

Cáncer y precáncer bucal: evolución conceptual

J. López López,* E. Chimenos Küstner,** A. Ivo P. Furtado,*** X. Roselló Llabrés *

RESUMEN

En este trabajo se presenta una revisión bibliográfica actualizada sobre lesiones precancerosas y cáncer de la mucosa oral, presentando datos epidemiológicos correspondientes a España y Portugal. Por otro lado, se justifica el papel fundamental y la responsabilidad del odontólogo estomatólogo en el diagnóstico precoz y la prevención de esta patología.

Palabras clave: Cáncer oral. Precáncer oral. Epidemiología. Prevención.

SUMMARY

A review of the current literature about precancer and cancer of the oral mucosa is presented. Epidemiological data corresponding to Spain and Portugal are also showed. Otherwise, the authors justify the responsibility of the dentist in the initial diagnose and prevention of this kind of pathology.

Key words: Oral cancer. Oral precancer. Epidemiology. Prevention.

Introducción

El cáncer oral es una identidad clínica de marcada importancia, no diferenciándose la gravedad de su patología del cáncer en general.

Los resultados de las medidas preventivas empleadas en otras formas de cáncer como el de cuello uterino o el de mama, han aportado una reducción significativa de las tasas de morbilidad y de mortalidad relativa. Así por ejemplo se consigue una reducción de mortalidad del 90% en el cáncer de cuello uterino, realizando un control periódico mediante el test de Papanicolaou cada tres años. Otro ejemplo es el cáncer de mama, del que se publican tasas de supervivencia del 95% a los 10 años de seguimiento con el uso de la mamografía y de la autoexploración, frente a un 75% para las pacientes que únicamente hacen la autoexploración o del 57% si no utilizan ninguna de las dos técnicas preventivas (1).

En los Estados Unidos de Norteamérica se han obtenido resultados parecidos para el cáncer oral, donde la tasa de supervivencia es del 53% a los cinco años de seguimiento (2). Este resultado nos parece satisfactorio, si tenemos en cuenta que en la región maxilofacial la detección precoz del problema puede condicionar un mejor éxito en el tratamiento y una cirugía menos agresiva. Por tanto, el incremento de las campañas sobre el cáncer oral es una de

las iniciativas básicas a considerar en los programas de salud pública de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Las dificultades encontradas se presentan en varios campos. Por un lado hay una falta relativa de estudios estandarizados, de modo que se pueda realizar una carta mundial para esta enfermedad y revisar así los futuros objetivos para programas comunitarios de salud oral; por otro lado se hace necesario insistir en las enfermedades de baja prevalencia, si representan una alta mortalidad, como es el caso del cáncer oral (3, 4).

Carpenter y cols. atribuyen la responsabilidad de un diagnóstico tardío a la dificultad de acceso a los servicios de salud oral y a la ausencia del hábito de incluir en las consultas de rutina una mayor disponibilidad del dentista para explorar toda la boca y no sólo los dientes (5).

Una gran mayoría (más del 80%) de las neoplasias malignas de la región orofacial (excluyendo la cara) corresponden al carcinoma epitelial de la mucosa bucal. Los restantes se originan a partir de las glándulas salivales principales o secundarias y las podemos encuadrar junto a las neoplasias de los maxilares (6).

Dentro de este mismo contexto, en la mayoría de los países occidentales, durante las últimas dos décadas, se registra un incremento alarmante en la incidencia de este tipo de neoplasia, particularmente en individuos

* Profesor Asociado de la Unidad de Medicina Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona.

** Profesor Titular de la Unidad de Medicina Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona.

*** Médico Estomatólogo. Instituto de Oncología de Lisboa.

del sexo masculino (6). España y Portugal no son una excepción al problema, representando el cáncer en general la segunda causa de muerte, apenas sobrepasada por las enfermedades cerebrovasculares (1, 7).

