



UNIVERSIDAD DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA,
ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA

"Análisis de los Factores de Riesgo,
Características Clínico-Patológicas de la Leucoplasia
Oral e Índice de Transformación Maligna
en la Región de Murcia"

D^a. Marta Granero Fernández

2015

A Jorge, gracias por enseñarme cada día a querer más, gracias por tener siempre una sonrisa para todo el mundo. Eres mi gran tesoro y siempre estaré a tu lado para apoyarte en todo lo que necesites. Te quiero.

AGRADECIMIENTOS

- A Pía, mi directora de tesis, por saber despertar en mí el interés por aprender. Por haberme guiado y ayudado a hacer esta tesis, por sus ánimos constantes pero sobre todo por su buen corazón.

- A mis hermanos, Juan Luis y Margarita, porque siempre puedo contar con ellos, porque han sido y son unos referentes para mí y porque sus consejos son esenciales en todas mis decisiones. Gracias por esos cuatro soles de sobrinas.

- A mis padres, Roque y Margarita, por el orgullo que puedo ver reflejado en su rostro con mis pequeños logros. Porque les debo todo en la vida, no podría tener unos padres mejores, me lo han dado todo sin esperar nada a cambio, sin su ayuda no hubiese podido conseguirlo. Son unos padres sobresalientes y mejores abuelos.

- A mi marido, Rudy, por ser mi compañero de la vida, por ser mi apoyo incondicional, por darme los mejores momentos, por ser un padre excepcional y por mimarme y quererme siempre de esa manera que me hace sentir tan especial.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCION.....	14
I.1. CONCEPTO DE LEUCOPLASIA.....	14
I.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	16
I.3. ETIOPATOGENIA.....	18
I.3.1. Tabaco.....	18
I.3.2. Alcohol.....	19
I.3.3. <i>Cándida</i>	20
I.3.4. Virus del papiloma humano.....	20
I.3.5. Virus <i>Epstein barr</i>	21
I.3.6. Productos químicos.....	22
I.3.7. Dietéticos.....	22
I.3.8. Niveles de lípidos.....	23
I.3.9. Diabetes.....	24
I.3.10. Marcadores biomoleculares.....	26
I.3.10.1 Pérdida de la heterocigosidad.....	26
I.3.10.2 Telomerasa.....	26
I.3.10.3 Aneuploidia.....	27
I.3.10.4 p53.....	27
I.4. CLÍNICA.....	27
I.5. LOCALIZACIÓN.....	28
I.6. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS.....	29
I.7. DIAGNÓSTICO.....	31
I.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	32
I.9. CLASIFICACIÓN.....	35
I.10. SISTEMA DE ESTADIAJE DE LA LEUCOPLASIA ORAL.....	35
I.11. TRATAMIENTO.....	39
I.11.1. Tratamiento tópico.....	41
I.11.2. Tratamiento sistémico.....	41
I.11.3. Tratamiento quirúrgico.....	42
I.11.3.1 Criocirugía.....	43
I.11.3.2 Láser CO ₂	44

I.11.3.3	Terapia fotodinámica	45
I.11.4.	Evolución y pronóstico	46
I.12.	TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE LA LEUCOPLASIA ORAL ..	47
II.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	49
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	52
III.1.	MUESTRA DEL ESTUDIO.....	52
III.2.	TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS.....	53
III.2.1.	Cuestionario de salud, datos sociodemográficos y de consumo	53
III.2.2.	Características de la leucoplasia oral	54
III.2.3.	Estudio histopatológico	54
III.2.4.	Clasificación de la leucoplasia oral	57
III.2.5.	Tratamiento.....	58
III.3.	BIOQUÍMICA SANGUÍNEA	59
III.4.	ANÁLISIS HISTOMORFOMÉTRICO	61
III.5.	CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	66
III.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	66
IV.	RESULTADOS	69
IV.1.	SELECCIÓN DE LA MUESTRA	69
IV.2.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	69
IV.2.1.	Edad y Sexo.....	69
IV.2.2.	Hábitos: Tabaco y alcohol.....	70
IV.2.3.	Características de la leucoplasia oral	70
IV.2.4.	Criterios histopatológicos.....	72
IV.2.5.	Tratamiento.....	73
IV.2.6.	Malignización	73
IV.2.7.	Enfermedades sistémicas	74
IV.2.8.	Clasificación de la leucoplasia oral	75
IV.3.	VARIABLES DE LABORATORIO	76
IV.4.	ESTUDIO MORFOMÉTRICO: ENCÍA	79
IV.4.1.	Sexo.....	79
IV.4.2.	Edad	80
IV.4.3.	Tabaco.....	81

IV.4.4.	Infiltrado inflamatorio.....	82
IV.4.5.	Aspecto clínico de la lesión.....	83
IV.4.6.	Presencia de displasia	84
IV.5.	FACTORES DE RIESGO EN LA LEUCOPLASIA.....	85
IV.6.	FACTORES DE RIESGO DE DISPLASIA.....	87
V.	DISCUSIÓN.....	91
V.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	91
V.1.1.	Edad	91
V.1.2.	Sexo.....	92
V.1.3.	Tabaco.....	92
V.1.4.	Alcohol.....	93
V.1.5.	Localización, ubicación, tamaño y forma clínica	93
V.1.6.	Variables histopatológicas	95
V.1.7.	Tratamiento.....	95
V.2.	LEUCOPLASIA Y BIOQUÍMICA SANGUÍNEA	95
V.3.	ESTUDIO MORFOMÉTRICO DEL EPITELIO DE LA ENCÍA.....	99
V.4.	FACTORES DE RIESGO DE LA LEUCOPLASIA ORAL.....	100
V.5.	FACTORES DE RIESGO DE LA DISPLASIA	103
V.6.	TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE LA LEUCOPLASIA EN LA REGIÓN DE MURCIA	105
VI.	CONCLUSIONES	110
VII.	BIBLIOGRAFÍA	112
ANEXO	135

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I.1: Alteraciones estructurales que definen la displasia epitelial.....	31
Tabla I.2: Causas más frecuentes de lesiones blancas	33
Tabla I.3: Sistema de clasificación de la leucoplasia oral.....	37
Tabla I.4: Protocolo de intervención en la leucoplasia oral	40
Tabla I.5: Situaciones de la evolución de la leucoplasia nos podemos encontrar con diversas situaciones clínicas	46
Tabla III.1: Alteraciones estructurales que definen la displasia epitelial.....	56
Tabla III.2: Sistema de clasificación de la leucoplasia oral.....	58
Tabla III.3: Bioquímica sanguínea (niveles patológicos)	60
Tabla IV.1: Descriptivo edad y sexo. n(%)	70
Tabla IV.2: Distribución de los hábitos. n(%).....	70
Tabla IV.3: Características de la lesión	71
Tabla IV.4: Descriptivo variables histopatológicas	73
Tabla IV.5: Tratamiento leucoplasia oral	73
Tabla IV.6: Malignización	74
Tabla IV.7: Análisis de los casos transformados en carcinoma.....	74
Tabla IV.8: Distribución de las enfermedades sistémicas en los pacientes con leucoplasia oral	75
Tabla IV.9: Clasificación de la leucoplasia oral	75
Tabla IV.10: Descriptivo variables de laboratorio por grupo. Prueba de normalidad y homogeneidad (mg/dl)	76
Tabla IV.11: ANOVA:Comparación de la puntuación media en variables de laboratorio entre grupos (mg/dl)	78
Tabla IV.12: Comparación medidas de las biopsias de encía entre hombres y mujeres (μm)	80
Tabla IV.13: Comparación de medidas de las biopsias de encía según la edad (μm).....	81
Tabla IV.14: Comparación de medidas en biopsias encía según el hábito fumar (μm)	82
Tabla IV.15: Medidas según el infiltrado inflamatorio (μm).....	83

Tabla IV.16: Comparación de las medidas de las variables según la forma clínica (μm).....	84
Tabla IV.17: Comparación de las medidas de las variables según displasia (μm)	85
Tabla IV.18: Análisis de regresión logística de la leucoplasia oral.	86
Tabla IV.19: Análisis de regresión logística displasia.....	88
Tabla V.1: Niveles de lípidos en sangre CT=colesterol, TG=triglicéridos, HDL=high density, LDL=Low density	97
Tabla V.2: Transformación maligna de la leucoplasia (%)	106

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen I.1: Distintas localizaciones de la leucoplasia oral	29
Imagen I.2: Imagen histopatológica tinción HE (5x)	30
Imagen I.3: Transformación maligna de la leucoplasia oral	47
Imagen III.1: Edificio SACE	62
Imagen III.2: Biopsia 5x (I).....	63
Imagen III.3: Grosor de la capa queratinizada	63
Imagen III.4: Biopsia 5x (II).....	64
Imagen III.5: Grosor total de epitelio	64
Imagen III.6: Biopsia sin medición 5x	65
Imagen III.7: Área inflamada de tejido conectivo.....	65
Imagen III.8: Área total de tejido conectivo.	66
Imagen V.1: Transformación maligna de leucoplasia oral.....	107

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCION

I.1. CONCEPTO DE LEUCOPLASIA

La necesidad de establecer una definición para las lesiones blancas orales, las lesiones precancerosas y las condiciones que las favorecen es claramente reconocida. Ello ha hecho que sean muchas las personas y organizaciones hayan dado definiciones a la palabra leucoplasia. Leucoplasia proviene del griego y su significado etimológico procede de dos palabras “leuco” que significa blanco y “plakos” que quiere decir placa. El dermatólogo Ernst Schwimmer fue el primero en utilizarla en 1877.

Más tarde, en 1978 la Organización Mundial de la Salud (OMS) acotó la definición *“placa blanca que no puede ser caracterizada clínica ni patológicamente como ninguna otra enfermedad”*, sin tener en cuenta los criterios histológicos.

Posteriormente, en el seminario internacional sostenido en 1983, el resultado del cual fue publicado en 1984, excluyeron todas aquellas lesiones en las que se conocía la etiología excepto en aquellos casos donde el tabaco era la causa, quedando la definición de la siguiente manera; *“placa blanca que no puede ser caracterizada clínica ni histopatológicamente como ninguna otra enfermedad y que no se asocia con ningún otro agente causal físico o químico, excepto el uso del tabaco”*.

La leucoplasia oral como lesión precancerosa fue descrita en el Simposio Internacional sobre Lesiones Orales Blancas en Uppsala en 1994, dejando la definición de la siguiente manera: *“lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión, ni clínica ni histopatológicamente, y que tiene tendencia a la transformación maligna”*.

En mayo de 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en colaboración con el Centro de Precáncer y Cáncer Oral del Reino Unido llevan a cabo la última definición, clasificación y terminología de la leucoplasia en Londres: *“El término leucoplasia debería ser usado para reconocer placas blancas de riesgo cuestionable habiendo excluido otras enfermedades o desórdenes conocidos que no conlleven un aumento del riesgo de cáncer”*. El término “desórdenes potencialmente malignos” fue el recomendado para referirse al precáncer. Incluye todas las situaciones orales patológicas que preceden a una lesión maligna, lo cual no significa que todas las lesiones precancerosas tengan necesariamente que transformarse en cáncer.

