

Liquen oral, patrones reaccionales liquenoides y cáncer oral: estudio clínico e histopatológico retrospectivo de 12 años

Oral lichen, lichenoid reaction patterns and oral cancer: retrospective clinical and histopathological study of 12 years

Lorena Flores¹, Adriana Senarega¹, Carolina Innocenti², Emilce Rivarola³

RESUMEN

Antecedentes: el liquen plano es una enfermedad con probabilidad de transformación maligna. La afectación oral se presenta en el 60 al 70% y el riesgo de cáncer oral es de 0-12,5%. La distinción entre liquen y reacción liquenoide oral es dificultosa. Se han descrito numerosos criterios para distinguirlas y se han asociado a riesgo de transformación maligna, pero aún así hay varias inconsistencias.

Objetivo: determinar las características epidemiológicas y anatomopatológicas de los pacientes con liquen y reacción liquenoide oral. Establecer la frecuencia de progresión a cáncer considerando si hay diferencia entre los grupos.

Diseño: estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y longitudinal.

Métodos: se recopilaron datos de pacientes evaluados en el Hospital Lagomaggiore de Mendoza, desde enero de 2003 a diciembre de 2014. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con confirmación

histopatológica de liquen o reacción liquenoide oral. El análisis se realizó con Graph Pad Instat y se utilizaron medidas de tendencia central, de dispersión, test de normalidad y test exacto de Fisher.

Resultados: se incluyeron 110 pacientes con confirmación histopatológica. Cuatro pacientes desarrollaron cáncer oral, 4,23% de los líquenes y 2,56% de las reacciones liquenoides. No hubo diferencia significativa entre grupos. En todos los casos, el cáncer oral ocurrió sobre la zona afectada previamente.

Conclusiones: se registraron cuatro pacientes con progresión a cáncer oral. Estos hallazgos justifican el tratamiento y seguimiento. Se requieren más estudios para determinar si el liquen oral y las reacciones liquenoides son entidades separadas.

Palabras clave: liquen plano, reacción liquenoide, cáncer oral.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (1): 13-18

ABSTRACT

Background: lichen planus is a disease with probability to become malignant. Oral affection occurs between 60% and 70% and the risk of oral cancer is from 0% to 12.5%. The difference between lichen and lichenoid oral reaction is troublesome. The literature has described numerous criteria to differentiate them and they have been associated to the risk of a malignant transformation, but there are still many inconsistencies.

Objective: to determine epidemiological and anatomopathological characteristics in patients with lichen and lichenoid oral reactions. To settle the frequency of progression to cancer, putting under consideration if there are differences between each group.

Study design: Descriptive, retrospective, observational and longitudinal study.

Methods: data have been taken from evaluated patients at Lagomaggiore Hospital in Mendoza, from January 2003 until December

2014. Patients over 18 years old with histopathological diagnosis of lichen or lichenoid oral reactions were included. The analysis was done with Graph Pad Instat and there were used central trends, dispersal, normal test and exact Fisher's test measures.

Results: we include 110 patients with histopathological diagnosis confirmed. Four patients developed oral cancer; 4.23% of patients with lichen and 2.56% of patients with lichenoid reactions. We did not find a significant difference between groups. In all cases oral cancer occurs in the previously affected zone.

Conclusions: there were registered four patients with cancer progression. These findings justify the follow up and treatment. More studies are needed to establish if oral lichen and oral lichenoid lesions are different entities.

Key words: lichen planus, lichenoid eruptions, mouth neoplasms.

Dermatol. Argent. 2016, 22 (1): 13-18

¹ Médica Residente de Dermatología, Hospital Luis Lagomaggiore, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

² Médica Dermatopatóloga, Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza, Argentina

³ Doctora en Medicina, Médica dermatóloga, Hospital Luis Lagomaggiore, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina

Contacto del autor: Lorena Flores

E-mail: lorenaeflores@hotmail.com

Correspondencia: Timoteo Gordillo S/n, Ciudad Mendoza, Argentina

Fecha de trabajo recibido: 13/01/15

Fecha de trabajo aceptado: 09/03/16

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés

INTRODUCCIÓN

El liquen plano es una enfermedad inflamatoria que puede afectar piel, mucosas, pelo y uñas. Afecta al 0,5-2% de la población general con un claro predominio en el sexo femenino y se manifiesta fundamentalmente entre la cuarta y quinta década de vida¹⁻³.

