

TOMASZ KAMIŃSKI¹, MAGDALENA ŚWIDERSKA², KAROLINA SKALSKA², WOJCIECH POPOWSKI¹, ANDRZEJ WOJTOWICZ¹

DIAGNOSTYKA WIZUALIZACYJNA LISZAJA PŁASKIEGO O WYSOKIEJ DYNAMICE WZROSTU – OPIS PRZYPADKU

DIAGNOSTICS VISUALIZATION OF LICHEN PLANUS WITH HIGH GROWTH DYNAMICS – A CASE REPORT

STRESZCZENIE: Liszaj płaski (LP) jest chorobą śluzówkowo-skrórną, występującą u około 0,5–2% populacji. Potencjał przemiany nowotworowej zmian o charakterze LP w jamie ustnej jest – zgodnie z doniesieniami literaturowymi – kwestią sporną, ale stanowi istotne zagadnienie kliniczne ze względu na możliwość nowotworzenia również zmian lichenoidalnych i kontaktowych, z którymi ta jednostka jest różnicowana. W pracy przedstawiono przypadek szybkiego przejścia liszaja błony śluzowej policzka w raka przedinwazyjnego i omówiono czynniki ryzyka takiej przemiany.

SŁOWA KLUCZOWE: liszaj płaski, rak przedinwazyjny, transformacja nowotworowa

ABSTRACT: Lichen planus (LP) is a mucocutaneous disease affecting approximately 0.5–2% of the population. The malignant potential of oral LP lesions is a cause of controversies in the literature, but constitutes an important clinical issue as oral lichenoid and contact lesion, which are separate nosological entities, can also undergo malignant transformation. In this paper we present a case of highly dynamic oral lichen planus that rapidly transformed into preinvasive cancer and discuss the factors influencing this transformation.

KEY WORDS: carcinoma *in situ*, lichen planus, malignant transformation

- 1 Zakład Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
- 2 Studenckie Koło Naukowe Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

✉ **TOMASZ KAMIŃSKI**
Zakład Chirurgii Stomatologicznej,
Warszawski Uniwersytet Medyczny,
ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa,
e-mail: tomasz.kaminski@wum.edu.pl

Wpłynęło: 04.06.2017

Zaakceptowano: 25.06.2017

DOI: dx.doi.org/10.15374/ChPiO2017012

WSTĘP

Liszaj płaski (ang. lichen planus – LP) jest przewlekłą, niezakaźną chorobą błon śluzowych i skóry o charakterystycznym obrazie klinicznym oraz histopatologicznym. Występowanie LP w populacji osób dorosłych szacuje się na 0,5–2% [1–3]. Dwukrotnie częściej tę jednostkę chorobową spotyka się u kobiet, zwykle między 30. i 60. rokiem życia [3, 4]. Udokumentowano również występowanie liszaja u dzieci, jednak jest to znacznie rzadsze [5]. Zmiany najczęściej są zlokalizowane: w obrębie jamy ustnej, narządów płciowych, narządu wzroku i słuchu, przełyku oraz mniej powszechnie na błonie śluzowej pęcherza moczowego, nosa, gardła i odbytu [6].

Etiologia schorzenia nie jest do końca wyjaśniona, za czynniki predysponujące uznaje się: czynnik genetyczny, psychiczny, urazowy, przewlekłe zapalenie wątroby typu C, toczeń rumieniowaty, cukrzycę, wrzodziejące zapalenie jelita, miastenię, łysienie plackowate oraz palenie papierosów

i spożywanie alkoholu, a także czynniki genetyczne oraz psychologiczne [7]. Ponadto w piśmiennictwie podaje się związek pomiędzy niedoczynnością tarczycy a występowaniem zmian o charakterze LP [8].

Zmiany w przebiegu liszaja płaskiego w jamie ustnej są symetryczne. Jednostronność nasuwa podejrzenie zmian lichenoidalnych, które powstają jako immunopatologiczna reakcja na różne czynniki – takie jak: wypełnienia amalgamatowe, leki (leki hipotensyjne, diuretyki, niesteroidowe leki przeciwzapalne) – ustępująca po usunięciu czynnika [7].

