

Terapijski pristup oralnim prekancerozama

Iva Vidas

Zavod za bolesti usta
Stomatološkog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu

Therapeutical Approach to Oral Precancerosis

Sažetak

Mnogobrojna klinička iskustva pokazala su opravdanim razlikovati potencijalne od histološki verificiranih oralnih prekanceroza. Navode se literaturni podaci o postotku maligne alteracije oralne leukoplakije i lihen.

Opisani su principi terapije oralnih potencijalnih prekanceroznih lezija s naglaskom na potrebi odstranjenja lokalnih iritacija te provođenja topikalne i sistemske medikamentozne i vitaminske terapije i još nekih djelotvornih postupaka kao što je terapija laserom, jontoforezom i dugovalnim ultravioletnim svjetlom, a po potrebi kirurškom odnosno krioterapijom.

Ističe se važnost odvikavanja od štetnih navika, provođenja oralne higijene i pravilne prehrane, te neophodnost povremenih kontrolnih pregleda pacijenata s potencijalnim oralnim prekancerozama.

Ključne riječi: leukoplakija, lihen ruber, terapija

Acta Stomatologica Croatica
1992; 26: 133-137

PREGLEDNI RAD

Primljeno: 13. veljače 1992.

U skladu s opažanjima mnogih kliničara čija su se klinička iskustva pokazala nezaobilaznima u praćenju pojave maligne alteracije oralnih hiperkeratoza, pokazalo se opravdanim razlikovati »potencijalne prekanceroze« od pravih ili histološki verificiranih oralnih prekanceroznih lezija (1, 2, 3, 4).

Pojam potencijalne prekanceroze javio se u stomatološkoj znanstvenoj literaturi već prije dvadesetak godina, a označava da oralna lezija može prijeći u malignu ako se zadovolje određeni uvjeti (1).

Termin potencijalna prekanceroza sinonim je za fakultativnu ili neobvezatnu prekancerozu, odnosno patološku promjenu čiji razvoj u dužem vremenskom razdoblju može, ali ne s pot-

punom sigurnošću, biti usmjeren malignoj alteraciji (2, 3).

Najčešće i najdetaljnije opisane takve oralne patološke promjene jesu leukoplakia i lichen ruber.

Razni suvremeni autori pokušali su klasificirati oralne prekancerozne lezije na taj način da klinički nalazi što vjernije odgovaraju histološkim (3, 5, 6, 7, 8, 9).

Pri tome jači intenzitet kliničkih promjena predstavlja i veći rizik za malignu transformaciju. Tako se npr. pokazalo da nehomogena leukoplakija četiri do pet puta češće maligno alterira nego homogena, a još veći porast rizika pokazuje verukozna i erozivna forma, dok vlasasta do sada nije opisana u vezi s kancerizacijom (10).

Dosadašnje studije velikog broja autora koji su se bavili leukoplakijom utvrdile su frekvenciju njezine maligne alteracije od 0,13–6%, pa čak 8%, odnosno 20% slučajeva (11, 12, 13).

Pokazalo se da oko 15–23% oralnih leukoplakija pokazuje histološki epitelnu displaziju, carcinoma in situ ili već invazivni karcinom u vrijeme inicijalne biopsije (11).

Rizične zone u ustima gdje se lokalizira maligna leukoplakija jesu: posteriorne strane dviju trećina jezika, dno usne šupljine, donja usna paramedijalno i granica mekog i tvrdog nepca s dugotrajnom iritacijom proteznog ruba (4, 14).

Uvrštenost oralnog lihen a u prekancerozne lezije je opravdana, jer velik broj kliničara izvješćuje o mogućnosti njegove maligne alteracije, osobito kad je u pitanju erozivni, odnosno bulozni lihen, i to specijalno kod njegove lokalizacije u području jezika (5, 15, 16).

Maligna transformacija oralnog lihen a nađena je u 3% slučajeva kod bolesnika u dobi od 40–70 godina, dok ulcerizacija erozivnog lihen a doseže i do 10% slučajeva (5, 9, 16, 17). Zbog toga je od presudne važnosti za pacijenta provesti što ranije odgovarajuću terapiju patoloških oralnih prekanceroznih lezija, baziranu na rezultatima neophodnih dijagnostičkih postupaka među kojima su najvažnije ekfolijativno citološka i patohistološka analiza biopsijskog uzorka.