La tasa de incidencia del cáncer oral en Portugal es de 28 por 100.000 habitantes para los hombres y de 7 por 100.000 habitantes para las mujeres. En España se presentan datos globales de 9,9 por 100.000 habitantes. La tasa de mortalidad esperada para tumores malignos de cavidad oral y faringe es de 12,6 por 100.000 habitantes en el sexo masculino y de 2 por 100.000 habitantes en el femenino en el caso de Portugal, y de 1,2 por 100.000 habitantes en España (7, 8).

El buen pronóstico de las lesiones de cáncer oral se presenta cuando son de tamaño inferior a 1 cm, pero, a pesar de la fácil observación por acceso visual directo, lo que acontece es que la mayoría de los pacientes, cuando recurren a un facultativo, sea éste el médico general, el odontólogo o el estomatólogo, tienen ya, en un 50% de los casos, grandes lesiones asociadas a adenopatías (9).

La vía de la concienciación y el reciclaje de los médicos generales y de los especialistas es uno de los grandes aspectos a resolver en la detección precoz de las lesiones.

En los últimos años se han realizado modificaciones en los conceptos de precáncer, así como matizaciones en la nomenclatura, incluyendo o excluyendo nuevas entidades (10).

Todo lo anterior creemos justifica una revisión de los conceptos, con miras a obtener unos mejores resultados preventivos.

Objetivos

Nos planteamos los siguientes objetivos:

1. Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el estado de

reconocimiento mundial relativo a las lesiones precancerosas y el cáncer de la mucosa oral.

2. Identificar las dificultades existentes, que puedan constituir un obstáculo para la prevención.

3. Proponer medidas estratégicas para la prevención de las lesiones susceptibles de padecer lesiones cancerosas de la mucosa oral.

Resultados y Discusión

Etiología y factores de riesgo de precáncer y cáncer orales

En España y Portugal, como en Europa en general, el carcinoma epinocelular orofaríngeo es más prevalente en los hombres y en edades comprendidas entre 50 y 70 años (Fig. 1) (6, 7).

En un trabajo realizado sobre un total de 273 pacientes con cáncer oral, Furtado confirma la asociación en 227 casos (83,15%) de deficiente higiene oral; en 105 (38,46%) de hábitos tabáquicos acentuados; en 86 (31,50%) de hábitos alcohólicos importantes, encontrando en 56 (20,51%) una relación traumática directa (11). Roselló, sin embargo, no encuentra diferencia significativa en lo referente a grado de sepsis oral o uso de prótesis (12).

Según recoge Vogler (13) en un estudio retrospectivo sobre los factores relacionados con el carcinoma oral, Ellis determinó en los años 20 que el tabaco y el alcohol eran factores de riesgo fundamentales en el desarrollo de los cánceres del tracto digestivo alto y del pulmón, confirmando estudios iniciados por Fells y Bloodgood.

Mashberg y cols. (14) confirman, recientemente, el efecto significativo del alcohol y del tabaco como factores de riesgo en el carcinoma bucal, sugiriendo un papel independiente para el primero, en el desarrollo del cáncer oral. El riesgo para fumadores y consumidores de grandes cantidades de alcohol es,

según Feldman, de 6 a 15 veces superior al de los abstemios (15).

Se han estudiado las diferentes formas de consumo de tabaco, particularmente el hábito de utilizar tabaco de mascar o en pipa, manteniéndolo prolongadamente en contacto con la mucosa oral. Se ha demostrado una relación entre las lesiones asociadas a la utilización de cigarrillos, puros, pipas, mascada, etc., y la irritación prolongada del humo y/o el tabaco sobre una determinada localización mucosa.

Desde 1957 Wynder y cols. (16) relacionaron algunos casos de déficit de nutrientes, particularmente de hierro, en cánceres de vías aéreas respiratorias superiores, de boca, faringe y laringe. Estudios realizados por Krogh y col. (17) aportan datos que relacionan las lesiones displásicas con la sobreinfección por *Candida albicans*, comportando un mayor riesgo de transformación maligna, que estos autores atribuyen a la capacidad de producción de diversos carcinógenos químicos como las nitrosaminas.