Liszaj płaski błon śluzowych jest uznawany za potencjalnie złośliwe zaburzenie błony śluzowej jamy ustnej [8]. Dane literaturowe wskazują, że prawdopodobieństwo przemiany nowotworowej oscyluje w granicach 0,4–5,3%, a czas od zdiagnozowania choroby do wykrycia ognisk nowotworzenia wynosi od 20,8 miesiąca do 10 lat. Co więcej, najwyższe ryzyko obserwuje się od 3 do 6 lat od momentu postawienia diagnozy [9].

W diagnozowaniu potencjalnie złośliwych zmian jamy ustnej pomocne są metody wizualizacyjne, do których należy badanie fluorescencji tkankowej i barwienie błękitem toluidyny. Metody te są stosowane jako dodatkowe i mogą dostarczyć uzupełniających informacji o rozległości zmian i ich zaawansowaniu oraz wskazać miejsce do pobrania wycinka [10].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek wysokiej dynamiki rozwoju liszaja płaskiego i wczesnej przemiany w raka przedinwazyjnego, zdiagnozowanej przy pomocy metod wizualizacyjnych.

OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna (lat 60) rasy białej zgłosił się do Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego ze skierowaniem od lekarza periodontologa z powodu występowania białych zmian na błonie śluzowej i podejrzenia liszaja płaskiego. W wywiadzie pacjent zgłaszał pojawienie się zmian 3 miesiące wcześniej, po ekstrakcji zębów trzonowych po lewej stronie. Objawom w jamie ustnej nie towarzyszyły żadne dolegliwości. Pacjent nie palił papierosów od 18 lat (wcześniej palił jedną paczkę papierosów dziennie przez 20 lat) i spożywał wysokoprocentowe napoje alkoholowe.

W badaniu klinicznym stwierdzono powiększone, niebolesne, przesuwalne węzły chłonne podżuchwowe i szyjne. Wewnątrzustnie na lewym i prawym policzku – na zaczerwienionym podłożu w okolicy zębów trzonowych – widoczne były rozległe białe zmiany o wymiarach 4×2 cm i 4×4 cm i charakterze siateczki Wickhama. Po stronie prawej w centralnej części zmiany stwierdzono nadżerkę (Ryc. 1).

Podczas tej samej wizyty u pacjenta wykonano badania dodatkowe. Przy pomocy urządzenia VELscope®, wykorzystującego światło fioletowe o długości fali 400–480 nm, zbadano fluorescencję tkankową. Uwidoczniono ciemne obszary o dużo większej rozległości niż klinicznie widoczne zmiany (Ryc. 2).

Następnie zmiany wybarwiono 1% roztworem błękitu toluidyny. Po stronie prawej wynik barwienia był dodatni (Ryc. 3).

Kolejno po stronie prawej z centralnego obszaru zmiany pobrano wycinek do badania histopatologicznego, w którym obraz odpowiadał rakowi przedinwazyjnemu. Po zapoznaniu się z wynikami pacjenta skierowano na Oddział Chirurgii Szczękowo-Twarzowej, gdzie podjęto decyzję o usunięciu zmian metodą kriochirurgii. Obecnie mężczyzna pozostaje pod ścisłą obserwacją.

OMÓWIENIE

Prezentowany w pracy przypadek potwierdza, że liszaj płaski jest potencjalnie złośliwym zaburzeniem błony śluzowej jamy ustnej. Obraz fluorescencji tkankowej zwrócił uwagę ze względu na dużą rozległość ciemnego pola, wykraczającego poza obszar klinicznie widocznej zmiany. Utrata fluorescencji może wiązać się ze spadkiem zawartości fluoroforów – NADH, FAD, kolagenu i elastyny – w błonie śluzowej jamy ustnej, co może być zarówno skutkiem procesów prowadzących do nowotworzenia, jak i aktywnego procesu nowotworowego [10]. Czulość tej metody względem zmian z dysplazją wynosi 84%, natomiast swoistość jest niska – 15% [11].