U principu terapija oralnih potencijalnih prekanceroza, dakle onih kod kojih na temelju analize ekfolijativno-citoloških i biopsijskih uzoraka nije ustanovljena epitelna displazija, sastoji se primarno od provođenja lokalnih mjera sa svrhom uklanjanja iritacija oralne sluznice, topikalne i sistemske medikamentozne i vitaminske terapije, te još nekih djelotvornih postupaka kao što je terapija laserom, jontoforezom, te primjena ultravioletnog dugovalnog svjetla.

Već u prvom posjetu potrebno je brušenjem zaobliti sve oštre bridove i kvržice zubi, bilo da se radi o prirodnom zubalu ili protetskim nadomjescima. Treba prilagoditi protezu ako njezina baza ne priliježe dobro uz sluznicu, te ukloniti povišeni električni potencijal u ustima ukoliko je njegova vrijednost iznad 200 mV. U tom slučaju treba fiksne protetske nadomjeske izraditi od metala iste plemenitosti, a metalna punjenja zamijeniti nemetalnima. Također je potrebno ukloniti zubni kamenac i plak, sanirati

karijes, postojeće parodontne bolesti, te ekstrahirati zaostale zubne korjenove.

U slučaju izraženih upalnih simptoma provodi se antiupalna terapija antiseptičkim otopinama, te primjenom antibiotsko-kortizonskih ili kortizonskih preparata u vidu depo zavoja, adhezivnih pasta u obliku orabaze ili otopina (18). Na osnovi kliničkih iskustava preporučuje se dodatna antifungalna terapija u obliku oralnog gela, otopina ili adhezivnih zavoja kontinuirano kroz 1–2 tjedna (19, 20).

Kod prisutnih diskontinuiteta oralne sluznice, kao što je slučaj kod erozivnog i buloznog oralnog lihen a nakon rupture bula, prije svakog terapijskog postupka potrebno je anestetizirati bolno područje mješavinom anestetika u spreju, vode i 3% hidrogena kako bismo pacijenta oslobodili neugodnih bolnih senzacija.

U slučaju erozivnih lezija dobri rezultati se postižu biostimulativnim učinkom mekog lasera s postupkom zračenja određenog područja, čime utječemo na bazične metaboličke procese stanica i tkiva. U toku petodnevne terapije stupanj upale se postepeno smanjuje do potpunog nestanka, isto tako smanjuje se stupanj hiperkeratoze, a erozivni se lihen prevodi u plani oblik. U skladu s time već nakon 2–3-dnevne terapije smanjuje se intenzitet boli i pečenja (21).

Opisani su povoljni rezultati primjene medikamentozne terapije u kombinaciji s dugovalnim ultravioletnim svjetlom u liječenju perzistirajućeg oralnog lihen a (22).

Uz navedene lokalne terapijske postupke, naročito one koji se odnose na erozivni tip, preporučena je aplikacija samarium-kobalt magnetna. Klinički uspjeh tog postupka bio je više nego zadovoljavajući, kako u odnosu na upalu i brzinu epitelizacije erozija, tako i na iščezavanje hiperkeratotičnih papula (25).

Kod erozivnog oralnog lihen a također se preporučuju sredstva koja stimuliraju epitelizaciju sluznice i cijeljenje rana, kao što je Solcoseryl, adhezivni ili depo zavoj, odnosno oralni gel u kombinaciji s vitaminskom i topikalnom kortikosteroidnom terapijom (2, 3).

Epitelizaciju erozija stimuliraju i vitaminski preparati koji sadrže pantotensku kiselinu i piridoksin.

Ipak, većina kliničara smatra da je u liječenju oralnog erozivnog lihen a najdjelotvorniji učinak topikalne primjene kortikosteroida bilo u obliku spreja, solucije, bilo adhezivnih ili depo

zavoja koji se propisuju 2–3 puta dnevno kroz 3 tjedna (4, 9, 20). Ispitivanje stupnja apsorpcije kortikosteroida putem oralne sluznice u odnosu na funkciju kore nadbubrežne žlijezde pokazalo je da topikalna terapija kortikosteroidima kod pacijenata s erozivnim lichenom tri tjedna nije izazvala adrenalnu supresiju (24).

