

Leucoplasia oral

RESUMEN

La importancia del estudio minucioso de la leucoplasia oral se justifica en su potencial de evolución hacia el cáncer de la mucosa oral. Esta es una neoplasia frecuente, que cursa con una alta tasa de mortalidad a los 5 años que oscila entre el 50 y el 60 por ciento. Hoy se sabe que la detección y tratamiento de lesiones precancerosas y en especial de la leucoplasia oral interrumpe la evolución que presentan algunas de ellas hacia carcinomas invasores y hacia la muerte del paciente. El objetivo del presente trabajo de revisión es dar a conocer características clínicas de la leucoplasia oral, su potencial de transformación neoplásica y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos actualmente utilizados en su control.

PALABRAS CLAVE

Precáncer oral, leucoplasia, potencial de transformación, displasia, diagnóstico, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

Las razones que justifican el estudio de la leucoplasia de la mucosa oral se relacionan con su potencial de transformación hacia cáncer. En los países industrializados occidentales, el cáncer de la mucosa oral representa el octavo tumor más frecuente con cifras similares a las registradas para el cáncer de páncreas o el melanoma. Los datos existentes al respecto indican que estas cifras se están incrementando progresivamente.

La localización del cáncer oral en una zona de tan fácil exploración, habría de justificar el diagnóstico de un alto porcen-

taje de tumores en fases precoces de la evolución de la enfermedad. Sin embargo, por desgracia esto no ocurre así, acudiendo muchos pacientes a centros especializados de tratamiento con tumores de más de 2 centímetros de diámetro mayor, con lo que su pronóstico se ensombrece significativamente en comparación con el de tumores de menor tamaño. En líneas generales, la mortalidad por cáncer oral oscila entre el 50 por ciento y el 60 por ciento a los 5 años y, al igual que ocurre con la incidencia, los datos más recientes demuestran una tendencia al incremento. La responsabilidad de estos resultados decepcionantes probablemente se relaciona tanto con características inherentes al propio tumor, como con una falta de información pública sobre la enfermedad, con la consiguiente excesiva lentitud de los pacientes en la demanda de tratamiento. Es también relevante el desconocimiento que muchos odontólogos y generalistas tienen sobre el precáncer y las lesiones precoces del cáncer oral.

El panorama presentado es un motivo de preocupación para las autoridades sanitarias y para los profesionales que se dedican a la Medicina y la Cirugía Oral y Maxilofacial, realizándose constantes esfuerzos para conocer en profundidad cuáles son los factores que influyen en el pronóstico de esta enfermedad.

El mejor análisis de los factores pronósticos de cáncer oral ha sido realizado por la



Miguel Ángel González Moles
PROFESOR TITULAR DE
MEDICINA ORAL

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE GRANADA
Patricia Morales García
MASTER EN MEDICINA ORAL

Alberto Rodríguez Archilla
PROFESOR ASOCIADO DE
MEDICINA ORAL

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD DE GRANADA
Granada

Asociación Germano-Austríaco-Suiza para el Estudio de Los Tumores de Cabeza y Cuello, a través de un gran estudio multicéntrico, denominado DOSAK, en el que se concluye que el tamaño del tumor en el momento del diagnóstico es el factor que más condiciona el pronóstico. En tal sentido, los tumores diagnosticados con menos de 2 centímetros de diámetro mayor tienen un pronóstico significativamente mejor que los tumores de mayor diámetro. En relación al tratamiento, se demuestra que devolver al paciente al estado libre de enfermedad con la utilización exclusiva de la cirugía es otro factor altamente favorable en la valoración pronóstica del tumor, a lo que se llega con una frecuencia significativamente superior en tumores de menos de 2 centímetros de diámetro. Aun teniendo en cuenta la salvedad de que, en la cavidad oral, el pequeño tamaño lesional no es siempre sinónimo de precocidad, la evaluación de los resultados del estudio DOSAK indican que el diagnóstico de lesiones pequeñas mejora considerablemente el pronóstico del cáncer y que el conocimiento y diagnóstico de las lesiones precancerosas

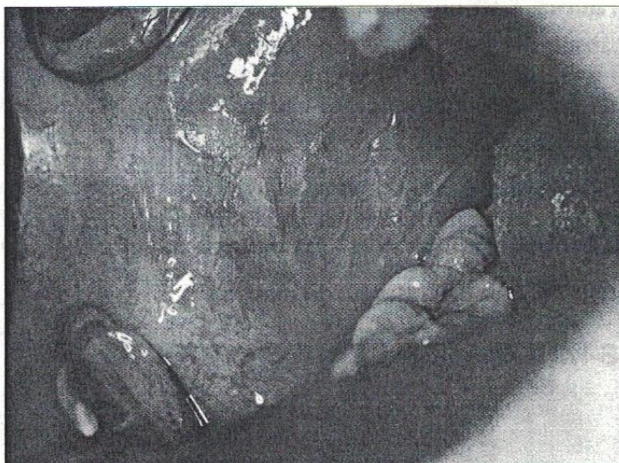


Fig. 1. Leucoedema de la mucosa oral. La coloración es opalescente. Se excluye del concepto de leucoplasia por no presentar una coloración predominantemente blanca. La lesión desaparece al traccionar la mucosa

probablemente interrumpe y previene la progresión de la enfermedad hacia fases más avanzadas y hacia la muerte del paciente. Cada miembro del estamento médico u odontológico debe conocer en profundidad su responsabilidad en la lucha contra el cáncer oral. En este sentido se dirigen los objetivos del presente trabajo de revisión que pretende dar a conocer las características de la leucoplasia de la mucosa oral, su potencial de transformación neoplásica y la actitud que ha de seguirse para su correcto diagnóstico y tratamiento.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Para la OMS, una leucoplasia es un parche o placa blanca que no puede ser caracterizada clínica o histopatológicamente como ninguna otra enfermedad. Adicionalmente, el texto original acompañante a esta definición resaltó la ausencia de connotaciones histopatológicas y, en consecuencia, el término sólo debe ser utilizado en sentido puramente clínico.

En el año 1983 se celebró en Malmö el Seminario Internacional sobre Leucoplasia Oral y Lesiones Asociadas Relacionadas con los Hábitos Tabáquicos. En la citada reunión, en la que participaron figuras relevantes en Medicina Oral (Axell, Holmström, Kramer, Pindborg, Shear), se decidió excluir del término leucoplasia aquellas lesiones en las que fuera posible determinar el agente etiológico que las ocasionó, a excepción de las causadas por el consumo de tabaco. Así, se definieron las leucoplasias como placas blancas que no se pueden caracterizar clínica o histopatológicamente como ninguna otra enfermedad y que no están asociadas a ningún agente etiológico físico o químico a excepción del consumo de tabaco. El concepto propuesto, respetando los criterios de la OMS, resalta la importancia del consumo de

tabaco en la génesis de la leucoplasia, motivo por el que esta modificación ha sido progresivamente aceptada por los especialistas en la materia.

