



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia Departament de Estomatologia

**ESTUDIO CLÍNICO EVOLUTIVO DE LA LEUCOPLASIA ORAL EN
412 PACIENTES**

Tesis Doctoral

PROGRAMA DE DOCTORADO EN ODONTOLOGÍA (3143)

Presentada por: Andrea Rubert Aparici

Directores: Prof. Dr. José Vicente Bagán Sebastián

Dra. Leticia Bagán Debón

SEPTIEMBRE 2019



El Prof. José Vicente Bagán Sebastián, Catedrático de Medicina Bucal del Departamento de Estomatología de la Universitat de València y Jefe del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del Hospital General Universitario de Valencia.

La Dra. Leticia Bagán Debón, Profesor Ayudante de Doctor del Departamento de Estomatología de la Universitat de València.

CERTIFICAN

Que la presente tesis doctoral original de Andrea Rubert Aparici titulada: Estudio clínico evolutivo de la Leucoplasia Oral en 412 pacientes, ha sido realizada bajo nuestra dirección y supervisión, y a nuestro juicio, reúne los requisitos para su lectura y obtención del grado de Doctor en Odontología.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Valencia a 2 de Julio del 2019.

Prof. Dr. José V. Bagán Sebastián

Dra. Leticia Bagán Debón

ÍNDICE

Introducción	1
I. Concepto.....	3
II. Epidemiología	10
III. Etiología.....	11
IV. Clínica	18
V. Histología	20
VI. Diagnóstico	25
VII. Diagnóstico diferencial.....	33
VIII. Estadiaje	38
IX. Tratamiento	39
X. Evolución-grupos de riesgo.....	50
XI. Marcadores biomoleculares biológicos relacionados con el potencial maligno	55
Justificación, hipótesis y objetivos.....	61
Material y métodos	68
I. Pacientes seleccionados para el estudio	70
II. Material utilizado para el estudio.....	70
III. Método	72
Anexo 1	73
IV análisis estadístico	75
Resultados.....	77
1. Datos demográficos y hábitos	78
2. Datos clínicos derivados de la anamnesis.....	80

3.Datos clínicos derivados de la exploración clínica e histopatológica de las lesiones orales	81
4.Tratamiento	92
5.Evolución	93
6.Seguimiento	94
1.Relación entre la clínica de las lesiones con la edad, el tiempo de evolución y el tamaño de las lesiones	96
2.Relación entre el subtipo clínico con la edad, el tiempo de evolución y el tamaño de las lesiones.....	97
3.Relación entre la histología de las lesiones con la edad, tiempo de evolución y tamaño de las lesiones	99
4.Relación entre la clínica de las lesiones con el sexo.....	101
5.Relación entre la clínica de las lesiones con el motivo de consulta/sintomatología.....	102
6.Relación entre la clínica de las lesiones con la localización de las lesiones	102
7.Relación entre la clínica y la histología de las lesiones	106
8.Relación entre la clínica y el grado histológico de las lesiones	106
9.Relación entre la clínica y la presencia de hábito tabáquico	107
10. Relación entre la clínica y la presencia de hábito enólico	108
11. Relación entre la clínica de las lesiones con el motivo de consulta	108
Estudio de supervivencia en los pacientes	110
Discusión	144
Factores epidemiológicos y etiopatogénicos de la leucoplasia oral	146
Datos clínicos.....	151
Diagnóstico	162
Estadaje.....	167
Tratamiento- seguimiento	168

Evolución- grupos riesgo	172
Marcadores biomoleculares	179
Conclusiones	181
Referencias bibliográficas	185
Índice de tablas.....	202
Listado de figuras.....	208
Glosario de abreviaturas	212

INTRODUCCIÓN

I. CONCEPTO

1. Clasificación de las lesiones potencialmente malignas.

La leucoplasia oral (LO), es la lesión potencialmente maligna más frecuente de la mucosa oral (1,2), habiendo sido considerada durante décadas clínicamente como una lesión predominantemente blanca que no se desprende al raspado y que no puede catalogarse como ninguna otra lesión definida, y que presenta un elevado riesgo de desarrollar cáncer oral. Por ello, durante años ha sido denominada como una “lesión premaligna o precancerosa”.

En 1978, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (3) distinguió las lesiones precancerosas de las denominadas condiciones precancerosas de la mucosa:

-Lesión precancerosa: “tejido morfológicamente alterado que presenta mayor tendencia a desarrollar un carcinoma oral de células escamosas que en su equivalente aparentemente normal”.

-Condición precancerosa: “estado generalizado asociado a un riesgo significativamente elevado de desarrollar cáncer”.

Incluyeron en el primer grupo, la leucoplasia, la eritroplasia y las lesiones palatinas en fumadores invertidos, y en el segundo, la fibrosis submucosa, la queilitis actínica, el liquen plano y el lupus eritematoso discoide (3).

En el año 2005, en una reunión de la OMS (4), en la que se actualizó la definición, terminología, y clasificación de las lesiones orales con predisposición a una transformación maligna se recomendó emplear el término “desórdenes potencialmente malignos”, ya que no todas las lesiones pueden transformarse en cáncer, sino que hay un conjunto de alteraciones morfológicas que pueden tener un elevado potencial de transformación maligna.

Asimismo, en 2007, Warnakulasuriya y cols. (4), consideraron que no se debe realizar la subdivisión entre “Lesión precancerosa” y “Condición precancerosa”, sino que lo correcto era referirse a todas las presentaciones clínicas que conllevan alto riesgo de cáncer, bajo el término “Desórdenes potencialmente malignos” para reflejar su amplia distribución anatómica.

Las principales lesiones potencialmente malignas, antes consideradas como lesiones y condiciones precancerosas (1,4), son: leucoplasia, eritroplasia, liquen plano, lupus eritematoso

discoide, lesiones palatinas en fumadores invertidos, fibrosis submucosa, queilitis actínica, cánceres con carácter sindrómico e inmunodeficiencias.

2. Concepto de Leucoplasia.

La definición y terminología sobre la leucoplasia, ha sido discutida en la literatura científica durante décadas (Tabla 1). La primera definición de LO fue propuesta por la OMS (3) en 1978: “la leucoplasia es una placa predominantemente blanca que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como ninguna otra enfermedad”. El término leucoplasia no estaba relacionado con la ausencia o presencia de displasia epitelial. Desde entonces, la definición de leucoplasia ha sido adaptada y modificada por un gran número de investigadores (1-8) y grupos de expertos internacionalmente. Posteriormente, en Uppsala en el año 1996 la OMS (5) la definió como “una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión definida”.

En el año 2005, en Londres, se reunieron un grupo de especialistas internacionales en Epidemiología, Medicina y Patología oral y Biología molecular para discutir conceptos, terminología, clasificaciones, evolución y manejo de las lesiones precancerosas de la cavidad oral; así en 2007, Warnakulasuriya y cols. (4) definieron la leucoplasia como “una placa blanca de riesgo cuestionable habiendo excluido otras enfermedades conocidas o alteraciones que no suponen un aumento del riesgo de cáncer”. Más tarde, en el año 2012, van der Waal (6), sugirió modificar la definición, añadiendo la necesidad de realizar un examen histopatológico para obtener un diagnóstico clinicopatológico definitivo, de este modo propone: “una lesión o placa predominantemente blanca de comportamiento cuestionable habiendo excluido clínica e histopatológicamente, cualquier otra enfermedad o alteración blanca definida”. Posteriormente en 2015, van der Waal (7), propuso de nuevo una definición resultante de la combinación de las propuestas por la OMS en 1978 y 2005: “una placa predominantemente blanca que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como ningún otro desorden; la leucoplasia oral tiene un riesgo elevado de desarrollar cáncer tanto en una zona cercana a la leucoplasia como en cualquier parte de la cavidad oral o de la región de la cabeza y el cuello”.

1978	OMS (3)	La leucoplasia se define como “una placa blanca que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como ninguna otra enfermedad”.
1984	Primera conferencia de leucoplasia oral. Malmo, Suecia. Axéll y cols. (8)	La leucoplasia es “una placa blanquecina que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como otra enfermedad y no está asociada con ningún agente causal físico o químico a excepción del tabaco”.
1996	Simposio Internacional, Uppsala, Suecia. (5)	La leucoplasia debe definirse como “una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede caracterizarse como otra lesión definida”.
2007	Warnakulasuriya y cols. (4)	El término leucoplasia debe usarse para reconocer “placas blancas de riesgo dudoso habiendo excluido (otras) enfermedades o desórdenes conocidos que no suponen un aumento del riesgo de cáncer”.
2012	Van der Waal (6)	“Una lesión o placa predominantemente blanca de comportamiento cuestionable habiendo excluido clínica e histopatológicamente, cualquier otra enfermedad o alteración blanca definida”.
2015	Van der Waal (7)	“Una placa predominantemente blanca que no puede ser caracterizada clínica o patológicamente como ningún otro desorden; la leucoplasia oral tiene un riesgo elevado de desarrollar cáncer tanto en una zona cercana a la leucoplasia como en cualquier parte de la cavidad oral o de la región de la cabeza y el cuello”.

Tabla 1: Definiciones de leucoplasia oral. (1-5). OMS: Organización Mundial de la Salud

3. Otras lesiones potencialmente malignas.

A continuación se detallan las lesiones potencialmente malignas más frecuentes de la cavidad oral.

Eritroplasia

La eritroplasia, es considerada la lesión de la mucosa oral con mayor potencial de malignización (14-50%). Su definición no ha cambiado desde 1978, año en el que la OMS la definió como “Placa de color rojo intenso que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como ninguna otra enfermedad definida”.

Los principales factores etiológicos son el tabaco y el alcohol. El papel de *C.albicans* no está definido. Suele ocurrir a partir de la mediana edad (9,10), afecta con mayor frecuencia al género masculino.

Clínicamente, la eritroplasia, es plana con una superficie lisa o granular, no suele aparecer sola sino que se da con mayor frecuencia como lesiones mixtas blancas y rojas, denominándose “eritroleucoplasia”. Suele manifestarse como una lesión menor de 1,5cm de diámetro, aunque también puede ser menor de 1cm o mayor de 4cm (11).

Puede afectar a cualquier localización de la cavidad oral (9), siendo las zonas más frecuentes de aparición el paladar blando, el suelo de boca y la mucosa yugal (11).

Histológicamente, la eritroplasia, suele presentar fenómenos de displasia epitelial o carcinoma *in situ* o incluso un carcinoma invasivo (9,12), por ello estas lesiones deben ser tratadas ya que además, la mayoría, generan sintomatología.

Se recomienda la extirpación quirúrgica mediante bisturí frío o láser. No existe en la literatura datos sobre la tasa de recurrencia de la eritroplasia tras su escisión quirúrgica (9,10).

Fibrosis oral submucosa

La fibrosis oral submucosa (FOS), fue descrita por primera vez por Scchwartz en 1952 (11).

Esta lesión suele aparecer mayoritariamente en las regiones del Sudeste de Asia, aunque también se han visto casos en otras partes del mundo como Sudáfrica, Grecia e Inglaterra. Está causada por el hábito de mascar nuez de areca y betel quid o sustitutos (9). Suele aparecer entre la segunda y la tercera década de la vida y afecta a los dos sexos (11).

La FOS es un desorden crónico que se caracteriza por la aparición de fibrosis en la mucosa de revestimiento del tracto digestivo superior que afecta a la cavidad oral, orofaringe y frecuentemente el tercio superior del esófago (3), que genera sensación de quemazón y endurecimiento de la mucosa afectada, así como trismus (9) dificultando la ingesta de alimentos (11).

Excepto en las formas tempranas, su presentación clínica es característica debido a la fibrosis de la lamina propia y submucosa con una pérdida de movilidad del tejido (4). Así, en los estadios avanzados, aparecen bandas fibrosas verticales en las mucosas yugales, cara y rodeando los labios (9).

Entre la población existen diferentes localizaciones anatómicas de afectación en la cavidad oral. Se ha reconocido como un desorden potencialmente maligno (3,9), con una tasa de malignización de 0,5% aproximadamente (9).

Queilitis actínica

La queilitis actínica es un término clínico que define una lesión ulcerada, a veces costrosa, en el borde bermellón de la mucosa labial. Suele afectar a varones de edad avanzada (9), y está causada por la exposición a la radiación solar. Además, se asocia al consumo de tabaco, la irritación labial, higiene oral deficiente y prótesis mal ajustadas (11).

Histológicamente, el epitelio escamoso del labio bermellón puede ser hiperplásico o atrófico y muestra un desorden en la maduración, con diferentes grados de queratinización, atipia celular y una elevada actividad mitótica (4,9).

En estadios iniciales aparece eritema y edema, en estadios avanzados puede presentar engrosamiento del epitelio con aparición de placas blanco-grisáceas, áreas de inflamación y fisuras lineales. Se ha hallado una tasa de malignización del 1,4-36% en 1-30 años (11).

Se realiza un diagnóstico clínico provisional pero para llegar al diagnóstico definitivo se requiere una biopsia. El tratamiento debe ser su extirpación quirúrgica (4,9,10).

Liquen plano oral

El liquen plano oral (LPO), es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, asociada a una patología autoinmune (11). Se han propuesto diversos factores con relación su etiología incluyendo: antecedentes genéticos, materiales dentales, fármacos, agentes infecciosos, autoinmunidad, inmunodeficiencia, alergias alimenticias, estrés, hábitos, trauma, diabetes e hipertensión, neoplasias malignas y enfermedad gastrointestinal.

Clínicamente, existen varios tipos de LPO, el más frecuente es el patrón reticular, que se presenta en forma de estrías blancas asintomáticas, conocidas como “estrías de Wickham”, también podemos encontrar el patrón eritematoso-atrófico asociado a escozor, y el erosivo o ulcerativo, siendo este último el único que produce dolor. Así como lesiones en forma de placa, clínicamente similares al tipo homogéneo de LO (11).

Puede afectar a la mucosa oral, la piel, mucosa genital, cuero cabelludo y uñas. La prevalencia varía de 0,5% a 2%. En la cavidad oral, puede verse afectada cualquier localización, pero se da con mayor frecuencia en la mucosa yugal, dorso de lengua y encías. Tiene mayor prevalencia en el género femenino entre la tercera y la sexta década de la vida (11).

Hay cierta controversia sobre la naturaleza del potencial maligno de esta patología, ya que diversos autores no consideran el liquen como una lesión potencialmente maligna mientras que otros si que lo creen así (4,10). El porcentaje de malignización es del 0,4% al 5% (10).

Lupus eritematoso discoide

El lupus eritematoso discoide (LED), es una enfermedad crónica autoinmune de etiología desconocida. En ocasiones, es difícil distinguir clínicamente el LED del LPO. Se ha debatido en la literatura si considerar o no LED como un desorden potencialmente maligno. Se ha descrito una mayor transformación maligna cuando afecta al labio comparado con localizaciones intraorales (4).

Lesiones palatinas en fumadores invertidos

Este desorden es específico de la población que fuma con el extremo del cigarro encendido dentro de la boca, causando lesiones rojas, blancas o mixtas en el paladar. No es difícil establecer el diagnóstico de estas lesiones una vez es conocido el hábito. Todas las lesiones relacionadas con este hábito aparecen en el paladar (11).

Desórdenes y síndromes hereditarios

La disqueratosis congénita (DC) y la epidermólisis bullosa son trastornos multisistémicos y hereditarios, poco frecuentes, pero que presentan alto riesgo de malignización en la cavidad oral. Son patologías raras, la mayoría de casos de DC afecta a varones. Los pacientes con DC suelen desarrollar placas blancas en el dorso de la lengua que pueden confundirse con leucoplasia, pero la ausencia de hábitos y su edad temprana pueden señalar la naturaleza hereditaria de este desorden (3).

Asimismo, existe un incremento de la incidencia de malignizaciones, incluyendo el cáncer oral, en la anemia de Fanconi y en el xeroderma pigmentosum (9).

Inmunodeficiencias

En pacientes inmunodeprimidos, tales como pacientes con trasplantes de órganos con tratamiento prolongado de inmunosupresores, existe un elevado riesgo de cáncer, particularmente en el labio inferior. Se ha descrito una rápida progresión de LO a Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) en pacientes que han recibido trasplante de hígado. También en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped tras el trasplante de células madre (9).

II. EPIDEMIOLOGÍA

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos a nivel mundial para evaluar la prevalencia de la LO. Como se ha mencionado anteriormente, se considera la lesión potencialmente maligna más frecuente de la cavidad oral (1,2,12).

A lo largo de los años, el rango ha ido variando, en 1988 el porcentaje de LO en la población general era de 0,7 a 11,7% (13), en el año 2002 se mantenían esos valores, registrándose unas medias comprendidas entre el 2% y el 4,5%. Siendo la incidencia anual de 14 casos por 100.000 habitantes (14).

Los datos presentados por los distintos estudios individuales, varían dependiendo del país de origen, la naturaleza de la población, el hábito tabáquico y la definición clínica de la leucoplasia (7,14,15).

Petti (16) en un meta-análisis compuesto por 23 estudios publicados entre 1896 y 2002, sobre la LO en diecisiete países diferentes, estima una prevalencia mundial de la LO del 2%, con una transformación maligna anual en COCE del 1% para todos los tipos de LO (6,9,10). Se estima de este modo, una tasa de malignización de 20 casos por 100.000 personas y año (6,9).

Se ha descrito una mayor prevalencia en el sexo masculino, siendo tres veces mayor la afectación en varones que en mujeres (16). Sin embargo, en la actualidad la diferente prevalencia entre sexos está comenzando a disminuir, y esto podría deberse a que el hábito tabáquico entre las mujeres está incrementando (9,14,15,17).

La incidencia es mayor en pacientes de edad adulta (16,18). La gran mayoría aparece entre la cuarta y la séptima década de la vida (16,18,19), mientras que en los países en vías de desarrollo, ocurre cinco y diez años antes (15). La mayoría de los casos se observan a partir de los 40 años (14,16). Así, las décadas con mayor afectación son entre los 50 y 60 años en los varones, y entre 60 y 70 en las mujeres (14).

Respecto a la localización, la LO puede aparecer en cualquier parte de la mucosa oral, siendo la localización más frecuente la mucosa yugal (13,15,19-23), seguida de encías, sin embargo, las lesiones de suelo de boca y borde lateral de lengua tienen mayor probabilidad de presentar cambios displásicos o malignos (19). Es frecuente la afectación de varias localizaciones de forma simultánea (15). Cabe resaltar que la localización de las lesiones puede variar según el hábito tabáquico y la forma de consumir el mismo (15).

III. ETIOLOGÍA

Se han descrito numerosos factores etiológicos relacionados con la aparición de las lesiones de leucoplasia oral.

1. Tabaco.

Existen dos tipos de leucoplasia, las idiopáticas que son lesiones que no tienen asociación evidente con factores etiológicos y que por tanto, no pueden ser atribuidas a ninguna causa (15), y las leucoplasias asociadas al tabaco (2,15).

Aunque la LO también pueden producirse en no fumadores (24), el uso del tabaco es el principal factor etiológico en el desarrollo de estas lesiones potencialmente malignas (14,15). Los pacientes fumadores tienen más riesgo de desarrollar leucoplasias que los no fumadores, algunos estudios han establecido que el 80% de los pacientes con LO son fumadores (25). Además, se ha descrito la desaparición de un gran número de lesiones tras el cese del hábito tabáquico (12). De modo que este hecho, apoya la importancia de la etiología del tabaco en el desarrollo de la LO (15).

Existe una relación tanto causa-efecto como dosis-respuesta entre el tabaco y la LO (13,17) por lo que se ha demostrado que también influye el número de cigarrillos consumidos (26). Además, el tipo y la cantidad de tabaco afecta al tamaño, número y localización de la LO (14,27). Diversos estudios sugieren una relación del tabaco con la aparición anatómica de la LO, hallando una mayor prevalencia de las lesiones en suelo de boca en pacientes fumadores, mientras que en no fumadores el borde lateral de la lengua es más frecuente (28,29).

Warnakulasuriya y *cols.* (30) también relacionan la localización específica de estas lesiones con el tipo de tabaco, y la colocación del mismo, como por ejemplo en el caso de tabaco mascado, hallando en la India una mayor localización en mucosa yugal debido a este hábito (30). Así, está descrito que el uso de los diferentes tipos de tabaco, influyen en la distribución de la LO (31).

El mecanismo de acción del tabaco puede ser indirecto, modificando la composición de la microbiota oral y la vascularización de la mucosa oral o directo, consiguiendo su efecto inductor de tres formas: por irritación física debido al calor que se desprende, debido a los agentes químicos, como consecuencia de la producción de sustancias irritantes en su combustión, y de forma mecánica, por el contacto reiterativo del cigarro con la cavidad bucal (14).

Además, se ha demostrado el potencial carcinogénico del tabaco ya que produce un aumento en el estrés oxidativo debido a la presencia sostenida de especies de oxígeno reactivas (ROS) en los tejidos. Las ROS han sido implicadas en el inicio de las reacciones de los radicales libres celulares, pueden dañar a las proteínas, lípidos, carbohidratos y ácido desoxirribonucleico

(ADN). Debemos tener en cuenta que un daño mínimo en el ADN puede dar lugar a mutagénesis, mientras que un daño mayor puede alterar el ciclo celular (32).

El tabaco contiene hasta 50 carcinógenos potenciales tales como las nitrosaminas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Algunos de ellos pueden causar mutaciones del gen supresor de tumores p53, y otros agentes que pueden alterar la regulación del ciclo celular y la modulación del sistema inmune (22).

Existen diferencias según las distintas zonas geográficas, económicas y sociales en el tipo de consumo del tabaco y el alcohol (31). En países desarrollados, la mayoría de las lesiones están asociadas al uso del tabaco, mientras que en los países de vías de desarrollo está extendido uso de betel quid y nuez de areca, tanto su consumo combinado con tabaco como de forma independiente (15,32,33).

Algunos investigadores insisten en la importancia de distinguir entre los diferentes tipos de tabaco; con y sin humo (34). Sin embargo, en la actualidad, no se han encontrado diferencias con relación a la transformación maligna y el consumo de tabaco con o sin humo (31).

Se ha descrito que ambas formas, solas o en combinación con otros elementos, contribuyen en la aparición de lesiones de LO (35). El hábito de mascar quid contribuye significativamente a la aparición de la LO (36), además, este efecto se ve potenciado por el hábito de fumar cigarrillos, teniendo ambos un efecto sinérgico en la aparición de esta patología (37).

Por otro lado, el consumo de betel sin tabaco se considera un factor de riesgo de LO independiente (38). Además, se ha hallado una relación dosis respuesta entre el consumo de betel sin tabaco y la LO, aumentando el riesgo a mayor frecuencia, duración y cantidad acumulativa, siendo la frecuencia diaria de consumo el principal factor indicador de aparición de LO (39).

Existe una tasa alta de riesgo de LO y de su transformación maligna relacionadas con este hábito (38,40). En algunos estudios (30,41) se describe un efecto de cancerización asociado al uso prolongado del tabaco mascado.

En países como China, es habitual fumar pipa, hábito que también se ha asociado a la presencia de lesiones de LO. Sin embargo, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar LO es menor en los pacientes que fuman pipa que en aquellos que fuman cigarrillos (20).

2.Alcohol.

Algunos estudios señalan que la ingesta de alcohol puede ser un factor de riesgo de la aparición de lesiones potencialmente malignas (25-27,40).

Aunque el alcohol solo no se considera un agente etiológico importante en la leucoplasia oral, se ha descrito un efecto sinérgico con el tabaco en el desarrollo de la leucoplasia y el cáncer oral (1,12). El papel que representa el alcohol es incierto (37) parece que su acción sería la de irritar la mucosa oral facilitando la acción de otros factores (14).

Algunos estudios han implicado la transformación de la displasia en carcinoma oral de células escamosas causado por la ingesta abundante de alcohol, esto podría deberse a la actividad tóxica de los metabolitos del etanol, su interferencia con los mecanismos de reparación del ADN, y el incremento de la permeabilidad de la membrana de las células, lo que puede provocar la acción de otros carcinógenos, tales como aquellos producidos por fumar y mascar tabaco, sugiriendo así el posible efecto sinérgico del tabaco y el alcohol mencionado anteriormente (12,42). Por tanto, el mecanismo del alcohol implica un efecto directo irritando la mucosa oral, facilitando la penetración de los carcinógenos causando atrofia y sistémico mediante una inmunosupresión, daño a la función de desintoxicación del hígado y acción mutagénica de sus metabolitos (26).

Petti y Scully (12), estudiaron la diferencia entre diferentes tipos de bebidas alcohólicas y el riesgo asociado a la cantidad de etanol ingerida. En su estudio, comprobaron que el consumo moderado del alcohol, se asocia a un número menor de lesiones de LO comparado con pacientes que no tomaban alcohol o lo consumían ocasionalmente. Propusieron el vino como factor preventivo del desarrollo de LO. Sin embargo, las bebidas espirituosas que son las bebidas alcohólicas obtenidas por la destilación de materias primas agrícolas, como ron, ginebra, vodka...incrementan el riesgo de aparición de LO.

Según estos autores, los pacientes que ingieren vino de forma moderada pueden disminuir el riesgo de aparición de la LO, aunque el papel del resto de bebidas sigue siendo incierto.

La diferencia entre el tipo de alcohol en el desarrollo de la LO, podría explicarse debido a la composición de las distintas bebidas, las cuales contienen sustancias que pueden ser sinérgicas o antagónicas con el etanol. Las nitrosaminas son un grupo metabólicamente activo de componentes carcinogénicos del alcohol. La cerveza suele contener altos niveles de nitrosamina mientras que el vino no. Otras sustancias presentes en el vino, cerveza y bebidas espirituosas son polifenoles, los polifenoles tienen actividad antioxidante. Se ha establecido que el primer paso del desarrollo de la displasia celular es un proceso de oxidación. Los polifenoles, parecen ejercer su efecto inhibiendo la activación metabólica de los radicales libres carcinogénicos y también inducen la apoptosis (12).

Por tanto, con relación a estas consideraciones, se puede sugerir que el efecto de la toma moderada de alcohol en la LO, depende de los componentes carcinogénicos de la bebida. Si tienen mayor actividad que los componentes neutralizantes, la ingesta regular de una cantidad

moderada de vino, podría reducir el riesgo de LO, mientras que la ingesta moderada de bebidas espirituosas podría incrementar dicho riesgo (12).

Goodson y cols. (42) observaron que la ingesta elevada de alcohol (28 unidades a la semana) está asociada con la presencia de displasia epitelial, así como con la localización de las lesiones, hallando una mayor prevalencia en suelo de boca y cara ventral de lengua.

Sin embargo, aunque pueda ejercer un papel en la etiología de la LO, no existen estudios disponibles sobre los resultados del cese del alcohol como un único factor en el desarrollo de la LO (6).

3. Otros.

Otros factores etiológicos descritos son:

3.1 Productos químicos

Sanguinaria

Se ha descrito una asociación entre el uso de Viadent® y la aparición de la LO (14,25,30,43,44). Es un producto de higiene oral que contiene sanguinaria, principal extracto alcaloide de la planta sanguinaria, *Sanguinaria canadensis L.*

Este extracto, actúa contra la placa bacteriana dental y ha sido incorporado en enjuagues bucales y dentífricos (43,44) por su actividad antibacteriana, antifúngica y antiinflamatoria (14).

Mascarenhas y cols. (43,44) en sus estudios, describen una relación dosis-respuesta con el uso de Viadent® y la aparición de la leucoplasia, afirman que el riesgo de leucoplasia es 10 veces mayor en pacientes que usan este producto. Concluyendo que el uso de forma simultánea del enjuague y el dentífrico tiene un riesgo mayor, que el uso del enjuague únicamente o el uso exclusivo del dentífrico.

La localización más común de las lesiones es la zona vestibular del maxilar (1,19) aunque algunos pacientes han desarrollado lesiones en la zona vestibular mandibular.

Microscópicamente, estas lesiones suelen presentar hiperqueratosis y atrofia epitelial, en ocasiones asociadas con una verdadera displasia, aunque el potencial de desarrollar cáncer es incierto (19).

3.2 Factores infecciosos

3.2.1 Hongos

Cándida: se han llevado a cabo gran cantidad de estudios para evaluar la asociación entre la leucoplasia y la *Cándida*, encontrando diversos tipos de *Cándida* productores de nitrosaminas (25). El porcentaje de leucoplasias sobreinfectadas por el género *Cándida* varía entre un 13-82%, siendo las leucoplasias nodulares y las eritroleucoplasias las más infectadas. El género más detectado es *C. Albicans*, aunque también se ha descrito la presencia de *C. Tropicalis* (14,45), *C. Pintolopesii*, *C. Krusei*, *C. Guillermondi* y otros géneros como *Torulopsis glabrata* y *Saccharomyces cerevisiae* (14).

Durante años, se ha discutido sobre si la infección por *Cándida* causa LO o si es una sobreinfección sobre una lesión ya preexistente (33). La evidencia sugiere, que esta infección es secundaria sobre aquellas lesiones de LO ya establecidas, pero no son la causa de la misma (45).

Afectan principalmente a adultos que consumen tabaco y alcohol. Parece ser, que la asociación entre el tabaco y la *Cándida* se debe a que el tabaco contiene nicotina que puede actuar como nutriente para la *Cándida*. Otros factores asociados son el uso de prótesis removible, algunos fármacos, estados de inmunosupresión como VIH, trasplantes de órganos, quimioterapia y diabetes. Las lesiones de LO sobreinfectadas por *Cándida* más frecuentes son aquellas que se producen en pacientes fumadores, lesiones con displasia y localizadas en la lengua (45).

Diversos autores (14,33) sugirieron que algunas lesiones de LO no homogéneas sobreinfectadas por *Cándida*, tras tratamiento antifúngico, se convierten en lesiones homogéneas, e incluso algunas desaparecen (33).

Se considera a esta sobreinfección como un factor de malignización relevante (14,25,33). Esta posibilidad puede justificarse por la acumulación de nitrosaminas, sustancias cancerígenas, que proceden de su metabolismo (14,33).

3.2.2 Virus

El virus del papiloma humano (VPH) constituye una amplia familia de virus ADN, se conocen hasta 130 tipos. Se han clasificado según su comportamiento clínico de los tejidos viralmente infectados, es decir, su potencial para inducir la malignización (46,47). Los VPH más estudiados son los subtipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35 (48). Se consideran de alto riesgo los subtipos VPH 16 y 18, ya que se han asociado a la malignización (49-51), aunque existe controversia sobre el papel de la infección del VPH en el desarrollo de la LO (9,15,33,48).

A pesar de que los resultados varían, algunos autores (33,52) afirman que es infrecuente la infección de estas lesiones por VPH. Sin embargo, se ha demostrado la presencia de VPH16 en leucoplasias y carcinomas (14,25,47), hallando en sus investigaciones, una presencia de VPH 2-3 veces mayor en lesiones precancerosas y 4-5 veces en carcinomas orales de células escamosas

que en epitelio oral normal (33). S.Syrjänen *y cols.* (47), elaboraron un meta-análisis en el que mostraron una fuerte asociación entre el VPH y las lesiones potencialmente malignas y el COCE, con un OR de 4.03 en la LO y de 5.10 en la displasia epitelial.

Algunos estudios (47,49) obtuvieron una mayor implicación de VPH 16 en menor medida que del VPH 18, por el contrario, otros estudios (50) afirmaron que el subtipo 18 es el más prevalente en este tipo de lesiones, con un 78,9% comparado con un 22,8% del VPH16.

El potencial de malignización del VPH 16 y 18, es incierto ya que pese a haberse demostrado la presencia de estos virus en las lesiones de LO, no existe una clara correlación entre la presencia de displasia y su posible malignización (46,50) considerando de este modo, algunos autores, que el VPH no es un indicador pronóstico de la malignización de LO (46,50). A pesar de estar presente en estas lesiones, puede que sea oncogénicamente insignificante (52,53). Sin embargo, otros autores concluyen que la infección por VPH16 supone un factor de riesgo para la malignización de la LO independientemente de los efectos nocivos del tabaco y el alcohol sobre la mucosa oral (48).

El virus de Epstein-Barr (VEB), a pesar de que se ha encontrado asociación entre el VEB y la etiología del COCE, no se ha demostrado en ningún estudio que este virus tenga un papel importante en la génesis de la LO (48).

3.2.3 Bacterias

Antiguamente, la sífilis era considerada un factor desencadenante de la LO, en la actualidad la vinculación de la infección por el *Treponema pallidum* con la LO está muy cuestionada. La argumentación que defiende esta teoría se basa en la observación de que muchos de estos pacientes presentaban leucoplasias en el dorso lingual, llegándose a encontrar incluso que aproximadamente un 20% de estas leucoplasias (14).

3.3 Factores nutricionales y socioeconómicos

Las variaciones de prevalencia de la leucoplasia según las diferentes áreas geográficas, pueden indicar que el estilo de vida socio-cultural de la población, juega un papel importante en la etiología y la patogénesis, produciéndose cambios debido a los hábitos culturales y a la ingesta de ciertos nutrientes en la dieta (58).

Se ha presentado cierta evidencia sobre el posible efecto protector de la comida y algunos nutrientes contra el cáncer y precáncer. Algunos micronutrientes como la vitamina A, C, E y carotenoides, en particular el beta-caroteno y el selenio, pueden disminuir la incidencia del cáncer epitelial (32). De este modo, se ha descrito una relación entre la prevalencia del precáncer y cáncer oral y una baja ingesta de frutas frescas y vegetales. Así, los pacientes con

una mayor ingesta de vegetales frescos y fruta tienen una menor prevalencia de precáncer y cáncer oral (32,54,55).

También se ha relacionado un alto índice de estado socioeconómico, educacional y salarial con menor riesgo de lesiones potencialmente malignas. El mecanismo de esta asociación se desconoce, podría ser debido a que los pacientes con bajo nivel económico no suelen tener acceso a la asistencia médica (55).

3.4 Enfermedades sistémicas

En ocasiones, las lesiones de LO, coexisten con determinadas enfermedades sistémicas, como es el caso de la diabetes, sin embargo este aspecto no ha podido ser constatado de forma real en la literatura médica.

Otros factores sistémicos que podrían relacionarse con el desarrollo de la LO son deficiencias nutricionales, especialmente vitaminas, desórdenes hormonales, lesiones crónicas e inflamaciones (26).

La LO se asocia con un gran número de agentes físicos y químicos tales como la estimulación electrogalvánica y los rayos ultravioleta (41).

Los diversos resultados sobre los factores de riesgo de la LO, pueden deberse en parte al uso de la definición clínica de la LO que se basa en exclusiones y que puede generar un problema al comparar estudios sin criterios de inclusión específicos al definir los casos (34).

IV. CLÍNICA

Existen dos tipos clínicos de leucoplasia, la homogénea y la no homogénea (10,33,57). La distinción entre ellas es puramente clínica, basada en el color de la superficie y en sus características morfológicas, como el espesor y relieve de la placa. Todo ello tiene cierta influencia sobre el pronóstico y evolución de las lesiones.

La leucoplasia homogénea se define como una lesión predominantemente blanca, uniformemente plana, que puede presentar grietas superficiales y tiene una superficie fina, con depresiones y resaltes; su consistencia no es dura (7,9,10,56). Es la más frecuente de todas las formas clínicas (14,17,26). El riesgo de malignización es relativamente bajo, 5% (4,48).

Por el contrario, la leucoplasia no homogénea es una lesión predominantemente blanca y roja (eritroleucoplasia) con una superficie irregular, nodular o exofítica (7,9,10,56); tienen mayor riesgo de malignización (4), llegando a alcanzar un 25% de transformación maligna a largo plazo, debido fundamentalmente a la gran frecuencia de displasias epiteliales que presentan (48).

La leucoplasia no homogénea se divide en:

- **Moteada:** mixta, blanca y roja, pero mantiene el carácter predominantemente blanco.
- **Nodular:** lesión blanca con gránulos o nódulos ligeramente elevados, redondeados, blanquecinos y/o rojizos.
- **Verrugosa:** apariencia exofítica, rugosa o incluso en forma de coliflor (4,5), en ocasiones es clínicamente indistinguible de un carcinoma verrugoso (7,9,10). Esta variedad es posiblemente la que mayor confusión genera entre los clínicos por su apariencia homogénea blanca y su textura verrugosa (7).

Las leucoplasias pueden aparecer como una única lesión localizada en la mucosa oral o como múltiples lesiones extendidas (56), siendo consideradas estas últimas de peor pronóstico (48).

Existe una variedad especial de las leucoplasias verrugosas denominada Leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP). Para algunos representa una entidad independiente de la LO, ya que hay diferencias en las características clínicas e histopatológicas, así como su agresiva evolución (57).

La LVP, fue descrita por primera vez en el año 1985 por Hansen y cols. (57) como un desorden progresivo a largo plazo que se manifiesta inicialmente como una placa blanca homogénea que

normalmente se convierte en una enfermedad multifocal con características verrugosas, exofíticas y proliferativas.

Las lesiones son de crecimiento lento pero persistente, así como irreversibles y resistentes a todas las formas de tratamiento con una alta tasa de recurrencia. A lo largo de su desarrollo, es frecuente encontrar áreas eritematosas y/o verrugosas que ocasionalmente progresan a carcinoma verrugoso o carcinoma oral de células escamosas, y con frecuencia son las formas severas de éstos.

Afecta con mayor frecuencia al sexo femenino. La media de edad es aproximadamente de 60 años. No está relacionada con el hábito tabáquico y se desconoce su etiología (58).

Es importante diagnosticar la enfermedad de forma precoz para identificar los pacientes susceptibles y controlarlos, así como tratarlos y hacer un seguimiento de forma más exhaustiva.

La tasa de malignización de esta patología es del 70% de pacientes aproximadamente, incluso hay estudios que han descrito el 100% (58).

V. HISTOLOGÍA

“Leucoplasia” es un término clínico y la lesión no tiene una histología específica. Puede presentar diferentes características histológicas desde atrofia o hiperplasia (acantosis) y/o hiperqueratosis y puede presentar o no displasia epitelial. La displasia epitelial oral no tiene una apariencia clínica específica y el término no debe usarse para describir una lesión blanca (4,19). Se ha descrito que la displasia epitelial, clínicamente aparece en la cavidad oral como lesiones predominantemente blancas, rojas o blancas y rojas (59). La frecuencia de displasia epitelial en la leucoplasia varía entre 1-30% (19).

El término hiperplasia describe un aumento del número de células (56,59-61) que ocurre en la capa espinosa, produciendo hiperplasia o acantosis en las células de la capa basal/parabasal, recibiendo el nombre de hiperplasia basal celular (61).

La arquitectura muestra una estratificación regular y no hay atipia celular (56,59-61).

Cuando la alteración de la arquitectura se acompaña de atipia citológica, variación en el tamaño y forma de los queratinocitos, se aplica el término displasia (56,59-61).

Así, en la displasia oral, las células del epitelio oral normal son reemplazadas por células con una diferenciación inmadura o inapropiada (62).

Según la extensión de las alteraciones histomorfológicas observadas en la muestra, la displasia se divide en leve, moderada o severa (56,60). Si las características de displasia afectan a todas las capas del epitelio se establece el diagnóstico de carcinoma *in situ* (59).

De este modo, la displasia se divide en:

- Displasia leve: la alteración de la arquitectura se limita al tercio inferior del epitelio (56,60) acompañada por una mínima atipia citológica (56,61).
- Displasia moderada: la alteración de la arquitectura se extiende hasta el tercio medio del epitelio (56,60), es el criterio inicial para reconocer esta categoría. Entonces se considera el grado de atipia citológica. La presencia de una marcada atipia, puede indicar que la lesión debe categorizarse como displasia severa aunque no se extienda hasta el tercio superior del epitelio. Alternativamente, las lesiones con características de atipia leve que se extienden al tercio medio del epitelio deben categorizarse como displasia leve (56,61).

- Displasia severa: la alteración de la arquitectura se extienden a las capas superiores (60), así el reconocimiento de la displasia severa, comienza con que más de dos tercios del epitelio muestran alteración de la arquitectura asociada a atipia citológica. Sin embargo, como se ha señalado en el párrafo anterior, la alteración de la arquitectura que se extiende en el tercio medio del epitelio con suficiente atipia citológica, se categoriza desde displasia moderada a severa. Algunos autores (56), consideran la displasia severa sinónimo de carcinoma *in situ*, por lo que recomiendan clasificarlo como tal.
- Carcinoma *in situ*: el concepto teórico de carcinoma *in situ* es que se ha producido la transformación maligna pero no existe invasión. No es posible reconocer esto clínicamente. Para el diagnóstico de un carcinoma *in situ* se recomienda que existan: anormalidades en la arquitectura de las capas celulares de espesor completo o casi espesor completo acompañadas de una pronunciada atipia citológica. También suelen apreciarse figuras mitóticas atípicas y mitosis superficiales anormales. El concepto y reconocimiento de carcinoma *in situ*, requiere cierta consideración, como reconocer cuando una lesión deja de ser displásica y pasa a ser maligna (61).

El diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas (COCE) se realiza cuando existen evidencias de que nidos de células epiteliales han invadido la lámina propia subyacente y la submucosa más profunda (59).

Es difícil establecer un grado de displasia con unos resultados consistentes y reproducibles debido al grado de subjetividad del patólogo implicado en el análisis de la muestra. Los problemas que surgen en la evaluación de la displasia epitelial se deben a la falta de objetividad en la evaluación de los criterios establecidos, la división arbitraria de los grados, y la ausencia de un conocimiento suficiente de los criterios importantes para la predicción del potencial maligno (56,59,60). Por lo que en ocasiones la división y clasificación en leve, moderada y severa no es precisa (59).