Éstas son:

- Leucoplasia
- Artroplastia
- Lesiones palatinas, hábito de fumar invertido
- Fibrosis oral submucosa
- Queratosis actínica del labio
- Liquen plano oral
- Lupus eritematoso discoide
- Trastornos hereditarios con incremento de riesgo
- Disqueratosis congénita
- Epidermolisis bullosa

En la actualidad, se propone un diagnóstico provisional de leucoplasia basado en criterios clínicos y un diagnóstico definitivo para el que se requiere la eliminación de los factores etiológicos y, ante lesiones persistentes, el examen histopatológico. La importancia de estas lesiones radica en su capacidad de transformación en un carcinoma oral.

I.2. EPIDEMIOLOGÍA

La *prevalencia* de la leucoplasia oral ha sido evaluada por estudios en distintas poblaciones con hábitos tabáquicos muy distintos, teniendo en cuenta la edad, el sexo, la raza y la localización de la lesión.

Bouquot en 1994, encontró que en la población americana, la leucoplasia oral era la lesión más común de todas las lesiones mucosas crónicas; con una prevalencia de 28,9 por cada 1000 habitantes (3% de todas las personas de edad adulta), y de ellas el 13,8% presentó displasia en su epitelio.

Macigo y cols en 1995, tras examinar 803 personas en Kenia hallaron una prevalencia de 10,6%.

Un año más tarde, Reichart y cols, realizaron un estudio epidemiológico en 1000 berlineses, con el objetivo de estudiar la prevalencia de la leucoplasia oral y otras lesiones blancas, encontrando una prevalencia para la leucoplasia oral de un 0,9%.

Hashibe y cols examinaron a una población de Kerala (India) de 47773 personas, obteniendo una prevalencia de leucoplasia oral de 0,5%.

Una revisión sistemática realizada por Stefano Petti en 2003 estima que el predominio de la leucoplasia a nivel mundial teniendo en cuenta 17 países entre los años 1986 y 2002 es de entre el 1,49% y el 2,6%.

En un estudio de Scheifele y cols del mismo año sobre una muestra representativa de EEUU considera que hay una tendencia a la disminución de la prevalencia de la leucoplasia oral con respecto al pasado, con una estimación ponderada total de $0,42 \pm 0,08\%$.

Una revisión de la Cochhrane realizada por Lodi y cols del 2004 estiman la prevalencia de la leucoplasia oral entre el 1-2%. Podemos decir que los datos oscilan en un rango medio de entre el 0,5% y el 3%.

En la actualidad, se propone un diagnóstico provisional de leucoplasia basado en criterios clínicos y un diagnóstico definitivo para el que se requiere la eliminación de los factores etiológicos y, ante las lesiones persistentes, el examen histopatológico. La importancia de estas lesiones radica en su capacidad de transformación en un carcinoma oral. El porcentaje oscila entre un 3 y un 17,5%.

Si tenemos en cuenta la *edad* de aparición de la leucoplasia varía si hablamos de países desarrollados donde las lesiones aparecen entre la cuarta y la séptima década de la vida y a eso hay que sumarle 5-10 años en países en vías de desarrollo. Los picos de edad son de los 40 a los 49 años en hombres y de 70 años en mujeres.

Pentenero y cols en 2008 evalúan la prevalencia de las lesiones de la mucosa oral en Turín, y determinan que hay una tendencia creciente, conforme aumenta la edad hay un aumento significativo de leucoplasia oral, más de 40 años en hombres y más 60 años en mujeres.

Si nos centramos en la distribución por sexos en la mayoría de los estudios la leucoplasia oral es más frecuente en hombres que en mujeres. En este sentido, Waldron observó una frecuencia del 54,2% a favor del sexo masculino, Bouquot encontró un 66% de hombres en sus estudios epidemiológicos sobre leucoplasia oral.

Brouns en 2014, estudia la transformación maligna de la leucoplasia y determina que es sólo el *tamaño*, más de 4 cm, el único factor estadísticamente significativo; ni la presencia de displasia, ni el sexo, ni la edad, ni la

localización, ni el tabaco, ni el alcohol, ni el tipo de tratamiento activo (cirugía, láser...) afectan en la malignización de la leucoplasia.

I.3. ETIOPATOGENIA

Los factores etiológicos relacionados con la aparición de las leucoplasias coinciden en líneas generales con los implicados en la génesis del precáncer y cáncer oral.

La etiología no está todavía aclarada, se han mencionado múltiples factores etiológicos, unos de índole local y otros generales como los factores nutricionales entre otros. Existen algunos casos en que la etiología de la leucoplasia es desconocida. Estos casos suponen entre un 4.2% y un 26% y se conocen como leucoplasias idiopáticas.

Debemos considerar algunos hábitos y costumbres de determinados países factores etiológicos en la aparición de leucoplasias, el tabaco y sus distintas formas de consumo, como por ejemplo mascar tabaco, fumar bidi, nuez de areca. El alcohol, el uso de productos químicos, al igual que factores microbianos del tipo *Cándida albicans*, y virus del tipo virus del *Papiloma humano* son todos factores favorecedores en la aparición de lesiones precancerosas.

I.3.1. Tabaco

El tabaco es un potente carcinógeno reconocido como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de carcinomas de cabeza y cuello.

Actualmente se admite que el consumo del tabaco es el factor predisponente más común relacionado con la producción de leucoplasias orales, aunque una pequeña proporción de ellas no se asocian con una causa

conocida considerándose que alrededor del 80% se asocian al hábito de fumar. Además, el riesgo de leucoplasia aparece relacionado con la cantidad que se fuma al día y con el tiempo que se lleva fumando. En los países en desarrollo, el consumo de tabaco y de la nuez de areca, juntos o combinados, son los principales responsables de la mayoría de las leucoplasias orales. Tanto es así, que el estudio longitudinal a 10 años de Gupta y cols en 1986 realizado en India concluía que de no existir el consumo de tabaco en la población a estudio, la leucoplasia sería prácticamente inexistente.

En los países desarrollados, la importancia del tabaco en la aparición de leucoplasias orales es también muy importante, observando cómo los grandes fumadores tienen hasta 7 veces más riesgo de tener leucoplasia oral que los no fumadores. La importancia del tabaco en la etiología de la leucoplasia oral se ve confirmada por la mejoría y en muchos casos la desaparición de las lesiones con el cese del hábito tabáquico.

También se ha constatado en estudios con un largo seguimiento, un menor riesgo de transformación maligna en las leucoplasias asociadas al tabaco en comparación a las leucoplasias idiopáticas (Silverman y cols. 1984, Schepman y cols. 1998).

En general, según estudios realizados en Dinamarca y Estados Unidos, entre un 50% y un 78% de las lesiones desaparecen tras 12 meses del cese del hábito de fumar.

I.3.2. Alcohol

La importancia del consumo de alcohol en la etiología de la leucoplasia oral es controvertida, si bien, en muchos casos no puede estudiarse de forma independiente al consumo de tabaco pero parece tener un efecto sinérgico, no hay estudios realizados en pacientes que suprimen el hábito pero si se estudia

la existencia de riesgo de lesiones premalignas como en el estudio de Maserejian y cols en 2006 que considera que el alcohol aumenta el riesgo independientemente del tipo de bebida y del patrón de consumo.

I.3.3. *Cándida*

La implicación de especies de *Cándida* en la etiología o en la progresión de la leucoplasia es controvertida. Diversos tipos de *Cándida* productores de nitrosaminas se han aislado en leucoplasias clínicamente heterogéneas con displasia histológica. La erradicación de esta micosis superficial no conlleva la resolución de la lesión. Sin embargo, la eliminación de la *Cándida* sí provoca la transformación de la variante heterogénea de alto riesgo de la leucoplasia en la forma homogénea de bajo riesgo. Por ello, se considera a esta sobreinfección fúngica como un factor prooncogénico relevante

I.3.4. Virus del papiloma humano

La posible implicación del VPH en la etiología y en el potencial de transformación maligna de las lesiones orales premalignas ha sido estudiada extensamente, dada la gran importancia de este agente en el cáncer ginecológico. Sin embargo, la implicación como agente etiológico en el desarrollo de la leucoplasia o como una simple sobreinfección es debatida. Los VPH más estudiados mediante técnicas de hibridación *in situ* incluyen los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35.

El virus del papiloma humano es un virion de unos 55nm aproximadamente, pertenece a la familia del papilomaviridae y consiste en un genoma de ADN de doble hebra circular cerrado. Existe una asociación bien establecida entre la infección por VPH16 y 18 y el desarrollo de carcinoma

escamoso de cérvix. Sin embargo, existe controversia en la existencia de asociación en la región oral.

En una revisión de la literatura de Syrjänen y Syrjänen antes de 1998 se estudió la presencia del virus del papiloma humano en 890 personas con leucoplasia oral de las cuales 25,4% presentaban positivo en el virus del papiloma humano. Recientemente, Szarka y cols en 2009 detectaron que el virus del papiloma humano era más frecuente en pacientes con leucoplasia que en los controles. También detectaron que la prevalencia se incrementaba gradualmente con el incremento de la severidad de la lesión, 32,8% en el liquen plano oral, 40,9% en leucoplasias y 47,7% en carcinoma de células escamosas.

En 2000, Syrjänen y Syrjänen evaluaron tan solo 11 eritroleucoplasia y determinaron que el 54,5% de los pacientes presentaron VPH 16 positivo.

Hay conflictos en la presencia VPH en la leucoplasia verrucosa Van der Waal y Reichart (2008) y Mete y cols en 2010 revelan que existe un marcado riesgo de esta forma de leucoplasia en contraposición con los estudios de Palefsky y cols en 1995 y Bagán y cols 2007. En el mismo estudio de Syrjänen y Syrjänen de 2000 citado anteriormente en lo que se refiere a la leucoplasia verrucosa apuntan que el 26,5% de los 215 pacientes con la lesión presentaban el VPH.

I.3.5. *Virus Epstein barr*

La leucoplasia vellosa está más asociada a la presencia del virus del Epstein barr que la leucoplasia oral y la mucosa sana como se demuestra en el estudio realizado en 2012 por Salehi y cols en el que el 83% de leucoplasia vellosa, el 44% le la leucoplasia homogénea y el 20% de la mucosa sana eran

Epstein barr positivo. En este estudio no existen diferencias estadísticamente significativas entre la leucoplasia oral y la mucosa oral sana.

Se ha detectado su presencia en pacientes con carcinoma de células escamosas, en leucoplasias y en mucosa oral sana pero no se ha podido considerar un factor etiológico (Kis y cols 2009).