El último evento relevante en relación a los conceptos asociados a la leucoplasia oral fue el Symposium Internacional Sobre Lesiones Orales Blancas celebrado en Uppsala en 1994. Las conclusiones de la reunión ponen de manifiesto algunas dificultades en la interpretación y aplicación de las definiciones previamente emitidas:

- El grado de intensidad en el color blanco de una lesión puede, según los autores, representar una dificultad para catalogar una lesión como leucoplasia. Algunos autores han intentado solventar este problema denominando preleucoplasias a lesiones en las que aparecen una tenue coloración blanquecina. También el leucoedema representa un problema en tal sentido (Fig. 1).
- En las definiciones previas de leucoplasia y eritroplasia, la inclusión del término "histopatológicamente" implica que el diagnóstico requiere una biopsia, lo que representa una seria restricción para los estudios epidemiológicos.
- Existen algunas lesiones blancas en las que persisten serias dudas sobre su inclusión en la categoría de leucoplasia a pesar de un meticuloso examen clínico e histopatológico.
- En ocasiones es difícil asegurar o excluir la asociación con agentes causales físicos o químicos y en estos casos no se puede eliminar con seguridad la posibilidad de una simple coincidencia.
- La reciente descripción de la leucoplasia vellosa ha introducido una complicación terminológica puesto

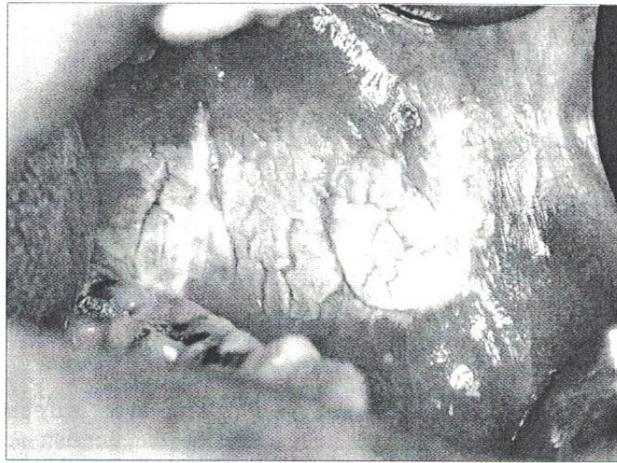


Fig. 2. Leucoplasia nodular retrocomisural

que, al tratarse de una lesión plenamente identificable y con entidad propia, la utilización del término "leucoplasia" contradice las definiciones previas.

- Algunos autores incluyen en el concepto de leucoplasia criterios relacionados con el tamaño de la lesión (>5 milímetros) y con la necesidad de raspar la lesión para llegar al diagnóstico. En las definiciones previas al symposium de Uppsala se excluyen estos criterios sin que se argumenten razones al respecto. Por consiguiente, los autores consideran necesario un debate sobre la justificación de su inclusión.

El análisis detallado de la problemática descrita concluyó con la modificación de algunos términos relacionados con la leucoplasia oral, acompañándose la propuesta en todo caso de la justificación de las razones del cambio. En la nueva definición de leucoplasia, los términos "parche o placa blanca" son remplazados por "predominantemente blanca". Se solventan así las dificultades señaladas en relación a las lesiones que no pueden ser descritas como predominantemente blancas y que por tanto no han de incluirse

en el concepto de leucoplasia (por ejemplo, el leucoedema). Se posibilita, por el contrario, la inclusión de lesiones que, aunque no presenten una perfecta delimitación, son predominantemente blancas.

Como consecuencia de las circunstancias diferenciales bajo las que pueden diagnosticarse las leucoplasias (diferencias geográficas o diferencias en la disponibilidad de investigaciones diagnósticas adicionales), se propuso en Uppsala un diagnóstico provisional de leucoplasia, basado en datos clínicos, y un diagnóstico definitivo para el que se requiere la eliminación de factores etiológicos y, ante lesiones persistentes, el examen histopatológico.

También se llegó al convencimiento de que no existen razones suficientes para introducir en la definición criterios relacionados con el tamaño mínimo de la lesión o con la conveniencia de comprobar la persistencia de la lesión tras el raspado.

Las definiciones propuestas en el symposium de Uppsala quedan como sigue:

"Una leucoplasia es una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión definible."

Como el lector ha podido comprobar, en los últimos 20 años se han propuesto tres con-

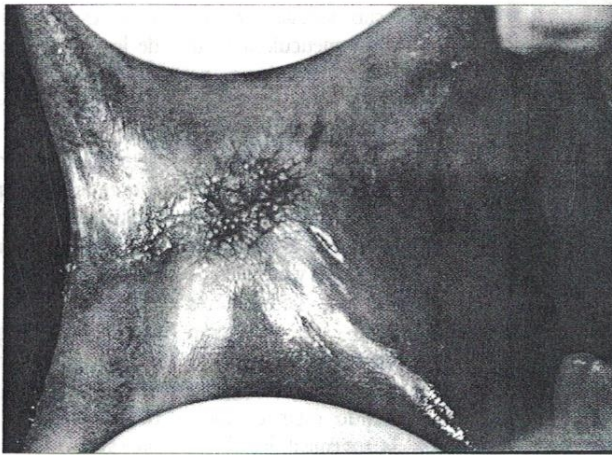


Fig. 3. Leucoplasia nodular retrocomisural



Fig. 4. Eritroleucoplasia de la mucosa yugal. Mezcla de lesiones blancas, rojas y ulcerosas

cepciones parcialmente diferentes de la terminología relacionada con la leucoplasia de la mucosa oral, en las que se modifican o suman criterios que complementan a los anteriores. No obstante, probablemente por el escaso tiempo transcurrido, aún no se ha producido una aceptación unánime de las últimas modificaciones propuestas en el symposium de Uppsala.

Los datos epidemiológicos referentes a las distintas lesiones y estados precancerosos de la mucosa oral se encuentran estrechamente relacionados con los factores etiológicos asociados a cada tipo de lesión y, en particular, en la leucoplasia oral, la lesión precancerosa más frecuente, la epidemiología es estrechamente dependiente de las variaciones en el hábito tabáquico. En la India, por ejemplo, la prevalencia de leucoplasia oscila entre el 0,2 por ciento y el 4,9 por ciento de la población mayor de 15 años. En Suecia, Axéll y cols. comunicaron una prevalencia de 3,6 por ciento, mientras que en Hungría, según los datos de Bácnózy y Sugar, la prevalencia de leucoplasia oral oscila entre 0,6 por ciento y 3,6 por ciento de la población adulta. En resumen, el análisis de

múltiples investigaciones encaminadas a determinar la prevalencia de leucoplasia pone de manifiesto cifras que oscilan entre el 1 por ciento y el 5 por ciento.