La OMS (63) propuso una serie de criterios diagnósticos para clasificar el grado de la displasia (Tabla 2). Pindborg y cols. en el año 1997 establecieron una relación entre el número de criterios y la severidad de la displasia, en la que a mayor número de criterios, mayor severidad de la displasia.

1. Pérdida de polaridad de las células basales
2. Presencia de más de un estrato con apariencia basaloide
3. Crestas interpapilares en forma de gota

4. Aumento de la proporción núcleo-citoplasma
5. Hiperchromatismo nuclear
6. Nucléolos agrandados
7. Aumento del número de figuras mitóticas
8. Figuras mitóticas anormales en forma
9. Presencia de figuras mitóticas en “el medio” /la capa superficial del epitelio
10. Pleomorfismo celular y nuclear
11. Estratificación epitelial irregular
12. Pérdida de la adhesión celular
13. Queratinización de células independientes o grupos de células en la capa espinosa

Tabla 2: Criterios para el diagnóstico de displasia epitelial (Pindborg y cols. 1997) (63) modificada por la OMS. Las características 1-9 se relacionan con la alteración de la proliferación celular, y 10-13 con una maduración desordenada vista en las displasias epiteliales (63).

En 2005 (9) se establecieron de nuevo los criterios para el diagnóstico de la displasia (Tabla 3).

<p>Arquitectura</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estratificación epitelial irregular • Pérdida de polaridad de las células basales • Crestas interpapilares en forma de gota • Aumento del número de figuras mitóticas • Mitosis superficial anormal • Queratinización prematura en células independientes • Perlas de queratina entre las crestas interpapilares <p>Citología</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variación anormal en el tamaño nuclear (anisonucleosis) • Variación anormal en la forma nuclear (pleomorfismo nuclear) • Variación anormal en el tamaño celular (anisocitosis) • Variación anormal en la forma celular (pleomorfismo celular) • Ratio nuclear-citoplásmico elevado • Tamaño nuclear elevado • Figuras mitóticas atípicas • Tamaño y número de nucléolos aumentado
--

- Hiperchromasia

Tabla 3: *Criterios usados para el diagnóstico de la displasia (9).*

Aunque la mayoría de patólogos orales reconocen y aceptan los criterios presentados en la Tabla 3, existe gran variedad en la interpretación de la misma. Debido a esto, la OMS (61), ha considerado agrupar los cuatro grados propuestos anteriormente en dos, considerando de bajo riesgo aquellas lesiones-sin displasia/displasia cuestionable/displasia leve, y de alto riesgo-displasia moderada o severa. Se ha concluido un mayor acuerdo entre los diferentes patólogos con este sistema de clasificación (61).

Otra forma de clasificación podría ser según el grado de displasia epitelial basado en la proporción de la altura de la capa epitelial en la que se observan los cambios displásicos, a menudo este sistema se refiere al de la clasificación de la Neoplasia Intraepitelial Oral (OIN) (Tabla 4).

Cuando se limita al tercio inferior del epitelio la lesión se clasifica como grado 1, cuando los cambios displásicos incluyen los dos tercios del epitelio se clasifica como grado 2, mientras que el grado 3 se usa cuando las características de displasia afectan a la totalidad del epitelio.

Grado 0: No displasia epitelial; igual a grado 0 OIN (incluye sin displasia o displasia leve).

Grado 1: Distinto, no incluye displasia severa; igual a grado 1 y 2 (incluye displasia leve-moderada y moderada-posible severa).

Tabla 4: *Grado de la displasia epitelial oral/ neoplasia oral intraepitelial (OIN).*

La displasia severa (grado 3 OIN) es considerada carcinoma in situ, por tanto, no se incluye (27).

Normalmente el grado de displasia suele ir asociado con el tipo clínico de leucoplasia, siendo más frecuente que las lesiones no homogéneas clínicamente presenten displasia epitelial y por el contrario las homogéneas no presenten displasia (17).

VI. DIAGNÓSTICO

El término “leucoplasia” es un término clínico, por lo que para el diagnóstico de esta patología, se recomienda distinguir entre un diagnóstico clínico provisional de leucoplasia oral y uno definitivo.

De este modo, en el año 2002 Van der Waal y Axéll (56) recomendaron establecer un diagnóstico clínico provisional, cuando en la exploración clínica inicial no puede diagnosticarse claramente como otra lesión de la mucosa oral de aspecto blanco. El diagnóstico clínico definitivo se efectúa mediante la identificación y la posible eliminación de los factores etiológicos, y si persiste la lesión o no desaparece en 2-4 semanas, se debe realizar una biopsia para posterior estudio histopatológico (56). Después de la biopsia, si no se confirma otro desorden, la lesión se caracteriza además como leucoplasia con o sin displasia, diagnóstico definitivo.

Además, proponen el uso de un factor de certeza C (Tabla 5), análogo al uso de la C en la clasificación de TNM (American Joint Comité, Unión Internacional contra Cáncer) para el cáncer, modificado posteriormente por Erea Brouns (2013) (6).

C1: Evidencia de una única visita, se realiza el diagnóstico mediante exploración y palpación (Diagnóstico clínico provisional), incluyendo una fotografía clínica de la lesión.

C2: Evidencia obtenida por un resultado negativo tras la eliminación de los posibles factores etiológicos, ej: irritación mecánica, tras un periodo de seguimiento de 6 semanas (Diagnóstico clínico definitivo).

C3: Como C2 pero efectuando una biopsia incisional pre tratamiento, en la cual, histopatológicamente, no se observa una lesión definible (Diagnóstico comprobado histopatológicamente).

C4: Evidencia tras cirugía y examinación histopatológica de la muestra obtenida.

Tabla 5: Factor de certeza (C) para el diagnóstico de la leucoplasia oral (6,7,52).

Un intervalo de tiempo de 2-4 semanas para observar la posible regresión o desaparición de la lesión blanca tras eliminar los posibles factores etiológicos, parece aceptable antes de tomar una biopsia, ya que el tiempo para que una lesión blanca “reactiva” desaparezca suele ser en la mayoría de ocasiones 2-4 semanas (56), aunque actualmente se reconoce que las lesiones asociadas al tabaco pueden tardar mas de 4 semanas o incluso 6 en desaparecer (6). Por tanto, se ha considerado seguro, un periodo de observación de 4-8 semanas tras retirar las posibles causas, particularmente si las lesiones son asintomáticas. Sin embargo, no debe transcurrir un

mayor periodo de tiempo sin la toma de una biopsia. Se debe tener en cuenta que un carcinoma oral de células escamosas en la leucoplasia puede estar presente en la primera visita, por lo que no se debe demorar el periodo de observación más de esas 4-8 semanas. Además, se debe resaltar que la presencia de estos cambios se acompañan de sintomatología. En estos casos, se recomienda la toma de una biopsia antes de eliminar los posibles factores causales y observar la evolución (7).

Para la clasificación y estadiaje de la LO se sugiere registrar el tamaño de las lesiones (Tabla 6), utilizando cm análogos al sistema de estadiaje TNM para el cáncer oral (American Joint Comité, Unión Internacional contra Cáncer).

L1	una o múltiples leucoplasias juntas <2cm.
L2	una o múltiples leucoplasias juntas 2-4cm.
L3	una o múltiples leucoplasias juntas >4cm.
Lx	tamaño sin especificar.

Tabla 6: L- clasificación del tamaño de la leucoplasia oral (56).

Warnakulasuriya y cols. (4) proponen en 2007 un diagrama esquemático (Fig 1) para el reconocimiento de la leucoplasia descartando otras alteraciones de la mucosa.

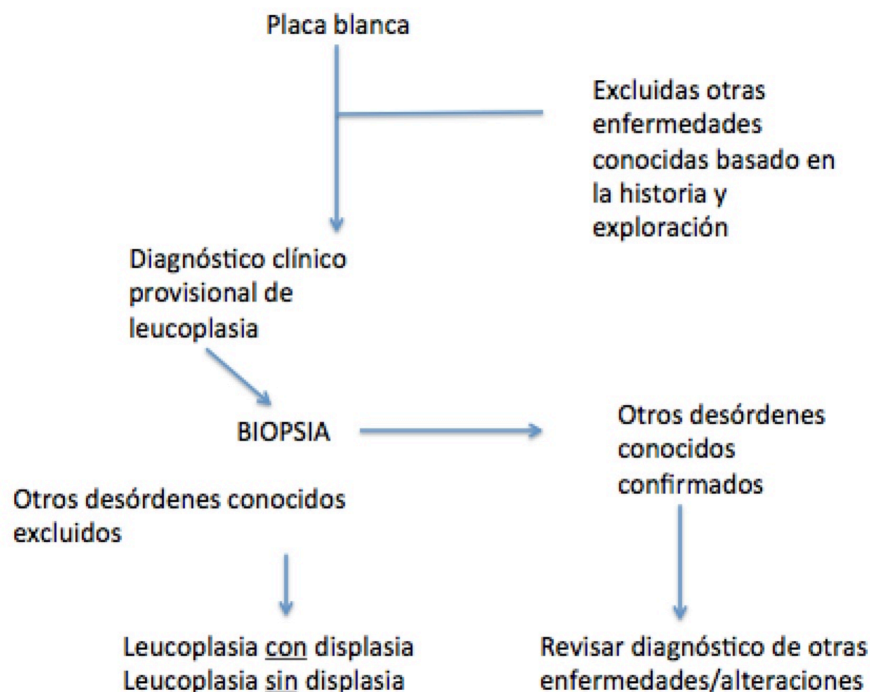


Fig 1: Esquema diagnóstico leucoplasia oral (4).

Por tanto, para llegar al diagnóstico definitivo, se debe realizar una biopsia incisional/excisional con bisturí y el examen histopatológico del tejido siendo el “*gold standard*” para el diagnóstico de la LO (9,18,64). La biopsia con punch es una alternativa útil y puede utilizarse en lesiones múltiples y difusas (18).

La selección de la zona donde tomar la biopsia se debe basar en las características clínicas de la lesión, tomando una muestra de aquellas zonas con un área menos homogénea (ulcerada, eritematosa, exofítica o verrugosa), zonas que presenten induración, y síntomas que puedan implicar cambios histológicos (65). En casos en que aparezcan varias áreas de LO, se recomienda realizar varias biopsias (9,65). Si las lesiones son pequeñas, <2-3cm se puede considerar la realización de biopsia excisional (9). La biopsia incisional se recomienda en lesiones de gran tamaño, múltiples o difusas (18).

La toma de la biopsia es una prueba cruenta que implica ciertas limitaciones técnicas para algunos profesionales, así como implicaciones psicológicas en algunos pacientes. También presenta limitaciones en lesiones extensas en las que se debe seleccionar el lugar más adecuado, ya que las características histológicas pueden cambiar dependiendo de la zona de la toma de la biopsia, pudiendo provocar un mal diagnóstico (65-67).

Por tanto, se han desarrollado nuevos métodos diagnósticos, enfocados a metodologías sencillas, poco cruentas y fiables (66).

Asimismo, además de la biopsia existen técnicas alternativas no invasivas que pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la LO, tales como: la evaluación visual de propiedades físico-químicas como la tinción con azul de toluidina y espectroscopia de fluorescencia, evaluación en laboratorio de marcadores celulares como la citología exfoliativa con análisis cuantitativo del ADN, análisis de micro núcleos y regiones del organizador nucleolar (68).

6.1 Biopsia por cepillado-raspado (brush biopsy)

La biopsia por cepillado-raspado (brush biopsy) con análisis asistido por ordenador, ayuda a diferenciar entre células precancerosas y cancerosas (20).

En los últimos años, se ha estudiado el uso de la citología oral para el diagnóstico del precáncer y cáncer oral (66). Esta técnica se lleva a cabo mediante la obtención de células orales que son posteriormente analizadas microscópicamente (66,69). Estas células pueden obtenerse mediante diferentes sistemas, la técnica más indicada es la de raspado, que se realiza tomando una muestra del epitelio mucoso con un cepillo, de ahí “citología por raspado” (66,70).

Sin embargo, esta metodología sigue presentando problemas en el diagnóstico debido a la existencia de falsos negativos por realizar una toma no representativa y por la subjetividad en la interpretación citológica (66,71).

A causa de esto, se ha desarrollado un método, “brush biopsy”, OralCDx®, en el que se realiza la toma con un cepillo y posteriormente, se evalúan las células mediante un análisis asistido por ordenador (66,71,72).

Para complementar esta técnica diagnóstica, se ha desarrollado un método de modelo estadístico que realice una estratificación de riesgo cuantitativa de los pacientes de LO. Utilizando un método estadístico que transforme los datos obtenidos mediante la citología exfoliativa y generando así un índice cuantitativo para la evaluación del riesgo de carcinoma. Este índice parece ser útil para elaborar unas guías de seguimiento en los pacientes de LO (68,73).

El OralCDx®, es una técnica simple, mínimamente invasiva, relativamente barata, no dolorosa y con gran aceptación por parte del paciente. Además no se necesita entrenamiento específico de los profesionales ni precisa efectuarse bajo anestesia local (72). Mediante esta técnica se eliminan algunas desventajas que presentaban las técnicas citológicas convencionales, como la presencia de falsos negativos en los resultados (74), aunque el uso de este tipo de prueba diagnóstica sigue estando en controversia (9,66,72).

Por tanto, la citología oral por raspado, está ampliamente reconocida como una técnica complementaria a la biopsia, de fácil empleo, no invasiva, efectiva y de bajo coste, útil para la detección precoz de cambios malignos o recurrencias. Así como en aquellos casos en que esté contraindicada la biopsia y en campañas de detección en poblaciones (69).

6.2 Tinciones con azul de toluidina, Lugol, y blanqueamiento de la mucosa oral inducido por ácido acético para identificar las lesiones potencialmente malignas (9,18).

El azul de toluidina (TB) es un tinte metacromático catiónico que se une selectivamente a los componentes ácidos del tejido del ADN y ácido ribonucleico (ARN) y también puede ser retenido en los espacios intracelulares del epitelio displásico. Este tinte también se une preferentemente a los tejidos de rápida división celular (inflamatorios, regenerativos y neoplásicos) y particularmente a las células con daño en su ADN. Como resultado, se produce la tinción de color azul del tejido anormal que contrastan con la mucosa adyacente normal. Su uso, se basa en el hecho de que las células displásicas contienen cuantitativamente más ácidos nucleicos que los tejidos normales.

Es una técnica útil para complementar el examen clínico visual, sin embargo, ayuda a la detección de las lesiones pero no diagnostica de forma adecuada la presencia de displasia

epitelial (75,76). Facilita la visualización de las lesiones, además se puede utilizar como método guía para la selección de la zona en la que tomar la biopsia (77-79) y para delimitar los márgenes de la lesión (79). También ha mostrado cierta efectividad en la identificación de lesiones premalignas con pérdida de heterocigosidad, se ha sugerido que las lesiones TB-positivas, donde hay mayor absorción del tinte de la lesión, se asocia con un aumento del riesgo histológico o molecular (76). Se considera, la tinción con TB, como un útil marcador pronóstico del potencial maligno de las LO en pacientes de alto riesgo (78,79).

Se ha propuesto como sustituto del azul de toluidina, un colorante similar, el **azul de metileno (MB)**, por su bajo coste y su ausencia de toxicidad. El mecanismo de absorción del azul de metileno en el tejido epitelial es similar al del azul de toluidina en las características acidofílicas de las células con concentraciones anormales de ácido nucleico, resultando en una absorción diferente entre las células normales/benignas y displásicas/malignas. MB muestra la sombra más profunda de azul, indicando una fuerte atracción de los ácidos incluyendo el ADN. Es un colorante acidofílico, que se une con alta afinidad a los nucleótidos del ADN, y esto incrementa la intensidad del color con un elevado material de cromatina en las lesiones malignas y premalignas. Sin embargo, se asocia a una alta tasa de falsos positivos que podría estar relacionada con la retención del colorante en zonas de trauma e inflamación.

Se considera un método útil como ayuda para la elección a través del tinte, de la zona en la cual se debe tomar la biopsia. Por tanto, a pesar de su utilidad, el TB y MB, ayudarían a seleccionar la zona de toma de biopsia pero no sustituirían la biopsia como método diagnóstico (83).

6.3 Tinción con Rosa de bengala (RB)

La Rosa de bengala, (sal disódica de 4,5,6,-tetracloro-2',4',5',7'-tetraido derivado de fluoresceína) se ha propuesto para el diagnóstico de lesiones precancerosas y malignas.

Esta técnica consiste en un examen oral, seguido de un enjuague bucal con agua destilada para limpiar las lesiones durante 1 minuto, a continuación se aplica una solución de RB con un algodón durante 2 minutos y se hace un enjuague de nuevo 1 minuto con agua destilada para eliminar excesos de RB. Se vuelven a explorar las lesiones orales y se comparan con una guía de colores. Los resultados tras la tinción son clasificados en 1,2,3 o 4 según la guía de color. Los valores 1 y 2 se consideran negativos y 3 y 4 positivos. Posteriormente se compara con los resultados histológicos.

Se ha hallado una mayor tinción por RB en aquellas lesiones con mayor riesgo de desarrollar COCE o displasia epitelial. Así, se consideró que RB poseía potencial para detectar lesiones precancerosas o malignas (80).

6.4 Espectroscopia de autofluorescencia y sistemas de imagen, (VELscope TM) capaces de diferenciar mucosa oral normal del tejido anormal.

La autofluorescencia es una técnica que puede usarse para el diagnóstico y manejo de las lesiones potencialmente malignas y el COCE. Se basa en el principio de que ciertos fluoróforos presentes en los tejidos se vuelven fluorescentes al ser excitados por una fuente de luz a una longitud de onda determinada. Sin embargo, los tejidos patológicos pierden fluorescencia debido a la ruptura en la distribución de esos biofloruros, y aparecen de un color más oscuro (78,81-83).

Se ha descrito un 100% de sensibilidad, considerándose una buena técnica para detectar lesiones de alto riesgo. Sin embargo, esta técnica tiene muy baja especificidad en la discriminación de las lesiones benignas de lesiones de alto riesgo.

Su uso es simple y no invasivo, no se necesitan reactivos consumibles con lo que no hay costes recurrentes, proporciona resultados a tiempo real, puede llevarse a cabo por diversos operadores tras un pequeño entrenamiento, baja variabilidad entre operadores y alta sensibilidad para cualquier desorden de la mucosa oral (81,84), Además, es útil para la localización de la zona para tomar la biopsia (84).

Por otro lado, entre las limitaciones se incluyen, la necesidad de un entorno oscuro para su aplicación, alto coste de establecimiento inicial, no registro permanente si no se realiza una fotografía y baja especificidad para la displasia, alta tasa de remisión y sobre-tratamiento (81,84). Algunos autores afirman que el uso de VELscope es muy subjetivo y depende en gran medida del examinador y de la estimación clínica de las lesiones (84).

A pesar de sus beneficios, son necesarios más estudios para examinar el papel del VELscope en el diagnóstico de la LO (81,82) .

6.5 La espectroscopia elástica por dispersión (ESS) es una técnica emergente que genera un espectro de longitud de onda dependiente que refleja los cambios morfológicos y estructurales entre los tejidos. Implica que la luz vuelva con la misma energía cinética que los fotones incidentes. La luz incidente puede experimentar fenómenos de dispersión únicos o más frecuentemente múltiples, antes de ser recogidos de nuevo en la misma superficie mediante una sonda óptica, y los datos resultantes son analizados. Estos procesos de dispersión ocurren en los índices ópticos de refracción que resultan de las diferentes densidades de los niveles celulares y sub celulares.

Esta técnica es rápida, fiable de bajo coste y además ofrece un diagnóstico *in situ*, no invasivo y a tiempo real. Se usa para examinar las áreas sospechosas de los pacientes, con una biopsia complementaria. Es útil en el diagnóstico de la displasia y la malignización.

Clínicamente, la punta de la sonda se coloca en contacto directo con la lesión sospechosa y se activa la medida en el teclado, el sistema automáticamente realiza una medición a fondo sin disparar la lámpara, seguido inmediatamente de una medida de ESS con la lámpara pulsada y disparada y luego resta el espectro de fondo del espectro de ESS, mide la luz que incide en el tejido antes de que emerja de nuevo de la superficie tisular, proporciona información morfológica y bioquímica sobre el estroma epitelial. Esta medida es controlada por un ordenador portátil. Tras las lecturas ópticas se debe tomar una biopsia (78,85).

Recientemente, está aumentando el interés en este tipo de diagnóstico ya que es una técnica no invasiva y proporciona un diagnóstico del tejido en tiempo real. El estudio de la displasia en la cavidad oral mediante este método está en desarrollo (85).

6.6 Quimioluminiscencia (ViziLite TM):

La quimioluminiscencia es un test óptico que se ha comenzado a utilizar mediante la adaptación de un dispositivo portátil llamado sistema ViziLite para el diagnóstico de las lesiones potencialmente malignas. Se basa en detectar los tejidos mucosos sometidos a cambios metabólicos o estructurales que por su naturaleza tienen diferentes perfiles de absorbancia y reflectancia cuando son expuestos a varias formas de fuentes de luz, y como resultado resaltan la identificación de las anomalías de la mucosa oral. Previa a la aplicación del sistema ViziLite, el paciente se enjuaga con una solución de ácido acético al 1%. La fuente de luz quimioluminiscente se produce por el dispositivo ViziLite rompiendo el vial con los productos químicos (ácido salicílico y peróxido de hidrógeno). Esto produce la emisión de una fuente de luz (430-580nm) que se usa para examinar la mucosa oral (85). Cuando se activa la quimioluminiscencia, se debe observar en una habitación sin luz, se examina la mucosa oral y el tejido normal aparece oscuro mientras que las zonas anormales causan mayor reflexión de la luz y aparecen blancas (78).

Algunos estudios concluyen que ViziLite podría mejorar la visualización de las leucoplasias haciendo estas lesiones más evidentes que los tejidos de alrededor, pero no diagnostica correctamente las lesiones rojas, eritroplasias, por tanto no es capaz de diferenciar entre las lesiones potencialmente malignas de alto y bajo riesgo por lo que debe utilizarse con suma precaución. Además se han hallado numerosos casos de falsos positivos en este sistema indicando una baja especificidad para la detección de displasia (86).

Similar a la quimioluminiscencia, se han utilizado los **derivados de la hematoporfirina**, que del mismo modo que el ácido acético, son retenidos de forma selectiva en el tejido anormal. Así, el diagnóstico fotodinámico (PDD), se basa en la detección de la luz emitida por estos agentes químicos activados, los cuales han sido absorbidos previamente por el tejido. Tras la aplicación tópica de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y su excitación con luz a una determinada longitud de onda, las áreas anormales sufren un incremento de fluorescencia roja.

El tejido displásico o neoplásico muestra una intensidad de fluorescencia de color rojo, debido a la estratificación de estos tejidos y a su diferente composición bioquímica (78,87).

Se han propuesto otras técnicas para el diagnóstico de la displasia epitelial como son, la tomografía por coherencia óptica, análisis citológico y molecular de la saliva (78).

Pese a la variedad de alternativas que existen, la biopsia sigue siendo el principal método diagnóstico (18), ya que la limitación de estas técnicas es que no proporcionan un diagnóstico definitivo (77).

VII. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El primer paso para establecer el diagnóstico diferencial de una lesión blanca en la mucosa oral es determinar si se puede desprender al raspado, como ocurre en la candidiasis pseudomembranosa. En otras ocasiones el diagnóstico se realiza mediante cultivo o tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) que determinará la presencia de hifas en el epitelio.

Si la lesión se localiza en ambas mucosas yugales, deberá establecerse el diagnóstico diferencial con el liquen plano y el lupus eritematoso. El diagnóstico definitivo se confirmará con la biopsia y el empleo de técnicas histoquímicas de inmunofluorescencia, y una determinación analítica complementaria.

También se pueden confundir con lesiones traumáticas, la más frecuente es la mucosa mordisqueada, caracterizada por el binomio causa/efecto y porque eliminada la causa, mejora la lesión.

Se debe establecer también el diagnóstico diferencial con lesiones blancas hereditarias como el nevus blanco esponjoso; así como quemaduras químicas y lesiones papilomatosas blancas (14) y con lúes secundaria o condilomas planos que son placas de base ancha bien definida y nódulos planos con zonas erosivas asociadas (48).

A continuación se presenta el listado de patologías para establecer el diagnóstico diferencial y su principal criterio diagnóstico:

- “Queratosis” de la cresta alveolar: ante todo, diagnóstico clínico de un aspecto blanco y plano de la mucosa en una parte edéntula de la cresta alveolar. Puede solaparse con la “queratosis” friccional.
- Necrosis por ácido acetyl salicílico: antecedentes de aplicación local de aspirinas en esa zona.
- Candidiasis pseudomembranosa: aspecto clínico (pseudomembranas, a menudo patrón simétrico).
- Candidiasis hiperplásica: entidad cuestionable; en ocasiones esta lesión es considerada como leucoplasia asociada a cándida.
- Enfermedad de Darier o Darier-white: se asocia con lesiones en piel y uñas, acompañada de una histología típica.
- Lesión friccional “Queratosis” friccional: presencia de irritación mecánica (ej: hábito de cepillado dental vigoroso).

-Lengua geográfica: diagnóstico clínico.

-Lesiones en sopladores de vidrio: solo aparece en personas sopladoras de vidrio y desaparece transcurridas varias semanas tras el cese de esta actividad.

-Leucoplasia vellosa: localización bilateral en los bordes de la lengua, asociada a la presencia de virus de Epstein barr.

Clínicamente se caracteriza por placas blanquecinas que afectan de forma simétrica los bordes laterales de la lengua.

-Lesión causada por restauraciones dentales:

Son las lesiones por contacto, aparecen placas blanquecinas en zonas de contacto con obturaciones dentales o prótesis, por sensibilización a diferentes agentes como la amalgama dental. Desaparecen las lesiones tras haber eliminado la restauración (amalgama) transcurridas 4 semanas, es un diagnóstico retrospectivo.

-Leucoedema:

Se trata de una lesión gris-blanquecina de la mucosa oral, benigna, que produce una espongirosis intramucosa. Se localiza habitualmente en la mucosa de la mejilla y característicamente desaparece al estirar la superficie.

-Liquen plano:

Placas dispuestas formando un retículo blanquecino característico, en ocasiones con ulceración secundaria, que ocupan habitualmente la mucosa yugal.

-Línea alba:

Cresta horizontal habitualmente hiperqueratósica localizada bilateralmente en la mucosa oral en la interdigitación de los dientes.

-Lupus eritematoso:

Aparición de lesiones en piel, intraoralmente aparecen lesiones en el paladar y en la mucosa yugal, comienzan como parches rojos y evolucionan a erosiones irregulares y áreas de atrofia con o sin úlceras, que a menudo curan dejando cicatriz.

-Morsicatio:

Se asocia a masticar o morder de forma crónica mejilla, lengua y labios:

Aspecto blanquecino de la mucosa labial o yugal en la línea de oclusión, causada por la mordedura crónica. Las lesiones son benignas. Este hábito suele ocurrir en los individuos tensos y ansiosos.

-Papiloma y lesiones relacionadas (hiperplasia epitelial multifocal):

Aspectos clínicos e histopatológicos.

-Injerto de piel, ej: tras vestibuloplastia:

Historia de previo injerto de piel.

-Sífilis secundaria:

Aspecto clínico y presencia de *T.pallidum* en la serología.

-Lesiones de fumadores:

Desaparecen las lesiones a las 4-8 semanas de haber eliminado el hábito, por tanto, el diagnóstico es retrospectivo.

-Paladar de fumadores (estomatitis nicotínica):

Aspecto clínico e historia de hábito tabáquico.

Mucosa de color blanco grisáceo con pápulas correspondientes a las glándulas salivales localizadas en la mucosa palatina. Suele ser secundaria al hábito tabáquico. Resolución espontánea tras su cese.

-Carcinoma verrugoso:

Se caracteriza por una superficie hipertrófica “en coliflor” e histológicamente por una invasión digitiforme o compresiva.

-Nevus blanco esponjoso o Nevus de Cannon:

Historia familiar y aspecto clínico (a menudo patrón simétrico).

Se trata de una genodermatosis autosómica dominante de expresividad variable que se caracteriza por la queratinización de la mucosa oral, y en ocasiones, también de la mucosa anal y vaginal. Se presenta como un engrosamiento esponjoso blanquecino que afecta de forma extensa al epitelio mucoso. No se ha observado la malignización de este proceso. Se presenta desde el nacimiento y la primera infancia (6,7,9,48).

Lesiones que tienen apariencia de leucoplasia oral:

Existe cierta confusión en la literatura con relación a la definición y al uso correcto del término “leucoplasia oral”, la mayoría de investigadores afirman que aunque existan muchos tipos de lesiones orales blancas, solo un subconjunto debe considerarse que tienen potencial premaligno (92). Dichas lesiones que generan duda sobre si excluirlas o no de la categoría de la leucoplasia, son “la queratosis del reborde alveolar”, “la queratosis friccional”, “candidiasis”, “estomatitis nicotínica” y “leucoplasia vellosa” (7).

-Queratosis friccional

Algunos estudios prefieren colocar en una categoría aparte de la leucoplasia oral, el término “queratosis friccional”.

Con frecuencia, se observan placas blancas secundarias a una irritación local identificable. Por ejemplo, es frecuente encontrar en las áreas edéntulas de las crestas alveolares, cambios hiperqueratósicos. Esto se debe a que estas áreas edéntulas expuestas, reciben mayor irritación durante la masticación, es una tendencia natural del epitelio a convertirse más hiperqueratósico como resultado de un fenómeno de protección.

Debido a que raramente estas lesiones han mostrado cambios displásicos o incluso transformación a carcinoma, algunos expertos prefieren no considerarla como una leucoplasia en sí, llamándolas de este modo, “hiperqueratosis friccional” (19,88).

Del mismo modo, los cambios hiperqueratósicos que se desarrollan secundarios al mordisqueo de la mucosa yugal (“morsicatio buccarum”) o al mordisqueo de la lengua (“morsicatio linguarum”) no deben clasificarse como leucoplasia, ya que estas lesiones no son premalignas y regresan tras desaparecer la irritación (19).

En ocasiones, esta lesión se encuentra localizada en la encía vestibular, y está causada por la irritación mecánica, por ejemplo el cepillado vigoroso de los dientes. Parece cuestionable el eliminar esta lesión de la categoría de leucoplasia (7).

Algunos autores, afirman que el término “queratosis” es histológico y que esta lesión debería llamarse “lesión friccional” en lugar de “queratosis friccional” (6).

-Queratosis del reborde alveolar (ARK)

Existe cierto solapamiento entre “la queratosis friccional” y “la queratosis del reborde alveolar” (7). La “queratosis del reborde alveolar” (ARK), se trata de una lesión bastante frecuente que no

está ampliamente reconocida como un tipo de queratosis friccional y muchos autores la consideran dentro del grupo de lesiones de LO (88).

Chi y cols. (88) describen la “queratosis del reborde alveolar” como un tipo específico de queratosis friccional que se manifiesta como una lesión blanca que aparece en el trígono retromolar o en una zona edéntula del reborde alveolar y aparentemente se desarrolla como respuesta de un trauma friccional crónico. Además señalan una mayor prevalencia en el género masculino, de una mediana edad y que histológicamente presenta hiperqueratosis benigna.

No se ha descrito presencia de displasia epitelial. Se ha sugerido eliminar esta lesión de la categoría de leucoplasia ya que la transformación maligna es extremadamente rara.

Se ha sugerido definir ARK como “una placa o mancha blanca sin eritema o ulceración y limitada al trígono retromolar o al reborde alveolar edéntulo” sin afectación de áreas contiguas.

Se propone de este modo, considerar esta entidad como una lesión clínicopatológica independiente a la LO.

Sin embargo, no puede ser eliminada la posibilidad de lesiones de LO que simulen ser ARK y solo mediante la biopsia se debe excluir la presencia de displasia o carcinoma. Además, si las lesiones de ARK son extensas y de aspecto ligeramente verrugoso, debería considerarse la posibilidad de una LVP (88).

-Candidiasis

También existe discusión sobre la candidiasis hiperplásica, tanto clínica como histopatológicamente, sobre el diagnóstico de “candidiasis hiperplásica” o “leucoplasia asociada a Cándida”, especialmente si se localiza en las comisuras de los labios, el paladar duro y el dorso de lengua. Si estas lesiones desaparecen tras tratamiento con antifúngicos en un periodo de 4-8 semanas, no hay justificación para considerar a esas lesiones como verdaderas leucoplasias. Sin embargo, si persisten, se deben considerar lesiones de “leucoplasia asociada a Cándida” (6,7).

VIII. ESTADIAJE

Van der Waal (6), ha propuesto el uso de un sistema de clasificación y estadiaje de la LO en el cual se tienen en cuenta el tamaño y las características histopatológicas de las lesiones (Tabla 7) (6). Además se debe registrar el género y la edad en el momento del diagnóstico (56).

L (tamaño de la leucoplasia)

- L1 una o múltiples leucoplasias juntas ≤ 2 cm
- L2 una o múltiples leucoplasias juntas 2-4cm
- L3 una o múltiples leucoplasias juntas ≥ 4 cm
- Lx tamaño sin especificar

P (patología)

- P0 No hay displasia epitelial
- P1 Displasia moderada del epitelio
- P2 Displasia severa (incluye a lo mejor el carcinoma *in situ*)
- Px Ausencia o presencia de displasia sin estar reflejado en el informe

LO Estadios

- Estadio 1 L1P0
- Estadio 2 L2P0
- Estadio 3 L3P0 o L1L2P1
- Estadio 4 L3P1 o LP2

Reglas generales en el estadiaje de OL

- 1-Si existe duda en relación con la categoría L se deberá seleccionar el L menor.
- 2-En casos de biopsias múltiples de una única leucoplasia o de múltiples leucoplasias se indicará el resultado con peor pronóstico.
- 3-Los clásicos carcinomas *in situ* se han excluido de esta clasificación (6).

Tabla 7: Estadiaje de la leucoplasia oral (6).

Existe cierta discusión sobre la clasificación que se propone del tamaño de la LO en tres grupos, basada más o menos, en la clasificación T del carcinoma oral de células escamosas. Holmstrup y cols. publicaron que una lesión de un tamaño de 200mm^2 tenía relación con el riesgo de transformación maligna, desde entonces se clasifican las lesiones según un tamaño $<200\text{mm}^2$ o $>200\text{mm}^2$. Anteriormente, no se reconocía una lesión como LO si no tenía un tamaño mayor de 5mm, en la actualidad esa creencia ha desaparecido (6), ya que también puede desarrollarse un carcinoma en lesiones de leucoplasia de muy pequeño tamaño (7).

Con relación a la localización, pese a la existencia de ciertas localizaciones con mayor riesgo, Erea y cols. (6) prefieren no incluirla en el sistema de estadiaje que proponen.

IX. TRATAMIENTO

Durante años, en la literatura científica, se han descrito numerosas modalidades de tratamiento de las lesiones de LO (89), aunque hay poca evidencia sobre cuales disminuyen el riesgo de recurrencia y de transformación maligna, por lo que no existe en la actualidad, ningún consenso en cuanto al tratamiento más apropiado para estas lesiones (10, 27,90-92). El manejo de esta patología es difícil, ya que la mayoría de lesiones tienden a ser asintomáticas, por su alta tasa de recidiva y por el riesgo de malignización (91,93).

El principal objetivo del manejo de la LO por tanto, es la identificación de las lesiones para evitar la transformación maligna mediante una intervención adecuada (90,91,94). No debe considerarse como un indicador de éxito o eficacia un tratamiento si se elimina la lesión o se reduce el tamaño pero aparece de nuevo, y no debe olvidarse que las lesiones recurrentes representan un grupo de alto riesgo (91). En ocasiones las recurrencias o aparición de nuevas lesiones son inevitables debido a la cancerización de campo, y también se ha postulado la posibilidad de que se produzca una migración de nuevo epitelio de la mucosa inestable de alrededor, así como a la pérdida de heterocigosidad, por lo que es imprescindible el seguimiento de estos pacientes (10,39,91,94-96).

En primer lugar, si existen posibles factores etiológicos, incluyendo hábitos tabáquicos, alcohólicos o factores irritativos, se deben eliminar y ver si existe una posible regresión tras la eliminación de estos factores en un periodo de observación de 2-4 semanas (10,91). Se debe mencionar que en ocasiones una completa regresión necesita más tiempo (10). Algunas lesiones, tanto homogéneas como no homogéneas, han mostrado regresión clínica o incluso desaparición de forma espontánea o tras tratamiento antimicótico y cese de hábitos (90).

Una proporción significativa de lesiones de LO desaparecen o disminuyen tras el primer año de dejar el hábito tabáquico, siendo de suma importancia el establecimiento de terapias de educación del paciente para conseguir el cese de este hábito (2,13,27). Poate y Warnakulasuriya (2006) (2) afirman que el cese del hábito tabáquico es un papel clave para el manejo de las lesiones de LO. Varios autores (27,34), relatan la desaparición de LO en pacientes tras dejar de fumar. También se ha señalado el cese del hábito tabáquico como el principal factor para la reducción del riesgo de recurrencias y posible malignización de LO (91,96,97). Sin embargo, no hay estudios en grupos de fumadores que evalúen el efecto del cese de estos hábitos sobre la probabilidad de transformación maligna (31).

Por otro lado, también es crucial modificar el hábito relacionado con la ingesta de alcohol, ya que se ha asociado el consumo con el incremento de riesgo de recurrencias tras el tratamiento (42,96,97).

Las principales modalidades de tratamiento se pueden dividir en tratamiento quirúrgico y tratamiento no quirúrgico (1).

Está aceptado que el tipo de intervención debería basarse en las características histopatológicas de la biopsia de las lesiones. Como consecuencia, la presencia de displasia en una biopsia implica un tratamiento más agresivo que en aquellas sin displasia (65,67).

Por tanto, se recomienda el tratamiento quirúrgico sobre todo en aquellas lesiones que presentan displasia moderada-severa, así como en aquellos pacientes en los que presentan una localización considerada de riesgo, como son lengua o suelo de boca (10,19,90). Sin embargo, en caso de lesiones sin displasia epitelial o displasia leve, consideradas de bajo riesgo, la decisión de tratar o no, puede estar influenciada por la extensión de la lesión y su localización anatómica, (56) en estos casos se puede considerar el manejo no quirúrgico (25). Aunque no hay evidencia científica de que ninguna modalidad de tratamiento prevenga realmente el posible desarrollo futuro de un carcinoma oral de células escamosas (91), parece más seguro tratarlas todas independientemente del tipo de LO (10). Además, el no tratamiento de estas lesiones, no es una opción por razones éticas (19).

Van der Waal y Axell (56), proponen un esquema relacionado con el manejo de la leucoplasia oral, que posteriormente, en 2010, modifica Van der Waal (Fig. 2) (10).

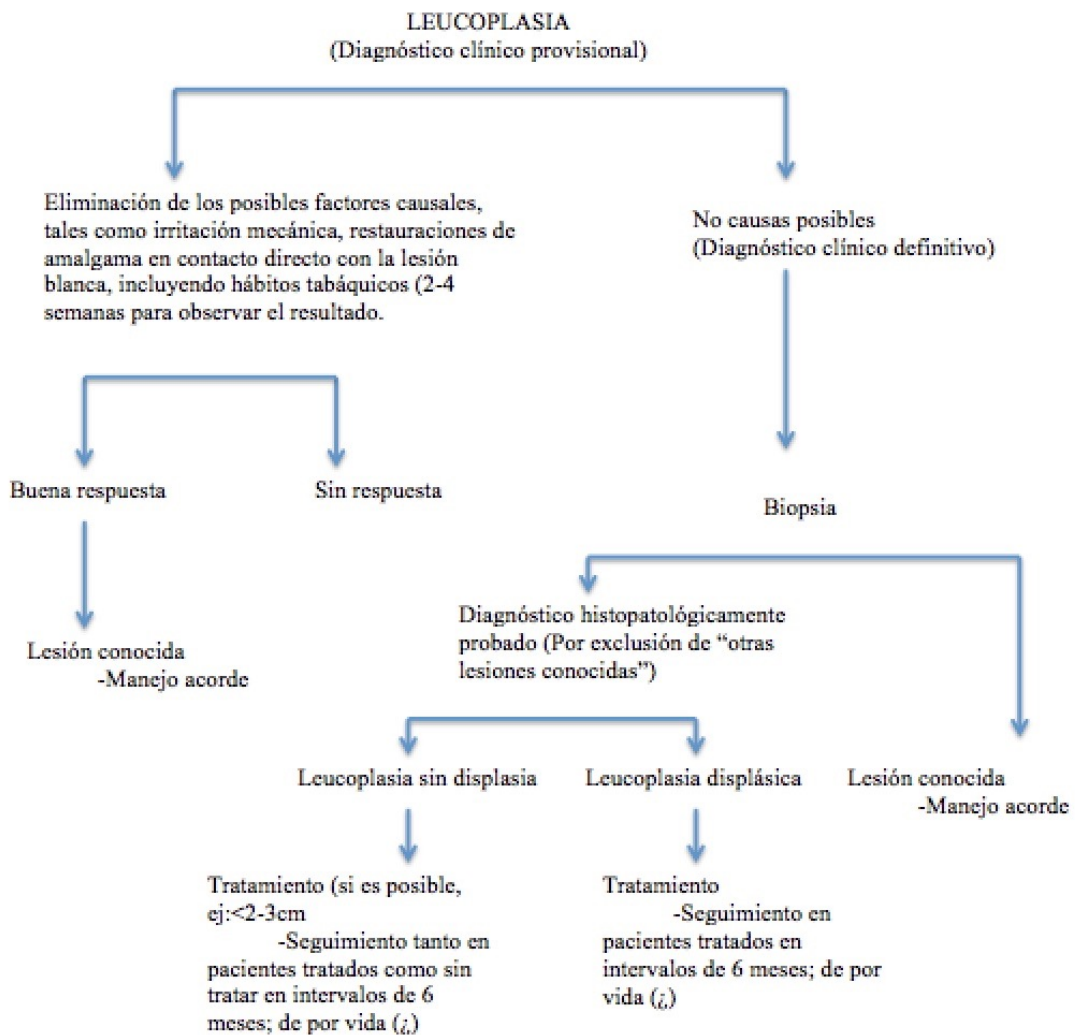


Fig 2: Manejo de la leucoplasia oral. Propuesto por van der Waal y Axell (56). Modificado por van der Waal (10).