La afectación oral se presenta en el 60 al 70% de los pacientes¹, siendo la localización más frecuente la mucosa yugal. Las lesiones en mucosa oral han sido clasificadas como variantes blancas, que incluyen la forma reticular, papular y tipo placa y variantes rojas, representadas por la forma atrófica, erosiva y ampollar. Generalmente se presentan de modo bilateral y simétrico, y la mayoría tiene un curso crónico y benigno, con infrecuente remisión espontánea^{1,4}.

Al igual que otras condiciones crónicas, el liquen plano oral puede generar una morbilidad considerable con impacto en la calidad de vida y consecuencias no sólo físicas sino también sociales y psicológicas. Genera dolor y malestar, en ocasiones tan intenso que puede producir dificultad para la alimentación y para la realización de las tareas de la vida cotidiana. Es una enfermedad crónica, que puede cursar con períodos de exacerbación y remisión. Es de difícil tratamiento y se lo ha asociado a un posible riesgo de transformación maligna^{4,5}.

El primer caso de carcinoma de células escamosas en un paciente con liquen plano oral fue descrito por Hallopeau en 1910, y en 1978 el liquen plano oral fue definido como una patología potencialmente maligna por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El riesgo de cáncer para esta enfermedad ha sido estimado entre 0%-12,5%³. Sin embargo, en la actualidad, si el liquen oral es o no una patología con riesgo de progresión a cáncer aún es tema de debate¹.

La distinción entre liquen y reacción liquenoide oral es dificultosa debido a que presentan similitudes clínicas e histológicas^{6,7}. Una revisión de la literatura indica numerosos criterios para distinguirlos, pero aún así hay muchas inconsistencias al respecto⁶.

Existen distintos tipos de reacciones liquenoides: las asociadas a amalgamas, a drogas y las de la enfermedad injerto contra huésped. Por otro lado, se describen patrones reaccionales liquenoides en los cuales las lesiones clínicas tienen aspecto de liquen plano oral pero existe falta de uno o más criterios clínicopatológicos característicos^{4,6}. Si bien la clínica de las reacciones liquenoides en ocasiones puede ser indistinguible de la del liquen plano oral, una diferenciación podría residir en la topografía de las primeras, que suelen ser localizadas y ocurrir en sitios que son infrecuentes para las segundas⁴.

En 1978 la OMS definió los criterios clínicos e

histopatológicos de liquen plano oral^{3,8,9}, y en el año 2003 estos criterios fueron modificados por van der Meij y van der Waal, quienes los definieron de la siguiente manera¹⁰: *Criterios clínicos*: 1) Presencia de lesiones bilaterales más o menos simétricas. 2) Presencia de un entramado reticular de color blanco-grisáceo (patrón reticular). 3) Lesiones erosivas, bullosas o en placas (sólo se aceptan como subtipo en presencia de lesiones reticulares en otra localización de la mucosa). 4) En todo el resto de las situaciones que se asemejen pero no coincidan exactamente con estos criterios, debe emplearse el término de “clínicamente compatible con liquen plano oral”. *Criterios histopatológicos*: 1) Presencia de una banda bien definida de infiltrado celular confinada a la zona más superficial del tejido conectivo, basada principalmente en linfocitos. 2) Signos de degeneración hidrópica de la capa basal. 3) Ausencia de displasia epitelial. 4) En caso de signos histopatológicos menos obvios, debe emplearse el término de “histológicamente compatible con liquen plano oral”. De acuerdo a estos criterios, el diagnóstico final de liquen plano oral se realiza cuando se cumplen ambos apartados y el de lesión liquenoide oral cuando existe: 1) Clínica similar a la del liquen plano oral pero histopatológicamente “compatible con liquen plano oral”. 2) Histopatológicamente coincidente con liquen plano oral pero clínicamente “compatible con liquen plano oral”. 3) Clínica e histopatológicamente “compatible con liquen plano oral”.

La presencia de displasia epitelial en el liquen plano oral ha sido tema de debate. Algunos autores consideran que su hallazgo excluye el diagnóstico de liquen plano oral y consideran a estos casos como displasia con cambios liquenoides¹¹. Sin embargo, otros sugieren que el hallazgo de displasia debería considerarse como parte del espectro del liquen plano oral¹².

Diferentes autores afirman que el liquen plano oral es un desorden potencialmente maligno y esta transformación podría ocurrir en cualquiera de sus formas incluyendo la reticular, y además no estaría restringida al sitio de compromiso primario del liquen^{4,13}. Con respecto a las reacciones liquenoides y su riesgo de transformación maligna, se recomienda que en las asociadas a amalgamas se realice el reemplazo de las mismas a fin de minimizar al máximo el riesgo de transformación. Podría haber riesgo para las asociadas a enfermedad injerto contra huésped⁴.