Kortikosteroidi se mogu ordinirati i intra-odnosno perilezijski injekcijskom tehnikom kod većih diskontinuiteta oralne sluznice kako bi se izbjegle neželjene nuspojave pri sistemskoj primjeni. Injicira se uz erozivne lezije i to 3–4 mg u jednoj dozi. Poseban učinak kortikosteroida u liječenju oralnog lichena povezan je kako s imunosupresivnim tako i s antiinflamatornim svojstvima. Djelovanje im se sastoji u:

- a) redukciji eksudacije leukocita i sastojaka plazme;
- b) održavanju integriteta stanične membrane s posljedicom prevencije pretjeranog bubrenja stanica;
- c) inhibiciji otpuštanja lizozima iz granulocita, te inhibiciji fagocitoze i
- d) stabilizaciji membranskog intracelularnog lizozima koji sadržava hidrolitički enzim sposoban za staničnu digestiju i ekspanziju oštećenja upalnog tkiva. Osim toga, kortikosteroidi onemogućavaju proliferaciju fibroblasta s pozitivnim djelovanjem na smanjenje fibroze. U većim dozama kortikosteroidi mogu poremetiti formiranje antitijela (26).

U terapiji potencijalnih oralnih prekanceroza karakteriziranih hiperkeratozom koriste se derivati retinoinične kiseline kao što je etretinat i tretinoin u topikalnoj primjeni (27, 28). Djelovanje etretinata naročito je povoljno na sazrijevanje pločastog epitela. Mehanizam njegovog djelovanja nije potpuno jasan, ali se pokazalo da je usmjeren na subepitelijalnu populaciju T-limfocita, medijatora upalnog procesa. Rezultati ispitivanja kliničara upućuju na to da je primjena etretinata najdjelotvornija nakon sanacije diskontinuiteta sluznice, dakle u slučaju lichen planusa i leukoplakije (28).

S obzirom na to da u etiologiji leukoplakija značajnu ulogu imaju virusi iz grupe herpes virida, preporučena je i lokalna primjena antivirusnih sredstava, npr. interferon masti ili uljne suspenzije više puta dnevno (29).

Kod neupalnih oralnih potencijalnih prekanceroza karakteriziranih hiperkeratozom provodi se keratolitička terapija preparatima na bazi salicilne kiseline uz dodatak steroidne kompo-

nente, kojom se postiže lokalni antieksudativni i antiupalni učinak i ponovno uspostavlja pravilna keratinizacija oralne sluznice, naročito ako je promjena bila u početnom stadiju (18).

U tretmanu oralnih keratotičnih lezija preporučena je nadalje ignipunkcija, jedna od najstarijih metoda fizikalne medicine. Postupak se provodi nakon lokalne anestezije oralne sluznice tako da se usijanom elektrodom točkasto diruju lichenozne papule. Mehanizam djelovanja ignipunkcije sastoji se od izazivanja aktivne topline koja u stanicama ubrzava oksidoredukcijske i metaboličke procese, uz koagulaciju hiperkeratotičnih papula. Tako promijenjene stanice epitela ubrzo otpadaju, a njihova mjesta zauzimaju zdrave stanice (30). Opisani su povoljni rezultati i metode terapije leukoplakije ionoforezom i to kombinacijom vitamina C, hidrokortizona i kimotripsina. Intenzitet istosmjernje struje tokom tretmana bio je 0,1–0,3 mA/cm², a trajanje terapije 20 minuta. Terapijski učinak bio je statistički značajan (31). U liječenju malih cirkumskriptnih i ulceroznih oblika leukoplakičnih lezija primjenjuje se kirurški zahvat da bi se spriječila maligna alteracija. Poslije zahvata neophodno je provoditi redovite kontrole bolesti, jer postoji dispozicija recidivu, naročito kod verukoznog tipa leukoplakije (14).

Kao alternativa kirurškom odstranjenju većih keratotičnih lezija preporučuje se krioterapija. To je postupak lokalizirane aplikacije temperature na točki ledišta, koja dovodi do smrzavanja vitalnog tkiva s formiranjem ekstrai intracelularnih ledenih kristala. Oni povećavaju koncentraciju toksičnih elektrolita mijenjajući pH, zatim uvjetuju denaturaciju proteina i destrukciju staničnih membrana. Nakon odbacivanja nekrotičnog tkiva ono se obnavlja, a rezultat je zdrava stanica. Međutim, i nakon ovakve terapije lezija može recidivirati, a višekratni tretman smrzavanjem nije preporučljiv jer bi se mogle razviti displastične promjene u epitelu (2, 14).

U svakom slučaju, neophodno je prepoznati i ukloniti sve lokalne iritacije, ali po mogućnosti i opće predisponirajuće faktore radi prevencije recidiva.