9.1. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico puede llevarse a cabo mediante, escisión quirúrgica con bisturí, cirugía con láser o crioterapia (56), y suele ser el tratamiento de elección de la mayoría de especialistas relevantes (91).

La eliminación de las lesiones mediante cirugía tradicional presenta la ventaja de poder analizar histológicamente la muestra obtenida a pesar de haber tomado previamente una biopsia incisional (98). De este modo, se podría detectar la posible presencia de un foco carcinomatoso en un estadio temprano y efectuar así el tratamiento adecuado (23).

La escisión quirúrgica, presenta la desventaja de que puede ser limitada en aquellos pacientes con lesiones extensas que afecten estructuras anatómicas (99), además precisa reconstrucción en las lesiones amplias (93) y genera morbilidad (62,99,100).

Por otro lado, se asocia a una tasa de recurrencia de 10-34% (62,100). La mayoría de autores, en las lesiones de LO que presentan recurrencias, proponen realizar de nuevo una biopsia y efectuar una re-escisión (84).

Aunque la escisión quirúrgica disminuye el riesgo de transformación maligna más de la mitad, no lo elimina por completo (62,90,91). Algunos autores hablan de una tasa de malignización similar en lesiones tratadas, con lesiones no tratadas quirúrgicamente (90). Sin embargo, otros estudios (101), han concluido que las lesiones no tratadas tienen 5 veces mayor riesgo de carcinoma (101).

Tras la extirpación quirúrgica, se debe efectuar un seguimiento intensivo en cortos intervalos de tiempo para cada paciente de forma individualizada. La aparición de recurrencias debería considerarse como un signo de alarma (94).

Otra opción terapéutica es el láser, que para algunos suele ser el tratamiento de elección (56).

Varios estudios (93,100), han descrito este tipo de tratamiento como la mejor forma de manejo comparado con otras modalidades. Es considerado como una herramienta segura y efectiva (102) ya que se pueden eliminar superficialmente los tejidos blandos por evaporación con mínimo daño al tejido adyacente (102), provocando la desnaturalización de los queratinocitos del epitelio superficial (103). Debido a su precisión, permite la eliminación de las lesiones de forma conservadora y de una zona específica, con una cirugía mínimamente invasiva, con la esterilización de la zona a tratar y con mínima hemorragia intraoperatoria (104). Sus principales ventajas son su potencial efecto hemostático y la correcta cicatrización (91,102), lo cual permite tratar lesiones amplias (91) y altamente vascularizadas (105). Además, permite una rápida y precisa eliminación del tejido (102) sin afectar al tejido subyacente (106). Otra de las ventajas de la terapia con láser es el reducido dolor, inflamación e infección (96,105), así como su baja morbilidad postoperatoria (93,102), reducidas cicatrices en los tejidos debido a que la contracción de la herida es limitada y excelente aceptación del paciente (100,102,107).

Se han descrito varios tipos de láser para el tratamiento de la LO, como son el dióxido de carbono (CO₂), el granate de aluminio de itrio dopado neodimio (Nd: YAG), argón y láser de fosfato de titanio y potasio (KTP), siendo el CO₂ el de elección (102). El tratamiento mediante láser CO₂, muestra menor dolor postoperatorio y menor inflamación que la escisión quirúrgica con bisturí frío, convirtiéndolo en un método alternativo a la terapia convencional (105,107). Sin embargo, algunos autores hallan mayores resultados clínicos y menos daños histológicos al tratar las lesiones de LO con el láser de granate de aluminio e itrio dopado con erbio (Er: YAG), comparado con el resto de láseres y el bisturí frío convencional (108).

Sin embargo, la principal desventaja de la terapia con láser es que si no se ha tomado una biopsia previa, no se puede obtener un resultado histológico (39,96,100,105). Así, para este tratamiento, se debe seleccionar correctamente a los pacientes, está indicado en lesiones mayores de 2-3cm, especialmente si no están bien delimitadas, y en ausencia de displasia moderada o severa (98).

Por otro lado, se asocia a desventajas como: las heridas pueden tardar en reepitelizar y la presencia de pequeños granulomas pueden complicar la cicatrización (91). Además, el coste económico del equipo de láser es elevado y se requiere entrenamiento del cirujano (109).

Se han hallado altas tasas de recurrencia (7,7-38,1%) (91,98) y de transformación maligna (6%) (91). Algunos autores (96,106), señalan que estas recurrencias podrían deberse a que no se realiza una resección amplia de los márgenes (96,106). No existe una guía disponible que indique los márgenes de seguridad para la escisión de la LO y en ocasiones no hay una correcta delimitación entre las lesiones y la mucosa de apariencia normal, obstaculizando así su escisión (6). Algunos autores (109), proponen una eliminación de las lesiones con márgenes de seguridad mayores o iguales a 3mm para disminuir las recurrencias.

También se ha propuesto la crioterapia para el manejo de las lesiones de LO, es un método que destruye localmente los tejidos lesionados por congelación *in situ* (110-112).

Entre sus ventajas se incluyen el bajo sangrado así como la baja incidencia de infecciones secundarias y la ausencia relativa de dolor y cicatrices (110,112). Esta terapia se puede llevar a cabo mediante un sistema “abierto” o “cerrado”. El sistema “abierto” consiste en aplicar directamente el criógeno sobre la lesión con un bastoncillo de algodón o utilizando un spray, está indicado en lesiones medianas y de gran tamaño, tanto para superficies lisas como para las que son rugosas. El sistema “cerrado”, es la forma más frecuente ya que ofrece un mayor grado de control. Se realiza mediante un aparato más complejo y delicado. Se recomienda el uso de este tipo de sistema en lesiones uniformes, planas y menores de 1 cm de diámetro (110-112).

El tratamiento con crioterapia, parece simple, seguro, fácil y aceptable para el tratamiento de estas lesiones, aunque se debe seleccionar de forma cuidadosa a los pacientes (110,111). Esta terapia se ha asociado a dolor y edema (93). Por otro lado, no parece aportar beneficios y el porcentaje de recurrencias es de 20-71,4% (90) y la tasa de malignización de 7-25% (100).

Así, la crioterapia no se considera como la primera línea de tratamiento de la LO, considerándose más efectivo el tratamiento con láser CO₂ o diodo o con cirugía convencional (91,113,114).

Se ha descrito también, tratamiento con terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico (PDT) (87,91,94,114,115).

Implica la administración tópica o sistémica de un agente fotosensibilizante que, es retenido selectivamente en los tejidos tumorales, y tras la aplicación de luz correspondiente a una longitud de onda óptima, crea especies de oxígeno reactivas capaces de inducir daño citotóxico (87,91,94,113-115).

La terapia fotodinámica, presenta ciertas ventajas sobre los tratamientos convencionales, es un tratamiento poco invasivo, que puede aplicarse de forma repetida ya que no se asocia a toxicidad acumulativa. Comparada con otras terapias, esta no produce destrucción generalizada de células sanas, y además, como no es un proceso térmico, se preservan los tejidos conectivos como colágeno y elastina, produciendo mínimas cicatrices y consiguiendo excelentes resultados estéticos (87,114,115). Además, se puede aplicar en aquellos pacientes que rechazan la cirugía, o que tienen tendencia al sangrado (115).

9.2 Tratamiento no quirúrgico

En las últimas décadas, diversos autores, han propuesto la utilización de diversos fármacos, bien de forma sistémica o tópica para el tratamiento de la leucoplasia oral, con diversos resultados. El manejo no quirúrgico, es una alternativa en aquellos pacientes con leucoplasias extensas, con problemas médicos y por tanto con un elevado riesgo quirúrgico o en pacientes con una alta tasa de recidiva tras la cirugía (99,116,117).

-Tratamiento tópico:

Los fármacos tópicos son bien tolerados generalmente y se administran cuando la localización o la extensión de la lesión dificulta su escisión quirúrgica, pero su eficacia es temporal (118). Los principios activos más utilizados en la aplicación tópica son el ácido retinoico (13-cis retinoico o etretionato) y la bleomicina.

El *ácido retinoico* se pauta en orabase al 0,1%, aplicándose 3-4 veces al día durante 2 meses (14). Aunque son necesarios más estudios, se ha indicado que el ácido 13-cis retinoico tópico es efectivo en el manejo de las lesiones de LO (99).

La *bleomicina* es un antibiótico citotóxico (119) se pauta al 1% en dimetilsulfóxido. Su aplicación se realiza una vez al día durante 2 semanas (14). Se ha descrito que la bleomicina tópica proporciona un correcto manejo en aquellos pacientes con lesiones displásicas (99), encontrando una reducción en el tamaño de las lesiones y disminución o desaparición de la

displasia (119). Algunos estudios afirman que el índice de recurrencias es menor con la bleomicina que con la exéresis quirúrgica (14). Sin embargo, la literatura científica, afirma que no se pueden hacer recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia para el uso tópico de bleomicina (59).

También se ha mostrado efectiva la aplicación tópica de fenritinida y tretinoína con menores efectos adversos que la terapia sistémica (117). Algunos autores, proponen la aplicación local de tretinoína tópica en casos de lesiones homogéneas y sin displasia para reducir el tamaño y número de lesiones como tratamiento inicial, y si no mejora aplicar tratamiento mediante cirugía convencional o criocirugía. Aunque es menos efectiva que el tratamiento con criocirugía o cirugía convencional (113).

El Calcipotriol es un análogo de la Vitamina D considerado como una terapia alternativa en el caso en el que el uso de retinoides esté contraindicado. Diversos estudios (117,119), hallan una completa resolución clínica en un 80% de los pacientes tratados de LO con calcipotriol tópico y tretinoína tópica, sin la aparición de efectos adversos, sugiriendo de este modo, el calcipotriol como un tratamiento efectivo (14).

-Tratamiento sistémico:

Se han utilizado por vía oral la *vitamina A* o sus derivados, *vitamina C*, *vitamina D* y la *vitamina E*. Este tipo de terapia tiene dos grandes inconvenientes que limitan su administración. Uno es las altas dosis necesarias para obtener eficacia, con la que se manifiestan resultados secundarios importantes y el otro es el elevado porcentaje de recurrencias (14).

Vitamina A y compuestos relacionados (Retinoides y Carotenoides):

Los *retinoides* son compuestos derivados de la vitamina A natural (retinol), y mantienen el balance entre el crecimiento, la diferenciación y la pérdida celular. Este equilibrio es alterado en condiciones de malignidad. Se cree que los retinoides tienen capacidad de controlar este desequilibrio (104) debido a su actividad antioxidante o anticarcinogénica, por lo que son considerados como un tratamiento prometedor (116,119-120). Sin embargo, este tratamiento no está ampliamente aceptado por sus efectos adversos como hipervitaminosis, toxicidad, efectos teratogénicos y alteraciones en órganos (99).

El principal retinoide utilizado en el manejo de la leucoplasia es el ácido 13 *cis*-retinoico, es el retinoide recomendado para el tratamiento de la LO, ha mostrado ser efectivo en la resolución de las lesiones. Sin embargo, las altas tasas de recurrencia al poco tiempo de dejar el tratamiento, así como sus efectos adversos, limitan su uso. Existen muchos estudios sobre su

uso en el tratamiento de la leucoplasia, pero no todos muestran los mismos resultados (14, 78,117).

Los efectos adversos que aparecen son dolor muscular y de cabeza, así como boca seca (117), alteraciones cutáneas, mucosas y hematológicas con aumento de concentración de triglicéridos y de colesterol (14). La literatura científica, afirma que no se pueden hacer recomendaciones terapéuticas basadas en la evidencia para la administración sistémica de ácido cis-retinoico (59).

Otros retinoides estudiados son:

El *etretinato*, se han obtenido buenos resultados, observándose una mejoría en el 71% de los casos sin efectos adversos que requiriesen una interrupción del tratamiento.

La *Fenritinida*, algunos estudios hallan mínima toxicidad y resolución parcial de LO (119) administrada de forma sistémica, como quimioprevención asociada al tratamiento quirúrgico. A dosis de 200mg/4 veces al día es eficaz en la prevención de las recidivas (14), pero describen la aparición de nuevas lesiones tras dejar el tratamiento.

Diversos estudios han mostrado respuestas clínicas en las lesiones con tratamiento con retinoides. Sin embargo, la toxicidad es elevada y tras cesar el tratamiento se producen recurrencias frecuentemente. Por tanto, a pesar de efectuar variaciones en las dosis y forma de administración, no se debe establecer como forma de tratamiento principal en las lesiones potencialmente malignas (99,120).

El beta-caroteno es un carotenoide precursor de la vitamina A que se encuentra en las verduras. Se ha propuesto el tratamiento de las lesiones de LO con beta-caroteno, por su efecto contra el cáncer, relacionado con su acción antioxidante. Se ha propuesto que una dieta rica en beta-caroteno puede prevenir cambios en la mucosa oral, especialmente en paciente fumadores, que suelen presentar bajos niveles de vitamina C y beta-caroteno en sangre. El porcentaje de pacientes con resolución clínica es de 4 a 54% con dosis de 20 a 90 mg/día durante 3-12 meses (119). Otros autores, estudian el manejo de la LO mediante la administración de bajas dosis de beta-caroteno (10mg al día) y suplementos de vitamina C, hallando la falta de éxito en la remisión clínica de las lesiones (121).

El licopeno ha mostrado en diversos estudios un potencial efecto terapéutico en las lesiones precancerosas (122). Es un carotenoide sin acción provitamina A considerado el principal agente antioxidante (119,122). Se ha descrito que el consumo del tomate supone el mayor efecto protector en la LO entre todos los factores dietéticos (122). Además de su propiedad antioxidante, el licopeno, también tiene la capacidad de modificar las uniones de intercambio celular, y esto se considera como un mecanismo anticáncer. Por tanto, algunos estudios han

evaluado su efecto en el manejo de las lesiones de LO, con dosis de 4mg/día y 8mg/día y consideran que es un tratamiento prometedor para la reducción de la conversión a cáncer así como por la ausencia de efectos adversos, sin embargo son necesarios más estudios para clarificar su función (119).

Vitaminas:

El ácido L-ascórbico (L-AA), también llamado vitamina C, tiene propiedades antioxidantes. Únicamente se ha descrito que en los pacientes con deficiencia de L-AA y fumadores existía mayor prevalencia de LO y por otro lado que en asociación con beta-caroteno y vitamina E, podría disminuir la displasia.

El A-Tocoferol, es un antioxidante, y es la forma más común y más activa de vitamina E. Algunos estudios han evaluado su uso solo o combinado con otro suplementos para el tratamiento de LO sin hallar resolución completa en ningún caso (119).

Actualmente, no existe una evidencia en que el tratamiento no quirúrgico de la LO prevenga su recurrencia y transformación maligna (119). Lodi y Porter, (2016) (92) afirman que tras la revisión sistemática de todos los tratamientos médicos no quirúrgicos investigados, ninguno es efectivo en la prevención de la transformación maligna de la LO, siendo las tasas de recurrencia altas (20-64%) así como los efectos adversos (100%) y transformación maligna de 8 a 23%.

Se han propuesto otros tratamientos alternativos en el manejo de las lesiones de LO, las posibles dianas en la terapia molecular para la prevención del cáncer oral incluyen la ciclooxigenasa 2 (COX-2), el receptor del factor de crecimiento (EGFR) y el receptor de activación de proliferación de peroxisomas (PPAR gamma) (48,94).

Se ha estudiado el bloqueo de las vías del EGFR mediante la inhibición de la COX-2 y tirosin kinasa EGFR para la prevención y el tratamiento de la LO. Sin embargo, su uso parece ser muy limitado (48,91). Se ha establecido que el bloqueo de ambas vías es necesario para la prevención del desarrollo del cáncer oral por su efecto sinérgico en el control de la leucoplasia (48,78,125).

La actividad antioncogénica de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se debe a su efecto agonista sobre PPAR-gamma. Los AINE estudiados, que actúan como agonistas de PPAR-gamma son la indometacina, el ketoprofeno y el ibuprofeno (52,125.) Pese a haber diversos estudios sobre estas terapias, es incierto si estas estrategias pueden trasladarse a la práctica clínica en un futuro (120).

Algunos ensayos han propuesto el uso de agentes naturales para el tratamiento de la leucoplasia, incluyendo inhibidor concentrado de Bowman-Birk, extractos de té verde y curcumina sin hallar resultados clínicos significativos comparados con el grupo control (78,91,120,123).

10.3 Solo revisiones sin tratamiento

Algunos autores, consideran como un enfoque en el manejo de la LO, la actitud de “esperar y ver”, simplemente mantener estas lesiones bajo una estricta vigilancia clínica e histopatológica, con visitas clínicas y biopsias frecuentes pero sin intervenir de forma activa. En este caso, el objetivo clínico es diagnosticar la transformación maligna lo más temprano posible para el tratamiento del cáncer en una fase inicial y así conseguir un mejor pronóstico posible (91).

Algunos estudios no encuentran diferencias significativas en los resultados de las lesiones tratadas quirúrgicamente comparadas con aquellas pertenecientes al grupo “Solo revisiones sin tratamiento” (28) hallan que la evolución de la LO es independiente al tratamiento y que existe un subgrupo de lesiones destinadas a la malignización a pesar del tratamiento que se adopte (91). Puede que algunas lesiones de leucoplasia recurran independientemente del tipo de tratamiento al que se hayan sometido, influenciadas por errores genéticos o epigenéticos que pueden poseer las células de forma individual (108). En este caso se dividen en dos grupos, las lesiones de alto riesgo y las de bajo riesgo (92).

10.4 Seguimiento

Para un correcto seguimiento de los pacientes, los resultados del tratamiento deben registrarse de la forma más estandarizada y protocolizada posible (Tabla 8), incluyendo la duración del periodo de seguimiento.

Cuando la recurrencia se localiza en el mismo lugar de la lesión primaria, el término “recurrencia” está justificado, con independencia del tiempo transcurrido entre la escisión y la recurrencia. Cuando la recurrencia aparece en una localización diferente, parece más apropiado designarlo como una nueva aparición de leucoplasia.

En casos en los que no se haya efectuado tratamiento quirúrgico, el resultado se debe expresar como porcentaje de respuesta relacionado con el tamaño de la leucoplasia en cm, con un seguimiento de al menos 4 semanas: sin cambios (estable), regresión parcial (>50%), regresión completa, y enfermedad progresiva (>25%). El criterio más adecuado para la evaluación de la respuesta parece ser el tamaño y no tanto la intensidad del color blanco y/o la textura de la lesión. (Tabla 8, tabla propuesta por Miller *y cols.* en 1981) (9,56).

Las lesiones que no muestran recurrencia tras el tratamiento, presentan mejor pronóstico que aquellas que muestran persistencia o recurrencia tras ser tratadas, y las que peor pronóstico

tienen son aquellas que no han sido tratadas y que persisten en el tiempo o incluso aumentan de tamaño (101).

Tabla 8: Registro de los resultados de la LO: una propuesta (9)

- Edad y fecha de la primera visita
- Género
- Factores etiológicos, si existen
- Tipo de tratamiento:
 - Quirúrgico (incluido CO₂)
 - No quirúrgico
 - Quimioterapia
 - Solo observar
- Respuesta (en caso de tratamiento no quirúrgico u observación sin tratamiento)
 - Sin respuesta (enfermedad estable)
 - Respuesta parcial (>50% de reducción de tamaño pero no completa)
 - Respuesta completa
 - Progresión de la enfermedad (>25% aumento en tamaño o aparición de una nueva lesión)
- Recurrencia
 - Leucoplasia en la misma localización, independientemente del intervalo de tiempo
- Nueva primaria
 - Leucoplasia en un sitio diferente
- Transformación maligna
- Evento maligno en la región de cabeza y cuello, fuera de la cavidad oral
- Evento maligno fuera de la región de cabeza y cuello
- Largo seguimiento

No hay evidencia sobre la eficacia de ningún tratamiento que prevenga la posibilidad de transformación maligna (10,18,23,24,59,90), además, es prácticamente desconocida la eficacia del continuo seguimiento de los pacientes con leucoplasia oral, incluso si existe displasia (10,23,24). Aún así, los pacientes deben ser monitorizados regularmente para identificar cualquier cambio en su mucosa oral (90).

No existen unas directrices disponibles con respecto a la duración y frecuencia del seguimiento (56,91). En la actualidad, los intervalos de seguimiento se basan en los criterios subjetivos de los clínicos, relacionados con la apariencia clínica de las lesiones y la presencia de displasia de

las muestras (56,117). El diagnóstico histopatológico de displasia moderada o severa es el hallazgo más influyente para incrementar la frecuencia de seguimiento (84). En general, se recomienda realizar un seguimiento de por vida cada 6-12 meses en pacientes considerados de bajo riesgo (ausencia de displasia) y cada 3 meses en pacientes de alto riesgo (presencia de displasia epitelial) (56). Algunos autores proponen una vigilancia cada 3-6 meses, independientemente de la presencia o ausencia de displasia epitelial, ya que en ocasiones el resultado de la displasia no representa las características histológicas de la lesión en su totalidad (67). También se han propuesto periodos de seguimiento relacionados con la presentación clínica de las lesiones. Así, proponen seguimiento bianual para las lesiones de tipo homogéneo y para las de tipo no homogéneo, se ha sugerido al menos 3 visitas al año (84). Para las lesiones de bajo riesgo y aquellas que han sido tratadas de forma satisfactoria, también se recomienda el seguimiento de los pacientes (10).

El objetivo de un exhaustivo seguimiento es el diagnóstico precoz de una posible transformación maligna con el fin de tratar el cáncer oral en un estadio inicial y así mejorar el pronóstico (91). Los cambios en la manifestación clínica y, particularmente, los síntomas, son signos de transformación maligna (24).

X. EVOLUCIÓN-GRUPOS DE RIESGO

La evolución de las lesiones de LO no es predecible, pueden persistir sin cambios durante toda la vida, aumentar de tamaño, disminuir, desaparecer por completo o evolucionar a un carcinoma oral de células escamosas (15).

El hecho de que algunas leucoplasias experimenten una transformación maligna durante su evolución clínica y que estas lesiones se han encontrado en los bordes de algunos carcinomas orales de células escamosas, dan soporte al concepto de que la LO es una lesión potencialmente maligna. Existe un rango de un 15-60% de prevalencia de lesiones de LO en pacientes con COCE (19,50,124).

Las tasas de transformación de LO en carcinoma oral, varían según diferentes estudios, desde una probabilidad de desarrollar carcinoma de 50 a 100 veces mayor que el resto de la población (2) frente a otros autores (125) que afirman que el riesgo es de 20 a 36 veces mayor (126). Según la literatura científica, se estima una tasa de transformación maligna de la LO que varía de 0,13% a 17,5% (100). Existen grandes variaciones con relación a dicha tasa según las diferentes partes del mundo. Esto es debido a varios motivos, por un lado a la diversidad de factores culturales y ambientales como los hábitos tabáquicos, dietéticos y contaminación (23). Por otro lado, a las diferencias en la localización en la cavidad oral, la población y los tipos de

estudio, haciendo que las diferencias entre el tiempo de seguimiento, el grupo seleccionado a estudiar y los hábitos produzcan variaciones (15).

En los países industrializados, el porcentaje de cáncer oral que se desarrolla desde pre cáncer oral se estima entre 17-35% (2). Sin embargo, en países como India, la incidencia de malignización de la LO es tres veces mayor que en el resto de la población (129). Además, parece ser que en los países subdesarrollados la tasa es mayor a la que se describe en la literatura debido a un infra diagnóstico de carcinoma (15).

Petti (16), en su meta-análisis halla una tasa de malignización de la LO anual mundial del 1,36% incluyendo diversas áreas geográficas y diversas poblaciones. Así, se ha reconocido que la tasa real de malignización de la LO incluyendo todos los tipos clínicos es aproximadamente del 1% (10,126).

También se han descrito diversos rangos de transformación maligna según el tipo clínico de LO: la leucoplasia homogénea tiene 1-7%, para la forma granular o verrugosa 4-15% y para la eritroleucoplasia 18-47% (34,93).

Algunos estudios han demostrado que incluir el tipo clínico de “queratosis benigna del reborde alveolar” como un tipo de LO, causa una desviación en el porcentaje de transformación maligna, cuando esta lesión se excluye del grupo de LO la frecuencia de displasia que maligniza aumenta (29). Por tanto, las tasas varían según el tipo de lesión, y según la presencia o no de displasia epitelial, siendo el porcentaje de transformación maligna del 36% en aquellas lesiones que presentan displasia epitelial (28,83,93).

La etiología de las lesiones y los resultados del tratamiento deben considerarse para evaluar la tendencia de progresar, disminuir o desaparecer las lesiones de LO (15). Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el riesgo de transformación maligna no se elimina completamente con ninguna de las modalidades de tratamiento descritas (56).

De este modo, debido a la posibilidad de transformación maligna de la leucoplasia oral, así como a la dificultad del manejo de estas lesiones, se debe hacer un seguimiento continuado para el control de la evolución de las lesiones en estos pacientes (62). Para ello, se aconseja la clasificación de los pacientes en diferentes grupos de riesgo, según la clínica, histología y localización de las lesiones (105).

Se han definido dos grupos de riesgo de pacientes:

En primer lugar, bajo riesgo, son aquellas leucoplasias con ausencia de displasia y las que presentan displasia leve y se localizan en zonas de bajo riesgo o un espesor menor de 200mm, con una clínica homogénea. En segundo lugar, el grupo de alto riesgo, formado por leucoplasias

con displasia leve en zonas de alto riesgo o más de 200mm clínicamente no homogéneas, leucoplasias con displasia moderada o severa y leucoplasias verrugosas (48,100).

Además, existen numerosos parámetros descritos que están relacionados con la transformación maligna de la leucoplasia oral, como son (9):

-Edad: La edad de presentación de las lesiones es un parámetro clínico importante, tanto en el diagnóstico como en el manejo de las lesiones (23). Se ha relacionado una elevada tasa de malignización con edad avanzada (>60 años), hecho que podría estar correlacionado con la susceptibilidad genética (1,21,125,127) o podría deberse a la disfunción del sistema inmune de la gente mayor y a una exposición a largo plazo a los factores de riesgo que los hace más susceptibles a la progresión maligna (128).

-Sexo: mayor riesgo el género femenino. Pese a que la LO es más frecuente en varones, un gran número de estudios (1, 9,15,19,123,128) han mostrado que las mujeres con LO tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma oral (15,19).

-Tamaño: lesiones extensas (más de 200mm²) muestran unas tasas altas de transformación (1,124,129). Se ha descrito que las lesiones que exceden de 200mm² tienen una probabilidad de hasta 5,4 veces mayor de desarrollar carcinoma que las lesiones pequeñas (41,94,127).

-Hábitos: Las leucoplasias asociadas al hábito tabáquico parecen tener menor potencial maligno que las que no se relacionan a este hábito (33,130,131). Así, se ha hallado, una mayor malignización en ausencia de hábitos tabáquicos (1,6,15,19). Se ha determinado que el riesgo de malignización es de 7,1 a 8 veces mayor en aquellos pacientes no fumadores que en los fumadores (121,132).

Sin embargo, algunos autores (33) consideran que es cuestionable distinguir entre leucoplasias asociadas al tabaco y leucoplasias idiopáticas con relación al pronóstico y algunos estudios, hallan mayor malignización de LO en pacientes fumadores (27,133).

-Localización: el riesgo de transformación maligna varía con la localización de las lesiones, existe un elevado riesgo en la cara ventral de la lengua y en el suelo de boca (1,15,17,21,26,27, 33,41,125,130,131,133), siendo este riesgo en dicha localización hasta 4 veces mayor comparado con otras localizaciones (23). Esto podría deberse a que estas zonas están sustancialmente más expuestas que otras zonas de la cavidad oral a los carcinógenos de la saliva, y también debido a la elevada permeabilidad del epitelio (33). Además, el roce de la lengua con los dientes se considera como cofactor en el desarrollo de estas lesiones (23).

La localización de mayor riesgo también puede variar según áreas geográficas, en la India, la mucosa yugal es la localización de mayor riesgo (1), por el hábito de mascar quid estando el betel en íntimo contacto con la mucosa yugal (23).

-Tipo clínico: el tipo clínico de LO tiene una influencia en el pronóstico, así, las lesiones no homogéneas muestran mayores tasas de malignización (3,15,17,27,33,106,130,133). Los valores sobre el riesgo de malignización de este tipo de lesiones, varían de unos estudios a otros, desde 4-5 (33) hasta 7 (94) o incluso 12 (23) veces mayor riesgo de transformación maligna en este tipo de leucoplasias. También se ha descrito que estas lesiones tienen 28,13 veces mayor riesgo a contener foco de carcinoma que las homogéneas (41).

Aunque es reconocido el elevado riesgo de las lesiones no homogéneas (20-25%), las del tipo homogéneo también pueden progresar a carcinoma. Así, se ha registrado un porcentaje de 0,6-5% de transformación maligna en las LO homogéneas, reforzando de este modo la importancia de un seguimiento en todo tipo de LO (33,53).

Por otro lado, se ha relacionado la presentación clínica con la afectación anatómica de las lesiones. Lee y cols. (2006) (41) hallan un efecto sinérgico de la localización en lengua-suelo de boca y la clínica no homogénea en el aumento de riesgo de malignización de la LO (41). También se ha hallado una elevada correlación entre las lesiones de tipo clínico no homogéneo y los altos grados de displasia epitelial (17,106). Esta asociación podría explicar la alta tasa de malignización de las lesiones no homogéneas (105). Sin embargo, la falta de criterios estandarizados para la clasificación y diagnóstico de las lesiones no homogéneas, dificulta a veces la comparación entre los resultados de los diversos estudios (31).

-Displasia histológica: El término “displasia epitelial” se asigna a cambios histológicos asociados a un elevado riesgo de malignización (19). La presencia y severidad de displasia epitelial se considera uno de los factores más importantes sobre el potencial de la LO de transformación a cáncer (1,21,33,48,60-62,65,105,128,131,133). De este modo, la displasia severa indica un alto riesgo de desarrollo de cáncer (21,62).

Algunos autores (21,87) afirman que la presencia de displasia en la LO incrementa un 30-35% el riesgo de malignización, sin embargo, está reconocido que no todas las lesiones displásicas progresarán a carcinoma, hay lesiones displásicas que permanecen clínicamente estables e incluso se han registrado regresiones espontáneas (1,9,33,134), especialmente tras el cese de hábitos asociados con riesgo de cáncer, y cambios de estilo de vida (1,134). Por otro lado, la ausencia de la displasia histológica no excluye la posible malignización (9,48,61,128). El desarrollo de carcinoma puede aparecer en lesiones en las que no se ha hallado presencia de displasia epitelial en las biopsias (61,106).

Además, parece ser que el contenido del ADN podría ayudar en la predicción de la transformación maligna de las lesiones displásicas, mientras que la expresión suprabasal del p53 podría hacerlo en las lesiones no displásicas (56).

-*Cándida albicans*: se ha asociado la presencia de *C.albicans* en lesiones con mayor riesgo de malignización (1,41) ya que se ha hallado una alta tasa de transformación maligna en leucoplasias sobreinfectadas (33). *C.albicans*, es la especie más virulenta debido a su capacidad de colonizar, penetrar y causar daño a los tejidos huésped. Esta especie, produce N-nitrosobencilmetilamina (NBMA), considerado un potente carcinógeno. La nitrosamina se une al ADN y como consecuencia, produce irregularidades en la replicación del ADN, mutaciones, y la activación de determinados oncogenes que inician el desarrollo del cáncer oral (42,45).

-Tiempo: las lesiones de largo tiempo de evolución y resistentes a los tratamientos tienen peor pronóstico que las leucoplasias recientes (9). Al parecer, con el tiempo, las lesiones son más propensas a cambiar hacia la malignización que a desaparecer (67). Así, la mayoría de estudios enfatizan la cronicidad de estas lesiones, siendo el riesgo de malignización mayor los primeros 5 años (15). Además, la evidencia sugiere que una gran proporción de cánceres orales están asociados a o precedidos por una LO de largo tiempo de evolución (23,41,65). Por otro lado, parece que la alta tasa de transformación maligna en pacientes de edad avanzada implica un largo tiempo de exposición (31).

Algunos de los factores mencionados tienen cierto grado de subjetividad, ya que es difícil establecer de forma objetiva el subtipo clínico homogéneo, así como la presencia y el grado de la displasia histológica.

Otros factores de predicción incluyen, un diagnóstico previo de cáncer en la región de la cabeza y el cuello (1).

Actualmente, no hay ningún marcador único o marcadores establecidos que se puedan utilizar de forma fiable para predecir la transformación maligna de la leucoplasia oral en un paciente de forma individual. En la Tabla 9, se recogen los factores que aumentan estadísticamente el riesgo de malignización, cuando se aplica a un gran grupo de pacientes, el subtipo clínico no homogéneo, el gran tamaño, la presencia de displasia epitelial y la localización en la lengua y el suelo de boca parecen ser los factores predictores de mayor relevancia en la transformación maligna (1), siendo considerado el factor más importante la presencia de displasia epitelial correlacionada con una clínica no homogénea (9,10). Sin embargo, algunos autores consideran, los factores predictores de malignización más relevantes, el tamaño mayor de 200mm² y la localización en lengua (41,90).

Grupos de riesgo:

- Sexo femenino
- Leucoplasia con largo tiempo de evolución
- Leucoplasia en no fumadores (leucoplasia idiopática)
- Leucoplasia en lengua y/o suelo de boca
- Tamaño >200mm²
- Tipo clínico no homogéneo
- Presencia de *C.albicans*
- Presencia de displasia epitelial (32)

Tabla 9: Factores de riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral (9,10).

XI. MARCADORES BIOMOLECULARES BIOLÓGICOS RELACIONADOS CON EL POTENCIAL MALIGNO

En la actualidad no existe un consenso internacional sobre cuál es el marcador biomolecular predictivo ideal para determinar de una forma más precisa según grado de alteración celular el riesgo de evolución de un paciente en el desarrollo del cáncer en lesiones potencialmente malignas.

La acumulación de errores genéticos, así como la activación de oncogenes o la inactivación de ciertos genes supresores de tumores conllevan a la aparición de lesiones malignas. Diversos autores (31,33) sugieren que hacen falta entre siete y nueve alteraciones genéticas en las células epiteliales, para que se produzca en la mucosa oral una transformación maligna.

Los predictores mejor caracterizados para evaluación del riesgo de evolución de cáncer de las leucoplasias son los siguientes:

11. 1 Aneuploidía o expresión aberrante del ADN

La ploidía de ADN o contenido de ADN, informa del grado de inestabilidad genética y de aberraciones de la secuencia genómica. En las neoplasias, las células diploides genéticamente estables son sustituidas por células aneuploides inestables (48). La evidencia sugiere que la aneuploidía en la leucoplasia es un marcador pronóstico de progresión a carcinoma independientemente del grado de displasia histológica, pero cuando la aneuploidía aparece combinada con la presencia de displasia epitelial, se incrementa este valor pronóstico (33,59,135). Se han clasificado las leucoplasias displásicas en alto riesgo (lesiones aneuploides), riesgo intermedio (lesiones tetraploides) y bajo riesgo (lesiones diploides) (25). Así, los avances recientes en las técnicas de estudio del genoma permiten identificar las aberraciones del ADN asociadas a la transformación maligna (135).

11.2 Pérdida de heterocigosidad:

La pérdida de heterocigosidad (LOH) en una célula es la pérdida de la función normal de un alelo de un gen cuyo alelo homólogo estaba previamente inactivado. Esta inactivación previa ocurre en las células germinales parentales, y es transmitida a sus descendientes generándose células heterocigotas para dicho gen. El desarrollo de este fenómeno en regiones cromosómicas que contienen genes supresores tumorales, podría estar relacionado con el proceso de malignización (25,33,48).

Se ha observado LOH en los cromosomas 3p, 9p, 13q y 17p en las primeras etapas de la carcinogénesis oral (117). Así, las LO que no presentan alteraciones de LOH se considerarían de bajo riesgo, mientras que aquellas que tienen alteraciones de LOH en los cromosomas 3p y/o 9p formarían parte del grupo de riesgo medio llegando a incrementar el riesgo de las lesiones displásicas de progresar a carcinoma hasta 3,8 veces o incluso 22,6 veces, y las de alto riesgo serían aquellas que asocian la LOH de los cromosomas 3p y/o 9p y la pérdida de uno o más de los siguientes cromosomas: 4q, 8p, 11q, 13q, 17p, siendo el riesgo 33 veces mayor (48). Basándonos en estos datos, LOH está siendo utilizado para mejorar la supervivencia y para establecer grupos de riesgo y así realizar un adecuado tratamiento (117). Por tanto, el estudio de los cambios cromosómicos en algunas regiones, como 3p y 9p en pacientes con lesiones potencialmente malignas, podría ser útil para evaluar su riesgo de malignización (134).

11.3 Apoptosis

El p53, se trata de un gen supresor tumoral que representa un papel fundamental en la reparación del ADN y en la regulación del ciclo celular después del daño inducido por carcinógenos en el ADN del epitelio oral. Si existe una mutación en este gen, se produce un fracaso en la vía protectora de la célula, pudiéndose producir la transformación neoplásica en el epitelio (25,48).

El 50% de las leucoplasias presentan sobreexpresión de p53, y es más prevalente en las lesiones que presentan displasia severa, hallándose una correlación entre la transformación maligna y las lesiones displásicas con sobreexpresión de p53. Sin embargo, la presencia del p53 solo no puede considerarse un determinante específico de la transformación maligna (126) ya que en ocasiones aparece en lesiones que no malignizan. También se ha asociado el p21 en combinación con el p53 con la malignización de las lesiones de LO (33).

El estudio de la mutación del p53 podría ser útil, además de como marcador pronóstico, para mejorar el resultado del tratamiento y seguimiento de las lesiones (67).

Por otro lado, se ha mostrado un incremento de la actividad apoptótica con relación al grado de displasia. La expresión del Ki-67, un antígeno expresado en las células proliferativas pero no en el resto, ha mostrado un aumento de acuerdo al grado de displasia (59).

11.4 Actividad telomerasa en la leucoplasia

La sobreexposición de telomerasa se ha asociado a diversos procesos neoplásicos. El gen hTERT codifica la subunidad catalítica de la telomerasa y muestra una correlación positiva con la actividad de la misma (48). Su sobreexposición en la leucoplasia, que produce un aumento en la actividad de la telomerasa, representa un fenómeno precoz en el proceso de la carcinogénesis oral que puede ser detectado en etapas precancerosas. Este fenómeno se correlaciona con cambios displásicos en las lesiones de leucoplasia (48,116).

11.5 Análisis mediante micromatriz

El desarrollo de esta técnica permite realizar un cribado de todo el genoma y se utiliza para comparar lesiones displásicas y tejido sano. Esto supone un avance con las anteriores técnicas de biología molecular que identifican genes individuales solo, permitiendo un mayor conocimiento en la fisiopatología de la displasia. Así, los genes sobre regulados en las lesiones displásicas incluyen los genes relacionados con la inflamación, COX-2, variante decorin A2 (DCN), araquidonato lipooxigenasa (ALOX)5, ALOX12, prostaglandina g sintetasa (PTGES), ciertos genes de receptores (receptor de la prostaglandina E (PTGER), 3b1, a2) y ciertos marcadores genéticos asociados a malignidad (psorasin [PSOR1] y versican [CSPG2]) (48,59).

11.6 Marcadores tisulares:

11.6.1 Carbohidratos de la superficie celular:

En las displasias epiteliales, se detecta una pérdida de los antígenos de histocompatibilidad sanguíneos A o B. Se ha sugerido que los cambios de antígeno de histocompatibilidad sanguíneo aparecen en etapas precoces del desarrollo tumoral. La pérdida de expresión de dichos antígenos ha mostrado una implicación pronóstica (48).

11.6.2 Queratinas:

Las queratinas son proteínas que constituyen el citoesqueleto de las células epiteliales. Durante la malignización, se producen cambios en el tipo y en la distribución de estas proteínas, por lo que pueden representar otro marcador potencial de progresión a carcinoma oral (33,48,59).

La expresión de K4, K13 y TG-3 no aparece en las lesiones displásicas, K14 y K17 están elevadas en la displasia severa. K4 y K13 son detectables en la displasia moderada y en las hiperplasias epiteliales benignas pero no en los carcinomas (59).

11.6.3 Integrinas:

La integrina $\alpha\beta 6$ se asocia a una progresión de las lesiones epiteliales displásicas. Sin embargo, su expresión no es suficiente de manera aislada para la progresión de displasia a COCE (48,59).

11.6.4 Receptor del factor estimulante de colonias granulocíticas:

Su expresión está aumentada en la displasia y en el COCE frente al epitelio normal e hiperplásico (48,59).

11.6.5 Receptores del factor de crecimiento:

La presencia de una sobreexposición de factor de crecimiento transformante (TGF)- α , se presenta de forma paralela a la gravedad de la displasia oral, de la misma manera que el factor de crecimiento epidérmico EGFR (48).