Hoy se acepta de forma general que el tabaco es el mayor agente etiológico relacionado con el desarrollo de leucoplasia, asociación sobre la que se han aportado evidencias desde hace años. En este sentido, Greer y Poulson en 1983 observaron una altísima prevalencia de lesiones orales relacionadas con el tabaco (42,7 por ciento), entre las que se encontraba la leucoplasia, en alumnos de una escuela superior americana. Otros autores han comunicado porcentajes de lesiones orales próximos al 13 por ciento en atletas aficionados de escuelas superiores, y entre el 34 por ciento y el 53 por ciento en jugadores profesionales de béisbol, grupo con una conocida afición al consumo de tabaco. La prevalencia de la leucoplasia asociada al consumo de tabaco es cuatro veces superior a la de las leucoplasias idiopáticas. Su relación con el tabaco es tan importante que ha justificado, como se mencionó previamente, la exclusión del concepto de leucoplasia de todas aquellas lesiones en las que pudiera identificarse una causa, a excepción de

las producidas por el tabaco. Con esta justificación, Van der Waal emitió una nueva clasificación etiopatogénica que consideraba exclusivamente las leucoplasias asociadas al consumo de tabaco y las idiopáticas. Si bien esta concepción está siendo ampliamente aceptada, no es plenamente asumida por todos los investigadores. Bagán y cols han mostrado recientemente su disconformidad argumentando que las queratosis friccionales, que ahora se pretenden excluir del concepto de leucoplasia, no muestran diferencias especialmente marcadas con aquellas queratosis relacionadas con el consumo de tabaco o con las idiopáticas, ni siquiera en lo referente a la presencia o no de displasia epitelial.

La importancia del consumo de tabaco en la etiología de la leucoplasia también se pone de manifiesto en la distribución de la lesión en función de la edad y del sexo. La mayoría de los autores cifran la edad de aparición en torno a los 60 años, encontrándose la mayor prevalencia entre los 40 y los 70 años. Esta observación obedece al largo tiempo de consumo de tabaco necesario para el desarrollo de la lesión, lo que ha sido demostrado en varios estudios. La aparición de una leucoplasia no displásica requiere, según

Kaugars, un mínimo de 2.190 horas de consumo de tabaco inhalado, mientras que para el desarrollo de displasia epitelial serían necesarias un mínimo de 7.300 horas. Otros estudios estiman un mínimo de 10 años de consumo para la leucoplasia y de 40 para el desarrollo de cáncer. En relación al sexo, es notorio el predominio del sexo masculino sobre el femenino (6:4). También el mayor arraigo del hábito tabáquico en el varón justifica el predominio masculino del trastorno.

En los países en los que se consumen grandes cantidades de tabaco y en variedades diversas, se ha comprobado que la localización anatómica de la leucoplasia guarda una importante relación con la forma de consumo. En pacientes adictos al consumo de snuff, la distribución de las lesiones se relaciona con el área de contacto de los productos del snuff, especialmente en el vestibulo. En la India, los consumidores de tabaco en pipa hookli, una pipa pequeña confeccionada en arcilla que se calienta excesivamente, padecen frecuentemente leucoplasia labiales; el hábito de fumar con la candela hacia adentro se relaciona con queratosis palatinas, etc.

Debe comentarse que, a pesar de la aceptación general

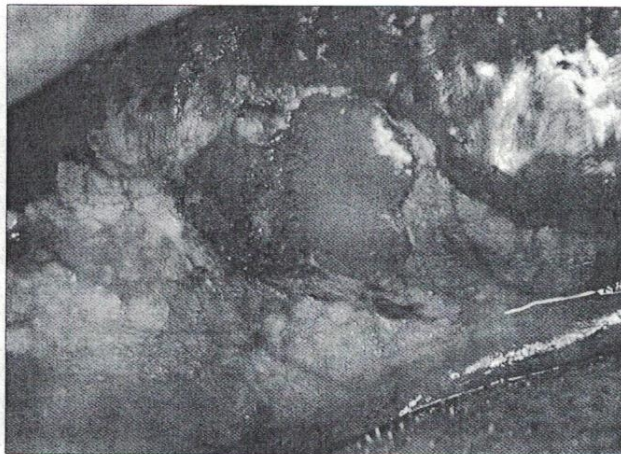


Fig. 5. Carcinoma del borde lateral de la lengua que aparece asociado a una gran leucoplasia homogénea

del hábito tabáquico como el agente etiológico fundamental de las leucoplasias, algunos estudios ponen de manifiesto una relación paradójica en aspectos asociados con la tendencia a la transformación maligna de estas lesiones. Einhorn y Wersall señalan que la frecuencia de tumores malignos desarrollados en leucoplasias de no fumadores es ocho veces superior a la observada en leucoplasias relacionadas con el consumo de tabaco. Silverman y Rosen se han pronunciado en similar sentido, aunque sus datos demuestran una asociación menos intensa. La explicación de este fenómeno es incierta y, según Sciubba, podría relacionarse con cierto grado de reversibilidad de la lesión en pacientes fumadores tras el abandono del hábito.

El consumo de alcohol también es un importante factor etiológico para el precáncer y cáncer oral. Todos los tipos de bebidas alcohólicas están impli-

cados, aunque algunas probablemente conllevan un mayor riesgo presumiblemente como consecuencia de su diferente contenido en etanol y de la diferente proporción de impurezas (nitrosaminas) presentes en las distintas bebidas. Es conocido también el efecto sinérgico observado entre la acción del tabaco y el alcohol. Un estudio caso-control italiano publicado recientemente, pone de manifiesto que el consumo combinado de alcohol y tabaco conlleva un riesgo de desarrollo de cáncer oral y faríngeo más elevado que el simple patrón de riesgo multiplicativo, mientras que para el cáncer laríngeo el riesgo es multiplicativo y para el cáncer de esófago aparece un patrón intermedio entre aditivo y multiplicativo. Estas observaciones se justifican en función del patrón de exposición. Así, la boca y la faringe están directamente expuestas tanto al alcohol como al tabaco, la laringe sólo al tabaco y el esófago sólo al alcohol.

Aunque estas asociaciones no han sido tan meticulosamente descritas en el precáncer, no parece ilógica la extrapolación de los resultados comentados.

Determinadas carencias nutricionales (hierro, folatos, vitamina B-12, vitamina A) están involucradas en la etiología de leucoplasias y carcinomas de cavidad oral. Los factores nutricionales son de gran importancia en el mantenimiento de la integridad de la mucosa oral, pudiendo estar comprometida la permeabilidad en estados deficitarios, lo que facilitaría la entrada de carcinógenos a través de la mucosa.

La detección de hifas de Candida en las capas queratinizadas de lesiones leucoplásicas del epitelio oral, especialmente de localización retrocomisural, evidencia la posible implicación de estos microorganismos en la génesis del precáncer y cáncer oral. A tenor del alto potencial de transformación maligna de las lesiones precancerosas infectadas por hongos, podría aceptarse un incremento del riesgo de desarrollo de cáncer para este tipo de lesiones. Los mecanismos implicados se relacionan con la producción de catabolitos genotóxicos (nitrosaminas) derivados del metabolismo de los citados microorganismos, lo que puede ocurrir vía interacción con otros carcinógenos o mediante una acción directa sobre la célula epitelial. En este último caso, la iniciación neoplásica puede ser el resultado de la activación de protooncogenes.