El siguiente estudio tiene como objetivos: analizar las características epidemiológicas y anatomopatológicas de los pacientes con liquen y patrones liquenoides orales evaluados en el consultorio de estomatología del

Hospital Luis Lagomaggiore de Mendoza, entre el 1 de enero de 2003 y el 31 de diciembre de 2014; establecer la frecuencia de progresión a cáncer considerando si existen diferencias entre los grupos; y describir las características epidemiológicas, clínicas y factores de riesgo asociados a transformación maligna en los pacientes que desarrollaron cáncer oral.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y longitudinal. La base de datos fue conformada a partir de las historias clínicas de pacientes a quienes se les realizó diagnóstico clínico de liquen plano o reacción liquenoide oral y de los informes de anatomía patológica correspondientes. Se consideró liquen plano oral a los casos que reunieron los criterios de la OMS modificados en 2003 por van der Meij y van der Waal¹⁰, y patrón reaccional liquenoide a lo que en la clasificación se expresa como “compatible con liquen plano oral”.

Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años de edad con confirmación histopatológica de liquen o lesión liquenoide oral. Los criterios de exclusión fueron pacientes que tenían afectación unilateral de un área en contacto con una amalgama dentaria. En esos pacientes se realizó reemplazo por restauración no metálica y tratamiento local, y a ninguno se le realizó biopsia. También fueron excluidos quienes presentaban antecedentes de trasplante de médula ósea. No fueron excluidos los que referían consumo de fármacos y los que presentaron afectación clínica unilateral.

Pese a que en los criterios diagnósticos, establecidos por van der Meij y van der Waal, por definición en el liquen plano oral debe haber ausencia de displasia epitelial¹⁰, en nuestro estudio los casos de liquen plano oral asociados a displasia epitelial no fueron excluidos debido a la controversia existente en este punto. Consideramos, como otros autores, que la presencia de displasia forma parte del espectro del liquen plano oral en lugar de una entidad separada.

El análisis de datos se realizó con Graph Pad Instat. Se utilizaron medidas de tendencia central, de dispersión, test de normalidad y test exacto de Fisher.

RESULTADOS

Se revisaron 155 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de liquen plano y reacción liquenoide oral. Se incluyeron sólo 110 pacientes con confirmación histopatológica. Del total de pacientes, 87 (79,09%) fueron de sexo femenino y la edad promedio fue de 57,11±12,58 años (rango 30-83 años). Las edades se-

guían una distribución gaussiana. En los pacientes con liquen plano oral la edad promedio fue de 58,45±12,30 años y el predominio también fue femenino con un total de 56 mujeres para un total de 71 pacientes con liquen oral (78,87%). En cuanto a las reacciones liquenoides orales, la edad promedio fue de 54,67±12,87 años y 31 casos (79,49%) fueron de sexo femenino. No hubo diferencia significativa en las edades en los pacientes con liquen plano vs reacción liquenoide oral ($p=0,058$) (Tabla 1).

El liquen plano oral fue la patología más frecuente presentándose en 71 pacientes (64,55%), mientras que las reacciones liquenoides estuvieron presentes en 39 pacientes (35,45%). Con respecto a las variantes de liquen plano oral diagnosticadas desde la histología, 25 (35,21%) correspondieron a liquen erosivo, 1 (1,41%) a liquen pigmentario, 1 (1,41%) a liquen erosivo y atrófico, 1 (1,41%) a liquen plano penfigoide y 1 (1,41%) a liquen erosivo y ampollar. En 42 casos (59,15%) no existió especificación de la variante en el estudio histopatológico (Tabla 2). En cuanto a las reacciones liquenoides orales, se encontraron variedades ampollares en 2 pacientes (5,13%), erosivas en 1 (2,56%), disqueratósicas en 1 (2,56%) y sin ninguna otra especificación en 35 casos (89,74%).

Sólo los casos de liquen erosivo se asociaron con displasia epitelial. La misma se presentó en 6 de 25 pacientes con esta variedad (24%), siendo leve en 3 (12%), moderada en 2 (8%) y severa en 1 (4%) (Tabla 3).