11.6.6 Reguladores del ciclo celular:

Muchos estudios (48,120) han establecido una correlación entre la sobreexpresión de la ciclina D1 con la progresión maligna de la leucoplasia.

11.6.7 Metaloproteinasas de la matriz:

Se ha descrito un aumento en los niveles de metaloproteinasas 1 y 9 en aquellas displasias que progresan a carcinoma frente a las que no lo hacen (48,59).

11.6.8 EMMPRIN (CD147 y M6):

Es un inductor de actividad de las metaloproteinasas cuya expresión se correlaciona con el grado de displasia aunque dicha expresión disminuye en las células del carcinoma (48,59).

11.6.9 Factor de crecimiento endotelial vascular:

Se ha observado que la expresión concomitante de metaloproteinasas 11 y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) está asociada con el riesgo de progresión de leucoplasias displásicas a carcinoma oral (48,59).

11.6.10 PDPN:

PDPN es una glicoproteína transmembrana del tipo mucina que se correlaciona con la severidad de la displasia y que se ha establecido como un biomarcador del riesgo de malignización de la leucoplasia (120).

A pesar del gran progreso en el campo de la biología molecular, aún no existe un marcador único o un conjunto de marcadores que proporcionen de forma fiable el riesgo de transformación maligna de la LO (10,31).

Es necesario el desarrollo de una forma general de evaluar el riesgo que comprenden las características clinicopatológicas, los perfiles de los factores de riesgo y los marcadores biomoleculares. Esto ayudaría a identificar y tratar a los pacientes de alto riesgo de transformación maligna de forma temprana (42), mejorando así su curso clínico y pronóstico (134).

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La leucoplasia oral (LO), se define como una placa predominantemente blanca que no puede caracterizarse clínica o patológicamente como ningún otro desorden; y que tiene un riesgo elevado de desarrollar cáncer tanto en una zona cercana a la leucoplasia como en cualquier parte de la cavidad oral o de la región de la cabeza y el cuello (7). Es la lesión potencialmente maligna más frecuente de la mucosa oral (1,2).

Son numerosos los estudios publicados en la literatura científica acerca de la LO y sus formas de presentación clínica así como su histología y los posibles factores etiológicos.

El hábito tabáquico es el principal factor etiológico en el desarrollo de la leucoplasia (14,15), aunque existen lesiones, llamadas leucoplasias idiopáticas que no pueden ser relacionadas con ninguna causa (15).

Las lesiones de leucoplasia pueden aparecer en cualquier localización de la cavidad oral, siendo más frecuentes en la mucosa yugal y en las encías (13,15), sin embargo, las zonas de riesgo de malignización más frecuentes son el suelo de boca y el borde lateral de lengua (19).

Clínicamente pueden aparecer como placas blancas homogéneas que suelen ser asintomáticas o como lesiones no homogéneas nodulares, verrugosas o moteadas, en ocasiones éstas lesiones presentan sintomatología.

Según hemos podido constatar, no existen estudios en la literatura científica que evalúen la presencia de síntomas debido a estas lesiones, ni tampoco que relacionen la sintomatología con la presentación clínica de las lesiones.

El manejo y tratamiento de esta patología es difícil ya que se asocia a altas tasas de recidiva y además hay poca evidencia sobre que forma de tratamiento es efectivo y capaz de disminuir el riesgo de recurrencia y de transformación maligna, por lo que no existe en la actualidad consenso en cuanto al tratamiento más apropiado para estas lesiones potencialmente malignas (10,90-93).

El principal objetivo del manejo de la leucoplasia es identificar las lesiones de riesgo para evitar la transformación maligna (90,91,94).

La presencia de displasia epitelial se considera como el mayor factor indicador de riesgo de la leucoplasia oral, así como la presentación clínica no homogénea de las lesiones (1,21). Además se ha hallado una elevada correlación entre las lesiones de tipo clínico no homogéneo y los altos grados de displasia epitelial (17,106).

Existe un cierto consenso en admitir que algunos factores influyen en la transformación maligna de la leucoplasia oral, tales como (9): el sexo femenino, las lesiones de largo tiempo de evolución, pacientes no fumadores, localización en lengua y/o suelo de boca, tamaño $>200\text{mm}^2$, lesiones no homogéneas, presencia de *C.albicans*, y presencia de displasia epitelial (32).

Hasta ahora se han señalado factores que de forma individual puedan predecir la posible evolución a cáncer en los pacientes con leucoplasia oral; sin embargo, la interrelación entre estos no ha sido suficientemente abordada en la literatura médica. Por ello, pensamos que sería importante comprobar, en una serie alta de pacientes con leucoplasia oral, si existe alguna relación entre dichos factores ya descritos que condicionan la transformación de esta lesión potencialmente maligna.

Basándonos en los comentarios anteriores nos planteamos las siguientes hipótesis H_0 en nuestro estudio clínico:

- 1.No existe relación entre las formas clínicas y la presencia de displasia epitelial.
- 2.Las formas clínicas de las lesiones de leucoplasia no presentan diferencias significativas con relación a la transformación maligna.

3. La presencia de displasia epitelial y los grados de displasia no presentan diferencias estadísticamente significativas en la malignización de las lesiones.

OBJETIVOS

Los objetivos de nuestro estudio fueron los siguientes:

1. Realizar un estudio clínico de la sintomatología, localización así como los aspectos clínicos e histológicos de la leucoplasia oral con el objetivo de catalogar y clasificar nuestros pacientes de leucoplasia oral en algunos de los diversos estadios de la clasificación de van der Waal (2013).
2. Ver si existía asociación o independencia entre las formas clínicas y la presencia de displasia epitelial.
3. Evaluar la evolución de las lesiones tras un seguimiento mínimo de 5 años, y ver si existía asociación o independencia entre las formas clínicas, la presencia de displasia epitelial y la evolución de las mismas a cáncer.

MATERIAL Y MÉTODOS

I. PACIENTES SELECCIONADOS PARA EL ESTUDIO

Se trata de un estudio clínico-histopatológico retrospectivo de pacientes con leucoplasia oral comprobando la evolución de los mismos tras un seguimiento mínimo de cinco años tras el diagnóstico.

El grupo de estudio estaba compuesto de 412 personas, visitadas, diagnosticadas y tratadas en el Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del Hospital General Universitario de Valencia, entre los años 1994 y 2017. Todos ellos tenían un diagnóstico clínico de leucoplasia oral y el estudio histológico mostraba los hallazgos característicos para poder hacer el diagnóstico definitivo de leucoplasia oral.

Por lo tanto, el criterio de inclusión fue que se tratase de pacientes con las características clínicas de la leucoplasia oral e histológicamente tuviesen una hiperqueratosis sin displasia, o bien presencia de una displasia leve, displasia moderada o displasia severa. Por lo tanto, se siguieron los criterios diagnósticos establecidos por Warnakulasuriya y cols. (2007) (3).

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes cuyo resultado histopatológico fue de carcinoma *in situ* y carcinoma microinvasivo. También fueron excluidos aquellos pacientes con diagnóstico previo de carcinoma oral de células escamosas, pacientes con leucoplasia verrugosa proliferativa y pacientes con eritroplasia.

A todos los pacientes se les efectuó una primera visita en la que se realizó una detallada historia clínica, una exploración clínica y el registro fotográfico de cada una de las lesiones. Con ello se estableció el diagnóstico clínico provisional de leucoplasia oral. Posteriormente y en una segunda visita se tomó una biopsia de la lesión para el estudio histológico.

II. MATERIAL UTILIZADO PARA EL ESTUDIO

Los materiales utilizados para la exploración minuciosa de la cavidad oral fueron: espejos odontológicos del número 5 y guantes de exploración.

Para la realización del registro fotográfico se utilizó una cámara fotográfica Olympus y espejos intraorales con el fin de facilitar la toma de imágenes de determinadas lesiones.

Para la toma de las biopsias, obtenidas de forma individual en todos los pacientes, se cubrió con un paño quirúrgico estéril a cada paciente y se le cubrió la cabeza con un gorro desechable,

además se le colocaron gafas de protección. Previo a la anestesia, se realizó un enjuague con clorhexidina al 0,12%.

Se administró anestésico local mediante una jeringa de anestesia desechable de autoaspiración. Del mismo modo, las agujas eran desechables. Se utilizó como anestésico, Mepivacaína al 3% o Articaína al 4% con vasoconstrictor (Epinefrina).

Las incisiones se realizaron con hojas de bisturí desechables del número 11 o 15, en un mango de bisturí del número 3 o con un Punch.

Tras la toma de la muestra (biopsia incisional o excisional según las características, tamaño y localización de las lesiones), se suturó la herida quirúrgica con un portaagujas e hilo de sutura (se empleó seda de 3/0). En ocasiones, se empleó material reabsorbible para el cierre de la herida, por lo que no precisaba ser retirado.

La muestra se conservó en un recipiente etiquetado con el nombre y número de historia del paciente. El recipiente contenía formol al 10%. Posteriormente, el recipiente era enviado al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Valencia para su estudio histopatológico.

Todos los datos de los pacientes se extrajeron de las historias clínicas individuales pertenecientes al archivo del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia así como las historias en formato digital en la base de datos informática del mismo.

Se revisó el archivo fotográfico del Servicio de Estomatología y Cirugía Maxilofacial del Hospital General Universitario de Valencia, para la obtención de todas las imágenes fotográficas de cada paciente y los informes histológicos del servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Valencia referentes a las biopsias de los pacientes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universitat de Valencia, número de procedimiento H1456655015143.

III. MÉTODO

Se estableció un protocolo de estudio estructurado en diferentes apartados, en el que se recogía la fecha de la primera visita, la edad y el sexo del paciente, el motivo de la consulta y se preguntó por la presencia o ausencia de síntomas, recogidos como dolor, molestias inespecíficas (molestias del tipo escozor, picor o ardor, molestias al comer) o bien si eran asintomáticas. El tiempo de evolución fue registrado considerando el tiempo transcurrido desde que se detectaron las lesiones hasta que acudieron a la primera visita.

Se recogió la presencia o ausencia de hábitos tóxicos de forma simple, se anotó si los pacientes eran o no fumadores y si consumían alcohol.

La localización de las lesiones de leucoplasia oral se distribuyó en lengua, encías, labios, paladar, suelo de boca, mucosa yugal y si había o no afectación bilateral de la mucosa yugal; codificando como 0 en ausencia de lesiones y 1 cuando existía lesión en esa localización (Fig 3). Se midió el tamaño de las lesiones en mm, considerando el diámetro mayor de las mismas.

Se recogió el diagnóstico de leucoplasia (aquí se incluyeron tanto las lesiones de tipo homogéneo como las no homogéneas del tipo eritroleucoplasia, nodular o formas exofíticas). También se anotó el tiempo de evolución en meses desde que se notaron la lesión hasta la primera visita.

Se registró el resultado histológico de la biopsia realizada, clasificando a los pacientes con o sin displasia. En el primer caso distinguimos las que tenían displasia leve, displasia moderada o displasia severa.

También vimos el tipo de tratamiento realizado, si bien algunos pacientes no fueron tratados porque en base a las características de las lesiones simplemente se hicieron controles periodicos de los mismos cada seis meses. Por lo tanto, consideramos las siguientes posibilidades: ausencia de tratamiento (solo seguimiento), cirugía eliminando la lesión o bien tratamiento con láser CO₂ (en casos de tratamiento con láser, siempre se hizo previamente la biopsia de la lesión para la obtención del resultado histopatológico. El láser se hizo en forma de evaporización a 15 wátios).

Se registró la evolución de las lesiones tras un seguimiento de las mismas de cinco años tras la primera visita, clasificándose como curación (si no presentaban lesiones), recurrencia (si las lesiones aparecían de nuevo), sin cambios-igual (si se mantenían las lesiones sin cambios en el tiempo), evolución a cáncer o bien evolución a leucoplasia verrugosa proliferativa. Un total de 73 pacientes fueron seguidos durante 10 años.

Se registró si existían asociadamente a la leucoplasia oral, lesiones de liquen plano en la cavidad oral.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento específico de fotografía oral previo a la realización de las fotografías y un consentimiento específico de biopsia oral previo a la toma de la misma. Todo ello de acuerdo al documento presentado en el Comité de Ética de investigación en humanos de la Universitat de Valencia.

La ficha con la recogida de casos está señalada como Anexo 1.

ANEXO 1

- Número de caso
- Número de historia
- Fecha primera visita
- Edad
- Sexo:
 - 1-Hombre
 - 2-Mujer
- Etiología:
 - 1-Tabaco
 - 2-Idiopáticas
- Diagnóstico:
 - Leucoplasia
- Motivo de consulta:
 - Hallazgo casual por el paciente
 - Hallazgo por parte de un profesional sanitario
 - Sintomatología del paciente
- Tiempo de evolución (meses)
- Síntomas:
 - Asintomática
 - Inespecíficas
 - Dolor
- Localización

Lengua	0-NO	1-SI
Encías	0-NO	1-SI
Labios	0-NO	1-SI
Paladar	0-NO	1-SI
Suelo de boca	0-NO	1-SI
Mucosa yugal	0-NO	1-SI
M. bilateral	0-NO	1-SI
- Tamaño (mm) (en caso de existir varias lesiones en distintas localizaciones, el tamaño anotado fue el de la lesión más extensa)
- Histología:
 - Sin displasia
 - Displasia leve
 - Displasia moderada
 - Displasia severa
- Tipo de tratamiento:
 - No tratamiento
 - Cirugía
 - Láser

- Evolución:
 - Sin cambios-igual
 - Curación
 - Recurrencia
 - Evolución a displasia
 - Evolución a cáncer
 - Evolución a LVP
- Evolución cáncer:
 - Si
 - No
- Seguimiento 5 años:
 - Si
 - No
- Seguimiento 10 años:
 - Si
 - No
- Lesiones de liquen plano:
 - 0-NO 1-SI

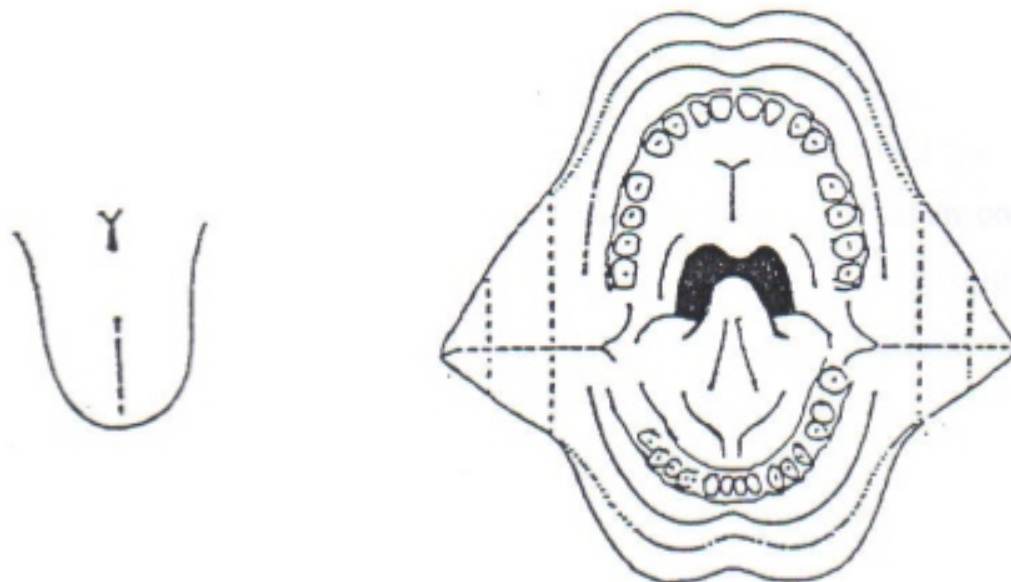


Fig 3: Diagrama para registrar la localización de las lesiones.

IV ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos mediante el protocolo de estudio se analizaron estadísticamente tras la recogida de los mismos. Mediante el análisis de supervivencia que nos permite describir la evolución de un grupo de sujetos desde su estado inicial hasta un estado terminal (evolución a cáncer) mediante la representación gráfica de las proporciones de supervivencia.

Realizamos una estadística descriptiva de la función supervivencia analizando media, valores mínimos, máximos, desviación estándar en las variables cuantitativas.

En Ciencias de la salud, es habitual estimar la supervivencia con procedimientos no paramétricos (el método más usado es el de Kaplan-Meier). De este modo, podemos comparar el número de pacientes que evolucionan a cáncer en cada uno de los grupos con el número de pacientes esperados que han desarrollado cáncer.

Finalmente determinaremos mediante la prueba de ji-cuadrado de equivalencia la existencia de diferencias significativas entre ellos.

Consideramos en todo caso que existirán diferencias significativas siempre que $p < 0,05$.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.DATOS DEMOGRÁFICOS Y HÁBITOS

1.1 EDAD

La edad media de los 412 pacientes diagnosticados de leucoplasia oral fue de 56,93 años, con un valor mínimo de 19 años y un máximo de 89 (Tabla 10). La desviación típica fue de 13,76.

Tabla 10: Edad en años de los pacientes diagnosticados de leucoplasia oral.

Estadísticos descriptivos					
	Casos	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	412	19	89	56,93	13,759

1.2 SEXO

En relación al sexo de los pacientes, 181 eran hombres (43,9%) y 231 mujeres (56,1%) (Tabla 11). Por lo tanto, existía un predominio en el sexo femenino.

Tabla 11: Número de hombres y mujeres

Sexo		
	Frecuencia	Porcentaje
1.Hombre	181	43,9

	2.Mujer	231	56,1
	Total	412	100,0

1.3 HÁBITOS

A. CONSUMO DE TABACO

Con respecto al hábito tabáquico de los 412 pacientes, 219 no eran fumadores (53,2%) y 193 sí que lo eran (46,8%) (Tabla 12). Así pues, la mayoría de nuestros pacientes no presentaban hábitos tabáquicos.

Tabla 12: Número de fumadores y no fumadores

Tabaco			
		Frecuencia	Porcentaje
	0	219	53,2
	1	193	46,8
	Total	412	100,0

0. No fumadores

1. Fumadores

B. CONSUMO DE ALCOHOL

En cuanto al hábito enólico, 350 pacientes no consumían alcohol (85%) y 62 si consumían (15%) (Tabla 13). Existía un predominio de pacientes no consumidores de alcohol.

Tabla 13: Número de consumidores de alcohol y no consumidores.

Alcohol			
		Frecuencia	Porcentaje
	0	350	85,0
	1	62	15,0
	Total	412	100,0

0. No consumidores de alcohol

1. Consumidores de alcohol

2. DATOS CLÍNICOS DERIVADOS DE LA ANAMNESIS

2.1 MOTIVO DE CONSULTA

Con referencia al motivo por el que los pacientes acudieron a la consulta, 60 pacientes fue debido a un hallazgo casual por el propio paciente (14,6%), 327 fueron remitidos por parte de un profesional sanitario (79,4%) y 25 acudieron por presentar sintomatología (6,1%) (Tabla 14). El motivo más frecuente fue el hallazgo por parte de un profesional sanitario.

Tabla 14: Clasificación del motivo de consulta

Motivo de consulta			
		Frecuencia	Porcentaje
	1	60	14,6
	2	327	79,4
	3	25	6,1
	Total	412	100,0

1-hallazgo casual por el paciente

2-hallazgo por parte de un profesional sanitario

3-sintomatología del paciente

2.2 SINTOMATOLOGÍA

En relación a la presencia o ausencia de síntomas, de los 412 pacientes, 364 no presentaron sintomatología (88,3%) , 7 refirieron dolor (1,7%) y 41 mostraron sintomatología inespecífica (10%) (Tabla 15). Existía una mayor frecuencia de pacientes asintomáticos.

Tabla 15: Número de pacientes sin sintomatología y con sintomatología.

Síntomatología.			
		Frecuencia	Porcentaje
	Asintomática	364	88,3
	Dolor	7	1,7
	Inespecíficas	41	10,0
	Total	412	100,0

3. DATOS CLÍNICOS DERIVADOS DE LA EXPLORACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DE LAS LESIONES ORALES

Se analizaron el tipo de presentación clínica de las lesiones, la localización de las mismas en la cavidad oral y la histopatología de cada una de ellas.

3.1 CLÍNICA

En relación a la presentación clínica de las lesiones, 336 pacientes presentaron una clínica homogénea (81,6%) (Fig 4) y 76 no homogénea (18,4%) (Fig 5) (Tabla 16). Existía un predominio de presentación clínica homogénea.

Tabla 16: *Número de lesiones homogéneas y no homogéneas*

Clínica			
		Frecuencia	Porcentaje
	1	336	81,6
	2	76	18,4
	Total	412	100,0

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea



Fig 4: Leucoplasia homogénea en lengua



Fig 5: Leucoplasia no homogénea en lengua

3.2 TAMAÑO

El tamaño medio de las lesiones fue de 18,64 mm, con un valor mínimo de 1,0 mm y máximo de 90 mm. La desviación típica fue de 14,92 mm (Tabla 17) (Fig. 6 y 7).

Tabla 17: Tamaño en mm de las lesiones de leucoplasia oral

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo (mm)	Máximo (mm)	Media	Desv. típ.
Tamaño_mm	412	1,0	90,0	18,64	14,92



Fig 6: Leucoplasia de gran tamaño en mucosa yugal izquierda



Fig 7: Leucoplasia de pequeño tamaño en encías

3.3 LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES

Se examinaron las lesiones de leucoplasia oral y se registraron según la situación anatómica en la cavidad oral.

De este modo, se encontraron 138 pacientes (33,5%) con lesiones en la lengua, 168 pacientes (40,8%) con lesiones en las encías, 19 pacientes (4,6%) con lesiones en los labios, 36 pacientes (8,7%) con lesiones en el paladar, 46 paciente (11,2%) con lesiones en suelo de boca, 130 pacientes (31,6%) con lesiones en la mucosa yugal y 59 pacientes (14,3%) con afectación bilateral (Tablas 18-26). Fueron las encías la localización más frecuentemente afectada.

A. Lengua

En relación a la localización de las lesiones en la lengua, 274 pacientes no presentaron lesiones (66,5%) y 138 si (33,5%) (Tabla 18) (Fig. 8 y 9).

Tabla 18: Número de lesiones localizadas en la lengua.

Localización en lengua			
		Frecuencia	Porcentaje
	0	274	66,5
	1	138	33,5
	Total	412	100,0

0. Ausencia de lesiones en lengua
1. Presencia de lesiones en lengua



Fig 8: Leucoplasia en lengua.



Fig 9: Leucoplasia en lengua.

B. Encías

En cuanto a la localización de las lesiones en las encías, 244 pacientes no presentaron lesiones (59,2%) y 168 si (40,8%) (Tabla 19) (Fig. 10 y 11).

Tabla 19: Número de lesiones localizadas en las encías.

Localización en encías			
		Frecuencia	Porcentaje
	0	244	59,2
	1	168	40,8
	Total	412	100,0

0. Ausencia de lesiones en encías

1. Presencia de lesiones en encías



Fig 10: Leucoplasia en encías



Fig 11: Leucoplasia en encías

C. Labios

Respecto a la localización de las lesiones en los labios, 393 pacientes no presentaron lesiones (95,4%) y 19 si (4,6%) (Tabla 20) (Fig. 12 y 13).

Tabla 20: Número de lesiones localizadas en los labios.

Localización en labios			
		Frecuencia	Porcentaje
	0	393	95,4
	1	19	4,6
	Total	412	100,0

0. Ausencia de lesiones en labios

1. Presencia de lesiones en labios



Fig 12: Leucoplasia en labios.



Fig 13: Leucoplasia en labios.

D. Paladar

En cuanto a la localización de las lesiones en el paladar, 376 pacientes no presentaron lesiones (91,3%) y 36 si (8,7%) (Tabla 21) (Fig. 14).

Tabla 21: Número de lesiones localizadas en el paladar.

Localización en paladar		
	Frecuencia	Porcentaje

	0	376	91,3
	1	36	8,7
	Total	412	100,0

0. Ausencia de lesiones en paladar
1. Presencia de lesiones en paladar



Fig 14: Leucoplasia en paladar.

E. Suelo de boca

En relación a la localización de las lesiones en suelo de boca, 366 pacientes no presentaron lesiones (88,8%) y 46 si (11,2%) (Tabla 22) (Fig. 15 y 16).

Tabla 22: Número de lesiones localizadas en suelo de boca.

Localización en suelo boca			
		Frecuencia	Porcentaje
	0	366	88,8

	1	46	11,2
	Total	412	100,0

0. Ausencia de lesiones en suelo de boca

1. Presencia de lesiones en suelo de boca



Fig 15: Leucoplasia en suelo de boca.



Fig16: Leucoplasia en suelo de boca.

F. Mucosa yugal

En cuanto a la localización de las lesiones en la mucosa yugal, 282 pacientes no presentaron lesiones (68,4%) y 130 si (31,6%) (Tabla 23) (Fig. 17 y 18).

Tabla 23: Número de lesiones localizadas en la mucosa yugal.

Localización en mucosa yugal			
		Frecuencia	Porcentaje
	0	282	68,4
	1	130	31,6
	Total	412	100,0

0. Ausencia de lesiones en mucosa yugal

1. Presencia de lesiones en mucosa yugal



Fig 17: Leucoplasia en mucosa yugal.



Fig 18: Leucoplasia en mucosa yugal.

G. Bilateral

Con referencia a la localización de las lesiones bilateral, 353 pacientes no presentaron afectación bilateral (85,7%) y 59 si (14,3%) (Tabla 24).

Tabla 24: Número de lesiones localizadas de forma bilateral.

Localización bilateral			
		Frecuencia	Porcentaje
	0	353	85,7
	1	59	14,3
	Total	412	100,0

0. Ausencia de afectación bilateral

1. Presencia de afectación bilateral

Tabla 25: Localización de las lesiones de leucoplasia oral.

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Lengua	138	33,5
Encías	168	40,8
Labios	19	4,6
Paladar	36	8,7
Suelo de boca	46	11,2
Mucosa yugal	130	31,6
Bilateral	59	14,3

3.4 SUBTIPO CLÍNICO DE LAS LESIONES

Respecto al subtipo clínico, de las 412 lesiones de leucoplasia, 337 presentaron una clínica homogénea (81,8%), y 75 no homogénea. De las lesiones clínicamente no homogéneas, 14 (3,4%) presentaron una clínica moteada, 22 (5,3%) nodular y 39 (9,5%) verrugosa (Tabla 26).

Tabla 26: Subtipo clínico de las lesiones de leucoplasia oral.

Subtipo clínico		
	Frecuencia	Porcentaje
0	337	81,8
1	14	3,4
2	22	5,3
3	39	9,5
Total	412	100,0

0.Homogénea

1.Moteada

2.Nodular

3.Verrugosa

3.5 HISTOLOGÍA

Se registraron los resultados histopatológicos de las biopsias tomadas a cada uno de los 412 pacientes, de los cuales, 271 pacientes (65,7%) no presentaron displasia (Fig. 19) y 141 pacientes (34,3%) si (Tabla 27). De los pacientes que presentaron displasia, 98 (23,8%) presentaron displasia leve, 34 (8,3%) displasia moderada y 9 (2,2%) presentaron displasia severa (Tabla 28).

Tabla 27: Diagnóstico histológico de las lesiones.

Histología			
		Frecuencia	Porcentaje
	Sin displasia	271	65,7
	Con displasia	141	34,3
	Total	412	100,0

Tabla 28: Clasificación histopatológica de las lesiones

Histología			
		Frecuencia	Porcentaje
	Displasia leve	98	23,8
	Displasia moderada	34	8,3
	Displasia severa	9	2,2
	Sin displasia	271	65,7
	Total	412	100,0

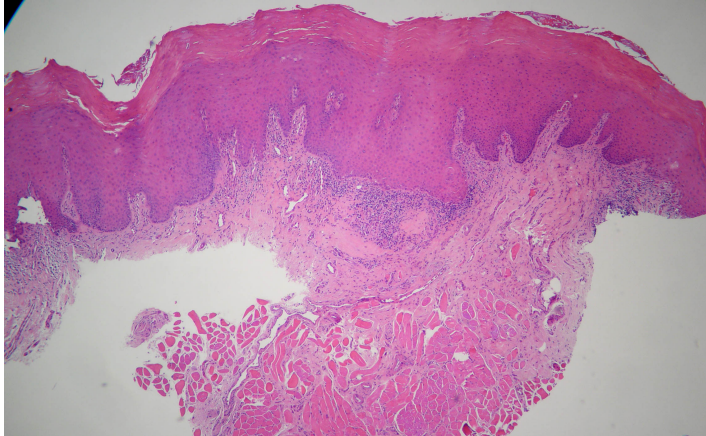


Fig 19: Imagen histológica de una leucoplasia sin displasia epitelial.

3.6 ESTADIAJE

Se clasificaron las lesiones en diversos estadios. En relación a LP, 214 (51,9%) pacientes presentaron L1P0, 12 pacientes (2,9%) L1P1, 5 (1,2) L1P2, 115 (27,9%) L2P0, 15 (3,6%) L2P1, 3 (0,7%) L2P2, 28 (6,8%) L3P0, 4 (1%) L3P1, 1 (0,2%) L3P2, 12 (2,9%) LXP0 y 1 (0,2%) LXP1 (Tabla 24). En cuanto al estadiaje 214 pacientes (51,9%), pertenecieron al estadio 1, 116 (28,2%) al estadio 2, 57 (13,8%) al estadio 3 y 12 (2,9%) al estadio 4. Existió un mayor predominio de leucoplasias L1P0 correspondientes a un estadio 1 (Tablas 29 y 30).

Tabla 29: Clasificación según tamaño e histología de las lesiones.

Clasificación LP			
		Frecuencia	Porcentaje
	L1P0	214	51,9
	L1P1	12	2,9
	L1P2	5	1,2
	L2P0	115	27,9
	L2P1	15	3,6
	L2P2	3	0,7

L3P0	28	6,8
L3P1	4	1,0
L3P2	1	0,2
LXP0	12	2,9
LXP1	1	0,2
Total	412	100

Tabla 30:Estadía de las lesiones de leucoplasia oral.

Estadía		
	Frecuencia	Porcentaje
Estadio 1	214	51,9
Estadio 2	116	28,2
Estadio 3	57	13,8
Estadio 4	12	2,9
Total	412	100,0

4. TRATAMIENTO

Respecto al tratamiento que recibió cada paciente, 339 pacientes (82,3%) recibieron tratamiento quirúrgico convencional y 73 pacientes (17,7%) fueron tratados con láser CO₂ (Tabla 31).

Tabla 31: Número de pacientes según el tratamiento de las lesiones.

Tipo de tratamiento			
		Frecuencia	Porcentaje
	Cirugía	339	82,3
	Laser	73	17,7
	Total	412	100,0

5. EVOLUCIÓN

Se estudió la evolución de las lesiones de los 412 pacientes con leucoplasia oral, 160 pacientes (38,8%) presentaron curación de las lesiones en la revisión que hicimos, 34 pacientes (8,3%) evolucionaron a cáncer, 2 pacientes (0,5%) evolucionaron a displasia, 19 pacientes (4,6%) evolucionaron a leucoplasia verrugosa proliferativa, 33 pacientes (8,0%) presentaron recurrencia de las lesiones, y 164 pacientes (39,8%) no manifestaron cambios en las lesiones. (Tabla 32)

Tabla 32: Evolución de las lesiones de leucoplasia oral.

Evolución			
		Frecuencia	Porcentaje
	Curación	160	38,8
	Evol. a cáncer	34	8,3
	Evol. a displasia	2	0,5
	Evol. a lvp	19	4,6
	Recurrencia	33	8,0
	Sin cambios-Igual	164	39,8
	Total	412	100,0

Se evaluó del total de los 412 pacientes cuantos evolucionaron a cáncer, 377 (91,5%) no presentaron evolución a cáncer y 35 pacientes (8,5%) si. (Tabla 33)

Tabla 33: Evolución a cáncer de las lesiones de leucoplasia oral.

Evolución a cáncer			
		Frecuencia	Porcentaje
	No	377	91,5
	Si	35	8,5
	Total	412	100,0

6. SEGUIMIENTO

Se registró el seguimiento de las lesiones con el fin de evaluar su evolución en el tiempo. De los 412 pacientes, 151 (36,7%) presentaron un seguimiento de 5 años y 261 (63,3%) no. (Tabla 34)

Tabla 34: Seguimiento de 5 años de las lesiones de leucoplasia oral.

Seguimiento 5 años			
		Frecuencia	Porcentaje
	No	261	63,3
	Si	151	36,7

	Total	412	100,0
--	--------------	-----	-------

De los 412 pacientes, 73 (17,7%) presentaron un seguimiento de 10 años y 339 (82,3%) no.
(Tabla 35)

Tabla 35: Seguimiento de 10 años de las lesiones de leucoplasia oral.

Seguimiento 10 años			
		Frecuencia	Porcentaje
	No	339	82,3
	Si	73	17,7
	Total	412	100,0

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

1.RELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA DE LAS LESIONES CON LA EDAD, EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y EL TAMAÑO DE LAS LESIONES

1.1 EDAD

La edad media de los pacientes diagnosticados de leucoplasia oral homogénea fue de 56,19 años, con una desviación típica de 13,65 y se halló una edad media de 60,18 con una desviación típica de 13,87 en aquellos pacientes con una presentación clínica no homogénea (Tabla 36).

Tabla 36: *Edad en años de los pacientes según la clínica de las lesiones de leucoplasia oral.*

Edad		
	Media	Desv. típ.
1	56,19	13,65
2	60,18	13,87

- 1. Clínica homogénea*
- 2. Clínica no homogénea*

Hallamos diferencias estadísticamente significativas de la edad entre los diferentes tipos clínicos de leucoplasia, ya que obtuvimos un p valor de 0,02, siendo la edad mayor en el tipo clínico no homogéneo.

1.2 TIEMPO DE EVOLUCIÓN

El tiempo de evolución de las lesiones clínicamente homogéneas fue mayor que el de las no homogéneas, siendo la media de las primeras de 19,13 meses con una desviación típica de 26,66 y 14,55 meses en las de tipo no homogéneo con una desviación típica del 13,44 (Tabla 37).

Tabla 37: *Tiempo de evolución según la clínica de las lesiones de leucoplasia oral.*

Tiempo de evolución		
	Media	Desv. típ.
1	19,13	26,66

	2	14,55	13,44
--	---	-------	-------

1. Clínica homogénea
2. Clínica no homogénea

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de evolución entre los diferentes tipos clínicos de leucoplasia, con un p valor de 0,44.

1.3 TAMAÑO

Presentaron mayor tamaño las lesiones de leucoplasia oral con una clínica no homogénea con una media de 22,63mm frente a las homogéneas con un tamaño medio de 17,72mm. (Tabla 38).

Tabla 38: *Tamaño en mm de las lesiones según la clínica de las lesiones de leucoplasia oral.*

Tamaño en mm			
		Media	Desv. típ.
	1	17,72	14,73
	2	22,63	15,14

1. Clínica homogénea
2. Clínica no homogénea

Con relación al tamaño de las lesiones según el tipo clínico, encontramos diferencias estadísticamente significativas con $p=0,01$ con un mayor tamaño de las lesiones clínicamente no homogéneas.

2. RELACIÓN ENTRE EL SUBTIPO CLÍNICO CON LA EDAD, EL TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y EL TAMAÑO DE LAS LESIONES

2.1 EDAD

La edad media de los pacientes diagnosticados de leucoplasia oral homogénea fue de 55,94 años, con una desviación típica de 13,66, los pacientes que presentaron una mayor edad con relación al subtipo clínico fueron los que presentaban leucoplasia verrugosa, con una edad media de 67,56, seguido de nodular (58,71) y moteada (58,24) (Tabla 39).

Tabla 39: *Edad en años de los pacientes según el subtipo clínico de las lesiones de leucoplasia oral.*

Edad		
	Media	Desv. típ.
0	55,94	13,66
1	58,24	13,32
2	58,71	14,60
3	67,56	13,98

- 0.Homogénea
- 1.Moteada
- 2.Nodular
- 3.Verrugosa

Hallamos diferencias estadísticamente significativas de la edad entre los diferentes subtipos clínicos de leucoplasia, con un p valor de 0,04, siendo la edad mayor en el subtipo verrugosa.

2.2 TIEMPO DE EVOLUCIÓN

Las lesiones clínicamente no homogéneas del subtipo clínico nodular fueron las que presentaron mayor tiempo de evolución con una media de 26,08 meses con una desviación típica de 17,25 seguido del subtipo clínico moteadas (18,84 meses), las lesiones homogéneas (16,37 meses) y por último las lesiones verrugosas con 3 meses de evolución (Tabla 40).

Tabla 40: Tiempo de evolución en meses de las lesiones según el subtipo clínico de leucoplasia oral.

Tiempo de evolución en meses		
	Media	Desv. típ.
0	16,37	17,87
1	18,84	40,48
2	26,08	17,25
3	3	0

- 0.Homogénea
- 1.Moteada
- 2.Nodular
- 3.Verrugosa

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de evolución entre los diferentes subtipos clínicos de leucoplasia, con un p valor de 0,58.

2.3 TAMAÑO

Las lesiones de leucoplasia oral con mayor tamaño fueron las pertenecientes al subtipo clínico verrugoso con una media de 22,22 mm con una desviación típica de 19,22, seguidas de las del subtipo nodular (20,91mm), moteada (18,87mm) y por último las homogéneas (18,17mm) (Tabla 41).

Tabla 41: *Tamaño en mm de las lesiones según el subtipo clínico de leucoplasia oral.*

Tamaño en mm		
	Media	Desv. típ.
0	18,17	14,67
1	18,87	15,69
2	20,91	13,95
3	22,22	19,22

- 0.Homogénea
- 1.Moteada
- 2.Nodular
- 3.Verrugosa

Con relación al tamaño de las lesiones según el subtipo clínico, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos homogénea, moteada, nodular y verrugosa, con $p=0,67$.

3. RELACIÓN ENTRE LA HISTOLOGÍA DE LAS LESIONES CON LA EDAD, TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y TAMAÑO DE LAS LESIONES

3.1 EDAD

Con relación a la edad, presentaron una mayor edad los pacientes con presencia de displasia histológica con una edad media de 60,56 años frente a los que no, con una edad de 56,55 años. (Tabla 42).

Tabla 42: *Edad en años de los pacientes según la histología de las lesiones.*

Tiempo de evolución en meses			
		Media	Desv. típ.
	0	16,97	24,10
	1	24,31	17,71

*0.Sin
displasia*

1.Con displasia

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas de la edad entre la presencia y ausencia de displasia epitelial en las lesiones de leucoplasia, con un p valor de 0,71.

3.2 TIEMPO DE EVOLUCIÓN

El tiempo de evolución de las lesiones con displasia histológica fue mayor (24,31 meses) que el de las lesiones sin displasia epitelial (16,97 meses) (Tabla 43).

Tabla 43: *Tiempo de evolución en meses de las lesiones según la histología.*

Edad			
		Media	Desv. típ.
	0	56,55	13,59
	1	60,56	14,76

0.Sin

displasia

1.Con displasia

No hallamos diferencias estadísticamente significativas del tiempo de evolución entre la presencia y ausencia de displasia epitelial en las lesiones de leucoplasia, con un $p=0,31$.

3.3 TAMAÑO

Se halló un mayor tamaño de las lesiones con displasia histológica con una media de 21,19mm frente a las lesiones sin displasia epitelial con un tamaño de 18,35mm (Tabla 44).

Tabla 44: *Tamaño en mm de las lesiones según la histología.*

Tamaño en mm			
		Media	Desv. típ.
	0	18,35	14,92
	1	21,19	14,98

0.Sin displasia

1.Con displasia

Con relación al tamaño de las lesiones según la histología, no encontramos diferencias estadísticamente significativas con $p=0,24$.

4. RELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA DE LAS LESIONES CON EL SEXO

En relación al sexo de los pacientes según la presentación clínica de las lesiones, se halló un predominio de sexo femenino tanto en las lesiones con una clínica homogénea (54,2%) como en aquellas con una clínica no homogénea (64,5%) (Tabla 45).

Tabla 45: Porcentaje de hombres y mujeres según la presentación clínica de las lesiones.

Sexo			
		Hombre	Mujer
	1	45,8%	54,2%
	2.	35,5%	64,5%

1.Clínica homogénea

2.Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que no existen diferencias significativas entre el sexo y el tipo clínico de las lesiones. Obteniéndose un valor de $p = 0,10$.

5. RELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA DE LAS LESIONES CON EL MOTIVO DE CONSULTA/SINTOMATOLOGÍA

Con referencia al motivo por el que los pacientes acudieron a la consulta, existía una mayor frecuencia de pacientes asintomáticos en las lesiones de tipo clínico homogéneo (88,7%) y no homogéneo (82,9%). (Tabla 46)

Tabla 46: Clasificación del motivo de consulta.

Síntomatología.				
		Asintomática	Dolor	Inespecíficas
	1	88,7%	1,2%	10,1%
	2	82,9%	3,9%	13,2%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que no existen diferencias significativas entre el motivo de consulta y el tipo clínico de las lesiones. Obteniéndose un valor de $p = 0,17$.

6. RELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA DE LAS LESIONES CON LA LOCALIZACIÓN DE LAS LESIONES

A. Lengua

En relación a la localización de las lesiones en la lengua, se halló un predominio de lesiones clínicamente homogéneas (69,9%) (Tabla 47)

Tabla 47: Número de lesiones localizadas en la lengua según la presentación clínica.

Localización en lengua			
		Si	No
	1	69,9%	30,1%
	2	51,3%	48,7%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que existen diferencias significativas con el predominio de las lesiones clínicamente homogéneas localizadas en lengua frente a las no homogéneas. Obteniéndose un valor de $p = 0,00$.