I.3.6. Productos químicos

Se ha descrito una posible asociación entre el uso crónico de productos Viadent® y la aparición de leucoplasia, especialmente en la mucosa vestibular del maxilar superior (Damm y cols, 1999).

Viadent® corresponde extracto de la sanguinaria, una mezcla de alcaloides derivados de la raíz de la planta, *Sanguinaria canadensis*. La sanguinaria y sus metabolitos parecen alterar el metabolismo hepático, se elimina lentamente y se retiene en el tracto gastrointestinal, hígado, pulmón, riñón y corazón, y se une a las proteínas plasmáticas. También ha demostrado la habilidad de unirse al DNA natural del huésped por encima de una gran variedad de factores ambientales. Consecuentemente, Viadent® favorece las lesiones preneoplásicas (Anderson y cols. en 2005).

I.3.7. Dietéticos

El papel de la dieta en la incidencia de precáncer y cáncer ha sido también estudiado, hallando que algunos micronutrientes como las vitaminas A, C, E y los carotenoides pueden disminuir la incidencia de cáncer epitelial. Este efecto de protección se atribuye a sus actividades antioxidantes, al reducir las reacciones de radicales libres que pueden ocasionar mutaciones en el ADN, cambios en los lípidos de las membranas celulares y cambios en las actividades enzimáticas.

La Vitamina A, como protectora de las mucosas, en situaciones de carencia o disminución, puede provocar una hiperqueratinización de los epitelios cornificados lo que ha sugerido una posible causa de leucoplasia. El consumo de más de dos porciones de frutas y verduras ricas en β -caroteno, precursor de la vitamina A, reduce significativamente el riesgo de padecer una alteración potencialmente maligna (Amarasinghe y cols, 2013)

Anemia. La anemia ferropénica que constituye parte del Síndrome de Plummer-Vinson caracterizado por disfagia, coiloniquia e hiperproteinemia, presenta a nivel oral queilitis angular, atrofia papilar lingual y leucoplasia. La anemia perniciosa también predispone a la leucoplasia y al cáncer.

1.3.8. Niveles de lípidos

En los últimos años se ha buscado relacionar enfermedades locales con signos sistémicos. Fluidos corporales como la saliva, sangre y orina se utilizan para un diagnóstico precoz, prever el pronóstico y el seguimiento de enfermedades. Una analítica sanguínea nos puede ser de mucha utilidad, además de ser de fácil obtención, económica y repetible.

Los lípidos son biomoléculas esenciales para el mantenimiento de diversas funciones biológicas, incluyendo la estabilización de la hélice del ácido desoxirribonucleico, el crecimiento y la división celular tanto en tejidos normales como malignos. La variación de los niveles de colesterol, triglicéridos en sangre ha sido ampliamente estudiada en el diagnóstico y el tratamiento de diversas enfermedades. Un aumento en el nivel de colesterol es un factor de riesgo en enfermedades cardiovasculares y por otra parte, la disminución se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer. Los lípidos se sabe que juega un papel crucial del desarrollo y progresión del tumor o lesión precancerosa. La proliferación de células malignas requiere un suministro constante de lípidos para la biogénesis de la membrana. Además, las células cancerosas requieren mayores

cantidades de lípidos para mejorar la señalización y la resistencia contra la apoptosis. Por tanto, es plausible que las lipoproteínas desempeñan un papel fundamental en la progresión del cáncer a través de suministro de lípidos a las células y tumores malignos. Ya en 1969 Sugar y cols. comentan en su estudio que la hipercolesterolemia puede ser un factor predisponente en la leucoplasia oral.

Es el caso de las lesiones premalignas como la leucoplasia, recientes estudios han evidenciado que está relacionada con alteración de los lípidos en sangre.

I.3.9. Diabetes

El epitelio bucal proporciona una barrera protectora natural a los agentes carcinógenos. En los pacientes diabéticos, se produce una atrofia progresiva de la mucosa oral debido a una disminución de la tasa de excreción de saliva con bajo pH, aumentando la posibilidad de lesiones. En teoría, la pérdida de la barrera protectora natural puede aumentar la permeabilidad de la mucosa oral a agentes carcinógenos. Sin embargo, esta hipótesis debe ser correlacionada con los estudios epidemiológicos. Muchos estudios sugieren una tendencia en aumento de la prevalencia de las lesiones premalignas, como la leucoplasia, en pacientes diabéticos. Esto nos indica Albrecht y cols en su estudio de 1992, la prevalencia de la leucoplasia oral fue mayor entre los pacientes diabéticos (86,2%) en comparación con el grupo control (2,2%). Dietrich y cols en 2004 nos dice que las personas con diabetes tienen un riesgo mas de dos veces superior de sufrir leucoplasia oral. Según Ujpal y cols. en 2004, las personas con diabetes tienen una prevalencia del 8% de presentar lesiones precancerosas frente al 3,2% del grupo control.

Se ha sugerido que el pobre control de la diabetes se asocia con un mayor riesgo de cáncer debido al daño oxidativo del ADN. El aumento de daño

oxidativo puede ser debido a la generación de radicales superóxido por los monocitos a través de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH). El superóxido puede sufrir ya sea enzimática o no enzimática dismutación para generar peróxido de hidrógeno en la presencia de metales de transición, tales como Fe y Cu, por lo tanto, estas sustancias pueden contribuir a la generación de radicales hidroxilo altamente reactivos que causan daño a las células. Por lo tanto, las personas con diabetes no controlada se encuentran en mayor riesgo de cáncer oral en desarrollo (Dandona y cols 1996)

Hay numerosos estudios que exponen que en la población en general los hombres son más propensos a sufrir lesiones premalignas y cáncer oral pero entre las personas con diabetes son más frecuentes en las mujeres (Dikshit y cols 2006, Ujpal y cols 2004). Se ha sugerido que las mujeres podrían tener un control metabólico mas pobre con más daño oxidativo al ADN.

En cuanto a pacientes con diabetes tipo I y tipo II no hay una determinación clara de cual tiene mayor prevalencia, hay estudios que dicen que los pacientes con diabetes tipo I presentan mayor prevalencia de leucoplasia y liquen plano oral (Albrecht y cols 1992), sin embargo, otros estudios más recientes determinan que es el diabético tipo II el que presenta en mayor número lesiones precancerosas y más malignización (Ujpal y cols 2004) pero ninguno aporta diagnóstico histopatológico definitivo.

La asociación entre diabetes mellitus y leucoplasia oral puede deberse a que ambas enfermedades tienen factores de riesgo comunes.

I.3.10. Marcadores biomoleculares

I.3.10.1 Pérdida de la heterocigosidad

Para poder determinar cuál es la capacidad de evolucionar a cáncer de la leucoplasia es interesante conocer la biología molecular. Para ello se ha demostrado que la pérdida de la heterocigosidad (PDH) en determinados cromosomas aumenta el riesgo considerable de malignización, así, Zhang y cols en 2001 en su estudio analizó 71 displasias epiteliales del suelo de la boca, la cara ventral de la lengua y el paladar blando, designados como sitios de alto riesgo y 56 displasias epiteliales de otros sitios de la cavidad oral designados como sitios de bajo riesgo, los resultados no fueron influenciados por el hábito de fumar o de género. Llegó a la conclusión de que se considerarían leucoplasias de alto riesgo las que presentasen pérdida de la heterocigosidad de los cromosomas 3p y/o 9p y además en uno o más de los cromosomas 4q, 8p, 11q, 13q y 17p, leucoplasias de riesgo intermedio las que presentasen PDH de los cromosomas 3p y/o 9p y de bajo riesgo aquellas que no presentan ninguna PDH de las citadas en los otros casos.

I.3.10.2 Telomerasa

La telomerasa es una enzima formada por un complejo proteína-ácido ribonucleico con actividad polimerasa, que es producida en las células germinales embrionarias. Esta proteína desempeña un papel importante en la formación, mantenimiento y renovación de los telómeros, impidiendo la apoptosis celular. Es reprimida por las células somáticas maduras tras el nacimiento, permitiendo el acortamiento del telómero después de cada división celular. La sobreexpresión de telomerasa se ha descrito asociada a diversos procesos neoplásicos (Martorell-Calatayud y cols. 2009)

I.3.10.3 Aneuploidia

El contenido de ADN (ploidía ADN) de una célula da una medición aproximada de la inestabilidad genética y la aberración de ADN. En los cánceres, las células diploides genéticamente estables son reemplazadas por células aneuploides genéticamente inestables. El término de aneuploidia se refiere al cambio en el número cromosómico que puede dar lugar a enfermedades genéticas. La aneuploidía de ADN es un potente predictor de desarrollo maligno en leucoplasias orales y eritroleucoplasias, así lo demostró Sudbo (Subdo y cols en 2001a y Subdo y cols 2001b).

I.3.10.4 p53

La mutación de p53, gen supresor tumoral, representa la anomalía genética más común en el cáncer del ser humano. Su función fisiológica es la de prevenir la acumulación de daño genético celular, de dos maneras, reparando el daño previamente a la división celular o causando la muerte celular por apoptosis (Reibel 2003).

I.4. CLÍNICA

La leucoplasia se inicia en la edad adulta de una forma anodina y en relación fundamentalmente con factores ambientales. Comienza como máculas blanquecinas asintomáticas y si no son descubiertas en una exploración rutinaria pueden pasar desapercibidas durante años. Puede aparecer como una lesión única, localizada, como lesiones difusas, ocupando extensas áreas de la mucosa oral, o incluso como lesiones múltiples. De igual forma, el aspecto clínico de la leucoplasia es muy heterogéneo, pudiendo variar desde áreas maculares, lisas y ligeramente blanquecinas y translúcidas, a placas

netamente blancas, elevadas, gruesas, firmes y con superficie rugosa y fisurada.

Podemos dividir la leucoplasia en dos grandes grupos, homogéneas que son asintomáticas y como mucho el paciente puede apreciar con la lengua una rugosidad cuando la mácula se convierte en placa, y no homogéneas que en algunos casos puede presentar una ligera sensación de ardor o escozor cuando la lesión se pone en contacto con alimentos ácidos o salados (Bagán y cols. 1993).

I.5. LOCALIZACIÓN

La leucoplasia oral puede afectar a cualquier parte de la mucosa de la cavidad bucal. La localización más frecuente de la leucoplasia oral, difiere ostensiblemente entre los estudios efectuados. Algunos autores consideran a la mucosa yugal, bucal, labio inferior, y lengua como asentamientos de preferencia para las leucoplasias orales. Sin embargo otros autores señalan un orden de preferencia distinto; así Baric y cols. 1982, consideran que la mucosa yugal y el paladar engloban el 90% de las localizaciones de la leucoplasia oral. Sin embargo, la mayoría de las publicaciones al respecto señalan al paladar como asentamiento inusual de las leucoplasias y encuentran en la encía la segunda localización en orden de frecuencia de aparición (Kuribayashi et al. 2012).