Sólo 4 pacientes de los 110 evaluados desarrollaron cáncer oral. Esto correspondió a un 3,64% del total, 4,23% (3/71) de los que tenían liquen oral y 2,56% (1/39) de los que tenían reacciones liquenoides. No hubo diferencia significativa en la transformación a cáncer entre ambos grupos (pNS) (Gráfico 1).

En cuanto a las características de los pacientes que desarrollaron cáncer oral, la edad promedio fue de 57,50±4,20 años. La relación varón/mujer fue de 1:1. Además, 3 pacientes (75%) estaban en seguimiento por liquen plano oral y 1 (25%) por reacción liquenoide oral (Foto 1). En todos los casos el tipo de cáncer fue un carcinoma espinocelular y uno de los pacientes presentó una variante verrugosa. El consumo de tabaco fue referido por 3 de los 4 pacientes y ninguno tenía antecedentes de consumo de alcohol o presentaba hepatitis C. La presencia de hepatitis C fue sólo analizada en los pacientes que desarrollaron cáncer oral. No se determinó la frecuencia de la misma en los pacientes sin transformación maligna debido a la falta de ese dato en la mayoría de las historias clínicas revisadas. El intervalo promedio entre el diagnóstico clínico de

liquen o reacción liquenoide oral y el diagnóstico de cáncer oral fue de $55,50 \pm 46,83$ meses (Tabla 4). El cáncer oral se localizó en la lengua, mucosa yugal, piso de la boca y encía retromolar; cada una de estas localizaciones con un 25% de frecuencia. En todos los casos la transformación maligna ocurrió en una zona de liquen o reacción liquenoide oral previa, tal como pudimos observar en una paciente en seguimiento por una reacción liquenoide oral que desarrolló luego de 12 meses un carcinoma espinocelular. En la Foto 2 se pueden observar las características histológicas de ambas lesiones.

Uno de los pacientes que desarrolló cáncer oral falleció a los 2 años del diagnóstico, dos fueron intervenidos quirúrgicamente y aún continúan en seguimiento clínico, y de una de las pacientes se desconoce la evolución.

	Liquen oral	Patrón reaccional liquenoide oral	p
Número de pacientes	71	39	
Edad media	58,45	54,67	0,058

TABLA 1: Edad media de los pacientes con liquen y patrones reaccionales liquenoides orales.

	N° de pacientes	Porcentaje
Liquen erosivo	25	35,21
Liquen pigmentario	1	1,41
Liquen erosivo y atrófico	1	1,41
Liquen plano penfigoide	1	1,41
Liquen erosivo y ampollar	1	1,41
Sin especificación	42	59,15
Total	71	100

TABLA 2: Variedades de liquen oral según histopatología.

	N° de pacientes	Porcentaje
	25	35,21
Displasia leve	3	12,00
Displasia moderada	2	8,00
Displasia severa	1	4,00
Sin displasia	19	76,00
Total	25	100,00

TABLA 3: Liquen erosivo y displasia.

	Tiempo en meses
Paciente n° 1: liquen oral	96
Paciente n° 2: patrón reaccional liquenoide	12
Paciente n° 3: liquen oral	96
Paciente n° 4: liquen oral	18

TABLA 4: Intervalo entre el diagnóstico de liquen, patrón reaccional liquenoide y cáncer.

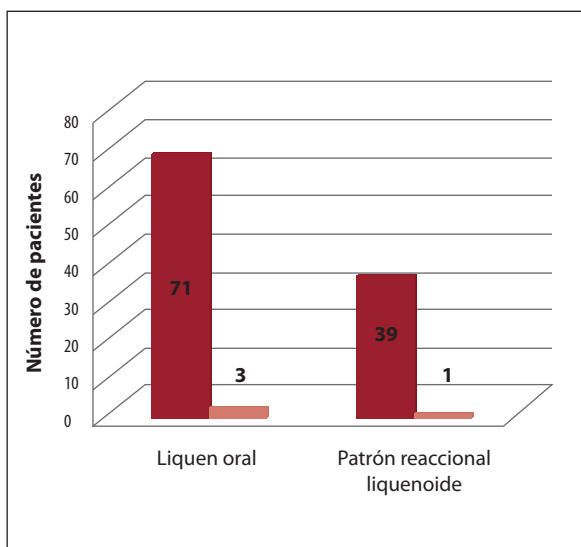


GRÁFICO 1: Liquen oral, patrones reaccionales liquenoides y cáncer.



FOTO 1: Paciente con lesión compatible con reacción liquenoide que desarrolló un carcinoma espinocelular en piso de boca.