En cuanto a la teoría, viral trabajos recientes de Syrjanen (18), Gassemmaier 1988 (19), Howell (20) y Woods (21) asocian el virus del papiloma humano (VPH) con el precáncer y cáncer oral. Siendo, no obstante, discutibles los resultados, dado que es posible encontrar el genoma del virus en la mucosa oral normal (22, 23).

Existe también una evidencia del desarrollo de carcinomas en enfermos con SIDA, generalmente en asociación con el virus de Epstein Barr (VEB) y citomegalovirus (6). Los trabajos de Scully y Prime, realizados en 1990 (24), describen situaciones clínicas de cáncer de labio y de mucosa oral en enfermos trasplantados y seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se piensa que la inmunosupresión, provocada por los fármacos o por la infección viral, crea una mayor

susceptibilidad a los virus oncogénicos.

En un contexto parecido, Cannon y cols. (25), han estudiado los datos relativos a la población de Utah, concluyendo que el 35,7% de todas las formas de cáncer tiene relación familiar hereditaria.

La radiación ultravioleta es también un agente implicado en el cáncer de la semimucosidad labial, especialmente en personas con extremada exposición al aire libre. Tezhalmy y cols. (26) afirman que una incidencia de radiación ultravioleta en el borde del bermellón de los labios puede ocasionar infecciones herpéticas recidivantes, varios grados de displasia y carcinomas de células escamosas. En un estudio de revisión de tasa de mortalidad, Roselló y López determinaron que este mismo factor puede también estar implicado en el carcinoma intraoral (27).

Precáncer oral

Se consideran lesiones precancerosas de la mucosa oral las situaciones clínicas preexistentes o enfermedades más o menos generalizadas, que predisponen al individuo o a la población afectada a un mayor riesgo de desarrollar un cáncer bucal (28).

Anualmente se detectan en Europa alrededor de 25.000 casos de cáncer oral, siendo probablemente precedidos la mitad de los mismos por lesiones premalignas (6).

Dentro del precáncer oral se consideran dos grupos: el de las lesiones premalignas localizadas en la mucosa oral y de los estados premalignos. Estos conceptos han sido muy claramente establecidos por la OMS, definiéndose las primeras como: «tejido de morfología alterada que es más propenso a cancerizarse que el tejido normal» y los segundos como: «un estudio generalizado que se asocia con un riesgo significativamente mayor de pa-

decir cáncer» (10). En la tabla 1 se presentan todas las entidades que se encuadran en estas denominaciones, destacando en cursiva las más significativas (12).

Sin duda la *leucoplasia* es la lesión premaligna más frecuente (Tabla 1), con prevalencia variable en los distintos países (hecho que entre otras causas se atribuyen a la ausencia de uniformidad de criterios en su diagnóstico); de ahí que, después de la Conferencia de Malmö de 1984, la OMS define la leucoplasia como una lesión blanca de la mucosa oral que clínica o histológicamente no puede atribuirse a otra situación. Algunos autores prefieren denominarla leucoqueratosis idiopática, para evitar confusiones con la terminología anterior.

Otro concepto que ha sido alterado es el de la probabilidad de ma-

lignidad de las leucoplasias, que ocurre entre un 3 y 4% de los casos, pero es fundamental el hecho de que la exclusión no puede basarse en el aspecto clínico de la misma (29, 30).

De hecho un porcentaje alto de carcinomas espinocelulares de la mucosa oral se presentan como lesiones blancas en su fase asintomática (31). De ahí que, a pesar de los estudios clásicos de Shafer sobre el potencial premaligno de las diferentes localizaciones, se hace imprescindible la biopsia de la lesión.