Imagen I.1: Distintas localizaciones de la leucoplasia oral

I.6. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Histológicamente, la leucoplasia puede presentar un patrón variable, que va desde una hiperqueratosis simple sin displasia epitelial hasta una displasia severa con fenómenos de atrofia o hiperplasia epitelial. Las leucoplasias sin displasia epitelial suponen el 80-90% de todas las leucoplasias. El rasgo histopatológico más constante viene dado por la presencia de hiperqueratosis. Ésta puede ser una ortoqueratosis o una paraqueratosis o incluso estar presente ambas formas de queratinización. En la mayoría de los casos se acompaña de una hiperplasia epitelial debida a un aumento en espesor del estrato espinoso (acantosis) y es frecuente la papilomatosis.

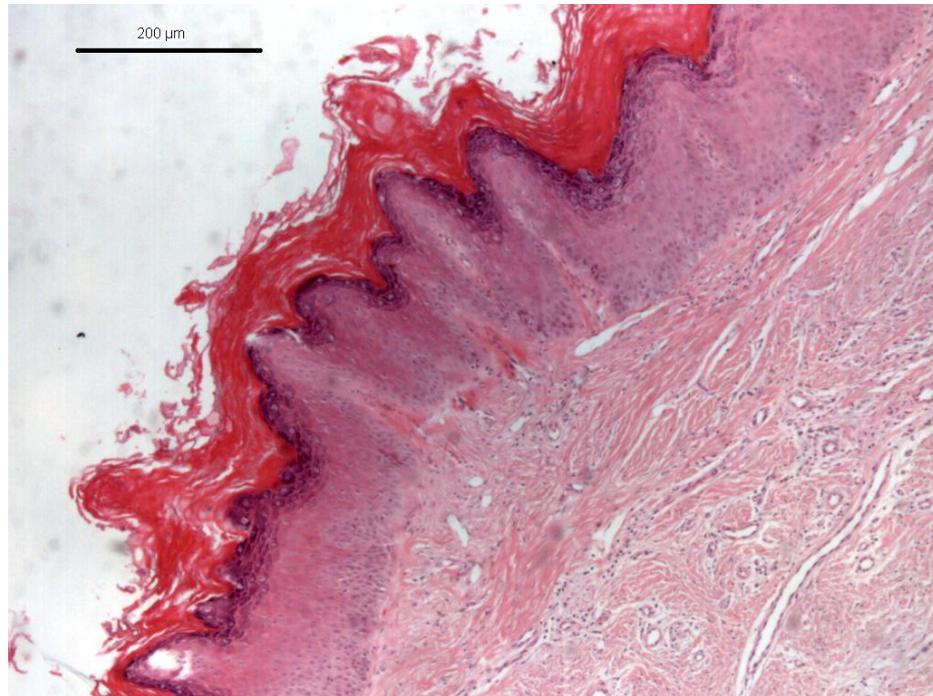


Imagen I.2: Imagen histopatológica tinción HE (5x)

Atendiendo a la presencia de displasia epitelial como dato fundamental, clásicamente se han distinguido dos tipos de leucoplasia, las displásicas y las no displásicas. Las leucoplasias orales con displasia constituyen el 20-15% y presentan anomalías atípicas en el epitelio suelen corresponderse con las formas clínicas no homogéneas, y pueden estar sobre infectadas por *Cándida*. La presencia de displasia epitelial, implica siempre una mayor capacidad de malignización.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES QUE DEFINEN LA DISPLASIA EPITELIAL

1. Pérdida de polaridad de células basales.
2. Hiperplasia de la capa de células basales.

-
3. Aumento de la relación núcleo/citoplasma.
 4. Crestas epiteliales interpapilares en forma de gotas.
 5. Estratificación irregular del epitelio.
 6. Excesiva cantidad de figuras mitóticas y mitosis en la mitad superficial del epitelio.
 7. Pleomorfismo celular.
 8. Hiperchromatismo nuclear.
 9. Nucleolos agrandados.
 10. Pérdida de adherencia intercelular.
 11. Presencia de queratinización de células aisladas o en grupo en el estrato espinoso.
-

Tabla I.1: Alteraciones estructurales que definen la displasia epitelial

I.7. DIAGNÓSTICO

La leucoplasia oral, es un término clínico que nos da por tanto un diagnóstico provisional de la lesión. No debemos conformarnos con esta única impresión, en ocasiones existen lesiones que aparentemente parecen benignas pero tienen un estudio anatomopatológico de carcinoma in situ o de carcinoma invasor. El diagnóstico definitivo se establecerá tras la biopsia, con el resultado histológico de la lesión, que podrá ser de hiperqueratosis, en el caso de leucoplasia sin displasia o de displasia de diferentes grados, en las leucoplasias displásicas.

El diagnóstico de leucoplasia se basa en dos tipos de criterios: clínicos, para determinar si es homogénea o no; e histopatológicos para establecer presenta o no displasia (Tabla I.1).

Existen algunos factores pronósticos indicativos de un mayor riesgo de transformación: el sexo (mujer), la mayor edad del paciente, la

localización, el mayor tamaño de la lesión, el tipo clínico (no homogénea), el tipo histológico (las displásicas se transforman en un 26% frente a un 2% de las no displásicas), la perpetuación de hábitos tóxicos, el mayor tiempo de evolución y la existencia de una enfermedad subyacente.

I.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de leucoplasia oral se establece después de descartar otras entidades muy bien definidas que pueden cursar con lesiones blanquecinas en la mucosa oral. En la exploración clínica, aparecen más blancas que el tejido circundante, pueden estar ligeramente elevadas, arrugadas o tener una textura diferente del tejido normal vecino. Es importante realizar una historia clínica completa cuando se examina a un paciente con una lesión blanca ya que debe considerarse, la presencia de antecedentes familiares de lesiones parecidas o similares, el tiempo de evolución, identificación de hábitos como el tabaco (tipo de consumo y frecuencia) o morderse la mejilla, la ingestión de medicamentos, así como, enfermedades mucocutáneas para poder establecer el diagnóstico y un plan de tratamiento adecuado.

CAUSAS MÁS FRECUENTES DE LESIONES BLANCAS

AGENTE MECÁNICO, FÍSICO O QUÍMICO

Lesiones facticias (autoprovocadas).

- Por iatrogénica o intervención quirúrgica.
- Por prótesis.
- Por radiaciones actínicas o ionizantes
- Por calor, frío y electricidad.
- Por efectos de agentes químicos y tabaco.

AGENTES MICROBIANOS

- Inespecíficas (estreptoestafilococias)
- Específicas a bacterias (sífilis, tbc),
- Virus del papiloma y Epstein-Barr
- Hongos (candidiasis)

DESÓRDENES INMUNOLÓGICOS

- Eritema multiforme.
- Liquen plano oral
- Lupus eritematoso
- Psoriasis.

PRECÁNCER Y CÁNCER

- Leucoplasia.
- Carcinoma de células escamosas

ANORMOGENES

- Nevo blanco
 - Disquerotosis
 - Nódulos e hiperplasias fibrosas
-

Tabla I.2: Causas más frecuentes de lesiones blancas

El nevo blanco esponja (Enfermedad de Cannon), es una enfermedad hereditaria, con un rasgo autosómico dominante que puede afectar a la mucosa bucal en forma de máculas y papulas blancas. Las áreas blancas son de aspecto translúcido, se extienden en mucosa yugal y a veces en mucosa de

suelo de la boca y labios. No produce sintomatología por lo que puede estar desde el nacimiento.

Lesiones mecánicas: Son aquellas lesiones que están relacionadas con un irritante local identificable y que se resuelve después de eliminarlo.

Agentes químicos: Múltiples agentes químicos pueden provocar quemaduras en la mucosa oral de cierta intensidad, que se manifiestan en forma de una película blanquecina sobre el área afectada. Para el diagnóstico será fundamental, además de la clínica, el antecedente de haber utilizado una sustancia química

Candidiasis oral: La forma pseudomembranosa o el muget el tipo clínico que muestra un aspecto blanquecino. Se localiza en cualquier lugar de la mucosa oral. Típicamente aparece en la superficie de la mucosa oral colonias confluentes de placas blanquecinas que pueden ser eliminadas mediante raspado. Este signo clínico es comúnmente utilizado para distinguir esta entidad de otras. Las placas o pseudomembranas suelen ser asintomáticas y se describen como copos de nieve o leche coagulada, contiene hifas o esporas de *Candida albicans*, células epiteliales descamadas leucocitos polinucleares neutrofilos,

Infección por virus: La infección por papilomavirus (VPH) de los tipos 2, 4, 6, 11, 13 y 32 en la mucosa oral puede dar origen a lesiones blancas. Los papilomas orales clínicamente se presentan con aspecto de "coliflor", de superficie papilomatosa y base sésil, resultando de la confluencia de varios nódulos blancos, nunca alcanza gran tamaño y son benignas. Otra lesión blanca oral, asociada a infección vírica, es la leucoplasia vellosa. Se ha demostrado la presencia del virus Epstein-Barr. Clínicamente se caracteriza por la existencia por placas blancas localizadas en márgenes linguales. A pesar que se la consideró como una lesión patognomónica de la infección por VIH, pueden aparecer en pacientes sometidos a inmunodepresión.

Liquen plano: El liquen plano oral (LPO) es una enfermedad mucocutánea crónica de etiología desconocida. Una de sus manifestaciones son líneas blanquecinas ligeramente elevadas (estrías de Wickham) de disposición arboriforme o estrellada, que suelen localizarse de forma preferente en la mucosa yugal. El diagnóstico del LPO suele hacerse con la clínica, siempre debe acompañarse de un estudio histopatológico

Lupus eritematoso: Las lesiones discoides orales son frecuentes en los individuos con lesiones cutáneas de lupus discoide y en los que padecen lupus eritematoso sistémico, pudiendo en ocasiones ser la primera manifestación de dichos cuadros. Algunas lesiones discoides orales pueden ser muy semejantes a la leucoplasia y al LPO, si bien suelen tener un mayor componente eritematoso y presentar una característica disposición radial de capilares en la periferia de la placa.

I.9. CLASIFICACIÓN

Por su aspecto clínico distinguimos dos grandes grupos: leucoplasias homogéneas y no homogéneas, a su vez, dentro de las no homogéneas tendríamos la leucoplasia exofítica o verrugosa proliferativa, la nodular y la eritroleucoplasia. Las homogéneas son mucho más frecuentes; así, autores como Axéll y cols 1984 les atribuyen una proporción de 11/1; por el contrario, Hogewind y Van der Waall en 1988 hallaron cifras inferiores.

I.10. SISTEMA DE ESTADIAJE DE LA LEUCOPLASIA ORAL

Si consideramos al diagnóstico puramente clínico, como un diagnóstico provisional de leucoplasia, y a la confirmación histopatológica como único diagnóstico definitivo; la clasificación de la leucoplasia oral debe incluir factores tanto clínicos como histopatológicos.