W opisanym przypadku dodatni wynik barwienia błękitem toluidyny stanowił dowód, że w obrębie zmiany możliwa jest obecność dysplazji lub ognisk nowotworzenia [12]. Zastosowano zasadowy barwnik, który selektywnie wiąże się z kwasowymi składnikami tkanek – w przypadku barwienia przyżyciowego łączy się z kwasami deoksyrybonukleinowymi i nukleinowymi – oraz wnika w przestrzenie międzykomórkowe, które są powiększone w zmianach potencjalnie złośliwych w wyniku utraty kohezji komórek [13]. Czulość tej metody wynosi 84%, a swoistość 70% względem potencjalnie złośliwych zmian w jamie ustnej [11].

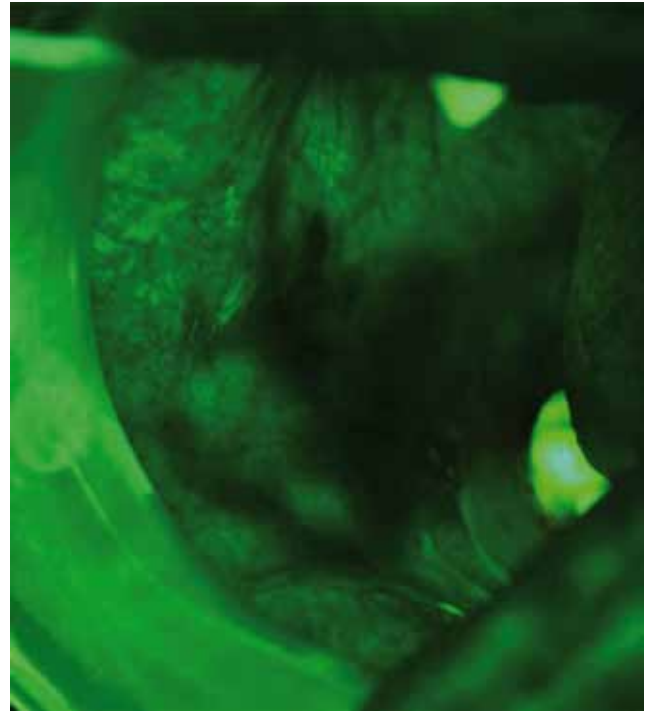
Ryzyko przejścia liszaja w raka płaskonabłonkowego jest wciąż tematem dyskusji i nadal nie ustalono dokładnych przyczyn wywołujących transformację. W literaturze można spotkać doniesienia o kilku czynnikach, takich jak: postać nadżerkowa lub wrzodziejąca zmian, uszkodzenia w obrębie języka, płeć żeńska i wiek 60–70 lat [9]. Klinicznie można wyróżnić 6 podtypów liszaja: siateczkową, plamkową, pęcherzykową, zanikową, nadżerkową oraz wrzodziejącą, które mogą koegzystować na błonie śluzowej. Najczęściej spotykana jest postać siateczkowa, jednakże występowanie nadżerek i owrzodzeń powinno wzbudzić czujność kliniczną, gdyż to właśnie te postaci uznaje się za charakteryzujące się najwyższym prawdopodobieństwem transformacji nowotworowej [4, 14]. Istnieją jednak badania, w których wykazano brak związku między postacią liszaja a możliwością nowotworzenia [15, 16].

Istotną kwestią pozostaje również związek między spożyciem alkoholu i paleniem papierosów a możliwością nowotworzenia. Wydawałoby się, że alkohol może zwiększać możliwość transformacji nowotworowej, jednakże nie wykazały tego badania wielu autorów, m.in. Murtiego i wsp. oraz Barnarda i wsp. [17,18]. Ponadto w niektórych grupach badanych spożycie alkoholu było nawet niższe w przypadku transformacji nowotworowej, tak samo jak w przypadku tabaki [19].