B. Encías

En relación a la localización de las lesiones en las encías, se halló un predominio de lesiones clínicamente no homogéneas (67,1%) (Tabla 48).

Tabla 48: Número de lesiones localizadas en encías según la presentación clínica.

Localización en encías			
		Si	No
	1	57,4%	42,6%
	2	67,1%	32,9%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que no existen diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones localizadas en las encías. Obteniéndose un valor de $p = 0,12$.

C. Labios

En relación a la localización de las lesiones en los labios, se halló un predominio de lesiones clínicamente no homogéneas (98,7%) (Tabla 49)

Tabla 49: Número de lesiones localizadas en labios según la presentación clínica.

Localización en labios			
		Si	No
	1	94,6%	5,4%
	2	98,7%	1,3%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que no existen diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones localizadas en los labios. Obteniéndose un valor de $p = 0,13$.

D. Paladar

En relación a la localización de las lesiones en el paladar, se halló un predominio de lesiones clínicamente homogéneas (91,7%) (Tabla 50)

Tabla 50: Número de lesiones localizadas en paladar según la presentación clínica.

Localización en paladar		Si	No
	1	91,7%	8,3%
	2	89,5%	10,7%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que no existen diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones localizadas en el paladar. Obteniéndose un valor de $p = 0,54$.

E. Suelo de boca

En relación a la localización de las lesiones en suelo de boca, se halló un predominio de lesiones clínicamente no homogéneas (96,1%) (Tabla 51)

Tabla 51: Número de lesiones localizadas en suelo de boca según la presentación clínica.

Localización en suelo de boca

		Si	No
	1	87,2%	12,8%
	2	96,1%	3,9%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que existen diferencias significativas con una mayor afectación en suelo de boca de las lesiones clínicamente no homogéneas. Obteniéndose un valor de $p = 0,03$.

F. Mucosa yugal

En relación a la localización de las lesiones en mucosa yugal, se halló un predominio de lesiones clínicamente no homogéneas (71,1%) (Tabla 52).

Tabla 52: Número de lesiones localizadas en mucosa yugal según la presentación clínica.

Localización en mucosa yugal			
		Si	No
	1	67,9%	32,1%
	2	71,1%	28,9%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que no existen diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones localizadas en mucosa yugal. Obteniéndose un valor de $p = 0,59$.

G. Bilateral

En relación a la localización bilateral de las lesiones, se halló un ligero predominio de lesiones clínicamente homogéneas (85,7%) (Tabla 53)

Tabla 53: Número de lesiones con afectación bilateral según la presentación clínica.

Bilateral			
		Si	No
	1	85,7%	14,3%
	2	85,5%	14,5%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que no existen diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones con afectación bilateral. Obteniéndose un valor de $p = 0,97$.

7. RELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA Y LA HISTOLOGÍA DE LAS LESIONES

Respecto a la presentación clínica de las lesiones con la histología de las mismas, las lesiones clínicamente homogéneas tuvieron un resultado histológico “sin displasia epitelial” (92,5%) mayor que con displasia (7,5%), coincidiendo con las que presentaron una clínica no homogénea en las que se obtuvo mayor predominio de lesiones sin displasia epitelial (76,3%) (Tabla 54).

Tabla 54: Relación entre la presentación clínica y la histología.

Histología			
		Sin Displasia	Con displasia
	1	92,5%	7,5%
	2	76,3%	23,7%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que existen diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones con relación a la histología. Obteniéndose un valor de $p = 0,00$.

8. RELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA Y EL GRADO HISTOLÓGICO DE LAS LESIONES

En relación a la presentación clínica de las lesiones con su grado de displasia histológica, tanto las lesiones clínicamente homogéneas como las no homogéneas presentaron en mayor medida ausencia de displasia epitelial con valores de 68,8% y 52,6% respectivamente, seguido de presencia de displasia leve, con un 23,8% en lesiones homogéneas y 23,7% lesiones con presentación clínica no homogénea. Se halló un mayor porcentaje (5,3%) de displasia severa en las lesiones de tipo clínico no homogéneo (Tabla 55).

Tabla 55: Relación entre la presentación clínica y los grados de displasia epitelial.

Histología					
		Displasia leve	Displasia moderada	Displasia Severa	Sin Displasia
	1	23,8%	6,0%	1,5%	68,8%
	2	23,7%	18,4%	5,3%	52,6%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que existen diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones con relación a los grados de displasia histológica. Obteniéndose un valor de $p = 0,00$.

9. RELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA Y LA PRESENCIA DE HÁBITO TABÁQUICO

En relación a la presentación clínica de las lesiones con el hábito tabáquico, se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes no fumadores en las lesiones clínicamente no homogéneas (65,8%) (Tabla 56).

Tabla 56: Relación entre la presentación clínica y la presencia de hábitos tabáquicos.

Tabaco			
		No	Si
	1	50,3%	49,7%
	2	65,8%	34,2%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que existen diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones con relación a la presencia del hábito tabáquico. Obteniéndose un valor de $p = 0,02$.

10. RELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA Y LA PRESENCIA DE HÁBITO ENÓLICO

En relación a la presentación clínica de las lesiones con el hábito enólico había un predominio en pacientes no consumidores de alcohol, tanto las lesiones clínicamente homogéneas (85,4%) como las no homogéneas (Tabla 57).

Tabla 57: Relación entre la presentación clínica y la presencia de hábito enólico.

		Alcohol	
		No	Si
	1	85,4%	14,6%
	2	82,9%	17,1%

1. Clínica homogénea

2. Clínica no homogénea

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que no existen diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones con relación a la presencia del hábito enólico. Obteniéndose un valor de $p = 0,58$.

11. RELACIÓN ENTRE LA CLÍNICA DE LAS LESIONES CON EL MOTIVO DE CONSULTA

Con referencia al motivo por el que los pacientes acudieron a la consulta, existía una mayor frecuencia, tanto en lesiones homogéneas (80,1%) como no homogéneas (76,3%), de pacientes derivados por hallazgo casual por parte de un profesional sanitario (Tabla 58).

Tabla 58: Clasificación del motivo de consulta

Síntomatología.				
		Hallazgo casual por parte del paciente	Hallazgo por parte de un profesional sanitario	Molestias del paciente
	1	14,0%	80,1%	6,0%
	2	17,1%	76,3%	6,6%

1. *Clínica homogénea*
2. *Clínica no homogénea*

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que no existen diferencias significativas entre el motivo de consulta y el tipo clínico de las lesiones. Obteniéndose un valor de $p = 0,76$.

ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES

1. Función supervivencia (Kaplan-Meier)

El tiempo medio transcurrido hasta que se desarrolla el cáncer en este grupo de pacientes es de 60,79 meses. La mediana (percentil 50 de la distribución y que corresponde con el valor de tiempo transcurrido con probabilidad de supervivencia 0,5) es de 38 meses. El primer cuartil (Q1) corresponde con la probabilidad de transformación maligna igual e inferior al 0,25, tomando un valor de 105 meses y el tercer cuartil (Q3) toma un valor de 22 meses de probabilidad de supervivencia igual o superior a 0,75 (Tabla 59) (Fig. 20).

Tabla 59: Medias y medianas del tiempo de supervivencia según la edad.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia							
a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Percentiles					
25,0%		50,0%		75,0%	
Estimación	Error típico	Estimación	Error típico	Estimación	Error típico
105,000	11,872	38,000	8,163	22,000	9,775

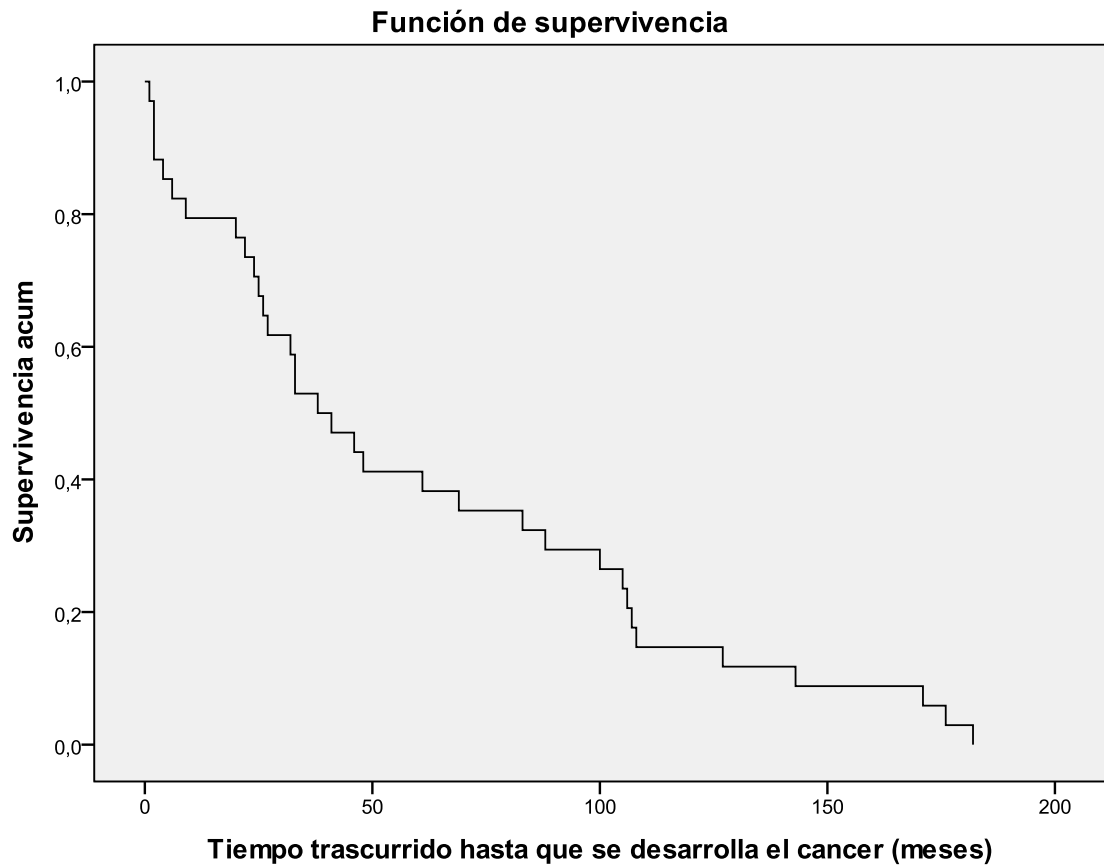


Fig 20: Gráfica de función de supervivencia.

2. Comparación de curvas de supervivencia

Entre otras muchas variables, se ha registrado de cada paciente los siguientes datos: edad, sexo, localización, histología, clínica, tamaño, consumo de tabaco, alcohol, estadio, etc. A continuación, se procederá a analizar de todas estas variables, para ver si existen relación entre ellas y la malignización de las lesiones de leucoplasia oral.

2.1 Consumo de tabaco.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función del consumo de tabaco, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 60: Medias y medianas de la malignización según el hábito tabáquico.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia									
Consumo tabaco	a				Mediana				
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
No	65,440	12,005	41,910	88,970	41,000	10,825	19,784	62,216	
Si	47,889	10,941	26,444	69,333	33,000	1,491	30,078	35,922	
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000	

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes fumadores se produce antes (47,89 meses) que la de los pacientes que no fuman (65,44) (Tabla 60) (Fig. 21), pero la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,207$).

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,593	1	,207
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,258	1	,611
Tarone-Ware	,729	1	,393

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Consumo tabaco.

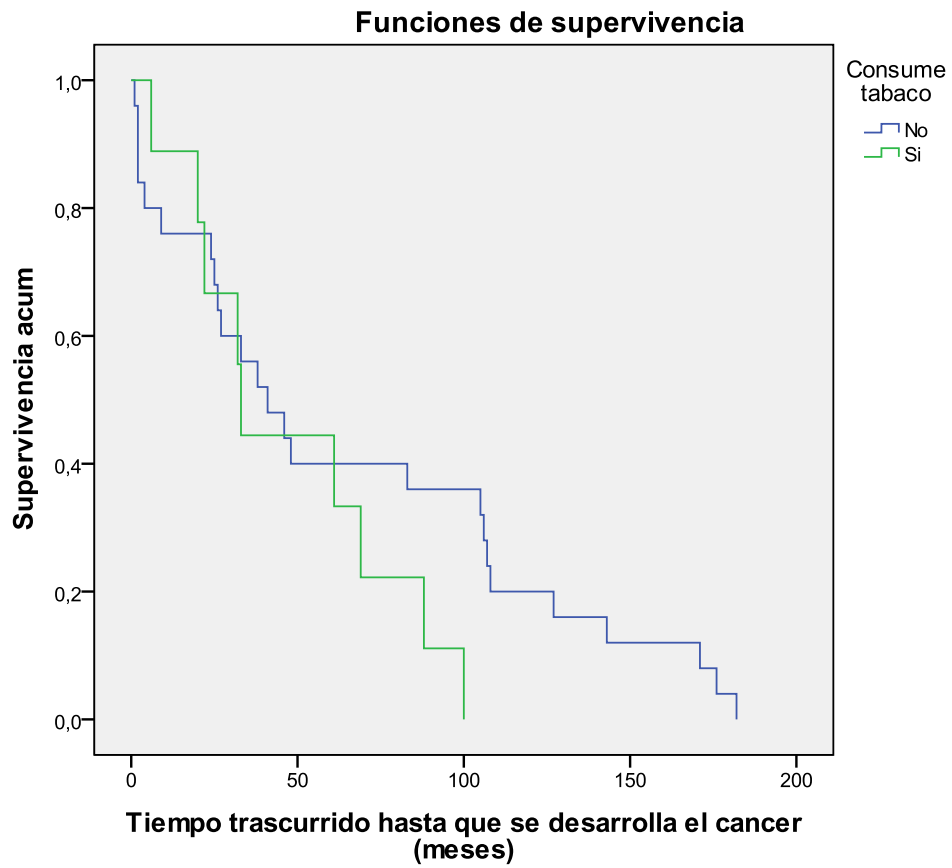


Fig 21: Gráfica de malignización según el hábito tabáquico.

2.2 Consumo de alcohol.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función del consumo de alcohol, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 61: Medias y medianas de la malignización según el hábito enólico.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Consumo alcohol	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	64,143	10,796	42,982	85,304	41,000	10,583	20,257	61,743
Si	45,167	15,525	14,738	75,596	33,000	7,506	18,289	47,711
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes si consumen alcohol se produce antes (45,16 meses) que la de los pacientes que no consumen alcohol (64,14) (Tabla 61) (Fig. 22), pero la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,268$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,225	1	,268
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,478	1	,489
Tarone-Ware	,768	1	,381

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Consumo alcohol.

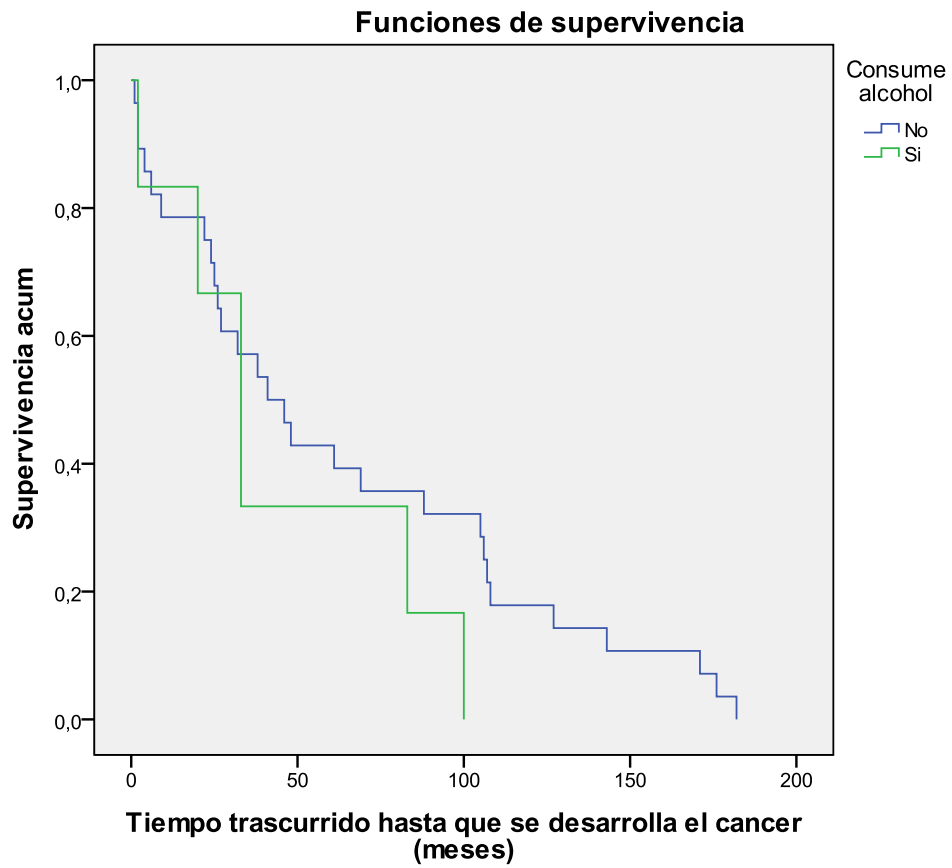


Fig 22: Gráfica de malignización según el hábito enólico.

2.3 Sexo.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función del sexo, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 62: Medias y medianas de la malignización según el sexo.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Sexo	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hombre	59,000	13,628	32,288	85,712	38,000	28,339	,000	93,544
Mujer	62,211	13,027	36,677	87,744	41,000	10,157	21,093	60,907
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de hombres se produce antes (59 meses) que la de las mujeres (62,21) (Tabla 62) (Fig. 23), pero la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,648$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,208	1	,648
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,059	1	,809
Tarone-Ware	,109	1	,742

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Sexo.

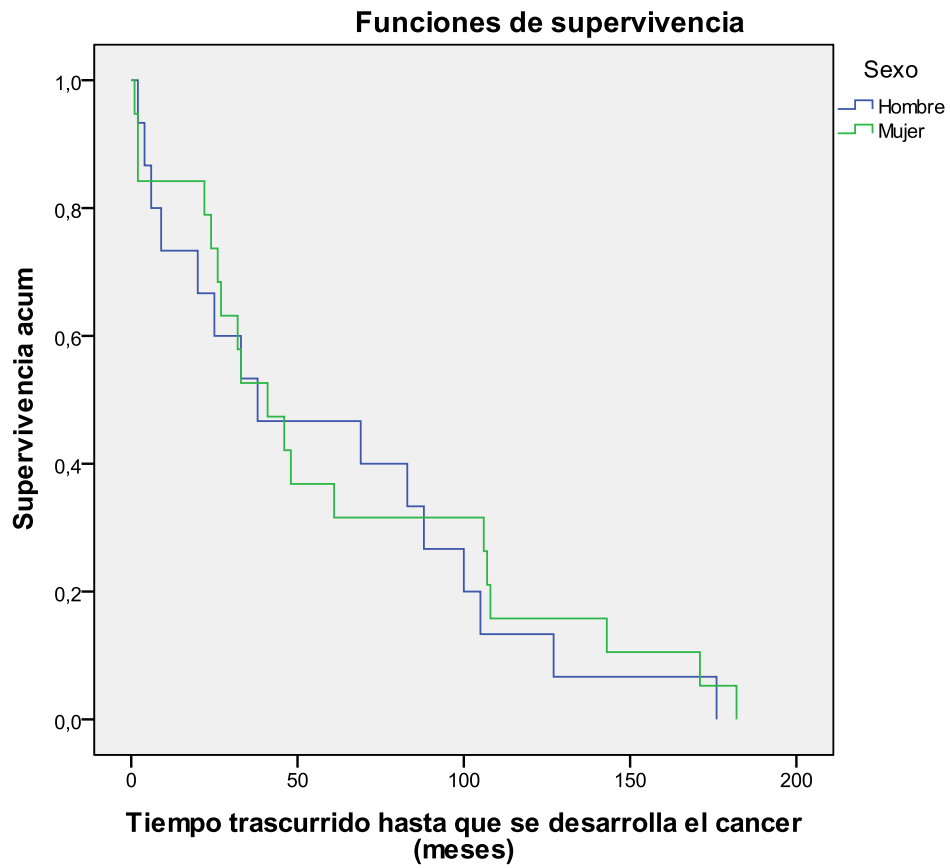


Fig 23: Gráfica de malignización según el sexo.

2.4 Localización en lengua.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de la localización en lengua, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 63: Medias y medianas de la malignización según la localización en lengua.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Localización en lengua	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	80,500	22,129	37,128	123,872	83,000	43,841	,000	168,928
Si	54,731	10,050	35,034	74,428	33,000	8,897	15,562	50,438
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes con localización en lengua se produce antes (54,73 meses) que la de los pacientes sin localización en lengua (80,50) (Tabla 63) (Fig. 24), pero la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,527$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,399	1	,527
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,573	1	,449
Tarone-Ware	,646	1	,421

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Localización en lengua.

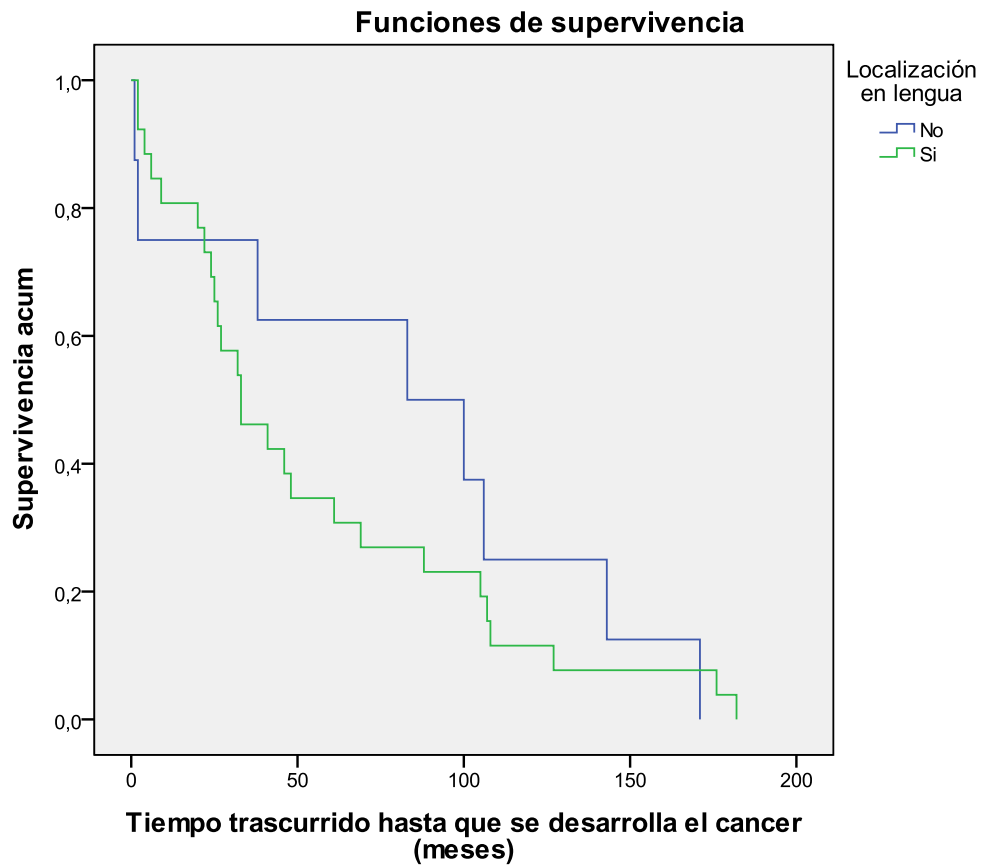


Fig 24: Gráfica de malignización según la localización en lengua.

2.5 Localización en encías.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de la localización en encías, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 64: Medias y medianas de la malignización según la localización en encías.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Localización en Encía	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	65,069	10,290	44,901	85,237	41,000	11,661	18,145	63,855
Si	36,000	19,432	,000	74,087	22,000	21,909	,000	64,941
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes con localización en encías se produce antes (36,00 meses) que la de los pacientes sin localización en encías (65,07) (Tabla 64) (Fig. 25), pero la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,194$).

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,690	1	,194
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,888	1	,169
Tarone-Ware	1,763	1	,184

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Localización en Encía.

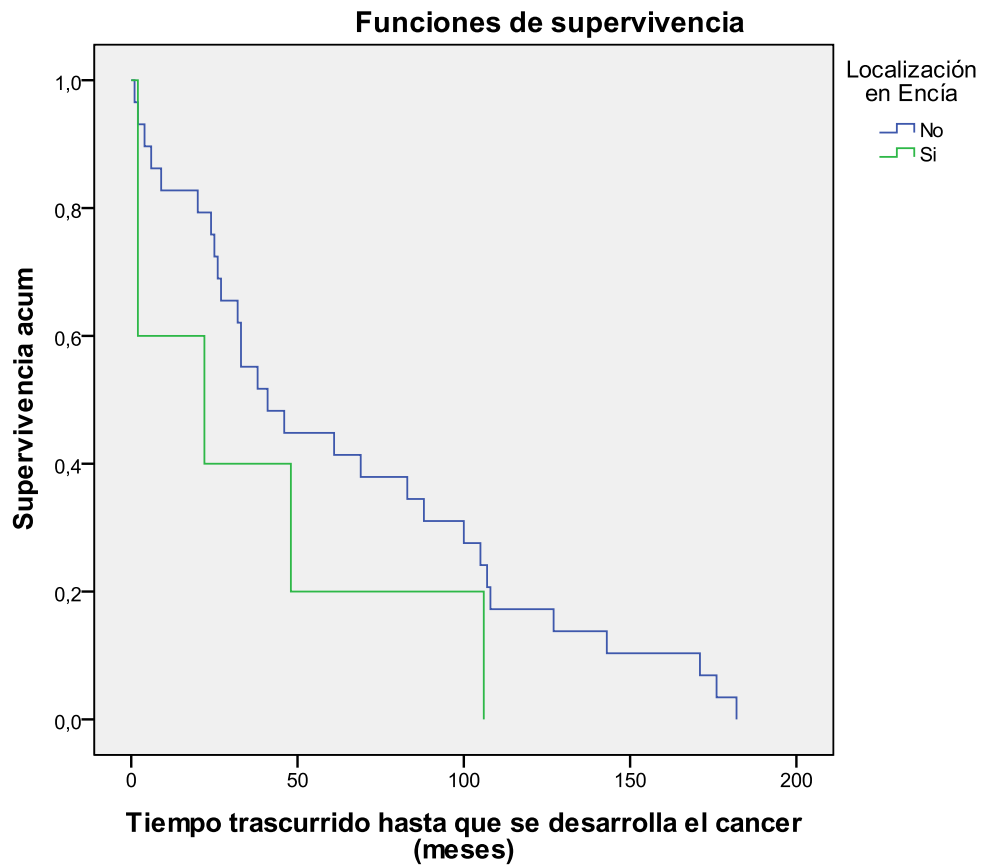


Fig 25: Gráfica de malignización según la localización en encías.

2.6 Localización en labios.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de la localización en labios, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 65: Medias y medianas de la malignización según la localización en labios.

Localización en labios	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	59,970	9,553	41,246	78,693	38,000	8,039	22,244	53,756
Si	88,000	,000	88,000	88,000	88,000	.	.	.
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes sin localización en labios se produce antes (59,97 meses) que la de aquellos con localización en labios (88,00 meses) (Tabla 65) (Fig. 26), pero la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,861$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,030	1	,861
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,330	1	,566
Tarone-Ware	,166	1	,683

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Localización en labios.

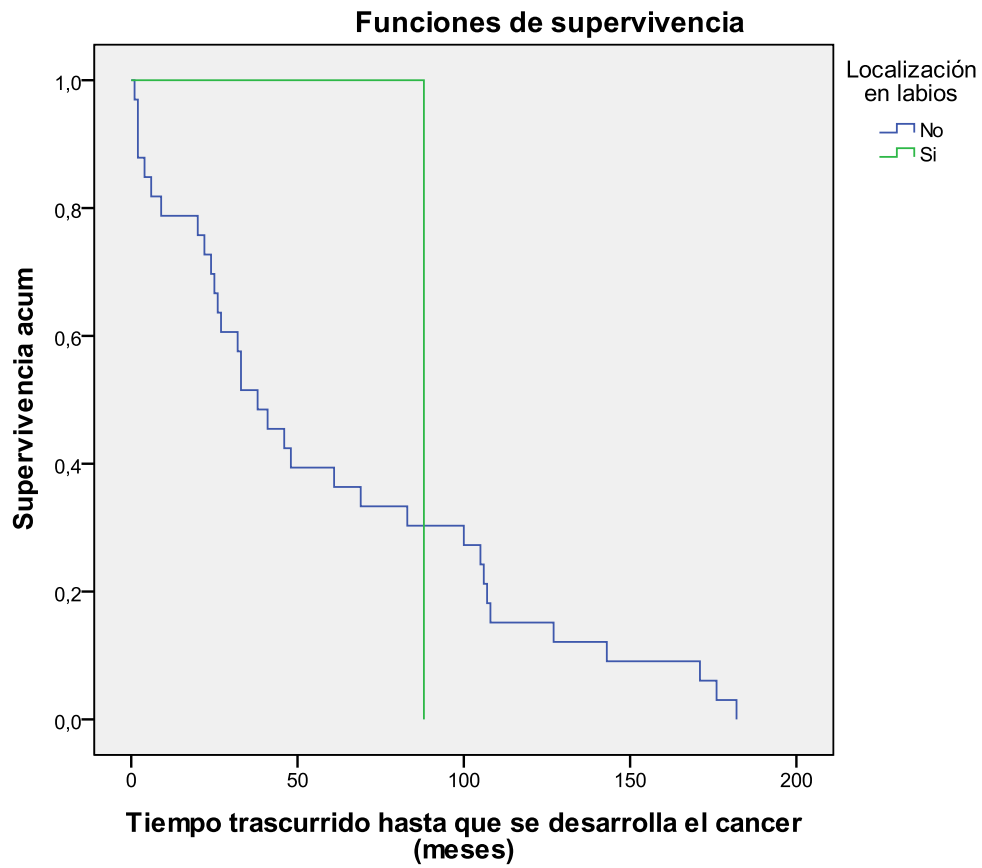


Fig 26: Gráfica de malignización según la localización en labios.

2.7 Localización en paladar.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de la localización en paladar, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 66: Medias y medianas de la malignización según la localización en paladar.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Localización en paladar	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	57,121	8,812	39,850	74,392	38,000	8,039	22,244	53,756
Si	182,000	,000	182,000	182,000	182,000	.	.	.
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes sin localización en paladar (57,12 meses) se produce antes que la de aquellos con localización en paladar (182,00 meses) (Tabla 66) (Fig. 27) y la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias son significativas ($p = 0,048$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,896	1	,048
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,955	1	,162
Tarone-Ware	2,905	1	,088

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Localización en paladar.

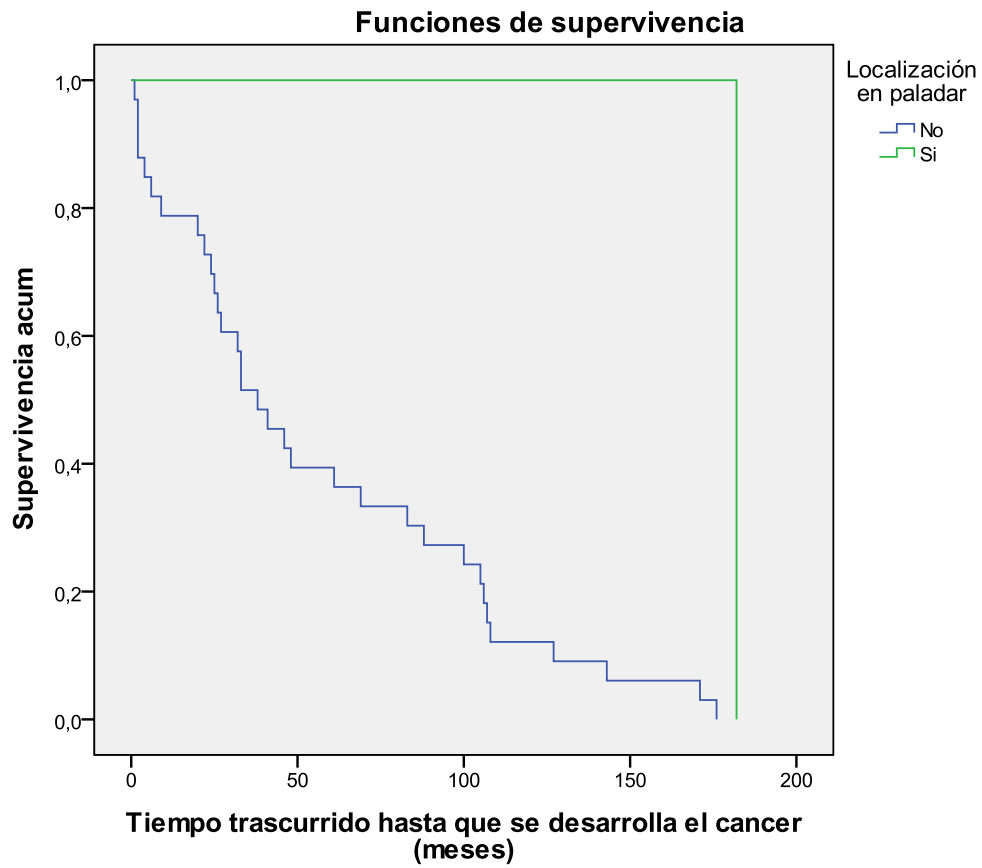


Fig 27: Gráfica de malignización según la localización en paladar.

2.8 Localización en suelo de boca.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de la localización en suelo de boca, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 67: Medias y medianas de la malignización según la localización en suelo de boca.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Localización en boca	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	64,355	9,938	44,876	83,833	41,000	13,448	14,641	67,359
Si	24,000	11,719	1,031	46,969	20,000	11,431	,000	42,405
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes con localización en suelo de boca se produce antes (24,00 meses) que la de los pacientes sin localización en suelo de boca (64,36) (Tabla 67) (Fig. 28), pero la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,099$).

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,724	1	,099
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,841	1	,175
Tarone-Ware	2,260	1	,133

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Localización en boca.

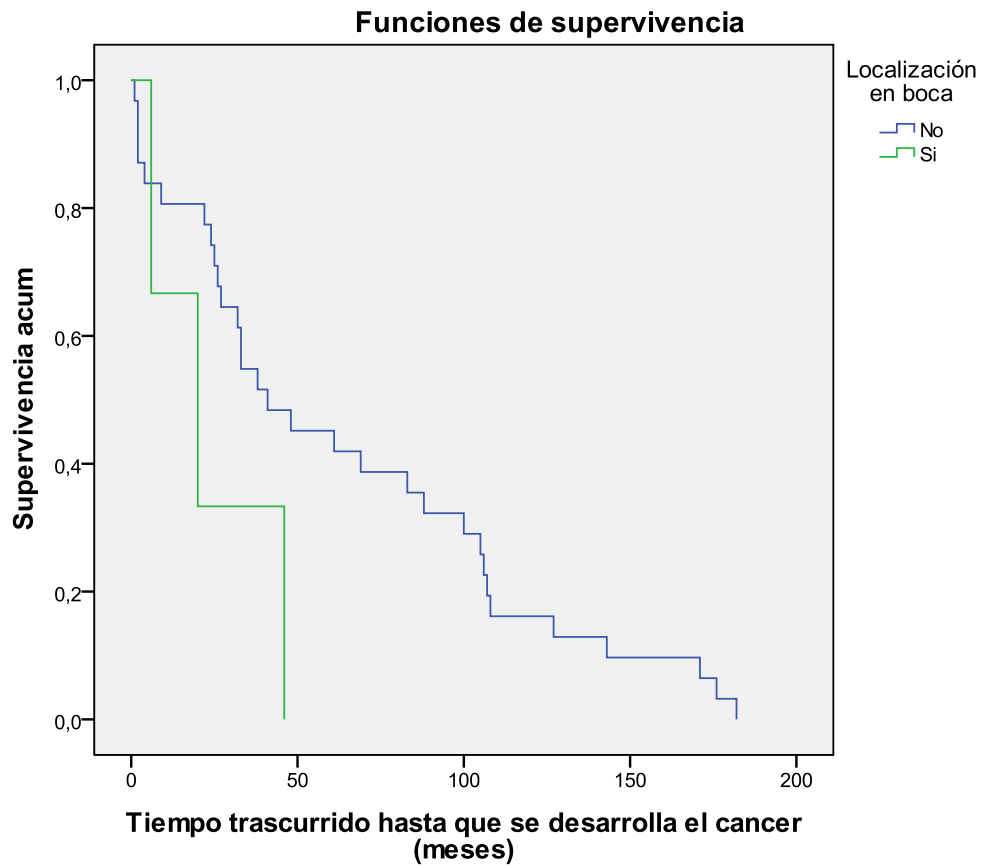


Fig 28: Gráfica de malignización según la localización en suelo de boca.

2.8 Localización Mucosa Yugal.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de la localización en mucosa yugal, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 68: Medias y medianas de la malignización según la localización en mucosa yugal.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Localización en Yugal	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	51,731	8,948	34,192	69,270	33,000	8,897	15,562	50,438
Si	90,250	25,356	40,553	139,947	83,000	43,841	,000	168,928
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes sin localización en mucosa yugal (51,73meses) se produce antes que aquellos con localización en mucosa yugal (90,25 meses) (Tabla 68) (Fig. 29) pero la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,103$).

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,651	1	,103
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,234	1	,267
Tarone-Ware	1,926	1	,165

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Localización en Yugal.

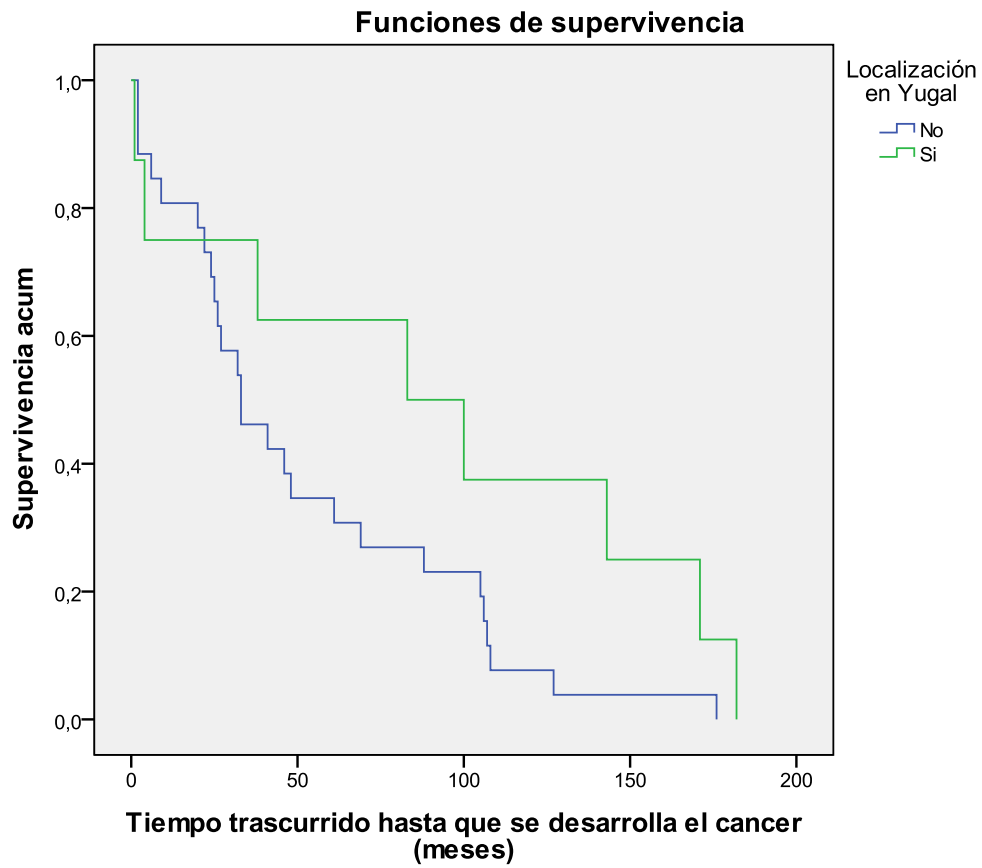


Fig 29: Gráfica de malignización según la localización en mucosa yugal.

2.9 Localización Bilateral.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de la localización bilateral, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 69: Medias y medianas de la malignización según la afectación bilateral.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Localización en bilateral	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	58,355	9,337	40,054	76,656	38,000	7,791	22,730	53,270
Si	86,000	48,232	,000	180,535	83,000	64,503	,000	209,426
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes sin localización bilateral se produce antes (58,34meses) que aquellos pacientes con localización bilateral (86,00 meses) (Tabla 69) (Fig. 30), pero la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,635$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,226	1	,635
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,196	1	,658
Tarone-Ware	,263	1	,608

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Localización en bilateral.