Desde hace algunos años, se vienen acumulando evidencias que implican a determinados

virus, especialmente del grupo de los papilomavirus humanos (PVH), en la aparición de lesiones precancerosas y carcinomas orales. Los PVH son un grupo heterogéneo de virus ADN que causan lesiones epiteliales proliferativas en el hombre. De todos los PVH descritos hasta el momento actual (más de 65), los tipos 16 y 18 son considerados de alto riesgo por su frecuente asociación con carcinomas de cérvix uterino y con otras neoplasias. En estudios precedentes, el autor del presente artículo ha demostrado un 33 por ciento de leucoplasias displásicas positivas para los tipos 16 y 18. Los mecanismos implicados en la transformación celular asociada a los PVH 16 y 18 se fundamentan en la interacción de determinadas proteínas codificadas por genes virales, con proteínas celulares reguladoras del crecimiento y la proliferación celular. Así, las proteínas víricas E6 y E7, codificadas por los genes E6 y E7 de los PVH 16 y 18, interaccionan con las proteínas celulares p53 y pRB, reguladoras del ciclo celular, de lo que deriva su inactivación y el ingreso de la célula en un estado de proliferación no controlada en el que resulta más probable la aparición de una mutación genética como consecuencia de la actuación de otros factores carcinógenos.

La importancia de la fricción crónica de la mucosa oral en la etiología de lesiones precancerosas y carcinomas de la mucosa oral es, por el momento, controvertida. Binnie señala, en tal sentido, que los hallazgos parecen más coincidentes que causantes.





FORESTADENT
ESPAÑA S.L.

Línea completa de ortodoncia de alta calidad

Tlfs 91 350 96 86 - 93 215 30 61



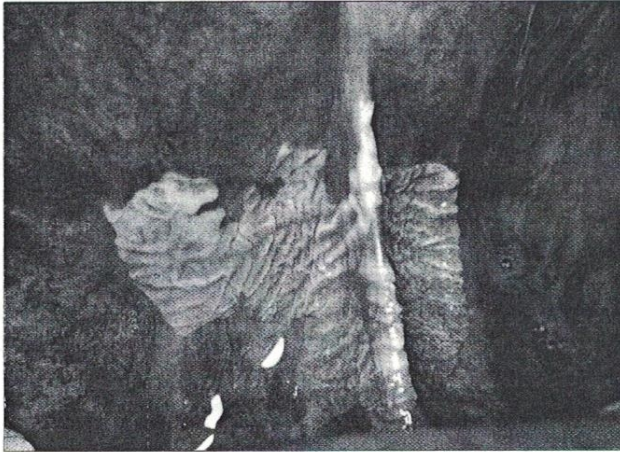


Fig. 6. Leucoplasia del suelo de la boca. Se trata de una zona de alto riesgo de malignización

No obstante, algunos autores consideran que la asociación de fricción crónica y consumo de tabaco y alcohol podrían actuar como promotores de cáncer oral. La importancia de este agente etiológico es tan debatida que, como se ha expuesto, las lesiones friccionales no son ahora consideradas como leucoplasias y en consecuencia no deben ser catalogadas como lesiones precancerosas. Es notoria la necesidad de una mayor información al respecto.

Algo similar ocurre con el papel atribuido a determinados enjuagues bucales como agentes causantes de precáncer y cáncer oral. Hasta hace poco tiempo, la mayoría de los productos utilizados como enjuagues bucales contenían cantidades variables de etanol (entre el 7 y el 27 por ciento) que podía actuar en forma similar a la ingestión de bebidas alcohólicas. Algunos estudios han comunicado casos de carcinomas orales en pacientes no bebedores ni fumadores

que habían practicado frecuentes enjuagues bucales con colutorios alcohólicos durante largos períodos de tiempo. No obstante, en algunas publicaciones se pone de manifiesto que la aparición de cáncer oral en estos casos se relaciona con la práctica reciente de enjuagues, lo que sugiere que el hábito podría haberse iniciado en respuesta a la sintomatología de la neoplasia. De cualquier modo, en el momento actual el problema está perdiendo relevancia puesto que la mayoría de las casas comerciales, sabedoras de los inconvenientes de la incorporación del etanol a los colutorios dentales, fabrican productos libres de etanol.

CLÍNICA Y POTENCIAL DE TRANSFORMACIÓN MALIGNA

La apariencia que puede exhibir la mucosa oral afectada por una leucoplasia es ampliamente variable, lo que justifica la gran cantidad de clasificaciones clínicas emitidas hasta el

momento y la actual persistencia de cierto grado de confusión. No obstante, lo esencial para el diagnóstico de leucoplasia es la aparición de una lesión blanca que cumpla los criterios de las definiciones previamente expuestas.

Van der Waal y cols. han emitido una clasificación clínica de leucoplasia oral que considera formas homogéneas (Fig. 2) y no homogéneas, éstas, a su vez, son clasificadas como moteadas y verrugosas, mientras que, por último, las moteadas pueden presentarse, según esta clasificación, como nodulares y eritroleucoplásicas.

Una leucoplasia nodular (Fig. 3) está compuesta por formaciones nodulares blancas sobre una mucosa de aspecto normal o enrojecido. Se localizan frecuentemente en la zona retrocomisural y pueden aislar-se hongos de la lesión.

Las eritroleucoplasias (Fig. 4) son lesiones blancas que alternan con zonas rojas o ulceradas de la mucosa oral.

Por último, el aspecto más problemático de esta clasificación reside en el grupo de las leucoplasias verrugosas, que se manifiestan como proliferaciones epiteliales blancas de aspecto filiforme. Los términos utilizados para describir estas formas clínicas incluyen "hiperplasia verrugosa", "leucoplasia verrugosa", "papilomatosis oral florida" y "leucoplasia verrugosa proliferativa", que en algunos casos conllevan connotaciones histopatológicas que introducen un factor de confusión. Además, algunos autores consideran a la leuco-

plasia verrugosa como una forma precoz de carcinoma verrugoso, aunque el aspecto histopatológico característico del frente de invasión en el carcinoma verrugoso en forma de proliferaciones epiteliales romas, está ausente en la leucoplasia verrugosa. Esta consideración introduce nuevamente cierto grado de confusión en la clasificación de van der Waal, pese a lo cual es considerada por algunos autores como una de las más acertadas entre las emitidas hasta el momento.

Las leucoplasias homogéneas son notablemente más prevalentes que las no homogéneas con proporciones que oscilan entre 2:1, 9:1 y 11:1.

Las evidencias que demuestran que la leucoplasia oral es precancerosa provienen de estudios observacionales que han puesto de manifiesto que un considerable número de carcinomas orales se asocian a áreas de leucoplasia (Fig. 5), que algunas leucoplasias muestran hechos histopatológicos similares a los que aparecen en epitelios no tumorales adyacentes a un cáncer oral (displasia epitelial) y, por último, y sobre todo, que algunas leucoplasias en las que se ha seguido su evolución clínica han desarrollado con el tiempo un carcinoma epidermoide. El establecimiento de una relación causa-efecto ha seguido un camino difícil en el que los estudios de seguimiento han aportado las evidencias más firmes.