Otra lesión precancerosa de la cavidad bucal es la *eritroplasia*, lesión que Pindborg define como «placa aterciopelada de color rojo intenso que no puede etiquetarse ni clínica ni histológicamente como atribuible a ninguna otra entidad» (32). Es más rara y mucho más grave que la leu-

Tabla 1 - Relación de las lesiones y de los estados precancerosos (tomado de Roselló, pág. 119) (12)

LESIONES PRECANCEROSAS	ESTADOS PRECANCEROSOS
<i>ERITROPLASIA</i>	<i>S. DE PLUMMER-VINSON</i>
<i>LEUCOPLASIA</i>	<i>SIFILIS</i>
QUEILITIS	<i>FIBROSIS SUBMUCOSA</i>
ELASTOSIS SENIL	<i>LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE</i>
ESTOMATITIS NICOTINICA	<i>LIQUEN PLANO</i>
QUERATOSIS POR RAPE	ALCOHOLISMO-CIRROSIS HEPATICA
PAPILOMATOSIS ORAL FLORIDA	S. CANDIDIASIS Y ENDOCRINOPATIAS MULTIPLES
	ANEMIA DE FANCONI
	EPIDERMOLISIS AMPOLLAR DISTROFICA
	DISQUERATOSIS CONGENITA
	XERODERMA PIGMENTARIO

(En cursiva se señalan las lesiones más significativas).

coplasia. Es frecuente que en la biopsia se presenten signos histopatológicos de displasia (33).

Entre las situaciones preneoplásicas (Tabla 1) se incluye el liquen plano oral (Fig. 2), entidad que hasta estos cambios conceptuales se consideraba lesión preneoplásica en su variedad erosiva y que últimamente se le atribuye, en un estudio amplio de 25 años de control, una tasa de transformación maligna del 2% (34).

Los traumatismos crónicos de la cavidad oral, en particular los producidos por prótesis mal adaptadas, son considerados factores desencadenantes; aspecto que realza la importancia de los exámenes intraorales cuidadosos en todos los individuos con más de 45 años, portadores de prótesis removibles mal adaptadas, en especial si son fumadores y/o consumidores de bebidas alcohólicas.

La distribución intraoral del carcinoma espinocelular es diferente para las distintas regiones anatómicas, en función de los agentes cancerígenos ambientales, la exposición actínica, hábitos, etc.

Los trabajos de Moore (35) y de Mashberg (36) consideran tres áreas de alto riesgo para el desarrollo del cáncer oral: el suelo de boca, el borde ventrolateral de la lengua y el complejo del paladar blando (paladar blando, trígono retromolar y pi-

lars anteriores). Parece ser que esta predisposición vendría determinada por la capacidad de los diferentes tejidos para retener los agentes cancerígenos (37), situación que estaría en parte relacionada con la particularidad histológica del tejido. Las zonas de epitelio más delgado y menos cornificado están más predisuestas que las de epitelio grueso y bien cornificado.

Diagnóstico y prevención

Es fundamental el examen cuidadoso de las regiones anatómicas consideradas de riesgo elevado, teniendo en cuenta el diagnóstico oncológico precoz de la cavidad oral. El examen intraoral nos ofrece un acceso fácil con la simple inspección, exige una iluminación adecuada para que se puedan apreciar posibles alteraciones de la mucosa y el espejo dental nos ayuda a visualizar las áreas difíciles de observar.

Para la inspección correcta de la zona anterior y del tercio medio del suelo de la boca, así como de los 2/3 anteriores del vientre y borde de la lengua, la mandíbula debe estar en posición horizontal, cuando el paciente está con la boca abierta. La lengua debe ser extendida hacia arriba, tocando el paladar duro. El examen de la región Posterior de la lengua, trígono retromolar y porción posterior ventrolateral de la lengua

(incluida el área de las papilas foliáceas), obliga a apretar el tercio anterior de la lengua hacia adelante y abajo.

Si apretamos externamente el área de la glándula submandibular se eleva el suelo de la boca, permitiendo una mejor visualización. Al mismo tiempo podemos observar el trígono retromolar con el espejo. Con la lengua en hiperextensión, se examina el pilar anterior. El paladar duro y los pilares posteriores pueden ser observados directamente, oprimiendo el tercio medio de la lengua y pidiendo al paciente que inspire a fondo.

