-54 Munksgaard, 1996. )
- 16.- Silvester K.C. ,"An unusual oral presentation of metastatic basal cell carcinoma (Int. J.Oral Maxillofac.surg..1991;20;106-107)
- 17.- Kaugars G.E., S.Silverman Jr. M.A.," Use of Antioxidant supplements in the treatment of human oral Leukoplakia ( Review of the literature and current studies. January 1996 ).
- 18.- Lumerman H., Freedman P., Kerpel S.,"Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma " (Oral surg. Oral med.Oral pathol. Oral radiol endod . 1995; 79:321-9).