La proporción de lesiones que experimentan una transformación neoplásica varía considerablemente en las publicaciones al respecto (Tabla 1). No resulta fácil la comparación de los diferentes estudios, puesto que sus resultados pueden depender en gran medida de factores etiológicos que afectan a una población y no a otra, lo que se argumenta para justificar la importante influencia geográfica sobre la tasa de transformación. El por-

ESTUDIO	PAÍS	NÚMERO	% TRANSFORMACIÓN
Gupta y cols. (1980)	India	410	22
Einhorn y Wersalll (1967)	Suecia	782	40
Silverman y Rosen (1968)	USA	117	60
Bánóczy (1977)	Hungría	670	60
Silverman y cols. (1984)	USA	257	175

Tabla 1. Transformación maligna en leucoplasia oral (estudios seleccionados)

centaje de lesiones que evolucionan hacia tumores parece inferior en estudios realizados en la India, probablemente como consecuencia de que sus datos proceden de muestras randomizadas de la población general, mientras que los datos de países occidentales son con frecuencia obtenidos de pacientes hospitalizados.

A pesar de que el padecimiento de cualquier tipo de leucoplasia implica un incremento del riesgo de desarrollo de cáncer oral estimado con un factor de 7 para la mujer y de 4,8 para el hombre, no todas las leucoplasias presentan la misma tendencia a experimentar un proceso de transformación maligna. Algunos hechos clínicos, e histopatológicos conllevan apareado un incremento del riesgo.

Entre los datos clínicos que influyen en el pronóstico de la leucoplasia se encuentran la localización, el color y la textura superficial. Las lesiones del suelo de la boca (Fig. 6), surco vestibular inferior y zona retromolar tienen más riesgo de transformarse en un carcinoma. El porcentaje de cambios malignos que experimentan las leucoplasias del suelo de la boca ha sido cifrado por Kramer en el 24 por ciento. Las leucoplasias no homogéneas, especialmente las lesiones blancas con un componente rojo (Fig. 4), constituyen situaciones clínicas de alto riesgo. Las formas clínicas nodulares (Fig. 3), que se encuentran frecuentemente infectadas por *Candida*, son también de alto riesgo.

El factor que más intensa-

mente condiciona el potencial maligno de una leucoplasia es la presencia de displasia epitelial en el análisis histopatológico. En la mayoría de las leucoplasias se demuestran exclusivamente cambios epiteliales de tipo benigno (hiperplasia epitelial, hiperqueratosis y acantosis). Por el contrario, los cambios displásicos aparecen con mucha menor frecuencia. En la serie de Waldron y Shafer (3.256 casos), apareció displasia epitelial leve (Fig. 7) o moderada en el 12,2 por ciento de los casos, mientras que en el 6 por ciento se observaron formas severas de displasia que se correlacionaron estrechamente con la apariencia clínica moteada. El incremento de riesgo de desarrollo de cáncer que conlleva una lesión displásica es aceptado desde hace tiempo y algunos estudios lo ponen claramente de manifiesto. Maerkeer y Burkhardt comprobaron que las lesiones no displásicas o con displasia leve se transformaban en carcinomas en el 3 por ciento de los casos, mientras que este porcentaje ascendía al 43 por ciento en lesiones con formas severas de displasia.

Desde el punto de vista conceptual, la displasia epitelial es un término genérico que engloba diferentes cambios estructurales del epitelio observados mediante microscopía de luz. Asumiendo cierto riesgo de simplificación, el concepto de displasia puede considerarse como una combinación variable de fenómenos microscópicos que indican un desorden de la maduración epitelial y un disturbio de la proliferación celular

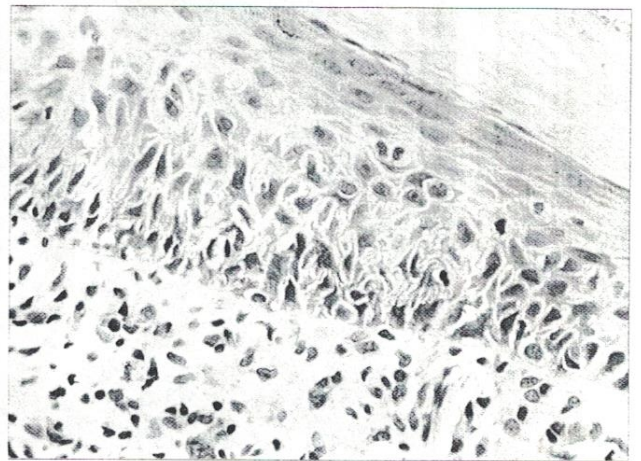


Fig. 7. Displasia epitelial leve

MADURACIÓN DESORDENADA

Hiperplasia irregular y/o atrofia
Profundización de los procesos epiteliales en el corion
Estratificación irregular
Queratinización de las células individuales
Disminución de la cohesión de las células epiteliales
Pleomorfismo celular

DISTURBIO EN LA PROLIFERACIÓN CELULAR

Pérdida de la polaridad de las células basales
Hiperplasia de las células basales
Incremento de la relación núcleo/citoplasma
Nucleolos agrandados
Alto número de mitosis
Mitosis en las capas superficiales del epitelio
Mitosis anormales (Bizarras)

Tabla 2. Cambios epiteliales que pueden encontrarse en la displasia epitelial

(Tabla 2). Es altamente improbable que todos los trastornos histopatológicos recogidos en la tabla se presenten en la misma lesión, por lo que resulta un número muy elevado de posibles combinaciones entre ellos. La gravedad de una displasia depende del mayor o menor número de trastornos epiteliales

que concurran en una lesión y puesto que, como se ha dicho, la tendencia transformante de una lesión aumenta notablemente en relación a la gravedad de la displasia, se entiende la preocupación por establecer unos criterios que permitan una catalogación objetiva del fenómeno displásico. La simple



FORESTADENT

ESPAÑA S.L.

Línea completa de ortodoncia de alta calidad

Tifs 91 350 96 86 - 93 215 30 61



observación microscópica implica una alta carga de subjetividad, especialmente marcada en lo referente al diagnóstico de displasia leve y moderada. Este problema se ha intentado solventar analizando la distribución de determinados marcadores de proliferación en las diferentes capas del epitelio. En este sentido, el autor ha comprobado una alta correlación estadística entre la expresión suprabasal del antígeno nuclear de proliferación celular y la presencia de displasia.

En estrecha relación con el concepto de displasia epitelial severa se encuentra el fenómeno histopatológico denominado carcinoma *in situ* (Fig. 8). Probablemente, ambos conceptos respondan a una misma imagen. Se denomina carcinoma *in situ* a la extensión de los fenómenos displásicos a todo el espesor del epitelio oral o a la aparición de rasgos marcados de displasia localizados en una zona concreta del epitelio. El carcinoma *in situ* puede considerarse como un cáncer ubicado exclusivamente en el epitelio que, al menos en apariencia, no ha roto la membrana basal y, por tanto, no ha penetrado en el corion subyacente vascularizado, por lo que aún no posee capacidad metastásica.