Si tenemos en cuenta que el aspecto inflamatorio de la mucosa alterada constituye la forma más corriente de presentación del cáncer oral precoz, requieren una especial atención todas las lesiones eritroleucoplásicas.

Mashberg (31) encontró que el 33,3% de las lesiones asintomáticas eran eritrolásicas, 4,9% blanca y el 60% mixtas. El componente predominante en las lesiones mixtas fue significativamente el eritema.

Si somos capaces de detectar estas lesiones incipientes, de no más de 2 cm de diámetro, es realmente difícil que se puedan desarrollar metástasis. A tal efecto es fundamental que una lesión sospechosa se biopsie en el primer momento, y que las

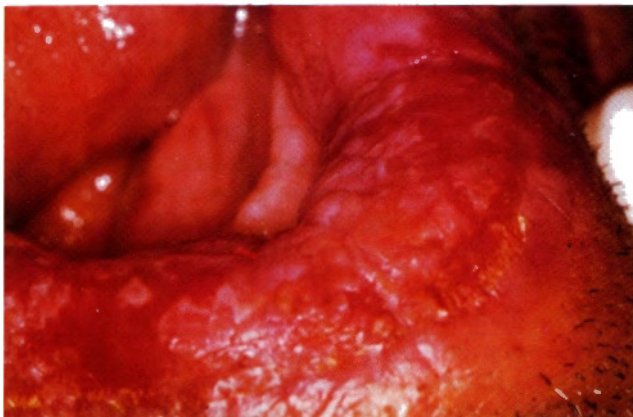


Fig. 1 - Carcinoma espinocelular en una lesión actínica de larga evolución.



Fig. 2 - Liquen plano erosivo.

localizadas en zonas de bajo riesgo o no sospechosas de entrada se evalúen a los 15 días. Si tenemos dudas sobre la zona de la lesión en la que realizar la biopsia, podemos recurrir a la tinción con azul de toluidina, para determinar la zona en que hay mayor replicación d ADN (36, 38-40).

Así pues, una lesión sospechosa deberá eliminarse siempre que sea posible, y se deberá instruir al paciente en la eliminación de los factores de riesgo, tanto locales como generales. Si pensamos que la lesión puede no ser tumoral, se deberá tratar de llegar a un diagnóstico y controlarla a los 15 días, período en el que debe de haber desaparecido o haber mejorado considerablemente.

No deberá plantearse la utilización clínica de retinoides como prevención de la malignización de estas lesiones, siempre que sea posible la excisión quirúrgica de las mismas. No obstante, hay estudios que pueden ser esperanzadores a medio plazo, en los que se han utilizado productos antioxidantes de menor toxicidad en el control de las lesiones extensas (41, 42).

Conclusiones

Las principales conclusiones que se derivan de este trabajo se resumen a continuación:

1.— El cáncer oral es una entidad clínica cuya importancia se debe fundamentalmente a su gravedad.

2.— Más del 80% de las neoplasias malignas de la región orofacial (excluyendo la cara) corresponden al carcinoma espinocelular de la mucosa bucal.

3.— En la mayoría de los países occidentales ha habido en las últimas dos décadas un aumento alarmante en la incidencia de este tipo de neoplasias, particularmente en individuos del sexo masculino.

4.— Se estima que la mitad de los casos detectados han sido precedidos por una lesión precancerosa.

5.— A pesar de los programas preventivos existentes, la tasa de mortalidad permanece elevada.

6.— Se sabe que la posibilidad de curación se basa sobre todo en el diagnóstico precoz; se reconoce por tanto la necesidad de cambiar aspectos importantes en los criterios establecidos.

7.— Teniendo en cuenta las precisiones de la OMS sobre lesiones precancerosas, es fundamental que el encargado de la salud oral aproveche todas las visitas para realizar un rastreo minucioso de la cavidad bucal, observando con particular interés aquellas regiones que presentan un mayor riesgo potencial.

8.— Es importante la eliminación de los factores de riesgo (tabaco, alcohol, traumatismos protéticos, etc.).