Sistemska terapija oralnih potencijalnih prekanceroza sastoji se od propisivanja vitamina i drugih medikamenata. Od vitamina se koriste vitamini A, vitamini B-kompleksa i E vitamin.

Vitamin A »štiti epitel« smanjujući njegovu tendenciju keratinizaciji. Dnevna potreba organizma iznosi 4000 IJ vitamina A. Terapijska doza kod hiperkeratoza iznosi 50.000–100.000 IJ. Najčešće se primjenjuje u obliku uljne otopine tri puta dnevno po 10 kapi u toku jela kroz 2–3 tjedna. Kod teških kroničnih jetrenih bolesti njegova je sistemska primjena kontraindicirana. Terapiju vitamina A treba započeti tek nakon saniranja upalnih promjena oralne sluznice.

Vitamini B-kompleksa imaju važnu ulogu u metabolizmu, specijalno ugljikohidrata, oksidoreduktivnim procesima i reprodukciji stanica. Mogu se dati peroralno ili parenteralno u slučaju poremećene želučane sekrecije.

Vitamin E je važan za regulaciju lučenja gonadotropnih hormona koji povoljno utječu na cirkulaciju krvi, a time i na sanaciju upalnog procesa.

Provedena su ispitivanja koja se odnose na primjenu velikih doza antibiotika penicilina u terapiji lihena, osobito erozivnog tipa. Rezultati su bili povoljni, naročito ako se nakon terapijske doze od 2,400.000 IJ kroz 10–15 dana nastavi s depo-penicilinom. Međutim, treba biti oprezan u slučaju alergijskih kontraindikacija.

Metronidazol je također pokazao korisno djelovanje kod erozivno-buloznog oblika lihena, ali nije pokazao djelotvornost u liječenju planog oblika (32).

Opisan je uspjeh terapije atrofičnog lihen planusa antimikotikom Griseofulvinom po 500 mg dnevno u toku 15 dana. Griseofulvin se nakon oralne ili parenteralne primjene raspoređuje po organizmu i deponira u bazalnim stanicama epitela, a zatim postepeno prodire do površnog sloja. Mehanizam djelovanja lijeka nije poznat, ali se smatra da on sprečava deskvamaciju keratiniziranih slojeva epitela i tako omogućava nastanak erozija i ulceracija (33).

Kod opsežnih buloznih i erozivnih lezija oralnog lihena, rezistentnih na lokalnu terapiju kortikosteroidom, ti se lijekovi prepisuju za sistemsku primjenu. Većinom se daju preparati Dexamethason i Prednison u obliku tableta s početnom dozom 20–30 mg. Poslije prvog tjedna nakon što je uslijedila epitelizacija oralnih erozija, tjedna doza se postepeno smanjuje za 5–10 mg dnevno, a razlog je tome da se izbjegnju štetne nuspojave primjene kortikosteroida. Iako sistemska terapija kortizonskim preparatima nije preporučljiva zbog negativnih nusfekata i rela-

tivno brojnih kontraindikacija, ona je ipak metoda izbora kod teških kliničkih oblika lihena (32).

Upotreba Isoniazida i drugih tuberkulostatika u terapiji ulceroznog tipa lihena daje ograničene rezultate, pa se u novije vrijeme ne preporučuje.

Budući da se u etiologiji lihena kao jedan od predisponirajućih faktora spominje psihička tenzija u nekim slučajevima, ako za to postoji indikacija, ordiniraju se sedativi (36, 37).

I u terapiji planog lihena opisana je sistemska primjena antimalarika (Resochin) uz neslanu dijetu, koja u nekim slučajevima daje dobre terapijske rezultate, no za njihovu primjenu također postoje kontraindikacije, a to su trudnoća, osobito prvo tromjesečje, oštećenje koštane srži, anemija, kronični hepatitis, ciroza jetre.

Povoljni rezultati u liječenju oralnih potencijalnih prekanceroza, a pogotovo u održavanju epiteliziranih erozivnih lezija, postižu se primjenom biogenih stimulatora biljnog podrijetla i to preparata aloe u obliku injekcija. Kura iznosi 30 injekcija, tjedno se injicira svaki drugi ili treći dan, s pauzom nakon desete injekcije.