El establecimiento de grados diferentes de displasia epitelial (leve, moderada, severa/carcinoma *in situ*) refleja la posible evolución de una lesión desde grados leves hasta grados severos e incluso hasta carcinomas invasores. Mincer comprobó en Estados Unidos que aproximadamente el 20 por ciento de las lesiones displásicas se transformaban en carcinomas invasores, el 20 por ciento evolucionaban hacia grados más severos de displasia, el 20 por ciento regresaban y el 40 por ciento restante no experimentaban modificaciones. Gupta en 1988, en un estudio de seguimiento de 10 años de lesiones displásicas en la

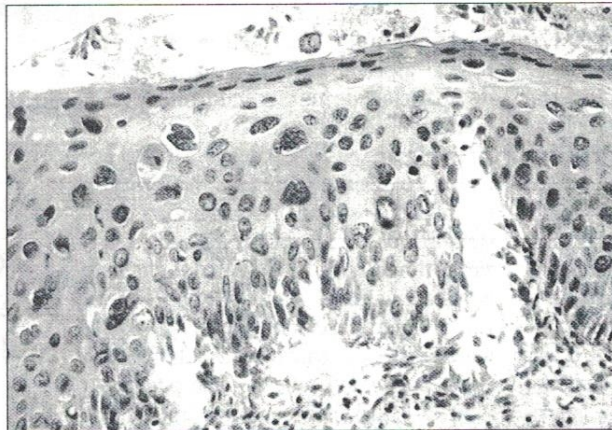


Fig. 8. Carcinoma *in situ*

India, observó que menos del 10 por ciento se transformaban en malignas, el 30 por ciento incrementaban su severidad, el 13 por ciento regresaban y el 50 por ciento no mostraban cambios. De estos resultados se deduce que, aunque la displasia epitelial aumente el riesgo de transformación, su presencia no significa necesariamente una evolución obligada hacia la malignidad. Nada hay, por tanto, de paradójico en la posibilidad de regresión de una displasia epitelial. No obstante, este evento parece muy improbable en casos de diaplasiya severa.

En el seminario de Uppsala también se propuso un sistema de estadiaje clínico-patológico de las lesiones y estados precancerosos que consideraba tres parámetros. El parámetro L hace referencia al tamaño, el parámetro C al aspecto clínico y el parámetro P a los hallazgos histopatológicos. La Tabla 3 recoge la valoración de cada uno de los

aspectos considerados.

Por último, puesto que el objetivo fundamental del estudio de la leucoplasia ha de ser interrumpir la evolución de estas lesiones hacia carcinomas invasores, parece lógico analizar en este apartado los hechos clínicos del cáncer oral incipiente. El análisis de las manifestaciones clínicas del cáncer precoz puede realizarse a través del seguimiento de lesiones precancerosas o del estudio de carcinomas de pequeño tamaño. En los pocos casos en los que se ha producido la transformación maligna de una lesión precancerosa revisada regularmente, se ha podido comprobar que lo habitual es encontrar una zona de induración localizada en una leucoplasia no homogénea o en una úlcera (Fig. 5).

El estudio que mejor describe la apariencia clínica del carcinoma oral precoz es el de Mashberg y cols. en 1973. Los autores incluyeron en su serie 112 casos

asintomáticos de los que el 69 por ciento tenían menos de 2 centímetros de diámetro mayor, y sólo el 2,5 por ciento fueron de más de 4 centímetros. Lo más relevante del análisis es que la mayoría de los cánceres precoces (89 por ciento) presentaban una apariencia eritroplásica y sólo el 14,3 por ciento se manifestaron como úlceras.

DIAGNÓSTICO

La mayoría de los autores están de acuerdo en que el diagnóstico correcto de la leucoplasia oral depende de la historia, el examen clínico y la biopsia practicados por un profesional con experiencia, resultando estos procedimientos esenciales para la evaluación inicial de un paciente con una lesión sospechosa.

En relación a la historia clínica, la máxima atención debe ir encaminada hacia personas por encima de los 40 años, sobre todo del sexo masculino y grandes consumidores de tabaco durante largos períodos de su vida. El consumo combinado de alcohol y tabaco es un factor que potencia el riesgo. Asimismo, la historia de infección sifilítica y de exposición crónica a la luz solar durante años son antecedentes de importancia.

En todo paciente que acude a una consulta odontológica, se debería practicar una exploración intraoral buscando específicamente lesiones precancerosas o carcinomas incipientes. Esta consideración

VALORES DE LOS DIFERENTES PARÁMETROS		
L1=< 2 cm	P1=no displasia	C1=homogénea
L2=> 2 cm a 4 cm	P2=displasia leve	C2=no homogénea
L3=> 4 cm	P3=displasia moderada	C3=no especificado
Lx=no especificado	P4=displasia severa	
	Px=no especificado	
ESTADIAJE		
Estadio I:	Cualquier L, C1, P1, P2	
Estadio II:	Cualquier L, C2, P1, P2	
Estadio III:	Cualquier L, Cualquier C, P3, P4	

Tabla 3. Sistema de estadiaje clínico-patológico propuesto en el Seminario de Uppsala

adquiere una máxima justificación en personas que pertenecen a grupos de riesgo. Los odontólogos deberían estar perfectamente entrenados al respecto y, en este sentido, se encaminan las campañas internacionales de detección precoz de la enfermedad (Europa Contra el Cáncer).

La localización más común del precáncer y cáncer oral es el labio inferior, el borde lateral de la lengua, el suelo de la boca, el trigono retromolar y la zona de transición entre el borde posterior de la lengua y el suelo de la boca. Se han hecho amplios comentarios en relación a la apariencia clínica de la leucoplasia y de los carcinomas incipientes, aunque, a modo de resumen, conviene resaltar que además de la cronicidad de la lesión, los datos que más intensamente sugieren premalignidad o malignidad son la presencia de zonas rojas, la apariencia clínica granular, la existencia de márgenes exofíticos, la vascularización sanguínea intensa o aberrante, la induración de la lesión y la existencia de nódulos linfáticos regionales agrandados, especialmente si son de consistencia dura. El impreso de recogida de datos debe constar de un diagrama topográfico estandarizado en el que puedan esquematizarse las lesiones observadas en la exploración.

Las lesiones precancerosas de la mucosa oral, así como las úlceras que no curan en 2 o 3 semanas, deben ser biopsiadas. Cuando en el examen clínico de la mucosa oral se descubre una leucoplasia o cualquier otra lesión precancerosa sospechosa de malignidad, se plantean de inmediato, en relación a la biopsia, dos cuestiones de interés:

— ¿Debe realizarse una biopsia incisional o excisional?