Shepman y cols en 1995, propusieron una clasificación y un sistema de estadiaje para pacientes con lesiones premalignas, tales como la leucoplasia oral. El sistema de clasificación está basado en el tamaño de la lesión (L), la localización (S), el aspecto clínico (C), y las características histopatológicas (P). El sistema de clasificación y estadiaje (LSCP) fue desarrollado en las mismas líneas que el sistema de clasificación TNM para el cáncer. El sistema LSCP está basado en un diagnóstico clínico provisional (símbolos L, S y C), combinado con un diagnóstico histopatológico definitivo (símbolo P). Es un método sencillo que describe las principales características de una lesión premaligna, y puede ser útil en la toma de decisiones sobre la instauración o no de un tratamiento activo.

Actualmente el sistema de estadiaje que se sigue para la clasificación de la leucoplasia es el descrito en la Tabla I.3.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA LEUCOPLASIA ORAL

L: Tamaño de la lesión

L₁: tamaño de lesión única o múltiples leucoplasias juntas ≤ 2 cm

L₂: tamaño de lesión única o múltiples leucoplasias juntas 2-4 cm

L₃: tamaño de lesión única o múltiples leucoplasias juntas L₃: lesión ≥ 4 cm

L_x: no especificado

P: Hallazgos histopatológicos

P₀: No displasia epitelial

P₁: Displasia epitelial leve o moderada

P₂: Displasia epitelial severa

P_X: No especificado

Sistema de estadiaje OLEP

Estadio I L₁ P₀

Estadio II L₂ P₀

Estadio III L₃ P₀ o L₁ L₂ P₁

Estadio IV L₃ P_{1, 2}, cualquier L P₂

Tabla I.3: Sistema de clasificación de la leucoplasia oral

Reglas generales para el sistema de estadiaje de la leucoplasia oral:

- Si existen dudas sobre en qué categoría L o P incluir un determinado caso, se seleccionará la categoría menos avanzada.
- Lo mismo sucederá respecto al sistema de estadiaje.
- En los casos en que existan múltiples biopsias de leucoplasias únicas múltiples se empleará el resultado del patólogo más severo.
- Se debería anotar la localización de acuerdo con el ICD-DA para futuras publicaciones de los resultados.

Leucoplasia verrugosa proliferativa

Una mención especial merece la *leucoplasia verrugosa proliferativa* es una forma clínico-patológica específica de leucoplasia descrita por primera vez por Hansen y cols en 1985 que muestra unas connotaciones especiales. Esta lesión es característica de pacientes de edad avanzada, posee un gran potencial de malignización, y suele presentarse clínicamente como lesiones múltiples, exofíticas, verruciformes, con proyecciones dactiliformes, de superficie rugosa, asimétricas e indistinguible clínicamente en la mayoría de los casos de un carcinoma verrugoso. Presenta cuatro características: proliferación crónica, afectación de múltiples zonas, ser refractaria al tratamiento y tener un índice de transformación maligna extremadamente alto.

El diagnóstico se realiza de forma retrospectiva, en base a la clínica y evolución de las lesiones de apariencia multifocal y exofítica. El reconocimiento en estadio temprano es complicado.

Cerero Lapiedra y cols (2010) han propuesto una serie de criterios diagnósticos mayores y menores.

Criterios Mayores:

- A. Lesión leucoplásica con más de dos localizaciones diferentes, más frecuente en encía, procesos alveolares y paladar
- B. Existencia de área verrucosa
- C. Las lesiones se han extendido o aumentado durante la evolución de la enfermedad
- D. Recidiva en un área previamente tratada
- E. Histológicamente hiperqueratosis epitelial simple a hiperplasia verrucosa, carcinoma verrugoso o carcinoma de células escamosas tanto in situ como infiltrante.

Criterios Menores:

- a. Lesión leucoplásica oral que ocupa al menos tres centímetros sumando todas las áreas.
- b. Que el paciente sea mujer.
- c. Que el paciente no sea fumador.
- d. La evolución de la enfermedad sea de más de 5 años

Esta autora nos indica que para realizar el diagnóstico de leucoplasia verrugosa proliferativa se deben cumplir una de las dos combinaciones:

1. Tres criterios mayores, siendo el criterio E uno de ellos.
2. Dos criterios mayores, incluyendo el criterio E entre ellos y dos criterios menores.

I.11. TRATAMIENTO

Dado que la gran mayoría de las leucoplasias son asintomáticas, el tratamiento de las mismas se basa en la premisa de la detección precoz y el manejo activo de estos pacientes para prevenir el desarrollo de un carcinoma oral.

El primer paso a considerar en el tratamiento de la leucoplasia, es la supresión de los posibles factores relacionados con su etiología: excluir el tabaco y el alcohol, eliminar cualquier factor irritativo de tipo mecánico suprimir factores externos, mecánicos, físicos y químicos, eliminar sobreinfecciones (principalmente de *Cándida* y virus del papiloma humano) y resolver factores generales (anemia sideropénica). El tratamiento de la leucoplasia oral se debe realizar en función del tamaño, localización, aspecto clínico e histopatología de la lesión. La clasificación LSCP de Shepman, marcaba las pautas terapéuticas a seguir.

PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN EN LA LEUCOPLASIA ORAL

Eliminar los factores etiológicos:

- Suprimir factores externos mecánicos, físicos y químicos.
- Uso de antimicóticos si hay sobreinfección por *Cándida*
- Control de enfermedades sistémicas y estados inflamatorios crónicos
- Si no desaparece en 2-4 semanas: tomamos una biopsia

Leucoplasia sin displasia o displasia leve:

- Tratamiento no quirúrgico: tratamiento médico, controles periódicos, reexamen clínico y eventual toma de nueva biopsia si permanece igual o ha progresado.
- Tratamiento quirúrgico: exéresis quirúrgica, electrocoagulación, láser de CO₂, terapia fotodinámica o crioterapia.

Leucoplasia con displasia moderada o severa:

- Exéresis quirúrgica con control de márgenes

Tabla I.4: Protocolo de intervención en la leucoplasia oral

Las indicaciones de un tratamiento activo en la leucoplasia oral dependen fundamentalmente de los hallazgos histopatológicos:

1. En presencia de displasia moderada o severa (estadio 4): debemos instaurar un tratamiento activo.
2. En caso de ausencia, o ligera displasia (estadio 1, 2 y 3): la decisión de tratarla, estará en función de la localización o el aspecto clínico de la lesión. En general, se recomienda el tratamiento activo en aquellas leucoplasias localizadas en una

zona de alto riesgo de transformación maligna, con independencia del grado de displasia.

Además es necesario un seguimiento postoperatorio a largo plazo, ya que ninguno de los tratamientos aplicados permite modificar la susceptibilidad de la mucosa oral para desarrollar otra leucoplasia oral o un cáncer.

I.11.1. Tratamiento tópico

Los principios activos más utilizados en aplicación tópica son el ácido retinoico (cis-retinoico o etretionato) y la bleomicina. El ácido retinoico debe aplicarse en orabase al 0,1% de 3-4 veces al día

El sulfato de bleomicina se pauta al 1% en dimetilsulfóxido. Su aplicación se realiza con torundas de algodón (manteniéndose 5 minutos en contacto), una vez al día, durante 2 semanas. Con este tratamiento desafortunadamente se obtienen altas tasas de recurrencia (Lodi et al 2008).

I.11.2. Tratamiento sistémico

Para el tratamiento sistémico de la leucoplasia se han utilizado por vía oral la vitamina A, o sus derivados, y la vitamina E.

La vitamina A tiene dos grandes inconvenientes que limitan su administración. El primero es la necesidad de utilizar dosis elevadas para obtener alguna eficacia (100.000-300.000 U/día), con las que se manifiestan efectos secundarios importantes (exantema, sequedad de piel, prurito, etc.), además de tener un alto potencial carcinogénico y el elevado porcentaje de recidivas tras finalizar el tratamiento (38-55% de los casos).

El ácido 13 cis-retinoico (isotretinoína) se ha mostrado eficaz a dosis bajas y con una mínima toxicidad. La dosis inicial de tratamiento es de 0,2

mg/kg/día durante 3 meses. Posteriormente se incrementa con 0,2 mg/kg/día adicionales en 3 ciclos sucesivos. No se debe superar la cantidad de 0,8 mg/kg/día si se administra durante largos períodos de tiempo, ya que podrían aparecer efectos secundarios como alteraciones cutáneas, mucosas y hematológicas (aumento de la concentración de triglicéridos y colesterol), todos ellos reversibles. Debido a su teratogenicidad, se recomienda utilizar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento y al menos un mes después de suspender el tratamiento con isotretinoína.

El etretinato se emplea pautado de 1-1,5 mg/kg/día en 3 tomas, durante 3-4 meses. Es hepatotóxico y provoca prurito, sequedad de mucosas y alopecia. A dosis de 30 mg/día durante 3-6 meses se han obtenido buenos resultados, observándose mejorías en el 70% de los casos

La fenretinida (4-HPR), otro retinoide sintético, se ha utilizado como quimioprevención asociada al tratamiento quirúrgico. A dosis de 200 mg/4 veces al día es eficaz en la prevención de recidivas y de nuevas lesiones .

La vitamina E se ha empleado a dosis de 800 U/día en períodos extensos (de 6-24 meses), si bien, sólo se han apreciaron mejorías en menos de la mitad de los pacientes del estudio

I.11.3. Tratamiento quirúrgico

La exéresis quirúrgica convencional con control de márgenes está indicada en el tratamiento de leucoplasias con displasia epitelial moderada o severa. A pesar de que no exista displasia, ciertos autores proponen la exéresis quirúrgica en todas las lesiones leucoplásicas, ya que existe un riesgo de degeneración maligna.

Las tasas de recurrencia tras la extirpación quirúrgica varían de un 20 a un 35%. Pandey y cols en 2001 extirparon con bisturí frío 59 leucoplasias

orales no homogéneas. Tras un período de seguimiento medio de 3 años el porcentaje total de recidivas fue de 37,9%. Autores como Browne y cols (1986) han encontrado una mayor recurrencia (20%) en las leucoplasias de suelo de boca extirpadas quirúrgicamente.

Femiano y cols (2001) aplicaron un tratamiento combinado médico-quirúrgico para reducir la recurrencia de las leucoplasias orales vellosas. En su serie de 50 leucoplasias orales vellosas trataron 25 con cirugía exclusiva y 25 con cirugía más 500 mg de Metisoprinol (inmunomodulador con actividad antitumoral y antivírica) 2 veces al día durante 2 meses. Tras un período de seguimiento medio de 18 meses, recidivaron un total de 22 leucoplasias, 18 (un 82%) de las tratadas exclusivamente con cirugía, y 4 (18%) de las que también aplicaron Metisoprinol.