Konzervativna terapija erozivnog lihena može se provoditi najduže do 3 tjedna u kojem roku diskontinuiteti oralne sluznice moraju epitelizirati. Nakon tog vremena potrebno je ponoviti ekfolijativno citološku i patohistološku analizu, i po potrebi provesti kiruršku obradu.

Pacijentima koji boluju od navedenih oralnih lezija potrebno je također skrenuti pažnju na neophodnost odvikavanja od štetnih navika pušenja i uživanja žestokih alkoholnih pića, koje igraju znatnu ulogu u nastanku same bolesti. Po potrebi treba otkloniti loše navike griskanja oralne sluznice ili usana i objasniti pacijentu koje su posljedice tih navika.

Oralna higijena ovih bolesnika provodi se kao i kod zdravih osoba, nakon jela treba dobro očistiti zube, odnosno protetske nadomjeske, naročito uvečer prije spavanja. Mora se paziti da se sluznica ne ozlijedi oštrom četkicom za zube, a zubna pasta ne bi smjela nadraživati oralnu sluznicu (18).

U prehrani bolesnika s oralnim potencijalnim prekancerozama, uz izbjegavanje jako začinjene i vruće hrane, treba preporučiti da obroci sadrže što više voća i povrća bogatog vitaminima (18).

U slučaju prisutnih sistemskih bolesti i poremećaja, odnosno deficijentnih stanja koja pred-

stavljaju predispoziciju za razvoj oralnih promjena, njihovu sistemsku terapiju treba provoditi odgovarajući liječnik specijalist.

Od presudne je važnosti vršiti povremene kontrolne preglede, i to svakih mjesec dana u prvih pola godine nakon sanacije lezija, a zatim svakih 6 mjeseci uz napomenu pacijentu da sam

kontrolira svoju sluznicu i kod promjena kliničke slike odmah zatraži pomoć terapeuta.

Klinički odgovor hiperkeratotičnih lezija oralne sluznice nije uvijek predvidiv, pa je u nekim slučajevima indicirana ponovna biopsija i histološka analiza nakon 6–12 mjeseci, osobito ako se lezija mijenja u veličini ili izgledu (14).

THERAPEUTICAL APPROACH TO ORAL PRECANCEROSIS

Summary

Differentiation between potential and histologically verified oral precanceroses has been justified by abundant clinical experience. Literature data on the percentage of malignant alterations, oral leukoplakia and lichen are presented. Therapeutic principles for potential oral precancerous lesions, with particular reference to the need of removal of local irritations, topical and systemic medicamentous and vitamin therapy, and some other efficient procedures, such as therapy with laser, iontophoresis and long-wave ultraviolet light, as well as surgery or cryotherapy when required, are described.

Importance of dropping of bad habits, oral hygiene and proper nutrition, as well as the need of occasional control check-ups in patients with potential oral precanceroses, are emphasized.

Key words: leukoplakia, lichen ruber, therapy

Adresa za korespondenciju:
Address for correspondence:

Prof. dr. sc. Iva Vidas
Zavod za bolesti usta
Stomatološkog fakulteta
Zagreb, Gundulićeva 5
41000 Zagreb, Hrvatska