9.— Debe prestarse especial atención a las lesiones eritroplásicas o leucoeritroplásicas, que deberían ser biopsias inicialmente o como máximo a los 14 días, si no han presentado un cambio significativo.

10.— Es importante mejorar las condiciones de salud oral, instruyendo a los pacientes en la autoexploración.

11.— Finalmente, es necesario mejorar las condiciones de acceso a los cuidados de la salud bucal y realizar programas de rastreo del cáncer oral.

Bibliografía

1. PISSARA M.I., MIGUEL J.M.: Reflexoes sobre o rastreio do Cancro Oral em Portugal. Ed. Instituto de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina de Lisboa, 1993.
2. National Health Interview Survey-Cancer Control. Examinations for oral cancer. United States, 1992. MMWR-Morb-Mortal-Wkly-Rep. 43 (11): 198-200, 1994.
3. DOWNER M.C.: Patterns of disease and treatment and their implications of dental health services research. Community-Dent-Health, 10 Supp., 2: 39-46, 1993.
4. KLEINMAN D.V., y col.: Toward assessing trends in oral mucosal le-

sions: lessons learned from oral cancer. Adv Dent Res, 7 (1): 32-41, 1993.

5. CARPENTER R.D., YELLOWITZ J.A., GOODMAN H.S.: Oral cancer mortality in Maryland. Md Med J, 42 (11): 1105-9, 1993.
6. AZUL A.M.: Detecção precoce e diagnóstico de pré-cancro e do cancro oral; D.G.C.S.P., Divisao de Saúde Oral, 16 p, Saúde Oral, 7, Portugal, 1992.
7. SERRA MAJEM LL., LA VECCHIA C., LUCCHINI F., RAMON J.M., FRANCESCHI S., RIBAS L., CUENCA E.: Tendencia de la mortalidad por cáncer orofaríngeo en España, 1955-1989. Arch Odontoestomatol, 9 (4): 169-174, 1993.
8. Registro Oncológico Regional Sul, I.P.O.F.G., Centro de Lisboa: Incidência e Mortalidade. Portugal, 1991.
9. SCHNETLER J.F.C.: Oral cancer diagnosis and delays in referral. Br J Oral Maxillofac Surg, 30: 210-213, 1992.
10. WHO Collaborating centre for Oral Precancerous lesions. Definition of Leukoplakia and related lesion: An aid studies on oral precancer. Oral Surg, 46: 518-538, 1978.
11. FURTADO I.A.: Contribuição para o estudo do cancro oral em Portugal. Avaliação de um ano de Consulta de Estomatologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa. 1994.
12. ROSELLO X.: Situación bucodentaria de los pacientes con carcinoma oral. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1990.
13. VOGLER W.R., LLOYD J.W., MILBORE, B.K.: Retrospective study of etiological factors in cancer of the mouth, pharynx and larynx. Cancer, 15: 246-52, 1962.
14. MASHBERG A., y cols.: Alcohol as a primary risk factor in oral squamous carcinoma. Cancer, 31: 145-55, 1981.
15. FELDMAN J.G., y cols.: A case-control investigation of alcohol, tobacco and diet in head and neck cancer. Prev Med, 4: 444-63, 1975.
16. WYNDER E.L., y col.: Environmental factor in cancer of the upper alimentary tract. A Swedish study with special reference to Plummer-Vinson (Patersen-Kelly) syndrome. Cancer, 10: 470-87, 1957.
17. KROGH P., y col.: Possible mycological etiology of oral mucosal carcinoma: catalytic potential of injec-