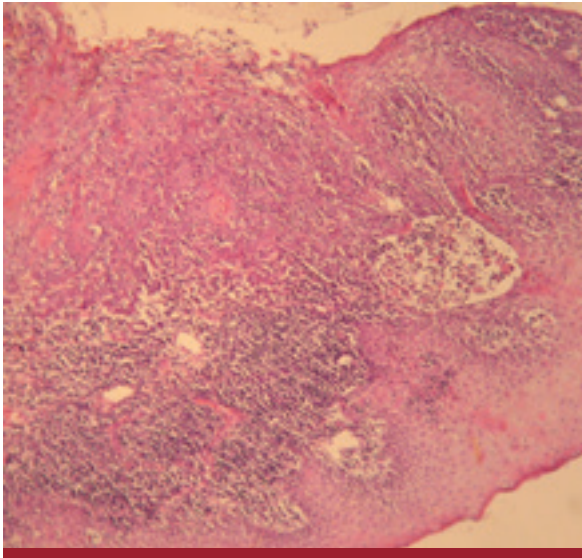


FOTO 2: Se observan: arriba, brotes epiteliales, desorganización de la arquitectura, pleomorfismo celular y nuclear; abajo, vacuolización de la capa basal e infiltrado inflamatorio en banda (HyE, 100x).

COMENTARIOS

En nuestro estudio el promedio de edad al diagnóstico de los pacientes con liquen plano oral fue de 58,45 años. En un estudio retrospectivo de 171 pacientes con liquen plano oral se registró una media de 55,2 años¹⁴, mientras que en otro de 690 pacientes la edad media al diagnóstico fue de 52 años¹⁵. Para los patrones liquenoides orales la edad promedio al diagnóstico en nuestro trabajo fue de 54,67 años, menor a la reportada en la bibliografía. Mravak-Stipetić M *et ál.* en su estudio informaron una edad media de 64,9 años⁶.

Del total de los pacientes con liquen plano oral, 56 (78,87%) fueron mujeres; esto coincide a grandes rasgos con la literatura, siendo un poco mayor a lo descrito por otros autores quienes reportaron una prevalencia femenina de 67,8% y de 68,14%^{14,16}. Con respecto a las reacciones liquenoides, también fueron encontradas con mayor frecuencia en el sexo femenino, registrándose en 31 pacientes (79,49%).

El liquen plano oral fue el más prevalente en nuestro estudio coincidiendo con la descripción de otros autores⁶.

En 25 de nuestros pacientes con liquen plano oral se encontró una variedad erosiva del mismo según los informes anatomopatológicos, y en un caso se asoció a displasia severa. La variante erosiva de liquen plano oral ha sido descrita como la forma clínica con mayor riesgo de transformación maligna^{1,17}. En un estudio realizado en nuestro país, Lanfranchi Tizeira *et ál.* encontraron transformación maligna en 32 de 228 casos de liquen erosivo, queratósico, atrófico y ampollar, siendo las dos primeras formas clínicas las de mayor riesgo¹⁸. No fue

esto lo que ocurrió en nuestro estudio, ya que los pacientes que desarrollaron carcinoma espinocelular oral en el curso de su patología correspondieron a diagnósticos previos de liquen oral histopatológico sin observarse erosiones, atrofia o queratosis¹⁸.

El cáncer oral se desarrolló en el 3,64% de nuestros pacientes, correspondiendo al 4,23% de los pacientes con liquen plano oral y al 2,56% de los pacientes con reacciones liquenoides orales. No hubo diferencia significativa entre los grupos. Nuestros hallazgos difieren de los de van der Meij y van der Waal, quienes en un estudio realizado en el año 2007 concluyeron que los pacientes con reacciones liquenoides orales presentan mayor riesgo de transformación maligna¹⁹. Fitzpatrick *et ál.* realizaron una revisión sistemática de 16 estudios que evaluaban transformación maligna de liquen plano y reacción liquenoide oral. Encontraron que de 7.806 pacientes con liquen plano oral, 85 desarrollaron carcinoma espinocelular, mientras que de 125 pacientes con lesiones liquenoides orales 4 sufrieron transformación maligna⁹.

Hemos observado en el seguimiento de nuestros pacientes que los que fueron diagnosticados con lesión liquenoide única, en el control clínico evolutivo presentaron, en algunos casos, lesiones orales múltiples. Considerando estas sobreposiciones, se requieren más estudios de seguimiento para determinar si el liquen oral y las reacciones liquenoides son entidades separadas.