Literatura

1. DOBRENIĆ M, VIDAS I. Prekanceroze oralne sluznice i njihova prevencija. *Acta Stom Croat* 1972; 71:45-51.
2. BERNARDI F, CALANDRIELL M. La crioterapia di alcuni lesioni precancerose del cavo orale. *Min Stom* 1979; 28:303-17.
3. MAERKER R, BURKHARDT A. Klinik oraler Leukoplakien und Präkanzerosen. *Die Quintess.* 1979; 6:21-3.
4. DOBRENIĆ M. Oralne bolesti. *Jumena*, Zagreb 1987; 202-4.
5. ANDREASEN J O. Oral lichen planus: Clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg* 1968; 25:31-5.
6. PINDBORG J J. Oral cancer and precancer. Bristol, John Wright and Sons Ltd, 1980.
7. BURKHARDT A, SEIFERT G. Morfologiske Klasifikation der oralen Leukoplakien. *Dtsch Med Wschr* 1977; 102; 7:223-9.
8. BANOCZY J, CSIBA A. Comparative study of the clinical picture and histopathologic structure of oral leukoplakia, *Cancer* 1972; 29:1230-7.
9. MEULEMANS G, DOUROV N, CAROLI A, MAYER R. Les lésions blanches de la muqueuse orale. *Acta Stomatol Bel* 1985; 82:189-207.
10. WHO COLLABORATING CENTRE FOR ORAL PRECANCEROUS LESIONS. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg* 1978; 46:518-39.
11. LASKARIS G. Color atlas of oral diseases. Thieme G. Verlag-Thieme Med Public Inc Stuttgart - New York, 1988; 226-8.
12. WALDRON C A, SHAFER W G. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study of 3258 oral leukoplakias. *Cancer* 1975; 36:1386-92.
13. KOSOVIĆ F. Poglavlje iz knjige Piljac-Rak: Klinička onkologija. Tis. Zrinski, ZLH Čakovec 1977; 233.
14. LYNCH M A, BRIGHTMAN V J, GREENBERG M S. *Burket's oral medicine*. B Lippincott Comp. Philadelphia - London - Mexico City - New York - St. Louis - Sao Paolo, Sydney 1984; 209-92.
15. TISCHENDORF L. Zur organspezifischen Dignität des oralen Lichen. *Stom DDR* 1981; 31:32-38.
16. POGREL M A. Carcinoma in erosive lichen planus of the tongue. *Oral Surg* 1983; 55:62-5.
17. EGGLESTON D J. Lichen planus or leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 29:849.
18. DOBRENIĆ M. Uvod u oralnu medicinu, Školska knjiga, 1981.
19. VIDAS I, TEMMER K, ŽUŽIĆ P, PALAVERSIĆ M. Prisutnost *Candida albicans* u leukoplakičnim lezijama oralne sluznice. *Acta Stomatol. Croat.* 1988; 22:311-317.
20. VINCENT D S, FOTOS P G, BAKER K A, WILLIAMS T P. Oral lichen planus: the clinical historical and therapeutic features of 100 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70:165-71.
21. PEEVA-GJULEVA D. *et al.* Treatment of erosive form of lichen planus by helium neon laser LG-75. *Stomatol (Sofija)* 1988; 70:23-5.
22. JUGELL P. Oral lichen planus. A Review *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991; 20:129-35.
23. GHILIKIN V N. Treatment of the erosive ulcerous form of lichen ruber planus. *Stomatol (Moskva)* 1988; 2:25-6.
24. PLEMONS J M, REES T D, ZACHARIAM N Y. Absorption of a topical steroid and evaluation of adrenal supression in patients with erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69:688-93.
25. KUPRIJANOVA T A, MARKOV B P, VILKOVA L A, BARABASH A G. Constant magnetic field in the combined treatment of oral mucosa lichen ruber planus. *Stomatol (Moskva)* 1989; 5:33-4.
26. STREETEN D H. Corticosteroid therapy. *Jama* 1975; 232:944-8.
27. FERGUSON M M. The treatment of erosive lichen planus with retinoid-etretinate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58:283-7.
28. POMMEL M B, MERCIER A J, SOUTEYRAND P. Sequential immunopathologic study of oral lichen planus treated with tretinoin and etretinate. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:197-20.
29. PILLAI M R, BALARAM P, KANNAN S, *et al.* Interferon activation of latent natural killer cells and alteration in kinetics of oral precancerous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70:458-61.
30. TEODOSIJEVIĆ M, STANIĆ S, ZAJIĆ B. Naša iskustva u lečenju oralnog lihena ignipunkcijom. *Stomatol Glas Srb, Zbornik radova Beograd* 1974.
31. PENG S I. Traitement de leucoplasie buccale par ionophorèse de médicaments. *Actual Odontostomatol.* 1987; 158:239-43.
32. CEKIĆ-ARAMBAŠIN A, DJURČEVIĆ-MATIĆ A. Mogućnost medikamentozne terapije oralnog lichen rubera. *Acta Stomatol Croat* 1985; 19:183-9.
33. BAGAN J V. Treatment of lichen planus with griseofulvin. *Oral Med Oral Surg Oral Pathol.* 1985; 60:608-10.
34. AUFDEMORTE T, DE VILLEZ R, GIESEKER D. Griseofulvin in the treatment of three cases of oral erosive lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55:459-62.
35. SEHGAL V N, BIKHCHANDANI R, KORANNE R V *et al.* Histopathological evaluation of griseofulvin therapy in lichen planus - a double blind controlled study. *Dermatologica* 1980; 161:22-7.
36. ALLEN C M, BECK F M, ROSSIE K M, KAUL T J. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61:44-6.
37. LOWENTHAL U, PISANTI S. Oral lichen planus according modern medical model. *J Oral Med* 1984; 59:224-226.