I.11.3.1 Criocirugía

Los efectos terapéuticos de la criocirugía en las lesiones orales se han estudiado desde la década de los sesenta. El mecanismo de aplicación es mediante nitrógeno líquido y no precisa anestesia (Ehrl y cols. 1980). Está indicada en leucoplasias orales sin displasia o con displasia epitelial leve siendo el tratamiento de elección en la queratosis actínica de la piel.

Los principales inconvenientes de la técnica son: la falta de control visual sobre la extensión en profundidad, la incapacidad de conseguir una muestra intacta para el examen histopatológico, así como el dolor y la inflamación edematosa postquirúrgica.

Los estudios más antiguos exponen que consiste en una técnica de aplicación muy sencilla y con buenos resultados. Así Moszynski y cols (1990) explican que trataron con nitrógeno líquido 43 lesiones precancerosas localizadas en boca o en la faringe; 33 de las cuales habían recidivado

después de otros tratamientos no crioquirúrgicos y tras un seguimiento medio de 9 años no encontraron ninguna recidiva. Bekke y cols (1979) publicaron una serie de 90 pacientes que presentaban las siguientes lesiones orales: angiomas situados superficialmente, hiperplasia papilar del paladar, liquen plano oral, leucoplasias e incluso 11 casos con tumores malignos incurables. Todos fueron tratados con nitrógeno líquido, y tras un seguimiento medio de 6 años, encontraron una curación total del 67% de las lesiones.

Sin embargo, estudios más recientes (Lodi et al 2008) desaconsejan por completo esta técnica debido al riesgo de aparición de cicatriz que impide ver la recidiva de la lesión. No parece presentar beneficio alguno en la recurrencia.

I.11.3.2 Láser CO₂

Para muchos autores (Landthaler y cols 1995 y Ritcher y cols en 1990) la técnica de vaporización por láser CO₂, es de realización más sencilla que la exéresis con bisturí frío. Permite la exéresis de la lesión con un buen control del sangrado, por el efecto térmico y de cauterización, dejando cicatrizar el defecto por segunda intención y sin necesidad de colocar injertos tisulares. Los principales inconvenientes de esta técnica son que no permite el estudio total de la pieza operatoria, la recurrencia de las lesiones, infección, y posible daño dentario.

El principal inconveniente que presenta es la dificultad para hacer el estudio histológico de los márgenes de resección, lo que implica efectuar una resección con amplios márgenes de seguridad. En este sentido autores como Geisthoff y cols (2001) resaltan la limitación de esta técnica en determinadas localizaciones de leucoplasias orales y cánceres de cabeza y cuello, debido a la necesidad de realizar grandes incisiones para conseguir márgenes de seguridad.

En cuanto a la recurrencia de las leucoplasias orales tratadas con láser de CO₂, autores como Schoelch y cols (1999) trataron 55 leucoplasias con esta técnica, tras un seguimiento medio de 6 meses encontraron un porcentaje de recurrencias de tan sólo un 3,6%; sin embargo este bajo porcentaje puede ser debido al escaso tiempo de seguimiento postoperatorio. Horch y cols (1986) aplicaron el tratamiento con láser de CO₂ a 50 leucoplasias orales, encontrando un 22% de recidivas, tras un seguimiento medio de 37 meses. Chu y cols (1988) tras un seguimiento medio de 5 años en 37 leucoplasias orales tratadas con láser de CO₂, tuvieron un 10,8% de recidiva; recurrencia similar a la hallada por otros autores (Gaspar y cols. 1990).

I.11.3.3 Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica constituye una aplicación reciente del láser. Este método consiste en la administración intravenosa de Photofrin (porfímero de radio) (éter dihematoporfirina), una sustancia quimiosensibilizante selectivamente retenida por los tejidos neoplásicos y tejido del sistema retículo endotelial (Ribeiro et al 2010). Esta sustancia, expuesta a un láser de argón de longitud de onda de 630nm, cataliza una reacción fotoquímica que libera radicales de oxígeno libres citotóxicos, responsables de la muerte celular y por lo tanto de la necrosis tumoral.

En la actualidad, se están llevando a cabo nuevas investigaciones para encontrar nuevos tratamientos para la leucoplasia oral. Zhang et al (2009) está realizando un ensayo clínico en fase I inyectando a pacientes adenovirus recombinante-p53, después del tratamiento se observa la expresión de la proteína p53 y de la proteína p21 observándose que mejoraron significativamente (100% y 89,9%, respectivamente), sin embargo, la proteína bcl-2 presentan una baja expresión (16,7%). Podemos estar hablando de un tratamiento prometedor en el futuro.

I.11.4. Evolución y pronóstico

Las características clínicas de la leucoplasia, son determinantes en el desarrollo hacia lesiones malignas. Así, está demostrado mediante diferentes estudios clínicos, que aquellas lesiones con un componente eritroplásico, erosivo o verrugoso son más susceptibles de transformarse en cáncer, que las leucoplasias homogéneas. Por lo tanto la vigilancia clínica e histológica es indispensable.

SITUACIONES DE LA EVOLUCIÓN DE LA LEUCOPLASIA NOS PODEMOS ENCONTRAR CON DIVERSAS SITUACIONES CLÍNICAS

Curación: cuando se produce la desaparición completa de la lesión

Recurrencia o recidiva cuando tras la extirpación exéresis completa aparece de nuevo en la misma localización

Nueva enfermedad cuando en el curso evolutivo afecta a nuevas localizaciones

Estable cuando no hay ningún cambio a lo largo del tiempo. Aparición de carcinoma como evento oncológico

Tabla I.5: Situaciones de la evolución de la leucoplasia nos podemos encontrar con diversas situaciones clínicas

I.12. TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE LA LEUCOPLASIA ORAL

La leucoplasia se considera el trastorno potencialmente maligno más común de la mucosa oral. Factores como el tabaco (Fisher y cols. 2005), la forma clínica no homogénea (Silverman y cols. 1984), el tamaño de la lesión, la presencia de displasia (Balasundaram y cols. en 2014) se han considerado en numerosos estudios factores de riesgo en la aparición de la leucoplasia oral.

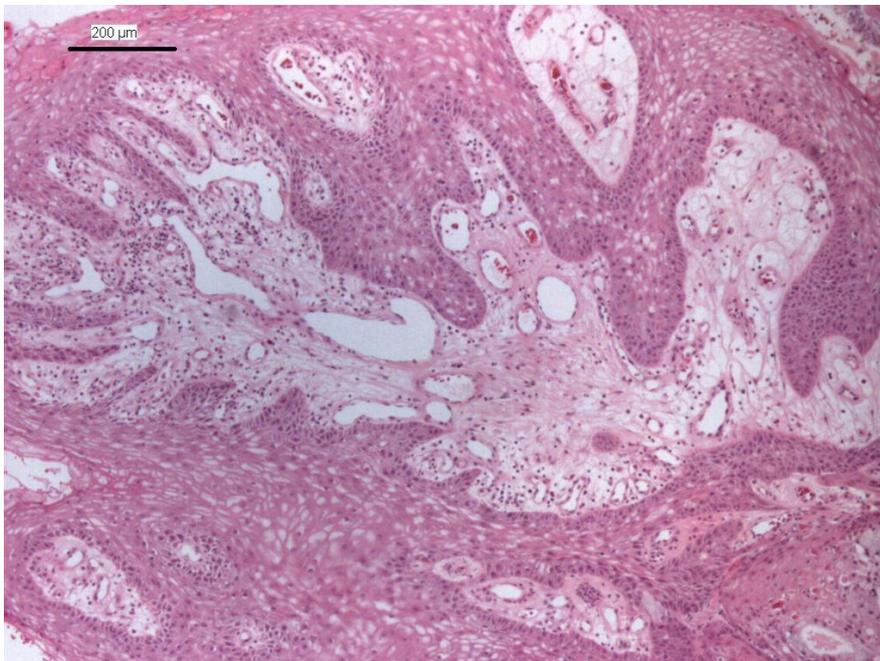


Imagen I.3: Transformación maligna de la leucoplasia oral

El índice de transformación maligna de la leucoplasia oral varía considerablemente de unos estudios a otros y de unas regiones a otras, así en el mismo año, Mehanna y cols cita en su estudio un porcentaje de transformación del 12% durante un tiempo de transformación media de 4,3 años y Arduino y cols en 2009 en su estudio presenta un 7,2% en un tiempo de transformación media de 16 años. Los resultados que encontramos son muy dispares.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Es conocida la relación existente entre la leucoplasia oral como lesión previa al desarrollo de cáncer oral.

El hecho de que las leucoplasias han sufrido transformación maligna durante su evolución clínica y que se han encontrado leucoplasias en los bordes de carcinomas orales de células escamosas apoya la idea de que la leucoplasia oral es una lesión potencialmente maligna.

El porcentaje estimado de transformación maligna varía en función del país donde se ha realizado el estudio y de dónde y cómo se ha recogido la muestra. Los porcentajes publicados oscilan en un 0,13-17,5%

Diferentes estudios en los que se ha realizado un seguimiento de pacientes con leucoplasia, han puesto de manifiesto que existen unos factores clínicos e histopatológicos relacionados con un mayor riesgo potencial de transformación maligna considerándose principalmente la presencia de displasia epitelial, normalmente correlacionada con un subtipo no homogéneo. Otros factores serían el género leucoplasia de larga duración, leucoplasia idiopática, localización en lengua y/o suelo de la boca y tamaño mayor de 200 mm.

En la actualidad se están buscando relaciones entre la leucoplasia y otros factores sistémicos, así se ha llegado al estudio de la bioquímica sanguínea en los pacientes con leucoplasia oral.

Con el fin de conocer qué factores pueden influir en la evolución de esta lesión e incidir en su estudio se ha realizado una recogida de datos en los pacientes con leucoplasia oral de la Universidad de Murcia para llevar a cabo los siguientes objetivos:

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

1. Analizar las variables clínicas e histológicas de los pacientes con leucoplasia oral.
2. Conocer los factores de riesgo asociados a la leucoplasia oral.
3. Evaluar la bioquímica sanguínea en pacientes con leucoplasia oral comparándolos con la bioquímica sanguínea del grupo control.
4. Valorar mediante el análisis histomorfométrico los cambios estructurales de los pacientes que presentan leucoplasia oral en la encía.
5. Evaluar el índice de transformación maligna de la leucoplasia oral.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. MUESTRA DEL ESTUDIO

Realizamos un estudio clínico-patológico retrospectivo basado en los pacientes que han sido diagnosticados de leucoplasia oral entre 1988-2010 en la Unidad Docente de Medicina Bucal de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Murcia.

Los participantes seleccionados en la investigación son todos los expedientes clínicos diagnosticados de leucoplasia oral y confirmados histopatológicamente hasta el año 2010. Se trata de un estudio clínico retrospectivo, el cual se ha realizado con un protocolo de recogida de datos (ANEXO).

Se tomaron los datos marcados en el protocolo, se examinaron los informes anatomopatológicos de los archivos en papel de las historias clínicas de la Unidad Docente de Medicina Oral y se recopiló el material histológico archivado que constaba del informe y preparación histológica.