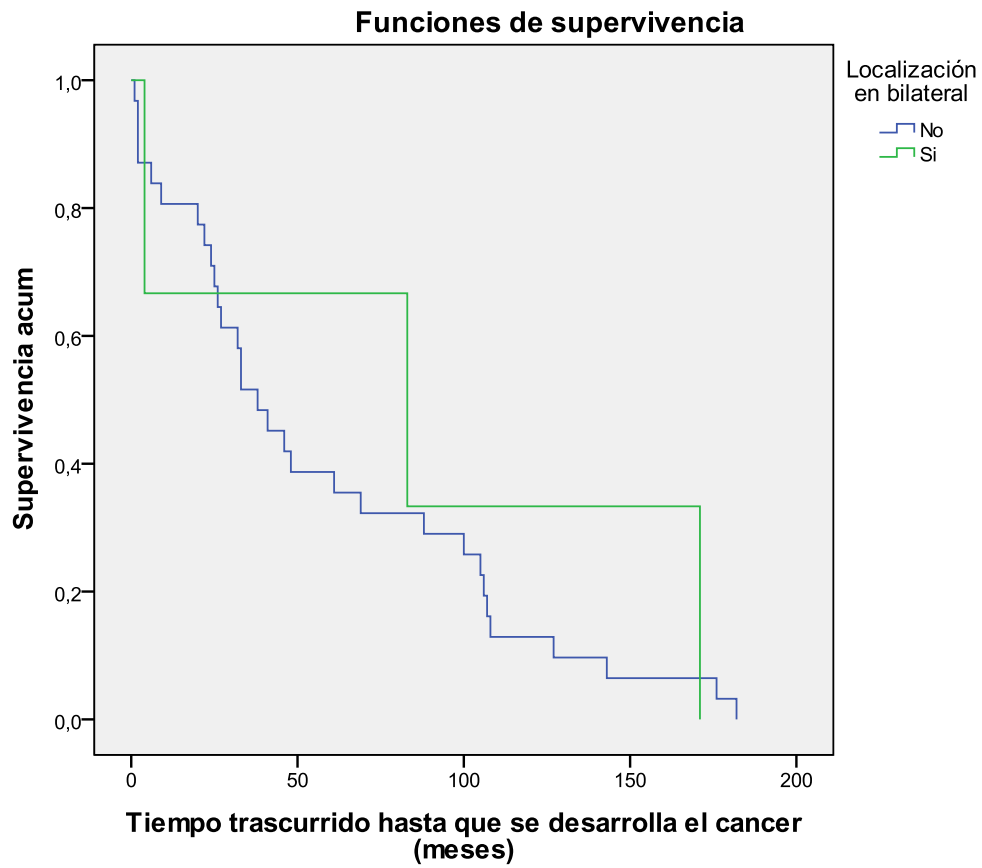


Fig 30: Gráfica de malignización según la afectación bilateral.

2.10 Histología (Binaria).

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de la histología (binaria), obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 70: Medias y medianas de la malignización según la histología.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Histología (Binaria)	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Sin Displasia	76,000	11,844	52,787	99,213	69,000	29,546	11,089	126,911
Con Displasia	29,000	9,398	10,579	47,421	25,000	9,358	6,658	43,342
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes con displasia se produce antes (29,00 meses) que la de los pacientes sin displasia (76,00) (Tabla 70) (Fig. 31), y la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias son significativas ($p = 0,005$).

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,795	1	,005
Breslow (Generalized Wilcoxon)	7,142	1	,008
Tarone-Ware	7,644	1	,006

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Histología (Binaria).

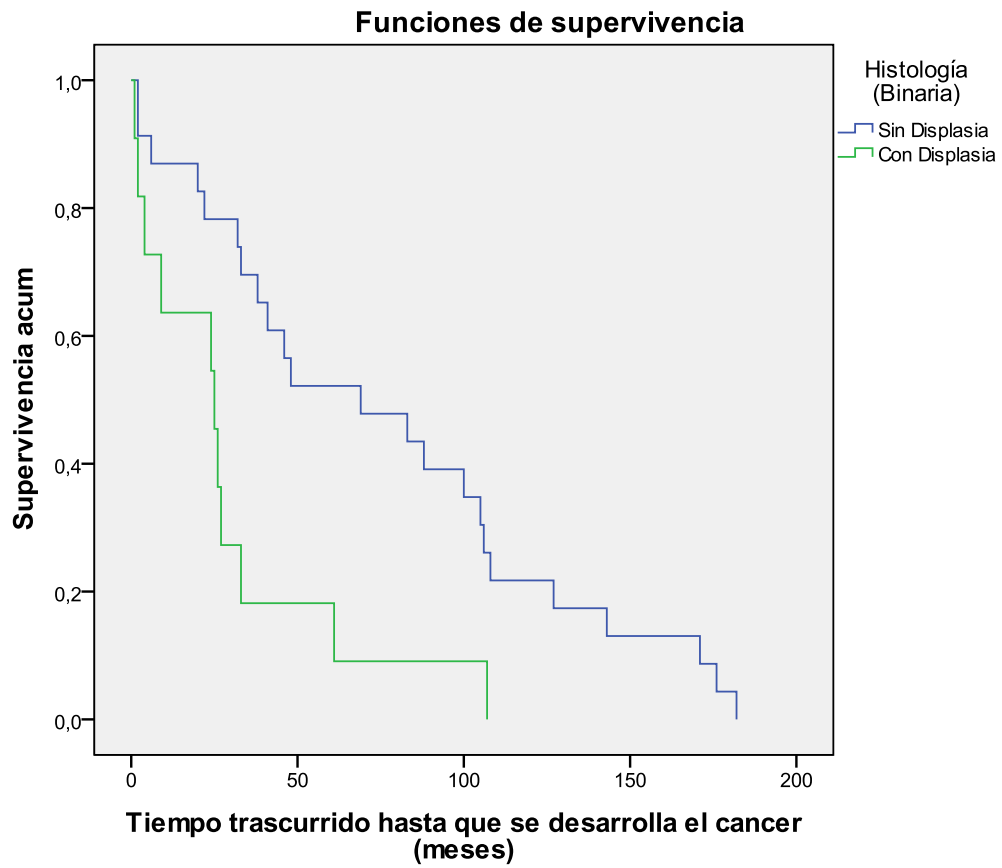


Fig 31: Gráfica de malignización según la histología.

2.11 Histología (Grados de displasia epitelial).

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de los grados de displasia epitelial, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 71: Medias y medianas de la malignización según los grados de displasia epitelial.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Histología	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Sin displasia	79,063	14,860	49,936	108,189	69,000	35,000	,400	137,600
Displasia Leve	69,000	20,403	29,010	108,990	33,000	1,309	30,434	35,566
Displasia Moderada	40,857	12,521	16,315	65,399	27,000	2,619	21,868	32,132
Displasia Severa	8,250	5,949	,000	19,911	2,000	1,500	,000	4,940
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes con displasia severa se produce antes (8,25 meses) que la de los pacientes con displasia moderada (40,86 meses), la de los pacientes con displasia leve (69,00 meses) y que la de los paciente sin displasia (79,06 meses) (Tabla 71) (Fig. 32). La prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias son significativas ($p < 0,005$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	19,181	3	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	17,583	3	,001
Tarone-Ware	18,370	3	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Histología.

Analizando los intervalos de confianza de las medias de supervivencia, podemos indicar que respecto a los valores de malignización; los pacientes con displasia severa presentan diferencias significativas respecto a los pacientes sin displasia y con displasia leve y los pacientes con displasia severa. Sin embargo, los pacientes con displasia moderada no presentan diferencias significativas con ninguno de los demás grupos (sin displasia, displasia leve y severa).

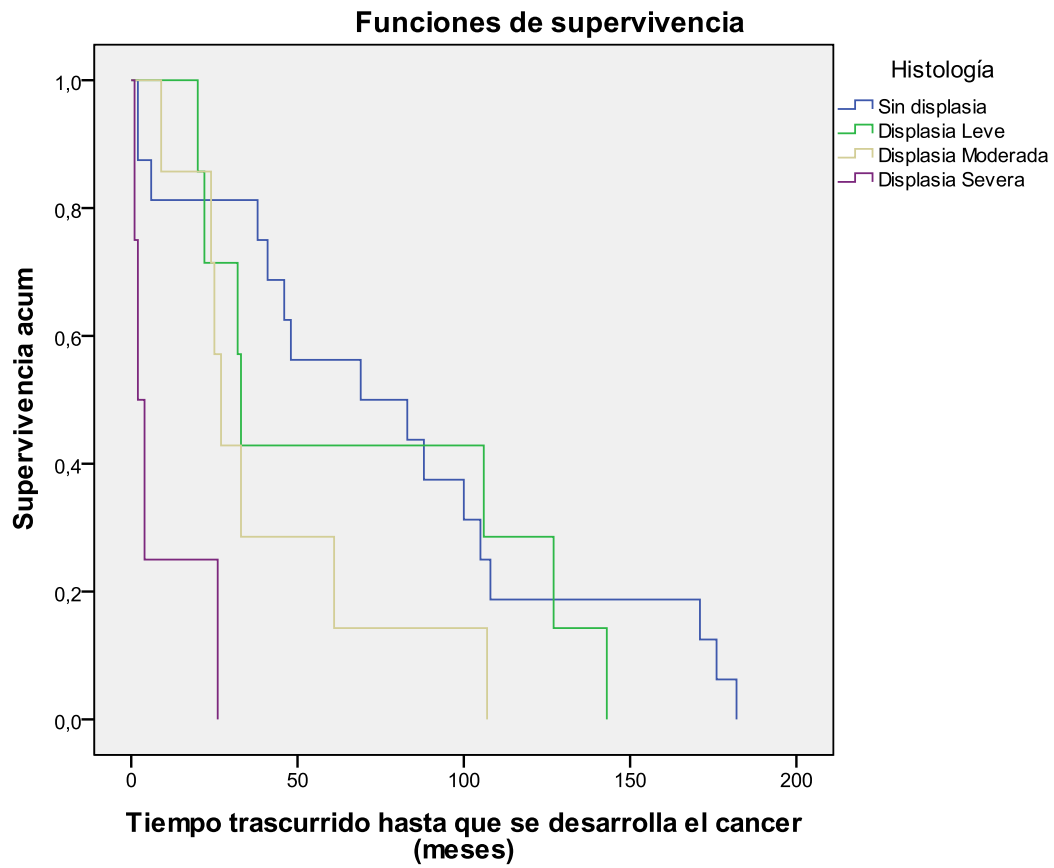


Fig 32: Gráfica de malignización según los grados de displasia epitelial.

2.11 Tipo de tratamiento.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función del tipo de tratamiento, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 72: Medias y medianas de la malignización según el tratamiento.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Tipo de tratamiento	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Cirugía	58,640	11,076	36,932	80,348	33,000	4,964	23,271	42,729
Láser	66,778	17,908	31,679	101,877	48,000	2,981	42,156	53,844
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes tratados con cirugía se produce antes (58,64 meses) que la de los pacientes tratados con laser (66,78) (Tabla 72) (Fig. 33), y la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,822$).

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,051	1	,822
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,305	1	,581
Tarone-Ware	,180	1	,671

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Tipo de tratamiento.

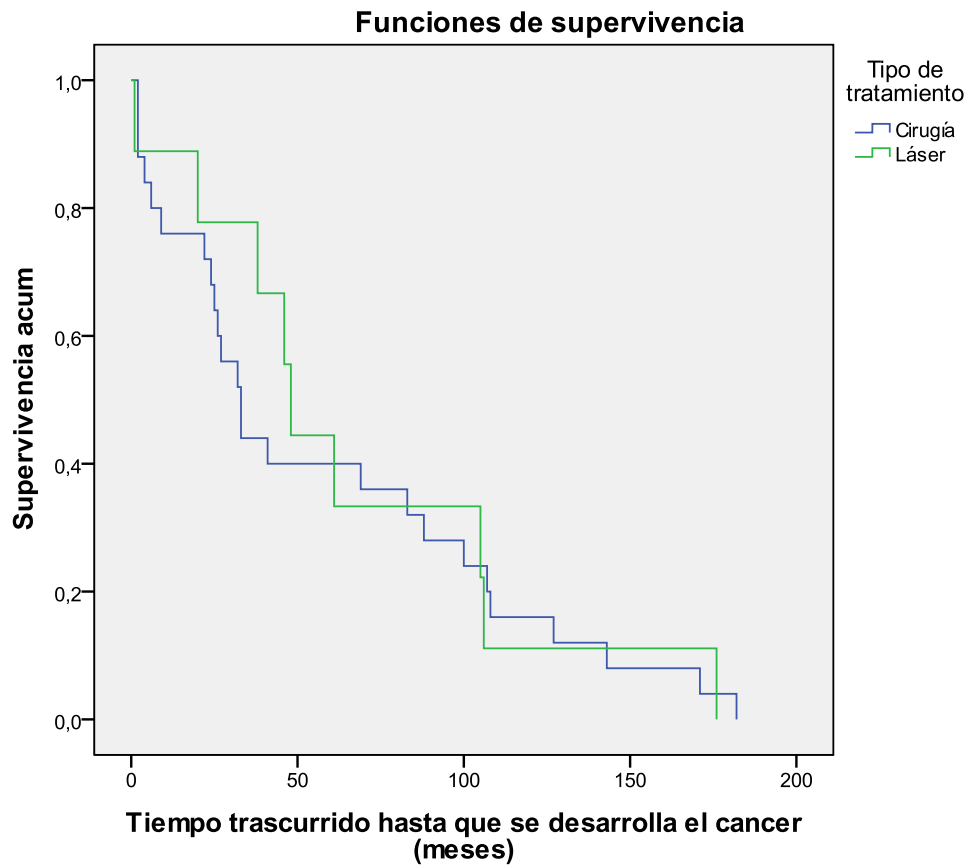


Fig 33. Gráfica de malignización según el tratamiento.

2.12 Clínica.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de la clínica, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 73: Medias y medianas de la malignización según la clínica.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Clínica	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Homogénea	76,313	16,182	44,596	108,029	46,000	56,000	,000	155,760
No homogénea	47,000	9,395	28,586	65,414	33,000	7,778	17,755	48,245
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes con forma clínica no homogénea se produce antes (47,00 meses) que la de los pacientes con forma clínica homogénea (76,31) (Tabla 73) (Fig. 34), y la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,090$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,881	1	,090
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,001	1	,317
Tarone-Ware	1,780	1	,182

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Clínica.

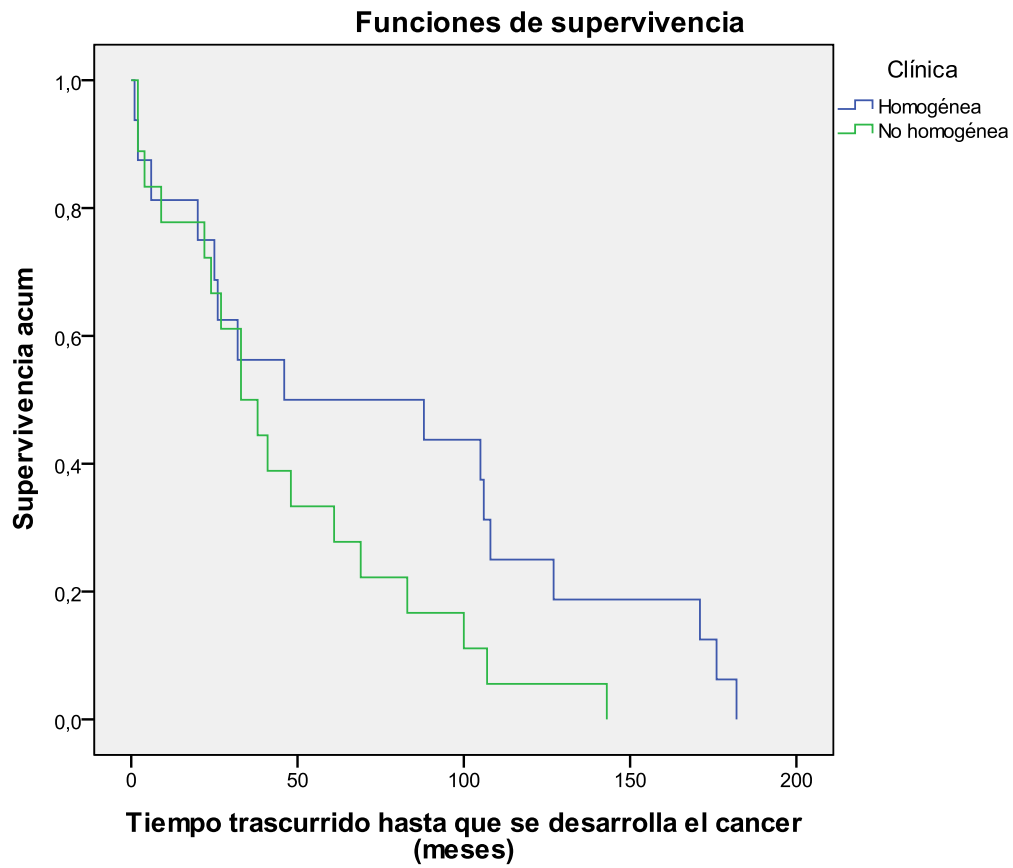


Fig 34: Gráfica de malignización según la clínica.

2.13 Estadío.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función del estadio, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 74: Medias y medianas de la malignización según el estadio.

Medias y medianas del tiempo de supervivencia								
Estadio	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
1	89,364	18,264	53,566	125,161	88,000	32,478	24,342	151,658
2	87,000	21,796	44,281	129,719	105,000	47,135	12,615	197,385
3	34,154	7,788	18,890	49,418	27,000	5,392	16,431	37,569
4	10,333	7,881	,000	25,780	4,000	2,449	,000	8,801
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes con estadio 4 se produce antes (10,33 meses), después se encuentran los pacientes con estadio 3 (34,15 meses), luego 2 (87,00 meses), y finalmente los de estadio 1 (89,36 meses) (Tabla 74) (Fig. 35). La prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias son significativas ($p < 0,000$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	18,563	3	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	15,426	3	,001
Tarone-Ware	17,003	3	,001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Estadio.

Analizando los intervalos de confianza, podemos concluir que el estadio 1 presenta diferencias significativas con los estadios 3 y 4. El estadio 2 solo presenta diferencias significativas con el estadio 4. El estadio 3 presenta diferencias significativas únicamente con el estadio 1 y el estadio 4 presenta diferencias significativas con los estadios 1 y 2.

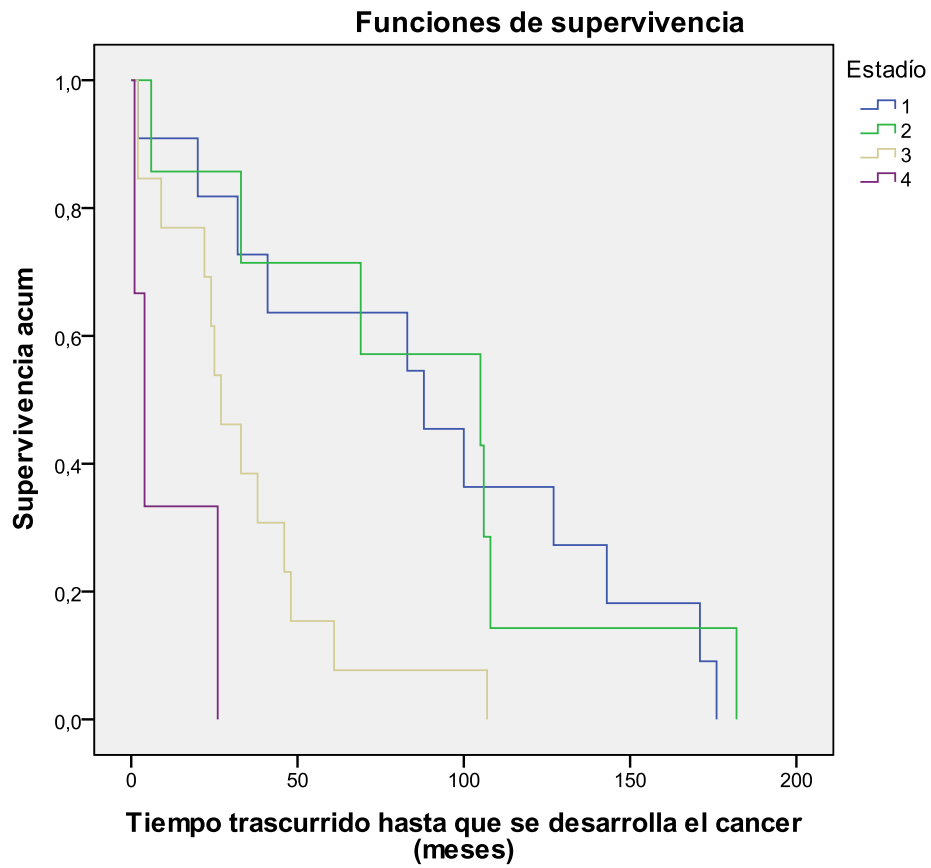


Fig 35: Gráfica de malignización según el estadio.

2.14 Edad.

Al comparar las diferentes curvas de supervivencia en función de la edad, obtenemos los siguientes resultados:

Tabla 75: Medias y medianas de la malignización según la edad.

Edad (Categorizada en Cuartiles)	a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Inferior al Cuartil 1	97,857	25,840	47,211	148,503	100,000	51,063	,000	200,083
Inferior al Cuartil 2	47,333	20,537	7,080	87,586	32,000	8,165	15,997	48,003
Inferior al Cuartil 3	47,727	16,734	14,928	80,527	27,000	15,964	,000	58,289
Superior al Cuartil 3	55,000	12,215	31,058	78,942	46,000	13,181	20,165	71,835
Global	60,794	9,304	42,558	79,030	38,000	8,163	22,000	54,000

La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

La malignización del grupo de pacientes que se encuentran en el primer cuartil de la variable edad es menor (97,86 meses), seguidos por los que se encuentran en el segundo cuartil (47,33 meses), seguidos por los del tercer cuartil (47,72 meses) quedando finalmente el resto de pacientes de mayor edad con una malignización a los 55 meses (Tabla 75) (Fig. 36), y la prueba de ji-cuadrado de equivalencia del conjunto de curvas de supervivencia de Mantel-Cox nos muestra que estas diferencias no son significativas ($p = 0,271$).

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,618	3	,202
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,405	3	,333
Tarone-Ware	3,912	3	,271

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Edad (Categorizada en Cuartiles).

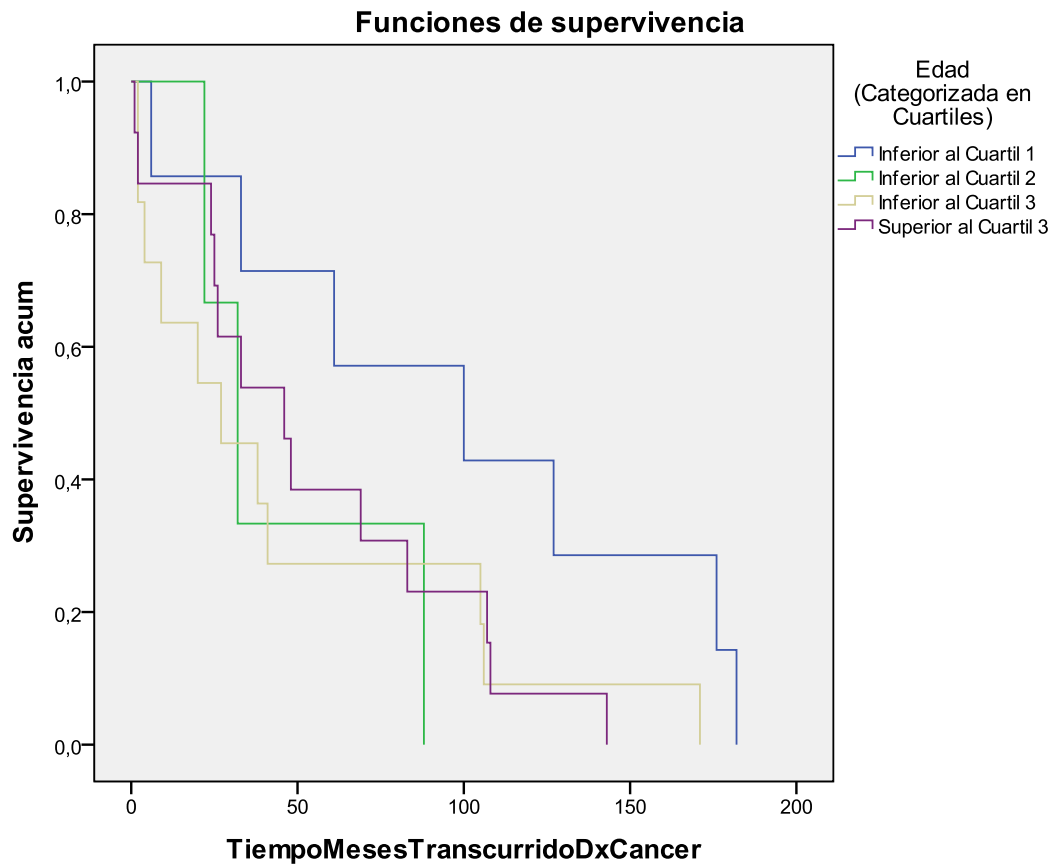


Fig 36: Gráfica de malignización según la edad.

DISCUSIÓN

La leucoplasia oral es la lesión potencialmente maligna más frecuente de la mucosa oral. Los desórdenes potencialmente malignos son un grupo de alteraciones morfológicas que presentan un alto potencial de transformación maligna.

Para realizar la discusión de nuestros resultados empezaremos por los factores epidemiológicos y etiopatogénicos en esta lesión potencialmente maligna.

FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS Y ETIOPATOGÉNICOS DE LA LEUCOPLASIA ORAL

1. Datos demográficos

1.1 Edad

La edad de aparición de la leucoplasia oral varía según los estudios publicados en la literatura científica, de este modo Silverman y Gorsky (136) en el año 1984 describieron un rango de edad comprendido entre los 20 y 89 años y una edad media de 54 años. Schepman *y cols.* (28) posteriormente, obtuvieron en su estudio una edad media ligeramente mayor, de unos 57 años aproximadamente. Brouns *y cols.* (98) ya en el año 2013 coincidieron con la edad descrita por Schepman *y cols.* (28). Por otro lado, Fisher *y cols.* (34) establecieron que los pacientes mayores de 50 años tienen 2.7 veces mayor probabilidad de aparición de lesiones de leucoplasia oral.

En nuestro estudio realizado en 412 pacientes con leucoplasia oral, la edad mínima de presentación fue de 19 años y la máxima de 89. En concordancia con estos estudios mencionados anteriormente, en nuestra investigación la edad media de nuestros pacientes fue de 56,93 años, acercándose de este modo a la media de edad de los estudios anteriores.

Además, Fisher *y cols.* (34) en su estudio en el que evaluaron los factores de riesgo de la leucoplasia oral, afirmaron que la edad está asociada con estas lesiones, siendo los pacientes mayores de 50 años 2,7 veces más susceptibles que los menores de 50.

1.2. Sexo

En cuanto al género, se ha descrito una variación según las distintas áreas geográficas (1), sin embargo, el autor Petti (16) en un meta-análisis en el que incluye 23 estudios publicados desde 1986 hasta 2002, no encontró diferencias según la localización geográfica y describió una mayor prevalencia en el sexo masculino con una ratio de 3,22.

Por el contrario, autores como Chandran *y cols.* (137) en un estudio de 95 pacientes en Sudáfrica obtuvieron una igual distribución de género. Sin embargo, Brouns *y cols.* (130), así como Napier *y cols.* (132) hallaron un mayor predominio de aparición de esta entidad en el sexo femenino, coincidiendo con los resultados de nuestro estudio, en el que hallamos 181 hombres y 231 mujeres, habiendo un claro predominio en el género femenino con porcentaje del 56,1% en mujeres y el 43,9% en varones.

2. Factores etiológicos y hábitos

2.1. Tabaco

El tabaco es el principal factor etiológico en el desarrollo de la leucoplasia oral (14,15). Los pacientes fumadores tienen un riesgo más elevado de desarrollar leucoplasias que los no fumadores (25) habiendo una relación causa-efecto entre el tabaco y la LO (13,17).

También se ha relacionado el tabaco con la presencia de displasia epitelial y la malignización en las lesiones de leucoplasia, esto parece deberse a que el tabaco contiene carcinógenos, tales como nitrosaminas e hidrocarburos policíclicos aromáticos. Algunos de ellos pueden producir la mutación del gen supresor de tumores p53 o de otros genes que intervienen en la regulación y modulación del ciclo celular del sistema inmunitario (22).

A pesar de que la mayoría de estudios publicados encuentran una mayor prevalencia de pacientes fumadores con leucoplasia oral (130,137), en nuestro estudio con 412 pacientes, obtuvimos 219 no fumadores con un porcentaje del 53,2% y 193 que sí que lo eran, 46,8%. Así pues, la mayoría de nuestros pacientes no presentaban hábito tabáquico.

Nuestros resultados son similares a los del estudio realizado por Liu *y cols.* (131) en el que en una muestra de 218 pacientes, 145 no presentaron hábito tabáquico, 65 si y 8 eran ex fumadores, así como los resultados del estudio llevado a cabo por Vázquez-Álvarez *y cols.* (17) en el que también se halló un predominio de pacientes no fumadores con lesiones de leucoplasia

oral.

En relación a la clínica de las lesiones con el hábito tabáquico, se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes no fumadores en las lesiones clínicamente no homogéneas (65,8%), estas diferencias fueron significativas con un valor de $p = 0,02$.

Coincidiendo con Vladimirov y cols. (97) donde destacaron un predominio de lesiones homogéneas con un 71% en pacientes fumadores.

2.2. Alcohol

El consumo de alcohol, es considerado un factor de riesgo. Es incierto su papel en la etiología de la entidad, varía según la frecuencia del consumo y el tipo de alcohol. Existe un efecto sinérgico entre el alcohol y el tabaco, siendo los principales factores de riesgo en la carcinogénesis oral (42).

Autores como Goodson y cols. (42) propusieron evaluar la ingesta de alcohol de forma individualizada, en los pacientes con este tipo de lesiones. Asimismo, Roosar y cols. (138) hallaron que el 76% de los pacientes con leucoplasia oral eran consumidores habituales de alcohol. Por contra, nuestro estudio constata una menor prevalencia de pacientes consumidores de alcohol que no consumidores, con porcentajes del 15% y 85% respectivamente, coincidiendo con los resultados obtenidos por Yang y cols (38) en el que no encontraron una asociación del hábito de beber alcohol con la prevalencia de la leucoplasia oral. Resultados similares al estudio llevado a cabo por Fisher y cols. (34) en el que no indicaron una clara asociación entre el alcohol y la LO. Sin embargo, Thomas y cols. (40) así como Maserejian y cols. (54) hallaron un riesgo de desarrollar estas lesiones 2,5 veces mayor en los consumidores de alcohol.

Además, en nuestra investigación evaluamos si existían diferencias entre la presentación clínica de las lesiones según si los pacientes eran o no consumidores de alcohol, y determinamos que no existían diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones con relación a la presencia del hábito enólico ($p = 0,58$.) ya que la mayoría no consumían alcohol, tanto en las lesiones homogéneas (85,4%) como en las no homogéneas (82,9%).

Se cree que la actividad tóxica de los metabolitos del etanol, interfiere con la reparación del ADN, y con el incremento de la permeabilidad de la membrana de las células, provocando la acción de otros carcinógenos (12,42). Algunos estudios han implicado la transformación maligna de la LO por la ingesta abundante de alcohol.

Así, el alcohol afectaría al proceso de malignización de tres formas, debido a la acción mutagénica de sus metabolitos, irritando la mucosa oral, facilitando la penetración de los carcinógenos y también produciendo inmunosupresión (26).

Además Goodson y cols. (42) observaron que la ingesta elevada de alcohol, estaba asociada con la presencia de displasia epitelial, con la aparición de lesiones en zonas de riesgo, hallazgo que podría explicar también la malignización de las lesiones de LO en consumidores de alcohol.

Por ello, se estudió en nuestra investigación el pronóstico de las lesiones entre ambos grupos, los bebedores y los que no bebían alcohol. Así, en nuestro estudio, la transformación maligna del grupo de pacientes que consumían alcohol se produjo antes (45,16 meses) que la de los pacientes que no consumían alcohol (64,14 meses), aunque estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,268$). Sin embargo, Yang y cols. (106), así como Brouns y cols. (130) señalaron que el alcohol no incrementaba de forma significativa el riesgo de transformación maligna de las lesiones de LO.

2.3. Productos químicos

Algunos autores, como Mascarenhas y cols. (43,44) describieron una relación entre el uso de Viadent® y la leucoplasia oral.

El Viadent® en forma de pasta dentífrica o colutorio actúa contra la placa bacteriana dental, contiene sanguinaria, un extracto alcaloide de la planta sanguinaria, *Sanguinaria canadensis* L (43,44), y se ha relacionado con la aparición de lesiones de leucoplasia (14,25,30,43,44), sobre todo en la zona vestibular del maxilar (1,19).

2.4. Factores infecciosos

Existen numerosas publicaciones que evalúan la asociación entre la leucoplasia y la *Cándida*, y que discuten sobre si la presencia de *Cándida* en las lesiones de LO es una sobreinfección sobre una lesión ya preexistente o si por el contrario se trata de un factor etiológico de la LO (33). La evidencia sugiere, que esta infección es secundaria sobre aquellas lesiones de LO ya establecidas, pero no son la causa de la misma (45).

Además, se considera a esta sobreinfección como un factor de malignización de la LO (14,25,33).

Se han estudiado diversos subtipos pertenecientes a la familia del virus del papiloma humano (VPH) (48), así se consideran de alto riesgo los subtipos VPH 16 y 18, ya que se han asociado a un mayor potencial para inducir la malignización (49-51).

Se ha cuestionado un posible vínculo entre el *Treponema pallidum* con la leucoplasia, aunque esta relación presenta cierta controversia. Schwimmer en el año 1877, observó lesiones blancas en el dorso lingual de algunos pacientes con sífilis, consideradas entonces como leucoplasia, por lo que se consideró como un posible factor desencadenante (14,) sin embargo posteriormente se postuló que estas lesiones podrían representar probablemente una glositis sífilítica y no una verdadera leucoplasia oral (19).

2.5 Factores nutricionales y socioeconómicos

Algunas publicaciones indican que una baja ingesta de ciertos nutrientes, como son las vitaminas y los beta carotenos, presentes en frutas y verduras, podrían estar relacionados con una mayor prevalencia de lesiones potencialmente malignas (58), estableciendo de este modo la dieta y el estilo de vida socio-cultural como un papel protector en el desarrollo de estas lesiones (32). Así por ejemplo, autores como Thomas y cols. (40) en su estudio para evaluar los factores de riesgo del precáncer oral, relacionaron la ingesta de vegetales como un factor protector contra la aparición de lesiones potencialmente malignas.

DATOS CLÍNICOS

1.1. Motivo consulta

La mayoría de los pacientes con leucoplasia, desconocen la presencia de estas lesiones en su cavidad oral, debido a que son asintomáticas.

En nuestro estudio quisimos valorar el principal motivo por el cual los pacientes acudieron al especialista en busca de atención médica. De este modo en el 79,4% de nuestros pacientes eran remitidos por un profesional sanitario, en el 14,6%, de los casos porque los pacientes habían encontrado de forma casual la lesión y en el 6,1% debido a la presencia de una sintomatología inespecífica que les ocasionaba molestias. Sobre estas valoraciones no hemos encontrado referencias bibliográficas para poder comparar los resultados con otros autores.

Quisimos ver si había una relación con el tipo clínico de las lesiones y el motivo de consulta, existía una mayor frecuencia de pacientes derivados por hallazgo casual por parte de un profesional sanitario, tanto en lesiones homogéneas (80,1%) como no homogéneas (76,3%), aunque no existen diferencias significativas entre el motivo de consulta y el tipo clínico de las lesiones. Obteniéndose un valor de $p=0,76$.

Nuestros resultados, ponen en evidencia la importancia del profesional sanitario a la hora de hacer un diagnóstico de esta patología, coincidiendo de este modo con la reciente guía elaborada por un grupo de expertos dirigidos por el Prof. Aguirre sobre la leucoplasia oral (139) en la que se resalta la importancia de un correcto entrenamiento por parte de los profesionales, así como una formación acerca de la patología de la mucosa y de su correcta identificación.

1.2. Sintomatología

Los pacientes con leucoplasia oral, al acudir a la consulta, describen el hallazgo de una lesión de forma casual que suele ser asintomática o provocar ligeras molestias inespecíficas.

En nuestro estudio, al preguntar a los pacientes si tenían algún tipo de síntomas o molestias, de

los 412 pacientes estudiados, 364 pacientes, el 88,3%, no manifestaba sintomatología, 41 pacientes, el 10%, refería molestias inespecíficas, y únicamente 7 describían dolor, 1,7%.

Dado a esta prevalencia de pacientes asintomáticos, vimos que tanto las lesiones de tipo clínico homogéneo (88,7%) como las de tipo clínico no homogéneo (82,9%) eran asintomáticas, y no existían diferencias significativas entre la presencia de sintomatología y el tipo clínico de las lesiones ($p = 0,17$).

Confirmamos de este modo, que la LO suele ser una lesión asintomática, y que la aparición del dolor o aumento de las molestias puede ir asociada a la presencia de una transformación maligna (123).

Según nuestros conocimientos no existen estudios clínicos en la literatura científica que evalúen la sintomatología en pacientes con lesiones de leucoplasia oral.

1.3. Formas clínicas de presentación

Según la presentación clínica de las lesiones, la leucoplasia se divide en dos tipos, la homogénea y la no homogénea (10,33,57).

La leucoplasia homogénea es una lesión predominantemente blanca, uniformemente plana que puede presentar grietas superficiales y tiene una superficie fina, con depresiones y resaltes; además su consistencia no es dura a la palpación (7,9,10,56).

La leucoplasia no homogénea es una lesión predominantemente blanca y roja con una superficie irregular, nodular o exofítica (7,9,10,56).

El tipo homogéneo, es la forma clínica más frecuente (14,17,26) y según la literatura científica el riesgo de malignización es bajo (4,48), sin embargo, el tipo clínico no homogéneo tiene mayor riesgo de malignización (4), ya que suelen presentar displasias epiteliales (48).

Scheifele y cols. (13) en un estudio en el que evaluaron la prevalencia de la leucoplasia oral en Estados Unidos, obtuvieron un mayor número de lesiones del tipo homogéneo con un 86,8% frente a las no homogéneas en un 13,2%, así como Gopinath y cols. (23) describieron en su estudio un 79,3% de pacientes con lesiones homogéneas y 20,7% no homogéneas.

También los resultados de Starzyńska y cols. (26), hallaron una mayor prevalencia de las lesiones clínicamente homogéneas (72,05%) frente a las no homogéneas, Chandran y cols. (137) obtuvieron un 85% de lesiones homogéneas frente a un 15% de no homogéneas.

Nuestro estudio coincidió con los datos presentados en la literatura, existía un predominio de presentación clínica homogénea con un porcentaje del 81,6%, frente al tipo clínico no homogéneo que fue del 18,4%.

Sin embargo, el tipo clínico no homogéneo fue el más frecuente entre los pacientes de Gandaravila P y cols. (140), con un 57,6%, siendo el subtipo nodular el de más prevalencia (29,4%).

1.3.1. Relación entre la forma clínica de las lesiones y la edad de los pacientes

En nuestro estudio, la edad media de los pacientes con leucoplasia oral no homogénea fue mayor que aquellos con una clínica homogénea, con 60,18 y 56,19 años respectivamente. Además, estas diferencias fueron estadísticamente significativas, con un p valor de 0,02, siendo la edad mayor en el tipo clínico no homogéneo.

Sin embargo, Scheifele y cols. (13) obtuvieron mayor edad en lesiones homogéneas y con sus hallazgos postularon que la gente de mediana edad en los casos de leucoplasia no homogénea puede indicar que la transformación maligna de estas leucoplasias ocurrirá en estos individuos con el paso de los años.

1.3.2. Relación entre la forma clínica de las lesiones y el tiempo de evolución

El tiempo de evolución de las lesiones clínicamente homogéneas fue mayor que el de las no homogéneas, siendo la media de las primeras de 19,13 meses y 14,55 meses en las de tipo no homogéneo.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de evolución entre los diferentes tipos clínicos de leucoplasia, con una p con valor de 0,44.

1.3.3. Relación entre la forma clínica de las lesiones y el sexo

Según el estudio de Lee y cols. (41) destacaron una mayor prevalencia en el tipo clínico homogéneo del género masculino con un porcentaje del 41% frente al 36,7% de afectación en mujeres. Por el contrario, el sexo femenino fue más prevalente entre las lesiones clínicamente no homogéneas con una afectación del 63,3% entre las mujeres y 59% en los hombres.

En relación al sexo de los pacientes de nuestro estudio según la presentación clínica de las lesiones, se halló un predominio del femenino tanto en las lesiones con una clínica homogénea (54,2%) como en aquellas con una clínica no homogénea (64,5%) y no obtuvimos diferencias significativas ($p=0,10$).

1.3.4. Relación entre la forma clínica de las lesiones y los hallazgos histológicos

Vladimirov y cols. (97) al relacionar la clínica de las lesiones con la histología, determinaron que, de las 36 lesiones homogéneas, la mayoría, 30, no presentaron displasia epitelial, 5 si y 1 presentó un carcinoma *in situ*. Por el contrario, de las 11 lesiones del tipo no homogéneo, la mayoría, 5 presentaron displasia, 4 no y 2 carcinoma *in situ*.

Yang y cols. (106) establecieron una clara asociación entre las lesiones clínicamente no homogéneas y los grados altos de displasia epitelial.

En nuestra investigación se analizó la clínica de las lesiones en relación con la histología de las mismas. Las lesiones clínicamente homogéneas casi la totalidad no presentaron displasia epitelial (92,5%) únicamente un 7,5% de ellas sí que la presentaron. En las lesiones no homogéneas también se obtuvo un mayor predominio de lesiones histológicas sin displasia epitelial (76,3%).

Podemos determinar que si que existieron diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones con relación a la presencia de displasia epitelial ($p = 0,00$).