Liszaj płaski zlokalizowany w obrębie jamy ustnej najczęściej wykrywany jest na błonach śluzowych policzków. Jednakże miejscem mającym największe predyspozycje



Ryc. 1. Rozległe białe zmiany na zaczerwienionym podłożu w okolicy zębów trzonowych o wymiarach 4x2 cm i 4x4 cm o charakterze siateczki Wickhama.



Ryc. 2. Badanie fluorescencji tkankowej z wykorzystaniem urządzenia VELscope® – widoczne ciemne obszary o dużo większej rozległości niż klinicznie widoczne zmiany.



Ryc. 3. Wybarwienie zmiany 1% roztworem błękitu toluidyny – wynik dodatni.

do rozwoju raka jest język – występowanie zmian właśnie w takim umiejscowieniu powinno wzbudzać podwyższoną czujność kliniczną [18, 20]. Według Mignogna i wsp. inne lokalizacje w większym stopniu usposabiają do rozwoju nowotworu – w jego badaniach rak występował istotnie częściej w linii środkowej podniebienia, na dziąsłach oraz wargach [21]. Natomiast z badań Rajentherana i wsp. wynika, że największym prawdopodobieństwem nowotworzenia cechują się zmiany występujące na błonie śluzowej policzków [19].

Biorąc pod uwagę badania wielu autorów oraz doniesienia z piśmiennictwa, do czynników ryzyka zaliczana jest płeć żeńska – u kobiet liszaj wykrywany jest zdecydowanie częściej [21–23]. Podwyższoną częstość występowania LP zauważono u osób wieku 60–70 lat, ale opisywano również wiele przypadków transformacji nowotworowej tej jednostki chorobowej w młodszym wieku [18, 22, 23].

Przypuszcza się, że w przypadku liszaja płaskiego istnieją powiązania pomiędzy sposobem odżywiania i rozwojem raka. Uwagę zwraca się na brak świeżych warzyw i owoców w diecie, szczególnie cytrusów [24]. W etiologii liszaja brane są także pod uwagę niedobory pokarmowe. Okazuje się, że nie tylko w etiologii, lecz także w przemianie nowotworowej może być to jeden z ważniejszych czynników. Wiązane jest to z dolegliwościami, jakie powodują zmiany w jamie ustnej – do najczęściej zgłaszanych należą ból przy spożywaniu pokarmów, uczucie pieczenia i dyskomfortu.

Istotną rolę odrywają również mechanizmy immunologiczne. Opisuje się przede wszystkim wpływ zakażenia HCV (ang. hepatitis C virus, wirusowe zapalenie wątroby typu C – wzv C), ponieważ w badaniach prowadzonych w Japonii to w obecności tego wirusa wykryto zwiększoną częstotliwość przemiany nowotworowej [25].

Obecność wzv C w ślinie może wpływać na procesy nowotworzenia [26]. Z czynników immunologicznych wymienia się również leczenie immunosupresyjne, podczas którego używa się m.in. kortykosteroidów oraz cyklosporyn. Szczególnie brana jest pod uwagę azatiopryna stosowana w leczeniu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease – GVHD) oraz takrolimus, ponieważ mogą one podnosić ryzyko rozwoju transformacji nowotworowej liszaja [27, 28]. Według van der Maija i wsp. spowodowane jest to zmniejszaniem ilości objawów, które wychwycone wcześniej mogłyby skłonić lekarza lub nawet pacjenta do rozpoczęcia głębszej diagnostyki [29].

Kolejną ważną kwestią w diagnostyce zmian LP jest jego tendencja do wieloogniskowości. W badaniach ujawniono, że u 29% pacjentów, u których doszło do rozwoju raka płaskonabłonkowego, występowały również zmiany w dwóch lub więcej obszarach ciała [30]. Z tego powodu w celu wykrycia wszystkich zmian u chorych powinno być wykonywane wnikliwe badanie wszystkich obszarów skóry i błon śluzowych.