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

En relación a la primera pregunta, en la práctica es poco probable que un paciente acuda a la consulta con lesiones solitarias susceptibles de una biopsia excisional que permita el diagnóstico y el tratamiento. Esta observación clínica está de acuerdo con el concepto de "cambios de campo" que refleja la aparición de extensas lesiones en respuesta a factores etiológicos que actúan sobre toda la mucosa oral. También en este concepto se justifica la posibilidad de aparición de segundos tumores primarios de cavidad oral, esófago y pulmón principalmente. En concreto, en la cavidad oral se ha esti-

mado que en un paciente con un cáncer lingual asociado a leucoplasia, el riesgo de aparición de un segundo tumor primario se incrementa cinco veces.

Por tanto, en la práctica lo habitual es realizar biopsias incisionales. No obstante, algunos autores recomiendan que siempre que la extirpación se pueda realizar con anestesia local se practique una biopsia excisional. Otras opiniones abogan por la realización de biopsias excisionales exclusivamente cuando la lesión sea suficientemente pequeña como para permitir la extirpación con un margen de 1 centímetro de tejido sano, lo que garantiza márgenes libres en caso de diagnóstico histopatológico de malignidad.

El principal problema de la extirpación completa de una lesión precancerosa se plantea si el diagnóstico histopatológico es de cáncer. En estos casos habitualmente se requieren otros procedimientos terapéuticos coadyuvantes, como cirugía o radioterapia, para los que resulta orientativa la permanencia de parte de la lesión.

En relación al número de biopsias que han de tomarse y su localización, la decisión está notablemente influenciada por estudios previos que han demostrado que en determinadas localizaciones, como el suelo de la boca, las lesiones precancerosas se malignizan más frecuentemente. Por otra parte, las zonas enrojecidas, vascularizadas, engrosadas, ulceradas o induradas tienen más probabilidades de ser malignas en el estudio histopatológico, por tanto siempre han de incluirse en la biopsia.

Las biopsias deben ser suficientemente grandes (1 centímetro) como para incluir tejido normal y sospechoso, y posibilitar un diagnóstico sin que el patólogo requiera un nuevo espécimen.

En numerosas ocasiones una lesión muestra más de una zona susceptible de ser biopsiada. En estos casos algunos clínicos toman varias biopsias en la misma sesión, puesto que la mayoría de los pacientes toleran bien este procedimiento. Además, así disminuye la ansiedad y el retraso que supone el diagnóstico histopatológico negativo en el estudio de una sola muestra en un paciente altamente sospechoso de tener cáncer. Cuando es difícil decidir cuál es el área más apropiada para la toma de la muestra, puede resultar de utilidad el marcaje in vivo con azul de toluidina seguido de un enjuague con ácido acético al 1 por ciento. Este procedimiento tiñe las áreas más sos-

De un paso adelante en su laboratorio con los nuevos materiales dentales...

FRESATITAN® le acerca al:

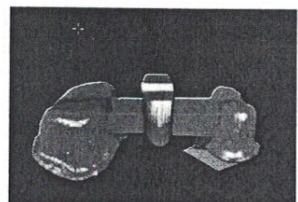
- Titanio
- Zirconio
- Fibra
- In-ceram®

Ofreciéndole las estructuras fresadas en el material que usted desee y sobre los modelos en yeso que nos entregue; garantizándole un diseño, un ajuste y una gran precisión.

ESCANEADO



DISEÑO



FRESADO



Producido bajo un estricto control de calidad.

- Económico
- Sin inversión
- Rápido
- Garantizado

UNA GRAN ALTERNATIVA

FRESATITAN®
Tel. 93 438 36 66

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN EL PRECÁNCER ORAL

1. Valoración e intento de corrección de los factores de riesgo.
Determinación de hematies, hemoglobina, ferritina, folatos, Vitaminas A y B,
Test de función hepática.
2. Obtención de fotografías clínicas.
3. Elección del lugar o lugares de la biopsia.
4. Informe histopatológico:
 - 1.ª opción:
 - a) Displasia leve, moderada o severa:
Extirpación: Lesión de gran tamaño: Láser CO₂
Lesión pequeña: Cirugía
 - b) No displasia:
Revisión cada 6 meses y si aparecen cambios clínicos, nueva biopsia.
En cualquier caso nueva biopsia cada 3 años.
 - 2.ª opción:
 - a) Displasia leve o moderada:
Revisión a los 3 meses y nueva biopsia:
 - Si la displasia no ha progresado:
Terapia con bleomicina, terapia retinoica (ambas especialmente indicadas en lesiones grandes o multifocales) o aplicar criterios de la 1.ª opción b).
 - Si la displasia ha progresado a una displasia de mayor severidad:
Extirpación de la lesión según criterios de la 1ª opción a).
 - b) Displasia severa:
Tratamiento según criterios de la 1.ª opción a).
5. Todos los pacientes deben ser revisados durante largos períodos de su vida, cada 6 meses, especialmente si no se consiguen controlar los factores de riesgo.

Tabla 4

pechosas e indica aquellas que han de ser biopsiadas. No obstante, la mayoría de los autores estiman que se requiere experiencia para diferenciar las lesiones malignas y benignas marcadas con azul de toluidina.

Las muestras deben incluirse en formol al 10 por ciento y enviarse a un especialista en anatomía patológica con experiencia en patología oral, acompañándose de una breve historia clínica orientativa, así como de la sospecha diagnóstica. Cuando se trata de una leucoplasia retrocomisural nodular se deben solicitar investigaciones histopatológicas específicas para la detección de hongos (tinción de PAS).

Si la lesión es displásica, se debe exigir al patólogo información en relación a la severi-

dad de la displasia. Cuando se aprecia displasia leve o moderada, el paciente debe ser sometido a una segunda toma de biopsia en la misma localización tres meses después de la biopsia inicial. Este procedimiento está fundamentado en la necesidad de conocer la velocidad de progresión histológica de la lesión, puesto que la mayoría de las lesiones precancerosas son asintomáticas y los pacientes habitualmente ignoran el tiempo de evolución de las mismas.

Por último, si el informe histopatológico comunica ausencia de malignidad y se mantiene el diagnóstico clínico de cáncer o de lesión precancerosa altamente sospechosa, se impone la toma de una nueva biopsia.

ACTITUD FRENTE AL PRECÁNCER

Los procedimientos imprescindibles ante una leucoplasia incluyen la toma de una fotografía clínica de buena calidad que permita el control objetivo de la evolución de la lesión y la defensa del profesional ante demandas judiciales.

Por otra parte, también es inexcusable el control de los factores de riesgo. Es esencial cuantificar la cantidad y el tipo de tabaco consumido, así como la antigüedad del hábito. Los pacientes han de recibir información sobre los efectos deletéreos del calor y de los agentes carcinógenos en la mucosa oral. Bolt y cols. en 1988 demostraron una disminución del riesgo de cáncer en un estudio de seguimiento de pacientes que

abandonaron el consumo de tabaco. Además, hoy sabemos que el 60 por ciento de las leucoplasias orales desaparecen en el plazo de un año tras la supresión del hábito de fumar. No obstante, es conocida la dificultad de muchos pacientes para llegar a deshabituarse y, en este sentido, puede ser eficaz recurrir a técnicas coadyuvantes como la hipnoterapia o la aplicación tópica de derivados del tabaco.