Si bien los pacientes que desarrollaron cáncer oral en nuestro estudio presentaban el liquen plano oral y las reacciones liquenoides orales como factor de riesgo de transformación maligna, un 75% de ellos (3/4) refería consumo de tabaco²⁰. Una de las pacientes no era fumadora y presentaba como único factor potencial de malignidad la lesión liquenoide oral.

El intervalo promedio entre el diagnóstico clínico de liquen plano o reacción liquenoide oral y el diagnóstico de cáncer oral en nuestros pacientes fue de 55,50 meses. Otros autores, en una revisión sistemática, reportaron una media de tiempo de diagnóstico entre estas patologías y el cáncer oral de 51,4 meses⁹.

Los pacientes de nuestro estudio que desarrollaron cáncer oral lo hicieron en lengua, piso de boca, encía y mucosa yugal, sin mostrar predilección por alguna localización. En otros estudios se reportó que la lengua era la localización oral con mayor frecuencia de transformación maligna^{3,9}.

Se detectaron otros factores que intervienen en la patogenia del cáncer oral, tales como el consumo de tabaco que debe ser desaconsejado expresamente en todos los pacientes. Creemos que el riesgo de cáncer en

los pacientes de nuestro estudio justifica el tratamiento y el seguimiento, tanto en aquellos con liquen como en los pacientes con reacción liquenoide oral. Además, hemos observado que es una patología dinámica en la que pacientes que presentan lesiones únicas pueden evolucionar hacia lesiones múltiples y otros diagnosticados como formas reticulares evolucionan a formas erosivas. Esto lleva a recomendar el seguimiento clínico estricto de todos estos pacientes independientemente de la forma de presentación inicial.

Agradecimientos: a María Leticia Tennerini, Noelia Marabini y Susana Salomón por sus aportes a este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bardellini E, Amadori F, Flocchini P, Bonadeo S, et ál. Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus: a 12-years retrospective study. *Acta Odontol. Scand.* 2013; 834-840.
2. Gupta S, Jawanda MK. Oral lichen planus: an update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J. Dermatol.* 2015; 222-229.
3. Fang M, Zhang W, Chen Y, He Z. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases. *Quintessence Int.* 2009; 235-242.
4. van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions. A critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2009; 310-314.
5. Ni Riordain R, Meaney S, McCreary C. Impact of chronic oral mucosal disease on daily life: preliminary observations from a qualitative study. *Oral Dis* 2011; 265-269.
6. Mravak-Stipetić M, Lončar-Brzak B, Bakale-Hodak I, Sabol I, et ál. Clinicopathologic correlation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a preliminary study. *Scientific World Journal* 2014; 1-6.
7. Rivarola de Gutiérrez E. Reacciones tisulares liquenoides. *Revista Médica Universitaria* 2010; 19.
8. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1978; 518-539.
9. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J. Am. Dent. Assoc.* 2014; 45-56.
10. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J. Oral Pathol. Med.* 2003; 507-512.
11. Santegoets LA, Helmerhorst TJ, van der Meijden WI. A retrospective study of 95 women with a clinical diagnosis of genital lichen planus. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2010; 323-328.
12. Czerninski R, Zeituni S, Maly A, et ál. Clinical characteristics of lichen and dysplasia vs lichen planus cases and dysplasia cases. *Oral Dis.* 2015; 478-482.
13. Salomón S, Rivarola de Gutiérrez E. Transformación de liquen oral plano en carcinoma espinocelular caso clínico. *Revista Médica Universitaria* 2012; 13.
14. Radochová V, Dřizhal I, Slezák R. A retrospective study of 171 patients with oral lichen planus in the East Bohemia -Czech Republic- single center experience. *J. Clin. Exp. Dent.* 2014; 556-561.
15. Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis.* 2006; 463-468.
16. Shen ZY, Liu W, Zhu LK, et ál. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2012; 943-947.
17. Brzak BL, Mravak-Stipetić M, Canjuga I, Baricević M, et ál. The frequency and malignant transformation rate of oral lichen planus and leukoplakia. A retrospective study. *Coll Antropol.* 2012; 773-777.
18. Lanfranchi-Tizeira HE, Aguas AS, Sano SM. Malignant transformation of atypical oral lichen planus: a review of 32 cases. *Med. Oral* 2003; 2-9.
19. van der Meij HE, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 2007; 742-748.
20. Ernani V, Saba N. Oral cavity cancer: risk factors, pathology, and management. *Oncology.* 2015; 187-195.