- ting *Candida albicans* and others yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine. *Carcinogenesis*, 8, 1987.
18. SYRJANEN S.M., y col.: Human papillomavirus (HPV). DNA sequence in oral precancerous lesions and squamous cell carcinoma demonstrated by in situ hybridization. *J Oral Pathol*, 17: 273-8, 1988.
 19. GSSENMAIER A., HORSTEIN O.P.: Presence of human papillomavirus DNA in benign and precancerous oral leukoplakias and squamous cell carcinomas. *Dermatologica*, 176: 224-33, 1988.
 20. HOWELL R.E., GALLAT L.: Human papillomavirus type 16 in an oral squamous carcinoma and its metastasis. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol*, 74: 620-6, 1992.
 21. WOODS K.V., y col.: Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med*, 22: 101-108, 1993.
 22. SCULLY C, y col.: Infectious agents in the aetiology of oral cancer, in «Johnson N W Oral Cancer; Detection of patients and lesion a risk». Cambridge University Press, 1990.
 23. MAITLAND N.J., y col.: Presence and expression of latent viruses in oral tissues, in «Johnson NW Oral Cancer; Detection of patients and lesions a risk». Cambridge University Press, 1990.
 24. SCULLY C., PRIME S.S.: Immunology Of oral cancer in «Oral diseases in the tropics», Oxford, Ed. Blackwell, 1990.
 25. CANNON-ALBRIGHT L.A., y col.: Familiality of cancer In Utah. *Cancer Res*, 54 (9): 237-855, 1994.
 26. TEREZHALMY G.T., NAYLOR G.D.: Actinic Cheilitis. *J Indiana Dent Assoc*, 72 (4): 12-5, 1993.
 27. ROSELLÓ X, LOPEZ J.: Radiación UVB y carcinoma bual (Resumen). *Boletín del Ilustre Colegio de Odontólogos y Estomatólogos de Madrid*. Madrid, XXI (1): 39, 1993.
 28. PORTUGAL C., AZUL, A.M.: Os Dentistas e a prevenção do cancro oral. *Rev Port Est Cir Maxilofac*, XXXI (2): 103-108, 1990.
 29. WALDROM C.A., SHAFER W.G.: Leukoplakia revisited, a clinico-pathologic study of 3,256 oral leukoplakias. *Cancer*, 36: 1386-92, 1975.
 30. MENTHA F.S., et al.: Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villages in India. *Cancer*, 24: 832-49, 1969.
 31. MASHBERG A., MEYERS H.: Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous carcinomas: A continuing prospective study of oral cancer (II). *Cancer*, 37: 2149-57, 1976.
 32. PINDBORG J.J.: *Cáncer y Precáncer bucal*. 1.ª edic. Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana, 1981.
 33. LYNCH M.A.: *Medicina Bucal de Burket. Diagnóstico y tratamiento*. 4.ª edición española. Ed. Nueva Editorial Interamericana 1986.
 34. PINDBORG J.J.: Epidemiological studies of oral cancer. *Int Den J*, 27: 153-58, 1988.
 35. MOORE C.: Anatomic origins and locations of oral cancer. *Am J Surg*, 114: 510-13, 1967.
 36. MASHBERG A.: Final evaluation of telenium chloride rinse for screening of high risk patients with asymptomatic squamous carcinoma. *JADA*, 106: 319-23, 1983.
 37. LEDERMAN, M.: The anatomy of cancer. *J Laryngol Oto*, 78: 181-208, 1961.
 38. NIEBEL H.H., CHOMET B.: In vivo staining test for delineation of intra-epithelial neoplastic change: preliminary report. *JADA*, 68: 801-06, 1964.
 39. SHELD D.P., et. al.: In vivo staining properties of oral cancer. *Am J Surg*, 110: 631-34, 1965.
 40. EPSTEIN J.B.; SCULLY C., SLINNELLY J.J.: Toluidine blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. *J Oral Pathol Med*, 21: 160-163, 1992.
 41. SHKLAR G., SCHWARTZ J.: Oral cancer inhibition by micronutrients. The experimental basis for clinical trials. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, 29 B (1): 9-16, 1993.
 42. GAREWALL H. y col: Oral cancer prevention: the case for carotenoids and antioxidant nutrients. *Prev Med*, 22 (5): 701-11, 1993.

Correspondencia:

Dr. José López López
 Facultad de Odontología
 Universidad de Barcelona
 Campus Universitario de Bellvitge
 Feixa Llarga, s/n
 08907 L'HOSPITALET DE LLOBREGAT
 (Barcelona)