De igual forma se debe proceder con el consumo de alcohol. Muchos pacientes beben grandes cantidades de alcohol, como parte de una rutina social, sin que tengan una clara noción de la anormalidad de su hábito. El efecto nocivo del alcohol puede no limitarse exclusivamente en estos casos a la mucosa oral, por lo que en todo paciente bebedor con una lesión precancerosa está indicada la realización de pruebas de función hepática. La detección de cualquier anomalía obliga a suprimir o reducir drásticamente el consumo de alcohol.

Se deben practicar analíticas encaminadas a detectar anemias, deficiencias de hierro, de folatos y de vitaminas A y B. La aparición de alguna alteración requiere su corrección, aunque debe destacarse que un déficit nutricional refleja un aporte inadecuado, un fallo en la absorción o un exceso de pérdida o utilización. Por este motivo, antes de la terapia de reemplazamiento, es aconsejable solicitar la opinión de un especialista, sobre todo en los pacientes de edad avanzada, en los que los niveles bajos de sideremia u otras carencias nutricionales pueden indicar neoplasia oculta o enfermedad gastrointestinal importante.

Los procedimientos mencionados hasta el momento son comunes para todos los pacientes. El tratamiento individualizado para cada paciente dependerá en esencia del

resultado del estudio histopatológico de la lesión.

Cuando el análisis histopatológico confirma ausencia de displasia, displasia leve o displasia moderada, algunos autores recomiendan revisar al paciente cada 3 o 6 meses en busca de alteraciones clínicas de la lesión que requieran una nueva biopsia (engrosamiento, vascularización anómala, enrojecimiento, ulceración, crecimiento) y, en cualquier caso, ésta deberá repetirse en períodos no superiores a los 3 años, con independencia de la existencia de cambios clínicos. Este procedimiento no intervencionista está especialmente indicado en pacientes médicamente comprometidos con displasia leve o moderada, en los que la intervención quirúrgica extensa puede estar contraindicada. El principal problema que plantea reside en la posible pérdida de confianza del paciente que en muchas ocasiones tiene la sensación de que no se está haciendo nada de utilidad y, con frecuencia, requiere un tratamiento más activo.

La actitud intervencionista, en la que se actúa activamente sobre displasias severas, y que según algunos autores también debe aplicarse a displasias leves y moderadas, es la preferencia personal del autor del presente artículo, aunque no hay evidencias científicas que demuestren que este procedimiento es más eficaz que la actitud no intervencionista a la hora de detener la progresión de una leucoplasia hacia un cáncer. Los métodos fundamentales de terapia activa son la extirpación quirúrgica, la terapia citotóxica tópica con bleomicina, la terapia sistémica con retinoides, la criocirugía y la laserterapia.

La utilización de bleomicina tópica en el tratamiento de leucoplasias ha sido de reciente aplicación. La bleo-

micina ha de mezclarse con dimetilsulfóxido en proporción 1:4, procediéndose a pincelar la lesión con pequeñas torundas de algodón empapadas en el fármaco una vez al día durante 10 días. En el transcurso de este período, el epitelio se descama y tras 2 meses, puede observarse una absoluta normalidad tanto clínica como histopatológica. El procedimiento es especialmente útil en lesiones multifocales o localizadas en zonas complejas para la cirugía. Entre los inconvenientes del tratamiento destacan la falta de evaluación de los resultados a largo plazo y el elevado coste económico.

La terapia con retinoides ha despertado un creciente inte-

rés tras la síntesis de nuevas drogas de alta potencia (ácido 13-cis-retinoico). Está especialmente indicada en leucoplasias muy extensas. La dosis aceptada es de 1 mg/kg de peso/día durante 3 a 6 meses, observándose al final del tratamiento una regresión clínica e histopatológica de la lesión. Entre los inconvenientes del fármaco destacan su capacidad y de incrementar los niveles de lípidos y colesterol sérico, así como la alta tasa de recurrencia de la lesión (50 por ciento) después de 2 o 3 meses de suspendido el tratamiento. Los efectos colaterales, entre los que destacan la queilitis exfoliativa, el eritema facial y la conjuntivitis, pueden obligar a la retirada del fármaco.

Recientemente, Benner y cols. han introducido el alfa-tocoferol (vitamina E) para el tratamiento de leucoplasias, incluso con displasia epitelial. Las dosis utilizadas son de 400 U dos veces al día durante 24 semanas. La tolerancia al tratamiento fue excelente, aunque la respuesta clínica sólo fue favorable en el 46 por ciento de los casos.

Por último, en cuanto a la extirpación de la lesión algunos autores recomiendan la utilización de láser CO2 ante lesiones muy extensas, mientras que la extirpación quirúrgica convencional la reservan para lesiones de menor tamaño.

En la Tabla 4 se esquematizan los procedimientos terapéuticos comentados. ❖

BIBLIOGRAFÍA

1. Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984; 12: 145-54.
2. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, Van der Waal I and an International Collaborative Group on Oral White lesions. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 49-54.
3. Bagán Sebastián JV. Lesiones y estados precancerosos de la mucosa oral. En: *Medicina Oral*. Barcelona, Masson 1995.
4. Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 2119-23.
5. González-Moles MA, Ruiz-Ávila I, González Moles S, Martínez I, Ceballos A, Nogales F. Detection of HPV DNA by in situ hybridization in benign, premalignant and malignant lesions of the oral mucosa. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Et Odontol* 1994; 37: 79-85.
6. Gupta PC, Metha FS, Daftary DK et al. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10 year follow up study on Indian villagers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 8: 227-33.
7. Kramer IR, El Labban N, Lee KW. The clinical features and risk in malignant transformation in sublingual keratosis. *Br Dent J* 1978; 144: 171-180.
8. Lamey PJ. Management options in potentially malignant and malignant oral epithelial lesions. *Community Dental Health* 1993; 10: 53-62.
9. Martínez Lara I, González-Moles MA, Ruiz-Ávila I, Bravo M, Ramos MC, Fernández J. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) as a marker of dysplasia in oral mucosa. *Acta Stomatol Belg* 1996; 93: 29-32.
10. Metha FS, Pindborg JJ, Gupta PC, Daftary DK. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India. *Cancer* 1969; 24: 832-849.
11. Pindborg JJ. Oral cancer and precancer. 1980. Bristol: John Wright.
12. Platz H, Fries R, Hudec M. Prognoses of oral cavity carcinomas. Results of a multicentric retrospective observational study. Hanser, Munich, 1986.
13. Scully C. Clinical diagnostic methods for the detection of premalignant and early malignant oral lesions. *Community Dental Health* 1993; 10: 43-52.
14. Scully C, El Kabir M, Samaranayake. Candida and oral candidiasis: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5: 125-57.
15. Scully C, Malamos D, Levers BGH, Porter SR, Prime SS. Sources and patterns of referrals of oral cancer: role of general practitioners. *Br Med J* 1986; 293: 599-601.