En relación a la presentación clínica de las lesiones con su grado de displasia histológica, tanto las lesiones clínicamente homogéneas como las no homogéneas presentaron en mayor medida ausencia de displasia epitelial con valores de 68,8% y 52,6% respectivamente, seguido de presencia de displasia leve, con un 23,8% en lesiones homogéneas y 23,7% lesiones con presentación clínica no homogénea. El porcentaje de lesiones con displasia moderada fue mayor en la forma no homogénea (18,4%) que en la homogénea (6%). Se halló un mayor porcentaje (5,3%) de displasia severa en las lesiones de tipo clínico no homogéneo. Sin embargo, únicamente el 1,5% de leucoplasias homogéneas presentaron displasia severa.

Podemos determinar de nuevo que estas diferencias fueron significativas ($p = 0,00$).

1.4. Subtipo clínico de las lesiones

Clínicamente las lesiones se clasifican en dos grandes grupos, la leucoplasia homogénea y la no homogénea. Dentro de las no homogéneas podemos encontrar tres subtipos clínicos: moteada, nodular y verrugosa.

La leucoplasia moteada, sinónimo de eritroleucoplasia, es una lesión mixta, blanca y roja, pero mantiene el carácter predominantemente blanco.

La leucoplasia nodular es una lesión blanca con nódulos ligeramente elevados, redondeados, blanquecinos y/o rojizos.

La leucoplasia verrugosa es una lesión de apariencia exofítica, rugosa o incluso en forma de coliflor (4,5).

Según Chandran y cols. (137) dentro de las lesiones no homogéneas, el subtipo clínico más frecuente fue la eritroleucoplasia, siendo un 50% el porcentaje de lesiones, seguidas del subtipo verrugoso 43%; en este estudio incluyeron como LO la ya reconocida como una entidad independiente leucoplasia verrugosa proliferativa con un 7%.

Coincidiendo con el estudio anterior, Gopinath y cols. (23) publicaron un 75% de lesiones moteadas, eritroleucoplasia, como el subtipo clínico más prevalente dentro de las lesiones no homogéneas, seguido de un 25% del subtipo verrugoso.

Sin embargo, para Vázquez-Álvarez y cols. (17) el subtipo verrugoso fue el más prevalente entre sus pacientes. Así, obtuvieron un 51,9% de lesiones clínicamente homogéneas, un 35,2% verrugosas, 9,3% eritroleucoplasia y 3,7% nodular.

En nuestro estudio respecto al subtipo clínico, de las 412 lesiones de leucoplasia, 337 presentaron una clínica homogénea (81,8%), y 75 no homogénea. De las lesiones clínicamente no homogéneas, el tipo clínico verrugoso fue la forma más prevalente, afectando al 9,5% de nuestros pacientes, 5,3% nodular y por último 3,4% con una clínica moteada.

1.4.1 Relación entre el subtipo clínico de las lesiones y la edad de los pacientes

La edad media de los pacientes diagnosticados de leucoplasia oral homogénea fue de 55,94 años, los pacientes que presentaron una mayor edad según el subtipo clínico, fueron los que presentaban leucoplasia verrugosa, con una edad media de 67,56 años, seguido de nodular (58,71 años) y moteada (58,24 años), habiendo diferencias estadísticamente significativas con un p valor de 0,04, siendo la edad mayor en el subtipo verrugosa.

1.4.2 Relación entre el subtipo clínico de las lesiones y el tiempo de evolución

Las lesiones clínicamente no homogéneas del subtipo clínico nodular fueron las que presentaron mayor tiempo de evolución con una media de 26,08 meses seguido del subtipo clínico moteadas

(18,84 meses), las lesiones homogéneas (16,37 meses) y por último las lesiones verrugosas con 3 meses de evolución

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de evolución entre los diferentes subtipos clínicos de leucoplasia, con un p valor de 0,58.

1.5. Tamaño

El tamaño medio de las lesiones de nuestro estudio fue de 18,64 mm, con un valor mínimo de 1,0 mm y máximo de 90 mm, coincidiendo con estudios como el de Vázquez-Álvarez y cols. (17) que tuvieron un tamaño medio de 2,2cm, o el de Holmstrup y cols. (90) que obtuvieron un tamaño medio de 503 mm².

En el estudio de Gandara-Vila y cols. (140) las lesiones menores de 2 cm fueron las más frecuentes en un 47,1%, seguido de 2-4 cm en el 31,8% y por último las más extensas, que fueron las mayores de 4 cm, en un 21,2% de los pacientes estudiados.

1.5.1. Relación entre el tamaño y la clínica de las lesiones

También estudiamos la relación entre el tipo clínico de la leucoplasia oral y su tamaño. Se observó un mayor tamaño en las lesiones no homogéneas con una media de 22,63 mm frente a las homogéneas con un tamaño medio de 17,72 mm, encontrando diferencias estadísticamente significativas con $p=0,01$.

1.5.2. Relación entre el tamaño y el subtipo clínico de las lesiones

En nuestra investigación el tipo clínico no homogéneo, presentó mayor tamaño que las homogéneas. El subtipo clínico verrugoso presentó las lesiones más grandes con una media de 22,22 mm seguidas de las del subtipo nodular (20,91mm) y moteada (18,87mm). Con relación al tamaño de las lesiones según el subtipo clínico, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subtipos, con $p=0,67$.

1.5.3. Relación entre los hallazgos histológicos de las lesiones y el tamaño de las lesiones

Con respecto al tamaño de las lesiones, la literatura científica habla de que las lesiones extensas, que son consideradas aquellas de más de 200 mm², muestran unas tasas mayores de transformación maligna (1,124,129,136).

Nosotros en nuestro estudio hallamos un mayor tamaño de las lesiones con displasia histológica con una media de 21,19 mm frente a las lesiones sin displasia epitelial con un tamaño de 18,35 mm pero no hallamos diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,24$).

En contraposición, Vázquez-Álvarez y cols. (17) no obtuvieron una asociación entre el tamaño de las lesiones y el grado de displasia.

Algunos autores han considerado el tamaño >200 mm² como un factor de riesgo que puede influir en la malignización de la leucoplasia oral, así como el tipo clínico no homogéneo y la presencia de cambios displásicos (1,7,139) entre otros; hallazgos que coinciden con los resultados del presente estudio en el que parecían estar relacionadas las lesiones clínicamente no homogéneas con displasia epitelial con un mayor tamaño.

1.6. Localización de las lesiones

La leucoplasia puede aparecer como una lesión única localizada en la mucosa oral o como múltiples lesiones extendidas (56), siendo consideradas estas últimas de peor pronóstico (48).

Los estudios publicados en estas últimas décadas, consideran la mucosa yugal como la localización más prevalente (15).

Los resultados varían entre los diferentes autores y las distintas áreas geográficas.

Scheifele y cols. (13) describieron como localización más frecuente la encía con un 38,8% seguida de la mucosa yugal con un 30,9%. Localizaciones similares a la del estudio de López-Jornet y cols. (105) en el que también obtuvieron mayor afectación de la encía en un 50% de los pacientes seguido de mucosa yugal en un 20,8%. Del mismo modo que Nagao y cols. (141) en un estudio sobre la LO en una población japonesa, hallaron una mayor frecuencia de aparición de lesiones en encía (33,3%), seguido de la lengua (28%) y mucosa yugal (17%). Sin embargo, Gandara-Vila y cols. (140) destacaron como la localización más frecuente la lengua (37,6%) seguida de encía y mucosa yugal, ambos con un 22,4%.

El suelo de boca fue la localización más frecuente de LO para Chandran y cols. (137) en ambos tipos de leucoplasia, tanto homogénea como no homogénea con un total 26,3%, seguida de mucosa yugal con un 18,9%. De la misma forma, Goodson y cols. (42) describieron mayor afectación de suelo de la boca, seguido de la lengua y la mucosa yugal, con porcentajes de 46%, 22% y 15% respectivamente.

Neville y cols. (19) en una revisión realizada con el fin de evaluar las características clínicas del cáncer y de las lesiones potencialmente malignas, tras revisar la literatura científica englobando 3256 muestras, describieron una mayor afectación de lesiones en mucosa yugal. Esta también fue la localización más prevalente para Nayak y cols. (22), así como para Gopinath y cols. (23) cuyos pacientes presentaron un porcentaje del 42,3% de lesiones en mucosa yugal seguida de 31,8% en lengua.

Vázquez-Álvarez y cols. (17) obtuvieron 25,9% de lesiones en lengua, 18,5% en encías y 16,7% en mucosa yugal coincidiendo con Kuribayashi y cols. (109) que hallaron en su estudio mayor número de lesiones en lengua 69,8%, seguido de encías 22,6% y paladar 5,7%.

En nuestro estudio, y acercándose a los resultados de los autores anteriormente citados, la encía fue la localización más frecuentemente afectada, en un 40,8% de los pacientes, seguido de la lengua (33,5%) y mucosa yugal con un porcentaje de afectación del 31,6%.

1.6.1. Relación entre la localización de las lesiones y la forma clínica de presentación.

Relación forma clínica-localización en la lengua

El tipo clínico predominante de las lesiones que aparecieron en la lengua, fue de lesiones clínicamente homogéneas siendo este dato estadísticamente significativo ($p=0,00$).

Vázquez-Álvarez y cols. (17) coincidieron con nuestros resultados, siendo el tipo homogéneo el que afectó a la lengua con mayor frecuencia.

El riesgo de transformación maligna fue superior en los pacientes con lesiones en la lengua (54,73 meses) frente a los que no presentaban lesiones en lengua (80,50), pero estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,53$).

Relación forma clínica-localización en la encía

En relación a la localización de las lesiones en las encías, se halló un predominio de lesiones no homogéneas (67,1%), así Vázquez-Álvarez y cols. (17) también coincidieron que el tipo clínico más prevalente en las encías fue el no homogéneo, en concreto el subtipo verrugoso.

En nuestro estudio no existían diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones localizadas en las encías, obteniéndose un valor de $p = 0,12$.

Relación forma clínica-localización en los labios

En relación a la localización de las lesiones en los labios, hallamos un predominio de lesiones clínicamente no homogéneas (98,7%) pero no existían diferencias significativas ($p = 0,13$).

Relación forma clínica-localización en el paladar

En relación a la localización de las lesiones en el paladar, se halló un predominio de lesiones clínicamente homogéneas (91,7%) pero no existieron diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones localizadas en el paladar. Obteniéndose un valor de $p = 0,54$.

Relación forma clínica-localización en el suelo de boca

En relación a la localización de las lesiones en suelo de boca, se halló un predominio de lesiones clínicamente no homogéneas (96,1%)

Podemos determinar mediante el uso del coeficiente de Chi-cuadrado de Pearson que existieron diferencias significativas con una mayor afectación en suelo de boca de las lesiones clínicamente no homogéneas. Obteniéndose un valor de $p = 0,03$.

Relación forma clínica-localización en la mucosa yugal

En relación a la localización de las lesiones en mucosa yugal, se halló un predominio de lesiones clínicamente no homogéneas (71,1%) Pero no existían diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones localizadas en mucosa yugal. Obteniéndose un valor de $p = 0,59$.

Relación forma clínica-afectación bilateral

En relación a la localización bilateral de las lesiones, se halló un ligero predominio de lesiones clínicamente homogéneas (85,7%). No existían diferencias significativas entre la presentación clínica de las lesiones con afectación bilateral. Obteniéndose un valor de $p = 0,97$.

DIAGNÓSTICO

1.1 Histología

Como se ha mencionado anteriormente, el término “leucoplasia” es un término clínico, de modo que para poder llegar a un diagnóstico definitivo de la leucoplasia oral se debe tomar una biopsia, ya que en la actualidad es la regla de oro para el diagnóstico de estas lesiones.

Histológicamente las lesiones de leucoplasia, pueden presentar o no displasia epitelial, existe displasia epitelial cuando las células con una diferenciación inmadura sustituyen o reemplazan las células epiteliales normales (62).

La displasia epitelial se clasifica, según la extensión de las alteraciones histológicas en displasia leve, moderada o severa (56,60). En la displasia leve se produce la alteración de la arquitectura en el tercio inferior del epitelio acompañada por una mínima atipia citológica. Cuando la alteración de la arquitectura se extiende hasta el tercio medio del epitelio, se habla de displasia moderada. Si la alteración de la arquitectura afecta a más de dos tercios del epitelio muestran alteración de la arquitectura asociada a atipia citológica se trata de displasia severa (56,60,61). Últimamente se distinguen y clasifican en displasia de bajo y de alto grado.

Cuando se ha producido la transformación maligna pero no existe invasión se cataloga como carcinoma *in situ* (61).

Los criterios para el diagnóstico de la displasia epitelial son (9):

Arquitectura

1. Estratificación epitelial irregular
2. Pérdida de polaridad de las células basales
3. Crestas interpapilares en forma de gota
4. Aumento del número de figuras mitóticas
5. Mitosis superficial anormal
6. Queratinización prematura en células independientes
7. Perlas de queratina entre las crestas interpapilares

Citología

1. Variación anormal en el tamaño nuclear (anisonucleosis)
2. Variación anormal en la forma nuclear (pleomorfismo nuclear)
3. Variación anormal en el tamaño celular (anisocitosis)
4. Variación anormal en la forma celular (pleomorfismo celular)
5. Ratio nuclear-citoplásmico elevado
6. Tamaño nuclear elevado
7. Figuras mitóticas atípicas
8. Tamaño y número de nucléolos aumentado
9. Hiperchromatismo

Debido a la subjetividad entre patólogos a la hora de clasificar los diferentes grados de displasia, Warnakulasuriya y *cols.* (61) consideraron agrupar los cuatro grados propuestos anteriormente en dos, aquellas lesiones-sin displasia/displasia cuestionable/displasia leve son de bajo riesgo, y de alto riesgo aquellas con displasia moderada o severa.

A lo largo de los años se han descrito numerosos factores que pueden influir en el grado de displasia epitelial, entre ellos encontramos: la duración de la lesión, la edad del paciente, la localización intraoral, los hábitos e infecciones (22).

La frecuencia de displasia epitelial en las lesiones de LO varía desde 1 a 30% (64).

Así en nuestro estudio, se analizó la presencia de la displasia epitelial en las lesiones de leucoplasia oral, para ver si existía una relación entre la displasia epitelial, la edad de nuestros pacientes, el tiempo de evolución de las lesiones y su tamaño.

La presencia y el grado de displasia epitelial se considera uno de los factores más importantes sobre el potencial de malignización de la LO (1,21,33,48 60-62,65,105,128,131,133), siendo la displasia severa el principal indicador de riesgo de transformación maligna (60).

Coincidiendo con autores como Chandran y cols. (137) al registrar los resultados histopatológicos de los 412 pacientes de nuestro estudio, la mayoría de nuestros pacientes no presentaron displasia, con un porcentaje del 65,7% frente al 34,3% que sí que la presentaron. De los pacientes que presentaron displasia, el grado de displasia que hallamos con mayor frecuencia fue displasia leve con un porcentaje de 23,8%, seguida de displasia moderada 8,3% y displasia severa 2,2% resultados similares al estudio citado anteriormente de Chandran y cols. (137) en el que obtuvieron un 60% de pacientes con displasia leve, 31% moderada y 2% severa. Del mismo modo Yang y cols. (106) hallaron un 79% de lesiones con displasia leve.

Asimismo, según el estudio llevado a cabo por Vázquez-Álvarez y cols. (17) un 74,1% fueron lesiones sin displasia, y coincidieron también con una mayor prevalencia de displasia leve 93%, de un 3,7% de pacientes con displasia moderada, sin embargo, hallaron mayor porcentaje de lesiones con displasia severa con un 7,4%.

Gopinath y cols. (23) en su estudio clinicopatológico en 546 pacientes, obtuvieron 129 casos sin displasia epitelial, y de los pacientes con displasia la displasia leve fue la más prevalente, observándose en 164 muestras, seguida de la moderada y severa con 109 y 68 casos respectivamente.

En contraposición, autores como Lee y cols. (41) y Riaz y cols. (142) cuantificaron el grado de displasia moderada el más prevalente entre sus pacientes en lugar de displasia leve como los estudios mencionados anteriormente.

La edad, la localización, la apariencia clínica, el tabaco y el alcohol tienen un impacto significativo en la presencia de displasia epitelial (41).

1.1.1 Relación entre la histología de las lesiones y la edad de los pacientes

Cabe destacar, que existen diversos factores pronósticos de evolución a cáncer de la leucoplasia, entre ellos se ha propuesto que aquellas lesiones en pacientes de edad avanzada, es decir, aquella que aparecen en mayores de 60 años, tienen mayor riesgo de transformación, ya sea bien por la susceptibilidad genética, por el sistema inmunitario o por una mayor exposición a largo plazo a los factores de riesgo (125,127,128).

Ciertos estudios, tales como el Warnakulasuriya y cols. (21) mostraron una mayor tendencia hacia la transformación maligna de las lesiones en pacientes mayores de 65 años. Coincidiendo con los resultados de Vázquez-Álvarez y cols. (17) en el que encontraron que las lesiones sin displasia epitelial aparecen en pacientes jóvenes, aunque no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Del mismo modo, Lee y cols. (41) mostraron que la edad y el tiempo de evolución tienen un alto impacto en la presencia de displasia epitelial en la LO con un valor $p < 0,05$. Sin embargo, Nayak S y cols. (22) no hallaron asociación entre la displasia y los grados de displasia epitelial y la edad de los pacientes.

En nuestro estudio, se analizó la posible relación entre la edad y la presencia de displasia epitelial. De este modo, la edad de los pacientes con displasia histológica fue mayor que los que no presentaron displasia epitelial. Así la edad media de las lesiones con displasia fue 60,56 años y la de las lesiones sin displasia fue de 56,55, aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas de la edad entre la presencia y ausencia de displasia epitelial con un p valor de 0,71.

1.1.2 Relación entre la histología de las lesiones y tiempo de evolución de las lesiones

Algunos estudios resaltan que las lesiones con un largo tiempo de evolución tienen un incremento del riesgo de malignización (15).

En nuestra investigación el tiempo de evolución de las lesiones con displasia histológica fue mayor, con 24,31 meses de evolución, que el de las lesiones sin displasia epitelial, 16,97 meses.

No hallamos diferencias estadísticamente significativas del tiempo de evolución entre la presencia y ausencia de displasia epitelial en las lesiones de leucoplasia, con un $p=0,31$.

1.1.3 Relación entre la histología y la transformación maligna

Estudios actuales (1,9,31,33,134) afirman que la presencia de displasia epitelial es el principal factor pronóstico de malignización de la leucoplasia oral.

De este modo, y coincidiendo con la evidencia científica, en nuestro estudio la malignización de las lesiones del grupo de pacientes que presentaron displasia epitelial fue mayor que la de los pacientes sin displasia, estas diferencias además fueron estadísticamente significativas con un p valor de 0,005.

Gandara-Vila y cols. (140) señalaron que la displasia epitelial, en cualquier grado, es el único factor que tiene relación estadísticamente significativa con la malignización.

Resultados similares a los de Silverman y cols. (136) que mostraron en su estudio un 36,4% de malignización en pacientes con displasia epitelial, y Yang y cols. (106) que señalaron que el riesgo de malignización es mayor en lesiones con displasia de alto grado (OR 17.00, 95% CI 3.7-80.06), $p < 0,01$.

En nuestro estudio hallamos que la supervivencia en aquellos pacientes sin displasia fue la mayor. Además, la supervivencia de aquellos con displasia leve fue de 69,00 meses, la de los

pacientes con displasia moderada de 40,86 meses y la de los pacientes con displasia severa fue de 8,25 meses, siendo estas diferencias significativas ($p < 0,005$).

La evidencia resalta la importancia del grado de displasia epitelial, afirmando que un alto grado de displasia tiene un riesgo considerablemente mayor de transformación maligna que el bajo grado (18), así autores como Warnakulasuriya y cols. (21) determinaron el grado de displasia como un factor predictivo independiente del riesgo futuro de malignización.

Así, en nuestro estudio, los pacientes con displasia severa presentaron diferencias significativas respecto a los pacientes sin displasia y con displasia leve y moderada. Sin embargo, los pacientes con displasia moderada no presentaron diferencias significativas con ninguno de los demás grupos (sin displasia, displasia leve y severa), pudiendo establecer de este modo la displasia epitelial severa como un marcador pronóstico de malignización.

Sin embargo, Holmstrup y cols. (67) en su estudio hallaron que la presencia o ausencia de displasia epitelial no influía en el curso y evolución de las lesiones de LO, resaltando la importancia del uso de marcadores biomoleculares para la identificación de factores de riesgo.

De este modo, la evidencia científica afirma que no todas las lesiones con displasia progresarán a carcinoma, hay lesiones displásicas que permanecen clínicamente estables o que desaparecen tras la eliminación de factores etiológicos como son el cese del hábito tabáquico (1,134). Además, la ausencia de la displasia no excluye la posible malignización (9,48,61,128). El carcinoma puede aparecer en lesiones en las que no se ha hallado presencia de displasia epitelial en las biopsias previas (61,106).

ESTADIAJE

Van der Waal (6), propuso el uso de un sistema de clasificación y estadiaje de la LO en el cual se consideran el tamaño y las características histopatológicas de las lesiones (6). Además se debe registrar el género y la edad en el momento del diagnóstico (56).

Así, en nuestro estudio se clasificaron las lesiones en diversos estadios, según el sistema de estadiaje de van der Waal (4). En relación a LP, 214 (51,9%) pacientes presentaron L1P0, 12 pacientes (2,9%) L1P1, 5 (1,2) L1P2, 115 (27,9%) L2P0, 15 (3,6%) L2P1, 3 (0,7%) L2P2, 28 (6,8%) L3P0, 4 (1%) L3P1, 1 (0,2%) L3P2, 12 (2,9%) LXP0 y 1 (0,2%) LXP1.

En cuanto al estadiaje 214 pacientes (51,9%), pertenecieron al estadio 1, 116 (28,2%) al estadio 2, 57 (13,8%) al estadio 3 y 12 (2,9%) al estadio 4. Coincidiendo con los resultados del estudio llevado a cabo por Starzyńska y cols. (26) existió entre nuestros pacientes un mayor predominio de leucoplasias L1P0 correspondientes a un estadio 1, Brouns y cols. (4) describieron un mayor número de pacientes, 58, pertenecientes al estadio 3, seguido del estadio 1, formado por 55 pacientes, 35 pacientes en el estadio 2 y 28 en el estadio 4.

Vázquez-Álvarez y cols. (17) también clasificaron a sus pacientes en el sistema de estadiaje y del mismo modo que el presente estudio, obtuvieron una mayor incidencia de lesiones pertenecientes al estadio I con un 38,9%, seguido del estadio II y IV.

También Starzyńska y cols. (26), obtuvieron un mayor número de pacientes pertenecientes a los estadios I y II.

En nuestra investigación la supervivencia del grupo de pacientes con estadio 1 fue la mayor (89,36 meses), después se encontraron los pacientes con estadio 2 (87,00 meses), luego los de estadio 3 (34,15 meses) y finalmente los de estadio 4 (10,33 meses) siendo estas diferencias significativas ($p < 0,000$). Por tanto, encontramos que los pacientes pertenecientes al estadio 4 tenían estadísticamente mayor riesgo de malignización que el resto. Sin embargo, Brouns y cols. (130) no consideraron el estadio como un factor pronóstico de transformación maligna de las lesiones.

TRATAMIENTO- SEGUIMIENTO

Actualmente, no existe consenso en cuanto al tratamiento más apropiado de estas lesiones potencialmente malignas (10, 27,90-92). El principal objetivo del manejo de la leucoplasia es prevenir y evitar la transformación maligna (90,91,94) aunque el tratamiento es difícil, debido a que la mayoría de lesiones suelen ser asintomáticas, refractarias al tratamiento y con altas tasas de recidiva además del potencial maligno que presentan estas lesiones (91,93).

Basándose en estudios elaborados por expertos, se han propuesto diversas modalidades de tratamiento, que se pueden dividir en tratamiento quirúrgico y no quirúrgico (1).

1.1 Tratamiento

En nuestro estudio, todos los pacientes que recibieron tratamiento, el manejo fue quirúrgico, bien mediante cirugía convencional o mediante láser CO₂.

La mayoría de nuestros pacientes, (82,3%) fueron tratados quirúrgicamente de forma convencional y tan solo un 17,7% fueron tratados con láser CO₂.

Brouns y cols. (130) en su estudio, de los 144 pacientes, optaron por el manejo de forma quirúrgica en 71, de estos, la cirugía convencional fue el tratamiento mayoritario en 49 pacientes, se realizó vaporización con láser CO₂ en 22 pacientes.

En otro estudio del mismo grupo de autores (98) describieron un porcentaje de recurrencias del 40% y 14% de transformación maligna tras llevar a cabo el tratamiento de las lesiones únicamente con láser CO₂.

La evidencia sugiere que no se debe considerar como éxito en el tratamiento si tras eliminar la lesión esta aparece de nuevo con el tiempo, además las lesiones recurrentes forman parte del grupo de alto riesgo (91). Por este motivo, estudiamos la evolución de las lesiones según si habían sido tratadas con láser o mediante cirugía convencional.

La supervivencia del grupo de pacientes tratados con cirugía fue menor (58,64 meses) que la de los pacientes tratados con láser (66,78), pero estas diferencias no fueron significativas (p= 0,822).

Resultados similares a los obtenidos por Schepman y cols. (143) en su estudio en 166 pacientes en los que el 28,9% fueron tratados con cirugía y láser, tras un seguimiento de 2 años, el 12% desarrollaron COCE concluyendo que la cirugía no redujo la malignización de forma significativa. Del mismo modo Arduino y cols. (144) afirmaron tras su estudio en 207 pacientes de los cuales 128 fueron tratados quirúrgicamente, que el riesgo de malignización no se puede predecir y que a través de la cirugía no se consigue disminuir este riesgo. Sin embargo, Starzyńska y cols. (26) destacaron diferencias significativas entre el porcentaje de malignización en los pacientes no tratados, y los tratados quirúrgicamente, con porcentajes de 12,9% y 1,41% respectivamente.

Yang y cols. (106) señalaron como lesiones de alto riesgo aquellas que presentan recurrencia tras el tratamiento mediante el láser con un OR de 11,87.

Por el contrario, Brouns y cols. (130) no establecieron la recurrencia de las lesiones tras el tratamiento quirúrgico como un factor pronóstico de malignización.

Aunque no hay evidencia científica de que ninguna modalidad de tratamiento prevenga realmente el posible desarrollo futuro de un carcinoma oral de células escamosas (90), parece más seguro tratarlas todas independientemente del tipo de LO (10). Además, el no tratarlas, no debería considerarse como una opción por razones éticas (19).

1.2 Seguimiento

La literatura científica revela que un gran número de cánceres orales están precedidos por una LO pre existente de larga evolución (23), por lo que debe realizarse un exhaustivo seguimiento de las lesiones para el diagnóstico precoz de la transformación maligna, con el fin de tratar el cáncer oral en un estadio inicial y así mejorar el pronóstico (91).

Como se ha mencionado anteriormente no existe evidencia científica sobre la eficacia de ningún tratamiento a la hora de prevenir la posible malignización de estas lesiones potencialmente malignas (10,18,23,24,59,90), por ello los pacientes deben ser monitorizados para identificar cualquier cambio (90) a pesar de que se desconoce la eficacia del seguimiento de estos pacientes (10,23,24).

No hay un protocolo consensuado sobre la frecuencia y duración del seguimiento (56,91). Dichos intervalos tienen carácter subjetivo y se basan en la clínica de las lesiones y la histología de las mismas (56,117). La presencia de displasia epitelial de alto grado es el principal factor para incrementar la frecuencia del seguimiento (84).

Así, la literatura recomienda realizar un seguimiento cada 6-12 meses en pacientes de bajo riesgo, que son aquellos sin displasia, y cada 3 meses en pacientes de alto riesgo (presencia de displasia epitelial), de por vida (56).

Por otro lado, con relación a la presentación clínica de las lesiones, se propone seguimiento cada 6-12 meses para las lesiones de tipo homogéneo y para las de tipo no homogéneo, visitas al año cada 3 meses (84).

Aun así, debido al riesgo de recidivas y de transformación maligna, se deben seguir todas las lesiones de LO de forma exhaustiva, tanto las lesiones de bajo riesgo como aquellas cuyo tratamiento ha sido satisfactorio (10).

Los signos que deben alertar de una malignización son cambios en la manifestación clínica de las lesiones y, la aparición de síntomas que persistan más de 10-15 días (24).

En nuestro estudio, se registró el seguimiento de las lesiones con el fin de evaluar su evolución en el tiempo. De los 412 pacientes, a 73 (17,7%) se les realizó un seguimiento de 10 años y a 339 (82,3%) no; por otro lado se siguió durante un periodo de 5 años a 151 (36,7%) pacientes y 261 (63,3%) no. De estos pacientes, durante este periodo de seguimiento, el 38,8% presentaron curación de las lesiones, el 8,0% de las lesiones presentaron recurrencia, el 39,8% no manifestaron cambios en las lesiones, el 0,5% evolucionaron a displasia, 4,6% evolucionaron a leucoplasia verrugosa proliferativa y el 8,3% de las lesiones presentaron transformación maligna.

EVOLUCIÓN- GRUPOS RIESGO

La evolución de las lesiones de LO no es científicamente ni clínicamente predecible, su evolución puede variar desde permanecer sin cambios, disminuir de tamaño o desaparecer por completo, aumentar, o incluso evolucionar a una transformación maligna (15). La tasa de malignización anual de la LO incluyendo todos los tipos clínicos es del 1% (10,16,126).

Debido a la posibilidad de transformación maligna de la leucoplasia oral, se aconseja clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo, según la clínica, la histología y la localización de las lesiones (105).

En la actualidad, no hay ningún indicador pronóstico fiable para predecir la transformación maligna de la leucoplasia oral. A continuación, se enumeran los factores que aumentan estadísticamente el riesgo de malignización al aplicarse a un grupo de pacientes (9,10):

1. Sexo femenino
2. Leucoplasia con largo tiempo de evolución
3. Leucoplasia en no fumadores (leucoplasia idiopática)
4. Leucoplasia en lengua y/o suelo de boca
5. Tamaño >200mm²
6. Tipo clínico no homogéneo
7. Presencia de *C.albicans*
8. Presencia de displasia epitelial

Sexo

La mayoría de estudios (1,9,15,19,123,128) han mostrado que las mujeres con LO tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer que los varones, a pesar de que la leucoplasia afecta con mayor frecuencia al sexo masculino (15,19).

Por ejemplo, Hogewind y cols. (145) en un estudio realizado en 46 pacientes, solo 3 de ellos (6,5%) malignizaron y fueron todo mujeres. Así como Banoczy y cols. (146) que describieron mayor malignización del género femenino. Sin embargo, otros autores, como Yang y cols. (106) no consideraron el sexo de los pacientes como factor de transformación maligna.

Nosotros en nuestro estudio vimos que el sexo masculino tenía mayor riesgo de transformación maligna pero no obtuvimos diferencias significativas.

Tiempo de evolución

Las lesiones de largo tiempo de evolución y resistentes a los tratamientos tienen mayor riesgo de sufrir transformación maligna que las leucoplasias de corto tiempo de evolución (9). La evidencia sugiere que una gran proporción de cánceres orales están asociados o precedidos por una LO de largo tiempo de evolución (23,41,65).

También la edad supone un peor pronóstico en los pacientes, parece que la alta tasa de transformación maligna en pacientes de edad avanzada conlleva un largo tiempo de exposición (31).

Edad

La edad en la que aparecen por primera vez las lesiones es un parámetro clínico importante ya que se ha visto una mayor tasa de malignización en pacientes de edad avanzada, siendo sobre todo en mayores de 60 años. Esto podría deberse a una posible susceptibilidad genética (1,21,125,127), y como se ha mencionado en el párrafo anterior, también se asocia la edad a una exposición a largo plazo a los factores de riesgo que los hace más susceptibles a la progresión maligna (128).

Liu y *cols.* (129) en su estudio encontraron que la edad es un factor pronóstico, aquellos pacientes mayores de 60 años tienen significativamente más riesgo de malignizar.

Por otro lado, Yang y *cols.* (106) no señalaron la edad de los pacientes como factor de transformación maligna, resultados apoyados por Brouns y *cols.* (130) que tampoco hallaron relación entre la edad y la transformación maligna.

En nuestra investigación, los resultados obtenidos, coincidieron con la literatura, los pacientes de mayor edad tienen una mayor tasa de malignización que los de menor edad pero estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,271$).

Tabaco

Las leucoplasias que no se asocian al hábito tabáquico, aquellas llamadas leucoplasias idiopáticas, parecen tener mayor riesgo de malignización que las asociadas al tabaco (33,130,131). Así, se ha hallado una mayor malignización en ausencia de hábitos tabáquicos (1,6,15,19) con un riesgo de malignización de hasta 8 veces mayor en pacientes no fumadores (121,132).

Lee y *cols.* (41) destacaron que los pacientes que fumaban tenían significativamente menor riesgo de transformación maligna. ($p < 0,05$) Liu y *cols.* (129) en su estudio clinicopatológico de malignización de la LO, afirmaron que el tabaco no era un factor de riesgo de malignización.

A pesar de ello, y coincidiendo con algunos autores que hallan mayor malignización de LO en pacientes fumadores (27,133), en nuestro estudio obtuvimos que los fumadores tenían mayor riesgo de malignización, pero no existían diferencias significativas.

Existe cierta controversia sobre este tema, las razones de porque el riesgo es mayor en no fumadores no están claras, podría deberse a que, en ausencia de tabaco como agentes estimulantes, existan otros factores carcinogénicos más potentes (41).

Otra explicación más probable es que, desde el punto de vista de la carcinogénesis en múltiples etapas, los factores que afectan la aparición de la LO pueden ser diferentes de los responsables de la tasa de transformación maligna en pacientes con LO (41).

Otra posible explicación del menor riesgo de malignización en los fumadores es que el proceso de carcinogénesis oral es más prolongado en los pacientes y, por lo tanto, el período de presentación como LO es más largo. Los factores carcinogénicos fuertes, como el fumar, podrían acortar el proceso de transformación de LO a cáncer o incluso omitir la etapa de formación de LO. Por lo tanto, en una muestra grande de pacientes con LO, es más probable que las lesiones con carcinoma se obtengan de pacientes que no están afectados por carcinógenos potentes (41).

Localización

El riesgo de transformación maligna varía según la localización de la cavidad oral en la que aparecen las lesiones de LO, así las zonas de mayor riesgo son la cara ventral de la lengua y el suelo de boca (1,15,17,21,26,27,33,41,125,130,131,133). Estas zonas están más expuestas a los carcinógenos de la saliva, y aquí el epitelio tiene una elevada permeabilidad (33).

El suelo de boca se ha determinado como la localización de mayor riesgo de transformación maligna de la LO. Liu y cols. (129) en su estudio encontraron también que la localización es un factor pronóstico, aquellos pacientes con lesiones en suelo de boca tienen significativamente más riesgo de malignizar.

Lee y cols. (41) destacaron que dicha localización asociada a leucoplasias no homogéneas, tiene hasta 43 veces mayor riesgo que lesiones homogéneas en otras localizaciones ($p < 0,05$). Sin embargo, Yang y cols. (106), así como Brouns y cols. (130) no consideraron la localización de las lesiones como factor de transformación maligna.

En nuestros resultados el pronóstico, es decir, la transformación maligna, se produjo antes, tanto en pacientes con lesiones localizadas en lengua como en suelo de boca, aun así no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas con valores $p = 0,53$ y $p = 0,09$ respectivamente.

Tamaño

Las lesiones extensas, de un tamaño mayor de 200mm², muestran elevadas tasas de malignización (1,124,129). Brouns y cols. (130) en línea con la literatura publicada, hallaron que las lesiones mayores o iguales de 4 cm suponen un alto riesgo estadísticamente significativo de malignización.

Tipo clínico

Las lesiones no homogéneas muestran mayores tasas de malignización (3,15,17,27,33,106,130,133). También se ha relacionado la clínica con la localización anatómica de las lesiones, habiendo un efecto sinérgico de las lesiones en lengua-suelo de boca y la clínica no homogénea en el aumento del riesgo (41).

Además, las lesiones de tipo clínico no homogéneo van íntimamente asociadas a los altos grados de displasia epitelial (17,106).

Liu y cols. (129) evidenciaron que la clínica no homogénea es un factor de peor pronóstico con diferencias estadísticamente significativas. Según el estudio de Lee y cols. (41) tienen mayor prevalencia de malignización el tipo clínico no homogéneo frente al homogéneo.

El riesgo de transformación maligna de las lesiones no homogéneas en el estudio de Yang y cols. (106) fue de 6,87 veces mayor que en aquellas homogéneas, Gandara-Vila P y cols. (140) coinciden con Yang y cols. aunque el riesgo en sus pacientes es ligeramente menor, 5 veces mayor de desarrollar carcinoma que las homogéneas.

En nuestro estudio la transformación maligna se produjo antes en las lesiones no homogéneas, aunque no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas con valor $p = 0,09$.

Sin embargo, los resultados de Brouns y cols. (130) fueron diferentes, no relacionaron la presentación clínica con un factor pronóstico de malignización.

Displasia epitelial

El término “displasia epitelial” se asocia a cambios histológicos asociados a un elevado riesgo de malignización (19). La presencia y severidad de displasia epitelial se considera uno de los factores más importantes sobre el potencial de transformación a cáncer de la LO (1,21,33,48 60-62,65,105,128,131,133). Así, la displasia severa indica un alto riesgo de desarrollo de cáncer (21,62).

Liu y cols. en varios estudios (129,131) evidenciaron que la presencia de displasia epitelial y los grados de displasia son un factor de peor pronóstico con diferencias estadísticamente significativas. Ho y cols. (147) en su estudio en 65 pacientes con leucoplasia, relacionaron los grados altos de displasia con peor pronóstico y describieron porcentajes de malignización del 3% al 15% a los 2 y 5 años de seguimiento. El riesgo de transformación maligna de las lesiones con altos grados de displasia en el estudio de Yang y cols. (106) fue 17 veces mayor.

Coincidiendo con la mayoría de autores, en nuestros pacientes, la transformación maligna en el grupo de aquellos que tuvieron displasia, fue mayor que la de los pacientes sin displasia y estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,005$), además los pacientes con displasia severa, presentaron menor tiempo de transformación maligna de las lesiones que el resto de pacientes, hallando diferencias significativas ($p < 0,005$). De este modo, podríamos considerar el grado de displasia epitelial como un indicador pronóstico de malignización de la LO en nuestros pacientes.

Cándida albicans

C.albicans, produce N-nitrosobencilmetilamina (NBMA), considerado un potente carcinógeno. La nitrosamina se une al ADN y como consecuencia, produce mutaciones, y activa determinados oncogenes que inician el desarrollo del cáncer oral (42,45).

Se ha relacionado la presencia de *C.albicans* en las lesiones con un mayor riesgo de malignización (1,41) ya que se ha hallado una alta tasa de transformación maligna en lesiones de LO sobreinfectadas por esta especie (33).

En nuestro estudio los marcadores que aumentan el riesgo de malignización son: el sexo masculino, los pacientes fumadores, aquellas lesiones localizadas en lengua y en el suelo de boca, la edad y la displasia epitelial. Sin embargo, solo obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la edad y la presencia y severidad de displasia epitelial

En nuestra investigación, para ver la evolución de las lesiones, se realizó un seguimiento de los pacientes de cinco hasta diez años. Así, se estudió la evolución de las lesiones de los 412 pacientes con leucoplasia oral, 160 pacientes (38,8%) presentaron curación de las lesiones en la última revisión que hicimos, 34 (8,3%) evolucionaron a cáncer, 2 pacientes (0,5%) evolucionaron a displasia, 19 pacientes (4,6%) evolucionaron a leucoplasia verrugosa proliferativa, 33 pacientes (8,0%) presentaron recurrencia de las lesiones, y 164 pacientes (39,8%) no manifestaron cambios en las lesiones. De modo que el porcentaje de malignización de nuestros pacientes fue del 8,3%.

Vladimirov y cols. (97) en un seguimiento de 49 meses de media, obtuvieron, 25,5% de recurrencias, 16% de nuevas lesiones y 9,8% de malignización. Gandara-Vila P y cols. (140) describieron un 8,2% de malignización a los 5.58 años de media de seguimiento en su estudio de supervivencia de pacientes con LO.

Liu y cols. (129) hallaron un porcentaje más elevado de transformación maligna, un 17,8% de los 320 pacientes que formaron su estudio, malignizaron tras una media de seguimiento de 5.1 años. Pogrel (148) obtuvo un 16% de transformación maligna en una pequeña muestra de 19 pacientes, porcentaje similar al de Roch-Berry (149) en el que 117 casos de leucoplasia el 17% desarrollaron COCE, o al obtenido por Lee y cols. (41) con una tasa del 12,9%.

Lind y cols. (150) tras 9,3 años de media de seguimiento en una muestra de 157 pacientes, describieron 10,9% de malignización. Einhorn y Wersall (151) realizaron un estudio en 782 pacientes con un periodo de seguimiento de 11,7 años, de los cuales el 3,93% malignizaron. Pindborg y cols. (152) en su estudio con una muestra de 214 pacientes tras 3,7 años de seguimiento hallaron que un 3,7% de ellos desarrollaron COCE.

El porcentaje obtenido por Roed-Petersen (153) fue del 2,7% de malignización en un estudio en 331 pacientes con 4,3 años de seguimiento, Ganadharan y Paymaster (154) describieron 4,46% de malignización.

El 6% del grupo de 670 pacientes estudiado por Banoczy (146) presentaron transformación maligna, en línea con los resultados de Warnakulasuriya y cols. (21) con un 6,9% de malignización y Saito y cols. (155) con un 5%.