Para poder entrar a formar parte de nuestro estudio la muestra tenía que cumplir los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

1. Presentar diagnóstico clínico de leucoplasia oral según la OMS y estar confirmado con biopsia.
2. Ser mayor de edad.
3. Firmar consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. Paciente con diagnóstico inicial de cáncer oral u otra localización.

2. No tener diagnóstico clínico ni histológico.
3. Paciente con un periodo de seguimiento de menos de 1 año desde que fue diagnosticada la leucoplasia hasta que se transformó en cáncer oral.

Se registraron un total de 173 historias clínicas de pacientes diagnosticados de leucoplasia oral. Se aplicó el criterio de inclusión por el cual tenían que estar diagnosticados mediante estudio patológico por lo que la muestra con la que comenzó el estudio incluía 142 pacientes, de los cuales había 63 mujeres y 79 hombres. Todas las preparaciones estaban valoradas siempre por el mismo patólogo de “la Clínica” en Elche (Alicante) y con la tinción de hematoxilina eosina.

III.2. TÉCNICA DE RECOGIDA DE DATOS

III.2.1. Cuestionario de salud, datos sociodemográficos y de consumo

Para la recogida de datos se llevó a cabo un protocolo donde se registraban la *edad*, el *sexo* y hábitos nocivos como consumo de tabaco y alcohol.

Según el consumo de *tabaco* los pacientes se dividieron en no fumadores, fumadores de más de 10 cigarrillos o de menos de 10 cigarrillos, exfumadores (todos aquellos pacientes que habían dejado de fumar 6 meses antes de la toma de la biopsia), fumadores de puros y fumadores de pipa.

En el *alcohol* se registró si nos referimos a un bebedor o no y si lo hace habitual u ocasionalmente.

Se registró un *historial médico* de enfermedades diagnosticadas previamente por el médico de cabecera, como diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, ansiedad/depresión...

III.2.2. Características de la leucoplasia oral

Registramos que tipo de sintomatología presentaba el paciente pero únicamente dos variables fueron consideradas para el análisis descriptivo, si se producía o no sintomatología.

En cada paciente se recogió el número de *localizaciones* afectadas y la definimos como simple o múltiple. A la hora de registrar la ubicación si nos encontramos ante un paciente con leucoplasia múltiple tomamos la que estaba biopsiada.

En cuanto a su *ubicación* diferenciamos seis grupos encía, paladar, mucosa yugal, suelo de la boca, vientre de la lengua y dorso de la lengua.

Tomamos también el *tamaño* individual de cada lesión y las clasificamos en tres grupos <2 cm, 2-4cm y >4cm, en la zona de mayor diámetro. En cada paciente se recogió el número de localizaciones afectadas y en el caso de localización múltiple se tuvo en cuenta la suma de todos los diámetros de las leucoplasias.

Atendiendo a *criterios clínicos*, clasificamos cada caso en: formas homogéneas y no homogéneas.

III.2.3. Estudio histopatológico

Todas las muestras, procedentes de biopsias orales, fueron fijadas en formaldehído al 10%; posteriormente se incluyeron en parafina y fueron teñidas

con hematoxilina-eosina, según la técnica convencional. Al igual que en el trabajo de Ragavendra et al (2010).

En el *estudio histopatológico* consideramos variables dependientes del epitelio como el patrón de queratinización (hiperqueratosis, ortoqueratosis o paraqueratosis), acantosis, papilomatosis, estado de la basal, proliferación de células epiteliales, atipia epitelial, e hipergranulosis. Como variable dependiente del conectivo valoramos la presencia de infiltrado inflamatorio.

Para nosotros toma especial importancia la displasia epitelial y conocer los factores de riesgo que favorecen su aparición. Por ello, tenemos que conocer cuáles son los parámetros que nos llevan a diagnosticarla (Tabla III.1).

ALTERACIONES ESTRUCTURALES QUE DEFINEN LA DISPLASIA EPITELIAL

Pérdida de polaridad de células basales

Hiperplasia de la capa de células basales

Aumento de la relación núcleo/citoplasma

Excesiva cantidad de figuras mitóticas y mitosis en la mitad superficial del epitelio

Pleomorfismo celular

Hipercromatismo nuclear

Pérdida de adherencia intercelular

Nucleolos agrandados

Presencia de queratinización de células aisladas o en grupo en el estrato espinoso

Estratificación irregular del epitelio

Tabla III.1: Alteraciones estructurales que definen la displasia epitelial

Valoramos la presencia o ausencia de displasia epitelial mediante el estudio de los cambios estructurales. Los cambios displásicos fueron catalogados en diferentes grados de intensidad o severidad según los criterios de la OMS:

1. Displasia leve: mínimas alteraciones displásicas confinadas en el estrato inferior epitelial (hilera basal e hileras parabasales), presencia de hasta dos rasgos displásicos.
2. Displasia moderada: los cambios displásicos ocupan los 2/3 inferiores del espesor epitelial, hasta la mitad del estrato espinoso. Presencia de entre 2 y 4 rasgos displásicos.
3. Displasia severa o grave: los cambios ocupan más de 2/3 del espesor epitelial pero no ocupan completamente todo el epitelio; cuando esto ocurre consideramos carcinoma in situ. Encontramos 5 o más características displásicas.

III.2.4. Clasificación de la leucoplasia oral

Para clasificar las leucoplasias se tuvieron en cuenta dos aspectos, el tamaño de la lesión precancerosa y la presencia o no de displasia. (Tabla III.2)

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA LEUCOPLASIA ORAL

L: Tamaño de la lesión

L₁: tamaño de lesión única o múltiples leucoplasias juntas ≤ 2 cm

L₂: tamaño de lesión única o múltiples leucoplasias juntas 2-4 cm

L₃: tamaño de lesión única o múltiples leucoplasias juntas L₃: lesión ≥ 4 cm

L_x: no especificado

P: Hallazgos histopatológicos

P₀: No displasia epitelial

P₁: Displasia epitelial leve o moderada

P₂: Displasia epitelial severa

P_x: No especificado

Sistema de estadiaje OLEP

Estadio I L₁ P₀

Estadio II L₂ P₀

Estadio III L₃ P₀ o L₁ L₂ P₁

Estadio IV L₃ P₁, cualquier L P₂

Tabla III.2: Sistema de clasificación de la leucoplasia oral

Reglas generales del sistema de estadiaje:

1. Si hay dudas con respecto a la categoría L o P, se debe escoger la categoría menos avanzada.
2. Lo mismo sucederá respecto al sistema de estadiaje.
3. En caso de múltiples biopsias de una leucoplasia única o biopsias tomadas de múltiples leucoplasias se empleará el resultado del patólogo más severo.
4. Se deberá anotar la localización de acuerdo con el ICD-DA para futuras publicaciones de los resultados.

III.2.5. Tratamiento

El tratamiento fue anotado en todos los pacientes. Los tipos de tratamiento se agruparon en tres grupos, tratamiento quirúrgico, láser y control de los factores etiológicos.

Se tuvo en cuenta si había recidiva de las lesiones cuando aparece en la misma localización, curación o evolución a carcinoma verrugoso o a carcinoma oral de células escamosas, el número de carcinomas desarrollados, el tiempo (en meses) entre ellos y su localización. Registramos el estadio en el que se encontraba el carcinoma, según la clasificación tumoral de la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) que agrupa los tumores en diferentes grupos para poder conocer el pronóstico de la enfermedad

En lo que se refiere al seguimiento de los pacientes, la forma habitual de trabajo en la Clínica de la Unidad de Medicina Oral de la Universidad de Murcia es llevar a cabo revisiones cada 6 meses. Aunque en muchas ocasiones la poca colaboración de los pacientes nos impide cumplir nuestro propósito.

III.3. BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

Nos pareció muy interesante estudiar la bioquímica sanguínea del paciente para relacionarlo con la leucoplasia oral. Para ello, después de realizar el análisis descriptivo con los 142 pacientes introducimos un nuevo criterio de exclusión, a los pacientes de nuestro estudio se les tenía que haber realizado una analítica controlando los lípidos y la glucosa en sangre. Al introducir este criterio la muestra disminuyó significativamente puesto que era una medida que anteriormente no se tenía en cuenta en los pacientes con leucoplasia oral. Por lo tanto, ahora contábamos con 59 pacientes que íbamos a comparar con el grupo control, este grupo estaba formado por 68 pacientes que habían acudido a la clínica odontológica universitaria por consultas distintas a las relacionadas con la mucosa oral que no presentaban ningún desorden potencialmente maligno y que presentaban una analítica sanguínea que recogía los datos del perfil lipídico y glucosa.

Como exámenes complementarios se solicitaron analíticas para la detección del perfil metabólico. Nosotros recogimos de las historias clínicas los

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

datos de los perfiles lipídicos de los pacientes diagnosticados de leucoplasia oral para compararlos con respecto a un grupo control que se seleccionó de manera aleatoria de las historias de aquellos pacientes que acuden a la Clínica odontológica universitaria, para el diagnóstico y tratamiento de otra enfermedad. Y de las mismas características de edad y sexo.

En la recogida de datos de la analítica se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

BIOQUIMICA SANGUÍNEA (niveles patológicos)	
Glucosa (mg/dl)	>100mg/d
Triglicéridos (mg/dl)	>150mg/dl
Colesterol (mg/dl)	>200
HDL (mg/dl)	60 mg/dl
LDL (mg/dl)	130 mg/dl

Tabla III.3: Bioquímica sanguínea (niveles patológicos)

Se consideraron patológicos los niveles de glucosa mayores de 100 mg/dl, superiores de 150 mg/dl de triglicéridos, >200 mg/dl de colesterol, >60 mg/dl de HDL y >130 mg/dl de LDL.

III.4. ANÁLISIS HISTOMORFOMÉTRICO

Para este estudio se tomaron todos los pacientes, entre los 142, con la leucoplasia localizada en la encía y que presentaban las preparaciones histológicas para su estudio en el microscopio; en este caso disponíamos de 54 muestras que cumpliesen nuestros requisitos. Para evaluar este parámetro se tuvieron en cuenta las siguientes variables el tabaco con cuatro grupos, no fumadores, fumadores de <10 cigarrillos/día, ≥10 cigarrillos/día y exfumadores. Comparamos si existía alguna diferencia entre sexos (hombre o mujer) y la edad dividiéndolos en dos grupos ≤ 55 años y > 55 años. Valoramos si el infiltrado inflamatorio era positivo o negativo y según la forma clínica homogénea o no homogénea.