W jednym z badań z 2003 roku przedstawiono rolę czynnika infekcyjnego w transformacji nowotworowej liszaja. Badaniu poddano grzyb *Candida albicans*, który występuje u większości populacji i jest saprofitem w jamie ustnej. Wydziela N-nitrozobenzylmetylaminę – związek, który jest potencjalnym kancerogenem [31]. Niektórzy autorzy biorą również pod uwagę związek zezłośliwienia z występowaniem chorób przewlekłych, do których zaliczany jest liszaj [32]. Również ta kwestia wymaga dalszych badań.

Mechanizm złośliwienia również nie jest do końca znany, ale w literaturze spotyka się doniesienia na temat roli białka p53, którego ekspresja była większa w obrębie zmian (w porównaniu do niezmięnionej błony śluzowej). Może to być spowodowane produkcją tego białka w odpowiedzi na zniszczenia DNA [33–35]. W jednym z badań wykazano rolę onkogenu MYC w nowotworzeniu [34]. W innych publikacjach opisywano inne czynniki genetyczne, np. marker CD133 [33]. Jednakże rola genów wciąż nie jest w pełni wyjaśniona, w związku z czym potrzebne są dalsze badania w tym kierunku. W przyszłości istnieje szansa na wykorzystanie markerów molekularnych i genetycznych analiz w identyfikowaniu pacjentów o zwiększonym ryzyku przemiany liszaja w raka płaskonabłonkowego.

Wielu autorów zaleca częste kontrole pacjentów z liszajem płaskim, aby zwiększyć prawdopodobieństwo wykrycia ewentualnych ognisk nowotworzenia. Nie ma zgodności co do częstotliwości takich wizyt. Według Van der Meij i wsp. kontrole są konieczne co 6 miesięcy, natomiast według Scully i wsp. – co 3–6 miesięcy [3, 29]. Zdaniem zespołu badaczy – Gandolfo i wsp. – takie wizyty kontrolne należy prowadzić niezależnie od postaci choroby, ponieważ nie ma jasności, czy czynnik ten ma wpływ na ryzyko nowotworzenia [36]. Natomiast po wykryciu i usunięciu zmiany nowotworowej wizyty powinny się odbywać co

2 miesiące przez pierwsze 9 miesięcy, ponieważ jest to okres największego ryzyka nawrotu i powstawania przerzutów [32]. Według różnych badań nawrotowość raka na podłożu LP wynosi 30–37,5% [37, 38]. Ponadto u pacjentów tych stwierdzono podwyższone ryzyko powstawania nowych ognisk raka jamy ustnej w innych lokalizacjach [37].

Leczeniem zachowawczym z wyboru LP jamy ustnej jest miejscowa steroidoterapia (fluocynolon, klobetazol, triamcynolon) [39]. Biopsję, zgodnie z zaleceniami WHO (ang. World Health Organization) z 1978 roku, należy wykonywać w momencie wstępnego rozpoznania klinicznego, aby je zweryfikować w badaniu histopatologicznym [40]. Leczenie chirurgiczne wdraża się, gdy w trakcie obserwacji pacjenta zauważa się progresję zmian – utratę homogenności, zazwyczaj wiążącą się z pojawianiem czerwonych obszarów [38].

WNIOSKI

Pomimo że istnieją wątpliwości co do potencjału zezłośliwienia zmian w jamie ustnej w przebiegu liszaja płaskiego, wskazana jest uważna obserwacja pacjentów z tą jednostką chorobową. Na przemianę nowotworową takich zmian ma wpływ wiele czynników, których obecność można wykryć dzięki skrupulatnemu badaniu przedmiotowemu i podmiotowemu. Wnikliwe monitorowanie pacjentów pozwala wykryć ogniska nowotworowe we wczesnym stadium, co – jak widać na przykładzie pacjenta przedstawionego w niniejszej pracy – jest niezwykle istotne ze względu na możliwość bardzo szybkiej transformacji zmian od momentu ich wystąpienia.

KONFLIKT INTERESÓW: nie zgłoszono.