MARCADORES BIOMOLECULARES

Cabe resaltar que únicamente, un porcentaje del 1% de pacientes con leucoplasia malignizan a carcinomas; debido a esto, existen gran cantidad de estudios cuyo objetivo principal es la identificación de lesiones leucoplásicas con verdadero potencial maligno en sus marcadores moleculares (10),.

Así pues, se está estudiando si existe algún marcador molecular capaz de predecir la transformación maligna de la leucoplasia. Actualmente la evidencia es limitada en relación a los marcadores moleculares ideales que sean capaces de predecir de forma precisa el riesgo de malignización de una leucoplasia oral según el grado de alteración celular, por lo que se requieren mayor número de estudios a largo plazo que analicen marcadores moleculares específicos fiables (156).

CONCLUSIONES

Tras el estudio clinicopatológico llevado a cabo en 412 pacientes con leucoplasia oral, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. Clínicamente, en nuestra muestra, la leucoplasia fue más frecuente en la edad media, soliendo ser asintomática y normalmente se diagnosticó como un hallazgo casual por parte de un profesional sanitario.
2. La lesión de tipo homogéneo fue la presentación clínica más prevalente, con un tamaño medio de las lesiones cercano a los 2 cm. De las lesiones clínicamente no homogéneas, el subtipo verrugoso fue el que se presentó con mayor frecuencia.
3. La encía fue la localización más frecuente en nuestros pacientes estando presente en casi la mitad de los pacientes, seguida de la lengua y la mucosa yugal.
4. Tras la toma de biopsias y el análisis histológico de las mismas, existió un predominio de lesiones de leucoplasia oral sin displasia epitelial. Entre las lesiones con displasia, las de bajo grado fueron las más prevalentes.
5. La forma clínica homogénea se asoció, frecuentemente, con la ausencia de displasia epitelial, asimismo las lesiones no homogéneas con la presencia de displasia epitelial. Además, existió una relación directa entre las lesiones de tipo clínico no homogéneo con la presencia de displasia severa.
6. El estadio 1 de la clasificación propuesta por van der Waal (2013) fue el más frecuente en nuestros pacientes con leucoplasia.
7. Tras un seguimiento mínimo de 5 años y hasta 10 años, se observó que la encía, la lengua y el suelo de boca fueron las zonas de mayor riesgo de malignización, así como las formas no homogéneas. Las lesiones con altos grados de displasia tuvieron peor pronóstico, con mayor número de transformación a carcinoma oral de células escamosas que las lesiones con bajos grados de displasia o sin displasia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Jul 1;19(4):e386-90.
- 2-Poate TW, Warnakulasuriya S. Effective management of smoking in an oral dysplasia clinic in London. *Oral Dis*. 2006 Jan;12(1):22-6.
- 3-Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1978 Oct;46(4):518-39.
- 4-Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):575-80.
- 5-Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. 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. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med*. 1996 Feb;25(2):49-54.
- 6-Brouns ER, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglu H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Jan 1;18(1):e19-26.
- 7-van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 Nov 1;20(6):e685-92.
- 8-Axell, T., Holmstrup, P., Kramer, I. R. H., Pindborg, J. J., Shear, M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 1984 12: 145–154.
- 9-van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol*. 2009 Apr-May;45(4-5):317-23.
- 10-van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol*. 2010 Jun;46(6):423-5.
- 11-Yardimci G, Kutlubay Z, Engin B, Tuzun Y. Precancerous lesions of oral mucosa. *World J Clin Cases*. 2014 Dec 16; 2(12): 866–872.

- 12-Petti S, Scully C. Association between different alcoholic beverages and leukoplakia among non- to moderate-drinking adults: a matched case-control study. *Eur J Cancer*. 2006 Mar;42(4):521-7.
- 13-Scheifele C, Reichart PA, Dietrich T. Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol*. 2003 Sep;39(6):619-25.
- 14-García-Pola Vallejo MJ, García Martín JM. Oral leukoplakia. *Aten Primaria*. 2002 Jan;29(1):39-49.
- 15-Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008 Jan;37(1):1-10.
- 16-Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol*. 2003 Dec;39(8):770-80.
- 17-Vázquez-Álvarez R, Fernández-González F, Gándara-Vila P, Reboiras- López D, García-García A, Gándara-Rey JM. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Nov 1;15 (6):e832-8.
- 18-Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, Brennan PA. How should we manage oral leukoplakia? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Jul;51(5):377-83.
- 19-Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002 Jul-Aug;52(4):195-215.
- 20-Zhang X, Li C, Song Y, Reichart PA. Oral leukoplakia in China: a review. *Oral Maxillofac Surg*. 2010 Dec;14(4):195-202.
- 21-Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, Møller H. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med*. 2011 Oct;40(9):677-83
- 22-Nayak S, Chandra S, Mehrotra D, Kumar S, Agrawal SP, Kumar S et al. Effect of tobacco, alcohol, and smoking habits in oral precancer with histological proven epithelial dysplasia. *J Oral Biol Craniofac Res* 2012 Sep-Dec;2(3):159-62.
- 23-Gopinath D, Thannikunnath BV, Neermunda SF. Prevalence of Carcinomatous Foci in Oral Leukoplakia: A Clinicopathologic Study of 546 Indian Samples. *J Clin Diagn Res*. 2016 Aug;10(8):ZC78-83.

- 24-van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable?. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014 Jul 1;19(4):e386-90.
- 25-Abidullah M, Kiran G, Gaddikeri K, Raghoji S, Ravishankar T S. Leukoplakia - Review of a potentially malignant disorder. *J Clin Diagn Res*. 2014 Aug; 8(8): ZE01–ZE04.
- 26-Starzyńska, A., Pawłowska, A., Renkielska, D., Michajłowski, I., Sobjanek, M., & Błażewicz, I. Oral premalignant lesions: epidemiological and clinical analysis in the northern Polish population. *Postępy Dermatol Alergol*. 2014; 31(6), 341–350.
- 27-Hamad O, Hepburn S, Thomson PJ. Effects of active non-smoking programmes on smoking behaviour in oral precancer patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Aug;36(8):706-11.
- 28-Schepman KP, Bezemer PD, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia. *Oral Dis*. 2001 Jan;7(1):25-7.
- 29-Lima JS, Pinto Ddos S Jr, Sousa SO, Corrêa L. Oral leukoplakia manifests differently in smokers and non-smokers. *Braz Oral Res*. 2012 Nov-Dec;26(6):543-9.
- 30-Warnakulasuriya KA, Ralhan R. Clinical, pathological, cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco-a review. *J Oral Pathol Med*. 2007 Feb;36(2):63-77.
- 31-Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis*. 2013 Oct;19(7):642-59.
- 32-Zain RB. Cultural and dietary risk factors of oral cancer and precancer-a brief overview. *Oral Oncol*. 2001 Apr;37(3):205-10.
- 33-Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(1):47-62.
- 34-Fisher MA, Bouquot JE, Shelton BJ. Assessment of risk factors for oral leukoplakia in West Virginia. *Community Dent Oral Epidemiol* 2005; 33:45–52.
- 35-Trivedy CR, Craig G, Warnakulasuriya S. The oral health consequences of chewing areca nut. *Addict Biol*. 2002 Jan;7(1):115-25.
- 36-Jacob BJ, Straif K, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Zhang ZF, Sankaranarayanan R, Hashibe M. Betel quid without tobacco as a risk factor for oral precancers. *Oral Oncol*. 2004 Aug;40(7):697-704.

- 37-Lee CH, Ko YC, Huang HL, Chao YY, Tsai CC, Shieh TY, Lin LM. The precancer risk of betel quid chewing, tobacco use and alcohol consumption in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis in southern Taiwan. *Br J Cancer*. 2003 Feb 10;88(3):366-72.
- 38-Yang YH, Ho PS, Lu HM, Huang IY, Chen CH. Comparing dose-response measurements of oral habits on oral leukoplakia and oral submucous fibrosis from a community screening program. *J Oral Pathol Med*. 2010 Apr;39(4):306-12.
- 39-Lim B, Smith A, Chandu A. Treatment of oral leukoplakia with carbon dioxide and potassium-titanyl-phosphate lasers: a comparison. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Mar;68(3):597-601.
- 40-Thomas G, Hashibe M, Jacob BJ, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang ZF. Risk factors for multiple oral premalignant lesions. *Int J Cancer*. 2003 Nov 1;107(2):285-91.
- 41-Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chen YJ, Chiang CP, Liu BY et al. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: prevalence and risk factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006 Apr;101(4):472-80.
- 42-Goodson ML, Hamadah O, Thomson PJ. The role of alcohol in oral precancer: observations from a North-East England population. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Oct;48(7):507-10.
- 43-Mascarenhas AK, Allen CM, Loudon J. The association between Viadent use and oral leukoplakia. *Epidemiology*. 2001 Nov;12(6):741-3.
- 44-Mascarenhas AK, Allen CM, Moeschberger ML. The association between Viadent use and oral leukoplakia-results of a matched case-control study. *J Public Health Dent*. 2002 ;62(3):158-62.
- 45-Dilhari A, Manjula M. Weerasekera, Siriwardhana A, Maheshika O, Gunasekara C, et al. Candida infection in oral leukoplakia: an unperceived public health problem. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(7):565-569
- 46-Saghravanian N, Ghazvini K, Babakoochi S, Firooz A, Mohtasham N. Low prevalence of high risk genotypes of human papilloma virus in normal oral mucosa, oral leukoplakia and verrucous carcinoma. *Acta Odontol Scand*. 2011 Nov;69(6):406-9.
- 47-Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis*. 2011 Apr;17 Suppl 1:58-72.

- 48-Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastián J, Sanmartín-Jiménez O, Guillén-Barona C. La leucoplasia oral: definición de parámetros clínicos, histopatológicos y moleculares y actitud terapéutica. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:669-84.
- 49-Khanna R, Rao GRK, Tiwary SK, Rai A, Khanna S, Khanna AK. Detection of human papilloma virus 16 and 18 DNA sequences by southern blot hybridization in oral leukoplakia and squamous cell carcinoma *Indian J Surg.* 2009 Apr; 71(2): 69–72.
- 50-Yang SW, Lee YS, Chen TA, Wu CJ, Tsai CN. Human papillomavirus in oral leukoplakia is no prognostic indicator of malignant transformation. *Cancer Epidemiol.* 2009 Aug;33(2):118-22.
- 51-Campisi G, Panzarella V, Giuliani M, Lajolo C, Di Fede O, Falaschini S, Di Liberto C, Scully C, Lo Muzio L. Human papillomavirus: its identity and controversial role in oral oncogenesis, premalignant and malignant lesions (review). *Int J Oncol.* 2007 Apr;30(4):813-23.
- 52-Ha PK, Pai SI, Westra WH, Gillison ML, Tong BC, Sidransky D, Califano JA. Real-time quantitative PCR demonstrates low prevalence of human papillomavirus type 16 in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Clin Cancer Res.* 2002 May;8(5):1203-9.
- 53-Feller L, Lemmer J. Oral Leukoplakia as It Relates to HPV Infection: A Review. *Int J Dent.* 2012;2012:540561.
- 54-Maserejian NN, Giovannucci E, Rosner B, Zavras A, Joshipura K. Prospective study of fruits and vegetables and risk of oral premalignant lesions in men. *Am J Epidemiol.* 2006 Sep 15;164(6):556-66.
- 55-Hashibe M, Jacob BJ, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang ZF. Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2003 Oct;39(7):664-71.
- 56-van der Waal I, Axéll T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 2002 Sep;38(6):521-6.
- 57-García-Chías B, Casado-De La Cruz L, Esparza-Gómez GC, Cerero-Lapiedra R. Diagnostic criteria in proliferative verrucous leukoplakia: evaluation. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Jul 1;19(4):e335-9.
- 58-Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Nov 1;15(6):e839-45.

- 59-Brennan M, Migliorati CA, Lockhart PB, Wray D, Al-Hashimi I, Axéll T, et al. Management of oral epithelial dysplasia: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Mar;103 Suppl:S19.e1-12.
- 60-Warnakulasuriya S. Histological grading of oral epithelial dysplasia: revisited. *J Pathol.* 2001 Jul;194(3):294-7.
- 61-Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008 Mar;37(3):127-33.
- 62-Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2009 Dec;31(12):1600-9.
- 63-Pindborg, J.J., Reichart, P.A., Smith, C.J., van der Waal, I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. Springer-Verlag, Berlin; 1997.
- 64-Mutalik S, Mutalik VS, Keerthilatha MP, Venkatesh G, Naikmasur, Phaik PS. Oral Leukoplakia – Is Biopsy at the Initial Appointment a Must?. *J Clin Diagn Res.* 2014 Aug; 8(8): ZC04–ZC07.
- 65-Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chiang CP, Liu BY, Yu CH, et al. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Aug;104(2):217-25.
- 66-Acha A, Ruesga MT, Rodríguez MJ, Martínez de Pancorbo MA, Aguirre JM. Applications of the oral scraped (exfoliative) cytology in oral cancer and precancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005 Mar-Apr;10(2):95-102.
- 67-Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med.* 2007 May;36(5):262-6.
- 68-Liu Y, Li J, Liu X, Liu X, Khawar W, Zhang X et al. Quantitative Risk Stratification of Oral Leukoplakia with Exfoliative Cytology *PLoS One.* 2015; 10(5): e0126760.
- 69-Kabiraj A, Khaitan T, Bhowmick D, Ginjupally U, Bir A, Chatterjee K. Screening of Oral Potentially Malignant Disorders Using Exfoliative Cytology: A Diagnostic Modality. *J Cancer Epidemiol.* 2016:8134832.
- 70-Nanayakkara PG, Dissanayaka WL, Nanayakkara BG, Amaratunga EA, Tilakaratne WM. Comparison of spatula and cytobrush cytological techniques in early detection of oral malignant and premalignant lesions: a prospective and blinded study. *J Oral Pathol Med.* 2016 Apr;45(4):268-74.

71-Ye X, Zhang J, Tan Y, Chen G, Zhou G. Meta-analysis of two computer-assisted screening methods for diagnosing oral precancer and cancer. *Oral Oncol*. 2015 Nov;51(11):966-75.

72-Seijas-Naya F, García-Carnicero T, Gándara-Vila P, Couso-Folgueiras E, Pérez-Sayáns M, Gándara-Vila R, et al. Applications of OralCDx ® methodology in the diagnosis of oral leukoplakia *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Jan; 17(1): e5–e9.

73-Liu Y, Li Y, Fu Y, Liu T, Liu X, Zhang X, et al. Quantitative prediction of oral cancer risk in patients with oral leukoplakia. *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):46057-46064.

74-Delavarian Z, Mohtasham N, Mosannen-Mozafari P, Pakfetrat A, Shakeri MT, Ghafourian-Maddah R. Evaluation of the diagnostic value of a Modified Liquid-Based Cytology using OralCDx Brush in early detection of oral potentially malignant lesions and oral cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Sep 1;15(5):e671-6.

75-Awan Kh, Yang Y, Morgan P, Warnakulasuriya S. Utility of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of potentially malignant disorders of the oral cavity--a clinical and histological assessment. *Oral Dis*. 2012 Nov;18(8):728-33.

76-Epstein JB, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M. Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Jan;95(1):45-50.

77-Parlatescu I, Gheorghe C, Coculescu E, Tovar S. Oral Leukoplakia – an Update. *Maedica (Buchar)*. 2014 Mar; 9(1): 88–93.

78-Gillenwater A, Papadimitrakopoulou V, Richards-Kortum R. Oral premalignancy: new methods of detection and treatment. *Curr Oncol Rep*. 2006 Mar;8(2):146-54.

79-Epstein JB, Sciubba J, Silverman S Jr, Sroussi HY. Utility of toluidine blue in oral premalignant lesions and squamous cell carcinoma: continuing research and implications for clinical practice. *Head Neck*. 2007 Oct;29(10):948-58.

80-Du GF, Li CZ, Chen HZ, Chen XM, Xiao Q, Cao ZG, Shang SH, Cai X. Rose bengal staining in detection of oral precancerous and malignant lesions with colorimetric evaluation: a pilot study. *Int J Cancer*. 2007 May 1;120(9):1958-63.

81-Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol*. 2011 Apr;47(4):274-7.

- 82-López-Jornet P, De la Mano-Espinosa T. The efficacy of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice: an update. *Int J Dent Hyg.* 2011 May;9(2):97-100.
- 83-Hanken H, Kraatz J, Smeets R, Heiland M, Assaf AT, Blessmann M, et al. The detection of oral pre- malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) - a single blinded clinical evaluation. *Head Face Med.* 2013 Aug 23;9:23.
- 84-Epstein JB, Gorsky M, Fischer D, Gupta A, Epstein M, Elad S. A survey of the current approaches to diagnosis and management of oral premalignant lesions. *J Am Dent Assoc.* 2007 Dec;138(12):1555-62.
- 85-Sharwani A, Jerjes W, Salih V, Swinson B, Bigio IJ, El-Maaytah M, Hopper C. Assessment of oral premalignancy using elastic scattering spectroscopy. *Oral Oncol.* 2006 Apr;42(4):343-9.
- 86-Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med.* 2011 Aug;40(7):541-4.
- 87-Sieroń A, Adamek M, Kawczyk-Krupka A, Mazur S, Ilewicz L. Photodynamic therapy (PDT) using topically applied delta-aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 2003 Jul;32(6):330-6.
- 88-Chi AC, Lambert PR 3rd, Pan Y, Li R, Vo DT, Edwards E, Gangarosa P, Neville BW. Is alveolar ridge keratosis a true leukoplakia?: A clinicopathologic comparison of 2,153 lesions. *J Am Dent Assoc.* 2007 May;138(5):641-51.
- 89-Gönen ZB, Yılmaz Asan C, Etöz O, Alkan A. Oral leukoplakia associated with amalgam restorations. *J Oral Sci.* 2016;58(3):445-8.
- 90-Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2006 May;42(5):461-74.
- 91-Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008 Feb;37(2):63-9.
- 92-Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 29;7:CD001829
- 93-Chandu A, Smith AC. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jun;34(4):396-400.

- 94-Holmstrup P, Dabelsteen E. Oral leukoplakia-to treat or not to treat. *Oral Dis.* 2016 Sep;22(6):494-7.
- 95-Montebugnoli L, Frini F, Gissi DB, Gabusi A, Cervellati F, Foschini MP, Marchetti C. Histological and immunohistochemical evaluation of new epithelium after removal of oral leukoplakia with Nd:YAG laser treatment. *Lasers Med Sci.* 2012 Jan;27(1):205-10.
- 96-Hamad O, Thomson PJ. Factors affecting carbon dioxide laser treatment for oral precancer: a patient cohort study. *Lasers Surg Med.* 2009 Jan;41(1):17-25.
- 97-Vladimirov BS, Schiodt M. The effect of quitting smoking on the risk of unfavorable events after surgical treatment of oral potentially malignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Nov;38(11):1188-93.
- 98-Brouns ER, Baart JA, Karagozoglu KH, Aartman IH, Bloemena E, van der Waal I. Treatment results of CO2 laser vaporisation in a cohort of 35 patients with oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2013 Mar;19(2):212-6.
- 99-Gorsky M, Epstein JB. The effect of retinoids on premalignant oral lesions: focus on topical therapy. *Cancer.* 2002 Sep 15;95(6):1258-64.
- 100-van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JL. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up *Oral Oncol.* 2005 Jan;41(1):31-7.
- 101-Zhang L, Lubpairee T, Laronde DM, Rosin MP. Should severe epithelial dysplasia be treated? *Oral Oncol.* 2016 Sep;60:125-9.
- 102-Thomson PJ, Wylie J. Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Apr;31(2):145-53.
- 103-Reddy Kundoor VK, Patimeedi A, Roohi S, Maloth KN, Kesidi S, Masabattula GK. Efficacy of Diode Laser for the Management of Potentially Malignant Disorders. *J Lasers Med Sci.* 2015 Summer;6(3):120-3.
- 104-Seoane J, González-Mosquera A, López-Niño J, García-Caballero L, Aliste C, Seoane-Romero JM, et al. Er,Cr:YSGG laser therapy for oral leukoplakia minimizes thermal artifacts on surgical margins: a pilot study. *Lasers Med Sci.* 2013 Nov;28(6):1591-7.
- 105-López-Jornet P, Camacho-Alonso F. Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO2 laser and cold knife: A randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Jan; 18(1): e38–e44.

- 106-Yang SW, Wu CJ, Lee YS, Chen TA, Tsai CN. Postoperative recurrence as an associated factor of malignant transformation of oral dysplastic leukoplakia. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2010;72(5):280-90.
- 107-Tambuwalla A, Sangle A, Khan A, Sayed A. Excision of Oral Leukoplakia by CO2 Lasers Versus Traditional Scalpel: A Comparative Study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2014 Sep;13(3):320-7.
- 108-Monteiro L, Barbieri C, Warnakulasuriya S, Martins M, Salazar F, Pacheco JJ, et al. Type of surgical treatment and recurrence of oral leukoplakia: A retrospective clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Sep 1;22(5):e520-e526.
- 109-Kuribayashi Y, Tsushima F, Sato M, Morita K, Omura K. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *J Oral Pathol Med.* 2012 Oct;41(9):682-8.
- 110-Yu CH, Chen HM, Chang CC, Hung HY, Hsiao CK, Chiang CP. Cotton-swab cryotherapy for oral leukoplakia. *Head Neck.* 2009 Aug;31(8):983-8.
- 111-Yu CH, Lin HP, Cheng SJ, Sun A, Chen HM. Cryotherapy for oral precancers and cancers. *J Formos Med Assoc.* 2014 May;113(5):272-7.
- 112-Lin HP, Chen HM, Cheng SJ, Yu CH, Chiang CP. Cryogun cryotherapy for oral leukoplakia. *Head Neck.* 2012 Sep;34(9):1306-11.
- 113-Starzyńska A, Pawłowska A, Renkielska D, Michajłowski I, Sobjanek M, Błazewicz I, Włodarkiewicz A. Estimation of oral leukoplakia treatment records in the research of the Department of Maxillofacial and Oral Surgery, Medical University of Gdansk. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015 Apr;32(2):114-22.
- 114-Natekar M, Raghuvver HP, Rayapati DK, Shobha ES, Prashanth NT, Rangan V et al. A comparative evaluation: Oral leukoplakia surgical management using diode laser, CO2 laser, and cryosurgery. *J Clin Exp Dent.* 2017 Jun 1;9(6):e779-e784.
- 115-Tsai JC, Chiang CP, Chen HM, Huang SB, Wang CW, Lee MI, et al. Photodynamic Therapy of oral dysplasia with topical 5-aminolevulinic acid and light-emitting diode array. *Lasers Surg Med.* 2004;34(1):18-24.
- 116-Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *Int J Dent.* 2010;2010:186018.

- 117-Dionne KR, Warnakulasuriya S, Zain RB, Cheong SC. Potentially malignant disorders of the oral cavity: current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int J Cancer*. 2015 Feb 1;136(3):503-15.
- 118-Femiano F, Gombos F, Scully C, Battista C, Belnome G, Esposito V. Oral leukoplakia: open trial of topical therapy with calcipotriol compared with tretinoin. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2001 Oct;30(5):402-6.
- 119-Vohra F, Al-Kheraif AA, Qadri T, Hassan MI, Ahmed A, Warnakulasuriya S, et al. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2015 Mar;12(1):150-9.
- 120-Chiesa F, Tradati N, Grigolato R, Boracchi P, Biganzoli E, Crose N, et al. Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: long-term results. *Int J Cancer*. 2005 Jul 1;115(4):625-9.
- 121-Nagao T, Warnakulasuriya S, Nakamura T, Kato S, Yamamoto K, Fukano H, et al. Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: a randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2015 Apr 1;136(7):1708-17.
- 122-Maserejian NN, Giovannucci E, Rosner B, Joshipura K. Prospective study of vitamins C, E, and A and carotenoids and risk of oral premalignant lesions in men. *Int J Cancer*. 2007 Mar 1;120(5):970-7.
- 123-Haya-Fernández MC, Bagán JV, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis*. 2004 Nov;10(6):346-8.
- 124-Yanik EL, Katki HA, Silverberg MJ, Manos MM, Engels EA, Chaturvedi AK. Leukoplakia, Oral Cavity Cancer Risk, and Cancer Survival in the U.S. Elderly. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Sep;8(9):857-63.
- 125-Scheifele C, Reichart PA. Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia? *Oral Oncol*. 2003 Jul;39(5):470-5.
- 126-Xie A, Liu J. Chemoprevention of oral cancer in leukoplakia patients: A systematic review and meta-analysis. *J Pak Med Assoc*. 2017 Sep;67(9):1415-1419.
- 127-Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med*. 2016 Mar;45(3):155-66.

- 128-Vivek V, Jayasree RS, Balan A, Sreelatha KT, Gupta AK. Three-year follow-up of oral leukoplakia after neodymium:yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser surgery. *Lasers Med Sci.* 2008 Oct;23(4):375-9.
- 129-Liu W, Lin-Jun Shi, Lan Wu, Jin-Qiu Feng, Xi Yang, Jiang Li, et al. Oral Cancer Development in Patients with Leukoplakia – Clinicopathological Factors Affecting Outcome. *PLoS One.* 2012; 7(4): e34773.
- 130-Brouns E, Baart J, Karagozoglu Kh, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis.* 2014 Apr;20(3):e19-24.
- 131-Liu W, Wang YF, Zhou HW, Shi P, Zhou ZT, Tang GY. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer.* 2010 Dec 16;10:685.
- 132-Napier SS, Cowan CG, Gregg TA, Stevenson M, Lamey PJ, Toner PG. Potentially malignant oral lesions in Northern Ireland: size (extent) matters. *Oral Dis.* 2003 May;9(3):129-37.
- 133-Kil TJ, Kim HS, Kim HJ, Nam W, Cha IH. Genetic Abnormalities in Oral Leukoplakia and Oral Cancer Progression. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(6):3001-6.
- 134-Gondivkar SM, Gadbail AR, Choudhary MG, Vedpathak PR, Likhitkar MS. Photodynamic treatment outcomes of potentially-malignant lesions and malignancies of the head and neck region: A systematic review. *J Investig Clin Dent.* 2018 Feb;9(1).
- 135-Lu R, Dan H, Wu R, Meng W, Liu N, Jin X, et al. Lycopene: features and potential significance in the oral cancer and precancerous lesions. *J Oral Pathol Med.* 2011 May;40(5):361-8.
- 136-Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer.* 1984 Feb 1;53(3):563-8.
- 137-Chandran R, Meer S, Feller L. Oral leukoplakia in a South African sample: a clinicopathological study. *Oral Dis.* 2013 Sep;19(6):592-7.
- 138-Roosaar A, Yin L, Johansson AL, Sandborgh-Englund G, Nyrén O, Axéll T. A long-term follow-up study on the natural course of oral leukoplakia in a Swedish population-based sample. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:78-82.

- 139-Aguirre JM. Guía Práctica Clínica. Leucoplasia oral como enfermedad premaligna: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Sociedad Española de Cirugía Bucal. Medicina Oral S.L. 2017.
- 140-Gandara-Vila P, Perez-Sayans M, Suarez-Penaranda JM, Gallas-Torreira M, Somoza-Martin J, Reboiras-Lopez MD et al. Survival study of leukoplakia malignant transformation in a region of northern Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Jul 1;23(4):e413-e420.
- 141- Nagao T, Ikeda N, Fukano H, Hashimoto S, Shimozato K, Warnakulasuriya S. Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. *J Oral Pathol Med*. 2005 Oct;34(9):532-9.
- 142-Riaz A, Shreedhar B, Kamboj M, Natarajan S. Methylene blue as an early diagnostic marker for oral precancer and cancer. 2013 Dec;2(1):95.
- 143-Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital based population of 166 patients with leukoplakia from the Netherlands. *Oral Oncol* 1998; 34: 270–5.
- 144-Arduino PG, Surace A, Carbone M, et al. Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 540–4.
- 145-Hogewind WFC, van der Kwast WAM, van der Wall I. Oral leukoplakia, with emphasis on malignant transformation. *J CranioMaxillofac Surg* 1989; 17: 128–33.
- 146-Banoczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Max Fac Surg* 1977; 5: 69–75.
- 147-Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, et al. Clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol* 2012; 48: 969–76.
- 148-Pogrel MA. Sublingual keratosis and malignant transformation. *J Oral Pathol* 1979; 8: 176–8.
- 149-Roch-Berry CSB. Malignant changes in glossal leukoplakia. *Clin Radiol* 1981; 32: 693–4.
- 150-Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scand J Dent Res* 1987; 95: 449–55.
- 151-Einhorn J, Wersall J. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. *Cancer* 1967; 20: 2189–93.

- 152-Pindborg JJ, Renstrup G, Jolst O, Roed-Peterson B. Studies in oral leukoplakia: A preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based in a follow-up study of 248 patients. *J Am Dent Assoc* 1968; 76: 767–71.
- 153-Roed-Petersen B. Cancer development in oral leukoplakia follow-up of 331 patients. *J Dent Res* 1971; 50: 711–2.
- 154-Gangadharan P, Paymaster JC. Leukoplakia- An epidemio- logic study of 1504 cases observed at the Tata Memorial Hospital, Bombay, India. *Br J Cancer* 1971; 25: 657–68.
- 155-Saito T, Suguira C, Hirai A, et al. High malignant transfor- mation rate of widespread multiple oral leukoplakias. *Oral Dis* 1999; 5: 15–9.
- 156-van der Waal I. Historical perspective and nomenclature of potentially malignant or potentially premalignant oral epithelial lesions with emphasis on leukoplakia-some suggestions for modifications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018 Jun;125(6):577-581

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Definiciones de leucoplasia oral. OMS: Organización Mundial de la Salud. Pág: 5.

Tabla 2: Criterios para el diagnóstico de displasia epitelial (Pindborg y cols. 1997) (63) modificada por la OMS. Las características 1-9 se relacionan con la alteración de la proliferación celular, y 10-13 con una maduración desordenada vista en las displasias epiteliales (63). Pág: 22.

Tabla 3: Criterios usados para el diagnóstico de la displasia (9). Pág: 22,23.

Tabla 4: Grado de la displasia epitelial oral/ neoplasia oral intraepitelial (OIN). Pág: 23.

Tabla 5: Factor de certeza (C) para el diagnóstico de la leucoplasia oral (6,7,52). Pág: 25.

Tabla 6: L- clasificación del tamaño de la leucoplasia oral (56). Pág: 26.

Tabla 7: Estadiaje de la leucoplasia oral (6). Pág: 38.

Tabla 8: Registro de los resultados de la LO: una propuesta (9). Pág: 49.

Tabla 9: Factores de riesgo de transformación maligna de la leucoplasia oral (9,10) Pág: 55.

Tabla 10: Edad en años de los pacientes diagnosticados de leucoplasia oral. Pág: 78.

Tabla 11: Número de hombres y mujeres. Pág: 78.

Tabla 12: Número de fumadores y no fumadores. Pág: 79.

Tabla 13: Número de consumidores de alcohol y no consumidores. Pág: 79,80.

Tabla 14: Clasificación del motivo de consulta. Pág: 80.

Tabla 15: Número de pacientes sin sintomatología y con sintomatología. Pág: 80,81.

Tabla 16: Número de lesiones homogéneas y no homogéneas. Pág: 81.

Tabla 17: Tamaño en mm de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 82.

Tabla 18: Número de lesiones localizadas en la lengua. Pág: 83.

Tabla 19: Número de lesiones localizadas en las encías. Pág: 84.

Tabla 20: Número de lesiones localizadas en los labios. Pág: 84,85.

Tabla 21: Número de lesiones localizadas en el paladar. Pág: 85,86.

- Tabla 22:** Número de lesiones localizadas en suelo de boca. Pág: 86,87.
- Tabla 23:** Número de lesiones localizadas en la mucosa yugal. Pág: 87.
- Tabla 24:** Número de lesiones localizadas de forma bilateral. Pág: 88.
- Tabla 25:** Localización de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 89.
- Tabla 26:** Subtipo clínico de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 89.
- Tabla 27:** Diagnóstico histológico de las lesiones. Pág: 90.
- Tabla 28:** Clasificación histopatológica de las lesiones. Pág: 90.
- Tabla 29:** Clasificación según tamaño e histología de las lesiones. Pág: 91,92.
- Tabla 30:** Estadiaje de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 92.
- Tabla 31:** Número de pacientes según el tratamiento de las lesiones. Pág: 93.
- Tabla 32:** Evolución de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 93,94.
- Tabla 33:** Evolución a cáncer de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 94.
- Tabla 34:** Seguimiento de 5 años de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 94,95.
- Tabla 35:** Seguimiento de 10 años de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 95.
- Tabla 36:** Edad en años de los pacientes según la clínica de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 96.
- Tabla 37:** Tiempo de evolución según la clínica de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 96,97.
- Tabla 38:** Tamaño en mm de las lesiones según la clínica de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 97.
- Tabla 39:** Edad en años de los pacientes según el subtipo clínico de las lesiones de leucoplasia oral. Pág: 97,98.
- Tabla 40:** Tiempo de evolución en meses de las lesiones según el subtipo clínico de leucoplasia oral. Pág: 98.
- Tabla 41:** Tamaño en mm de las lesiones según el subtipo clínico de leucoplasia oral. Pág: 99.
- Tabla 42:** Edad en años de los pacientes según la histología de las lesiones. Pág: 99,100.
- Tabla 43:** Tiempo de evolución en meses de las lesiones según la histología. Pág: 100.

- Tabla 44:** Tamaño en mm de las lesiones según la histología. Pág: 100,101.
- Tabla 45:** Porcentaje de hombres y mujeres según la presentación clínica de las lesiones. Pág: 101.
- Tabla 46:** Clasificación del motivo de consulta. Pág: 102.
- Tabla 47:** Número de lesiones localizadas en la lengua según la presentación clínica. Pág: 102.
- Tabla 48:** Número de lesiones localizadas en encías según la presentación clínica. Pág: 103.
- Tabla 49:** Número de lesiones localizadas en labios según la presentación clínica. Pág: 103.
- Tabla 50:** Número de lesiones localizadas en paladar según la presentación clínica. Pág: 104.
- Tabla 51:** Número de lesiones localizadas en suelo de boca según la presentación clínica. Pág: 104,105.
- Tabla 52:** Número de lesiones localizadas en mucosa yugal según la presentación clínica. Pág: 105.
- Tabla 53:** Número de lesiones con afectación bilateral según la presentación clínica. Pág: 105,106.
- Tabla 54:** Relación entre la presentación clínica y la histología. Pág: 106.
- Tabla 55:** Relación entre la presentación clínica y los grados de displasia epitelial. Pág: 107.
- Tabla 56:** Relación entre la presentación clínica y la presencia de hábitos tabáquicos. Pág: 107.
- Tabla 57:** Relación entre la presentación clínica y la presencia de hábito enólico. Pág: 108.
- Tabla 58:** Clasificación del motivo de consulta. Pág: 108,109.
- Tabla 59:** Medias y medianas del tiempo de supervivencia según la edad. Pág: 110.
- Tabla 60:** Medias y medianas de la malignización según el hábito tabáquico. Pág: 112.
- Tabla 61:** Medias y medianas de la malignización según el hábito enólico. Pág: 114.
- Tabla 62:** Medias y medianas de la malignización según el sexo. Pág: 116.
- Tabla 63:** Medias y medianas de la malignización según la localización en lengua. Pág: 118.
- Tabla 64:** Medias y medianas de la malignización según la localización en encías. Pág: 120.
- Tabla 65:** Medias y medianas de la malignización según la localización en labios. Pág: 122.

Tabla 66: Medias y medianas de la malignización según la localización en paladar. Pág: 124.

Tabla 67: Medias y medianas de la malignización según la localización en suelo de boca. Pág: 126.

Tabla 68: Medias y medianas de la malignización según la localización en mucosa yugal. Pág: 128.

Tabla 69: Medias y medianas de la malignización según la afectación bilateral. Pág: 130.

Tabla 70: Medias y medianas de la malignización según la histología. Pág: 132.

Tabla 71: Medias y medianas de la malignización según los grados de displasia epitelial. Pág: 134.

Tabla 72: Medias y medianas de la malignización según el tratamiento. Pág: 136.

Tabla 73: Medias y medianas de la malignización según la clínica. Pág: 138.

Tabla 74: Medias y medianas de la malignización según el estadio. Pág: 140.

Tabla 75: Medias y medianas de la malignización según la edad. Pág: 142.

LISTADO DE FIGURAS

- Fig 1:** Esquema diagnóstico leucoplasia oral (4). Pág: 26.
- Fig 2:** Manejo de la leucoplasia oral. (Propuesto por Van der Waal y Axell,(56) Modificado por Van der Waal (10). Pág: 41.
- Fig 3:** Diagrama para registrar la localización de las lesiones. Pág: 74.
- Fig 4:** Leucoplasia homogénea en lengua. Pág: 82.
- Fig 5:** Leucoplasia no homogénea en lengua. Pág: 82.
- Fig 6:** Leucoplasia de gran tamaño en mucosa yugal izquierda. Pág: 82.
- Fig 7:** Leucoplasia de pequeño tamaño en mucosa encías. Pág: 82.
- Fig 8:** Leucoplasia en lengua. Pág: 83.
- Fig 9:** Leucoplasia en lengua. Pág: 83.
- Fig 10:** Leucoplasia en encías. Pág: 84.
- Fig 11:** Leucoplasia en encías. Pág: 84.
- Fig 12:** Leucoplasia en labios. Pág: 85.
- Fig 13:** Leucoplasia en labios. Pág: 85.
- Fig 14:** Leucoplasia en paladar. Pág: 86.
- Fig 15:** Leucoplasia en suelo de boca. Pág: 87.
- Fig 16:** Leucoplasia en suelo de boca. Pág: 87.
- Fig 17:** Leucoplasia en mucosa yugal. Pág: 88.
- Fig 18:** Leucoplasia en mucosa yugal. Pág: 88.
- Fig 19:** Imagen histológica de una leucoplasia sin displasia epitelial. Pág: 90.
- Fig 20:** Gráfica de función de supervivencia. Pág: 111.
- Fig 21:** Gráfica de malignización según el hábito tabáquico. Pág: 113.
- Fig 22:** Gráfica de malignización según el hábito enólico. Pág: 115.

- Fig 23:** Gráfica de malignización según el sexo. Pág: 117.
- Fig 24:** Gráfica de malignización según la localización en lengua. Pág: 119.
- Fig 25:** Gráfica de malignización según la localización en encías. Pág: 121.
- Fig 26:** Gráfica de malignización según la localización en labios. Pág: 123.
- Fig 27:** Gráfica de malignización según la localización en paladar. Pág: 125.
- Fig 28:** Gráfica de malignización según la localización en suelo de boca. Pág: 127.
- Fig 29:** Gráfica de malignización según la localización en mucosa yugal. Pág: 129.
- Fig 30:** Gráfica de malignización según la afectación bilateral. Pág: 131.
- Fig 31:** Gráfica de malignización según la histología. Pág: 133.
- Fig 32:** Gráfica de malignización según los grados de displasia epitelial. Pág: 135.
- Fig 33:** Gráfica de malignización según el tratamiento. Pág: 137.
- Fig 34:** Gráfica de malignización según la clínica. Pág: 139.
- Fig 35:** Gráfica de malignización según el estadio. Pág: 141.
- Fig 36:** Gráfica de malignización según la edad. Pág: 143.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Ácido 5 aminolevulínico (5-ALA) Pág: 32.

Ácido-L-Ascórbico (L-AA) Pág: 47.

Ácido desoxirribonucleico (ADN) Pág: 12.

Ácido peryódico de Schiff (PAS) Pág: 33.

Ácido ribonucleico (ARN) Pág: 28.

Araquidonato lipooxigenasa (ALOX) Pág: 57.

Azul de metileno (MB) Pág: 29.

Azul de toluidina (TB) Pág: 28.

Carcinoma oral de células escamosas (COCE) Pág: 9.

Ciclooxigenasa 2 (COX-2) Pág: 47.

Decorín (DCN) Pág: 57.

Dióxido de carbono (CO₂) Pág: 42.

Disqueratosis congénita (DC) Pág: 8.

Er:YAG: láser de granate de aluminio e itrio dopado con erbio Pág: 42.

Espacios de oxígeno reactivo (ROS) Pág: 11.

Espectroscopia elástica por dispersión (ESS) Pág: 30.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) Pág: 58.

Factor de crecimiento transformante (TGF) Pág: 58.

Fibrosis oral submucosa (FOS) Pág: 6.

Fotodinámico (PDD) Pág: 32.

KTP: láser de fosfato de titanio y potasio Pág: 42.

Leucoplasia oral (LO) Pág: 3.

Leucoplasia verrugosa proliferativa (LVP) Pág: 18.

Liquen plano oral (LPO) Pág: 7.

Lupus eritematoso discoide (LED) Pág: 8.

N-nitrosobencilmetilamina (NBMA) Pág: 54.

Nd:YAG: granate de aluminio de itrio dopado neodimio Pág: 42.

Neoplasia intraepitelial oral (OIN) Pág: 23.

Organización mundial de la salud (OMS) Pág: 3.

Pérdida de heterocigosidad (LOH) Pág: 56.

Prostaglandina g sintetasa (PTGES) Pág: 57.

Psoriasis (PSOR) Pág: 57.

Queratosis del reborde alveolar (ARK) Pág: 36.

Receptor del factor de crecimiento (EGFR) Pág: 47.

Receptor de la prostaglandina E (PTGER) Pág: 57.

Rosa de bengala (RB) Pág: 29.

Terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico (PDT) Pág: 44.

Virus de Epstein barr (VEB) Pág: 16.

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) Pág: 9.

Virus del papiloma humano (VPH) Pág: 15.