PIŚMIENNICTWO

1. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005;11(6):338–349.
2. Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44(1):89–107.
3. Scully C, Beyli M, Ferreira MC et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(1):86–122.
4. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiology factors and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28(1):100–108.
5. Kanwar AJ, De D. Lichen planus in childhood: report of 100 cases. *Clin Exp Dermatol* 2010;35(3):257–262.
6. Rogers RS 3rd, Eisen D. Erosive oral lichen planus with genital lesions: the vulvovaginal-gingival syndrome and the peno-gingival syndrome. *Dermatol Clin* 2003;21(1):91–98.
7. Górski R. Diagnostyka i Leczenie Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej. 1st edn. Wydawnictwo Lekarskie Med Tour Press International, Warszawa, 2011.
8. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36(10):575–580.
9. Siponen M, Huuskonen L, Läärä E, Salo T. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(3):319–324.

10. Bhatia N, Lalla Y, Vu AN, Farah CS. Advances in optical adjunctive AIDS for visualisation and detection of oral malignant and potentially malignant lesions. *Int J Dent* 2013;2013:194029.
11. Macey R, Walsh T, Brocklehurst P et al. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;5:CD010276.
12. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Assessing the accuracy of autofluorescence, chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for oral potentially malignant disorders – a clinicopathological evaluation. *Clin Oral Investig* 2015;19(9):2267–2272.
13. Chhabra N, Chhabra S, Sapra N. Diagnostic modalities for squamous cell carcinoma: an extensive review of literature-considering toluidine blue as a useful adjunct. *J Maxillofac Oral Surg* 2015;14(2):188–200.
14. Gonzalez-Molles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis* 2008;14(3):229–243.
15. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(1):30–34.
16. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F, Gianotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72(6):665–670.
17. Murti PR, Daftary DK, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India. *J Oral Pathol* 1986;15(2):71–77.
18. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993;22(9):421–424.
19. Rajenthiran R, McLean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(5):520–523.
20. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *Oral Pathol* 1998;17(5):219–225.
21. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol* 2001;37(3):262–267.
22. Duffey DC, Eversole LR, Abemayor E. Oral lichen planus and its association with squamous cell carcinoma: an update of pathogenesis and treatment implications. *Laryngoscope* 1996;106(3):357–362.
23. Hietanen J, Paasonen MR, Kuhlefelt M, Malamström M. A retrospective study of oral lichen planus patients with concurrent or subsequent development of malignancy. *Oral Oncol* 1999;35(3):278–282.
24. McLaughlin JK, Grindley G, Block G et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(15):1237–1243.
25. del Olmo JA, Pascual I, Bagán JV et al. Prevalence of hepatitis C virus in patients with lichen planus of the oral cavity and chronic liver disease. *Eur J Oral Sci* 2000;108(5):378–382.
26. Noago Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med* 2005;15(2):237–241.
27. Deeg HJ, Socié G, Schoch G. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: a joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. *Blood* 1996;87(1):386–392.
28. Hernández G, Arriba L, Jiménez C et al. Rapid progression from oral leukoplakia to carcinoma in an immunosuppressed liver transplant recipient. *Oral Oncol* 2003;39(1):87–90.
29. 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;32(9):507–512.
30. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Califano L, Lo Muzio L. Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(8):838–843.
31. Van der Meij EH, Schepman KP, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Endod* 2003;96(2):164–171.
32. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L, Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? *Oral Oncol* 2004;40(2):120–130.
33. Georakopoulou EA, Achdari MD, Achdari M, Kotsinas A. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:759626.
34. Ebrahimi M, Nylander K, Van der Waal I. Oral lichen planus and the p53 family: what do we know? *J Oral Pathol Med* 2011;40(4):281–285.
35. Meek DW. The p53 response to DNA damage. *DNA Repair (Amst)* 2004;3(8–9):1049–1056.
36. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol* 2004;40(1):77–83.
37. Muñoz AA, Haddad RI, Woo SB, Bhattacharyya N. Behavior of oral squamous cell carcinoma in subjects with prior lichen planus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(3):401–404.
38. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112(3):328–334.
39. González-Moles MA. The use of topical steroids in oral pathology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(6):827–831.
40. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition to leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46(4):518–539.