Todas las medidas las realizamos en las instalaciones del Servicio de Apoyo a la Investigación (SAI) más concretamente en el edificio del SACE (Imagen III.1) que cuenta con el siguiente sistema para la realización de estas medidas:

- Ordenador de control con monitor color y tarjeta digitalizadora.
- Cámara de vídeo en color, Sony DXC-151-AP con adaptación macro y micro-óptica y tablero reproductor
- Programa de captación de imágenes MIP4 advances v.5.01.02 (Digital Image System S.L. Barcelona. España).
- Sistema de iluminación translúcida (cámara de Lambert) para lectura de negativos y diapositivas.
- Microscopio óptico de luz transmitida Axioskop Zeiss con conexión para cámara de vídeo.

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

- Vídeo magnetoscopio VHS Track con vídeo control color VCC 200 conectado a un monitor para entrada de imágenes al ordenador o grabación de imágenes procedentes del microscopio óptico o fotografías.
- Estereomicroscopio SZ11 Olympus con conexión a cámara de vídeo y adaptador para transluminación.
- Sistema de iluminación de luz fría, Olympus Highlight 2001.



Imagen III.1: Edificio SACE

Con el fin de estudiar las biopsias orales de los pacientes con leucoplasia se tomaron todas las biopsias de la ubicación encía, se tomó esta localización porque era la que se presentaba en mayor número y no se combinaron todas las localizaciones puesto que el epitelio de una ubicación a otra varía considerablemente. Se midieron tres parámetros:

1. El grosor la capa queratinizada, para ello se tomaron cinco medidas a lo largo de toda la muestra y se calculó la media como muestra la imagen.

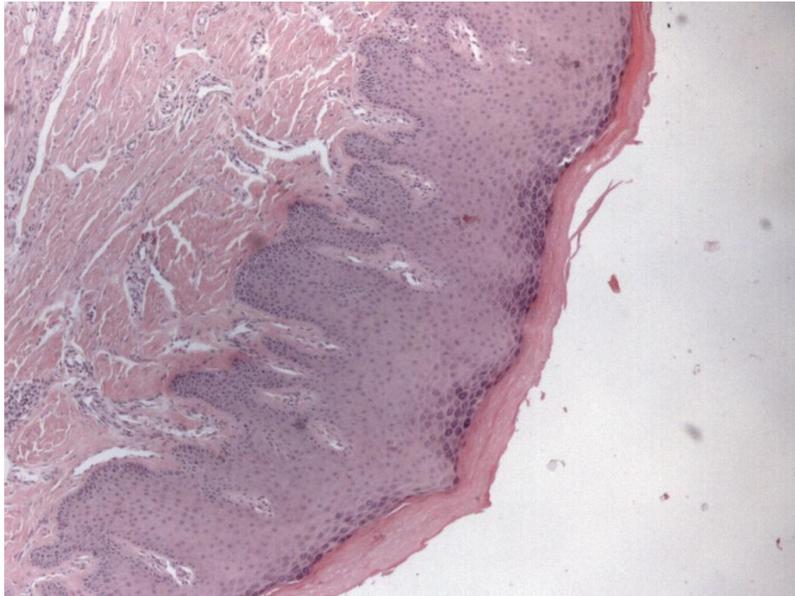


Imagen III.2: Biopsia 5x (I)

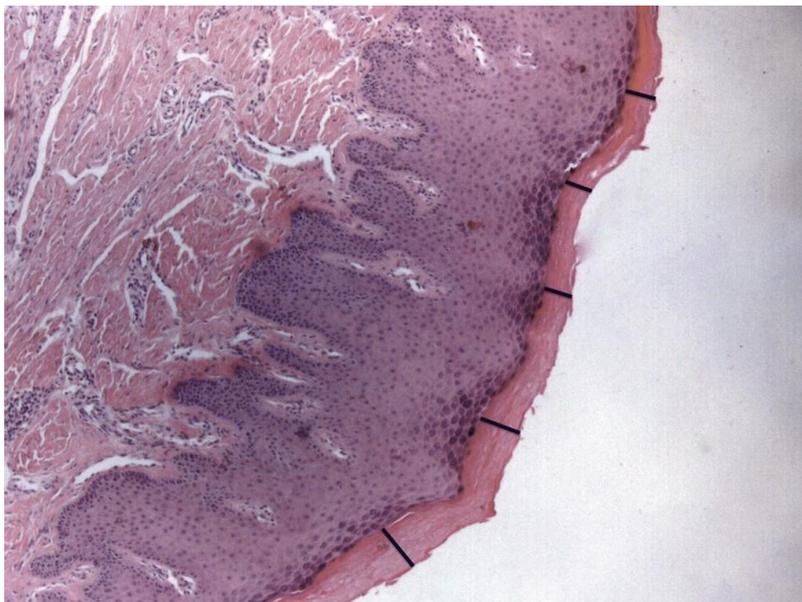


Imagen III.3: Grosor de la capa queratinizada

Ambas imágenes corresponden al mismo paciente, en la Imagen III.3 se observa cómo se tomaron las medidas de la capa de queratina.

2. El grosor del epitelio total, siguió la misma metodología que para medir el queratinizado.



Imagen III.4: Biopsia 5x (II)

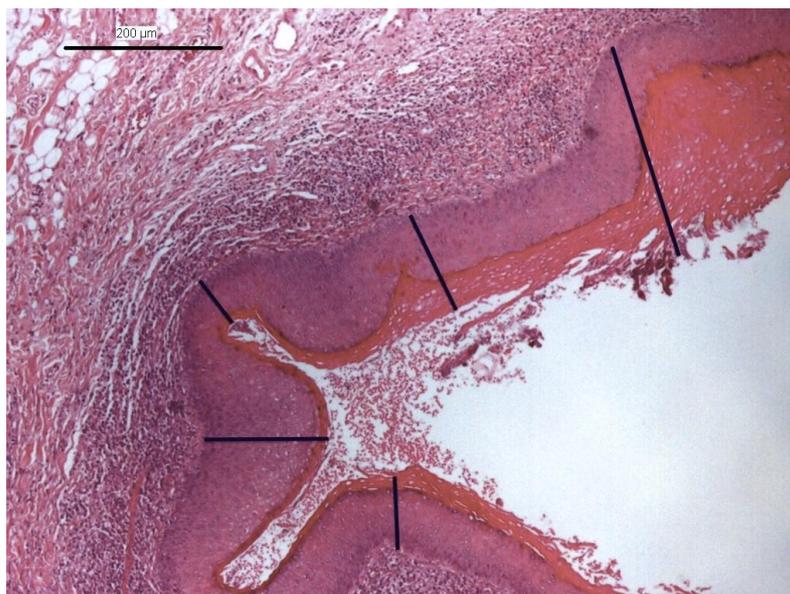


Imagen III.5: Grosor total de epitelio

Imagen III.4 antes de la medida de epitelio, Imagen III.5 después de la medida de epitelio.

1. Se tomó el área total y se hizo la proporción del área de lámina propia inflamada. Se hizo como se muestra en la Imagen III.6.



Imagen III.6: Biopsia sin medición 5x

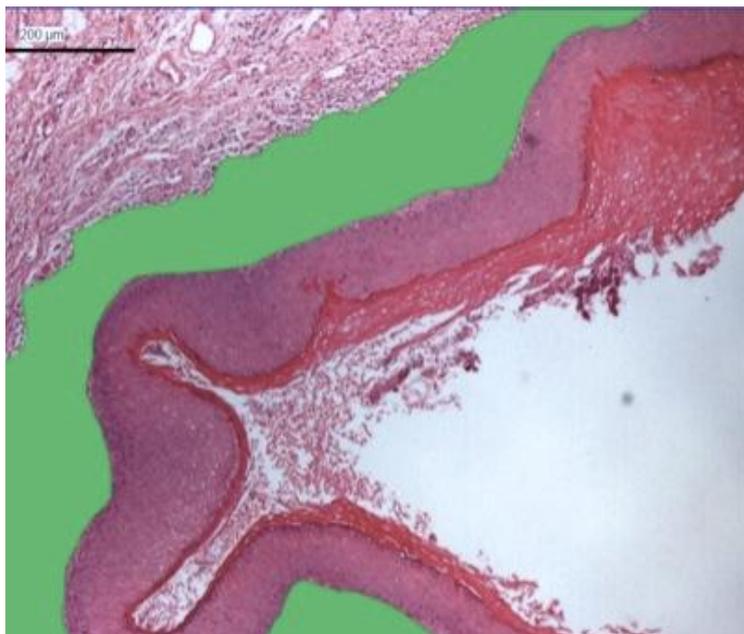


Imagen III.7: Área inflamada de tejido conectivo.

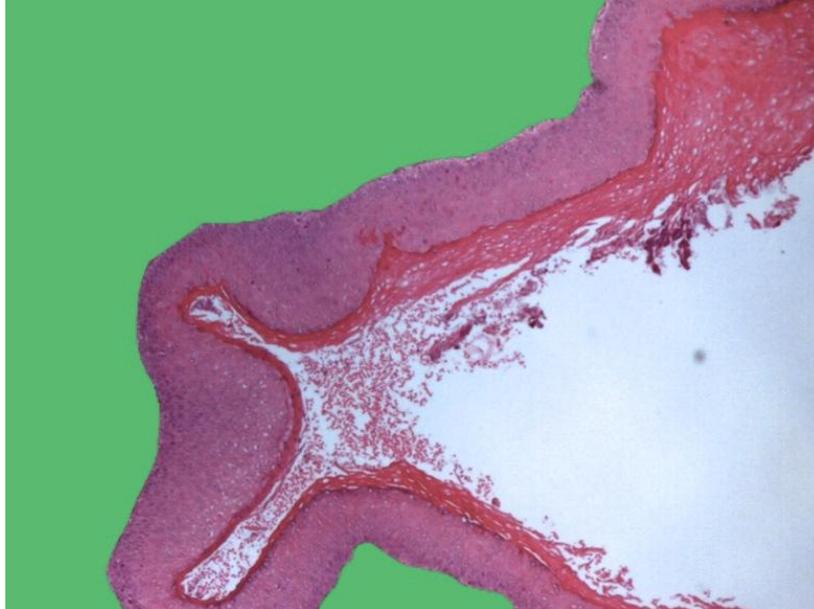


Imagen III.8: Área total de tejido conectivo.

Con estas medidas comprobamos si existían diferencias entre las variables sexo, edad, consumo de tabaco, infiltrado inflamatorio, forma clínica (homogénea o no homogénea) y presencia de displasia.

III.5. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Los datos proporcionados durante el acceso a los expedientes clínicos y bases de datos únicamente serán procesados y analizados por los investigadores, además se mantendrá en anonimato la identidad de los pacientes de dicha institución.

III.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se han empleado los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se han obtenido el número de casos presentes en cada categoría y el

porcentaje correspondiente; para las variables cuantitativas, el máximo, mínimo, media y desviación típica.

La prueba Chi-cuadrado de Pearson se ha empleado para la comparación entre los grupos control y experimental en las variables demográficas sexo y edad, y hábitos de consumo de alcohol y tabaco.

Para la comparación de medias entre dos grupos se ha empleado el test de T-Student bajo el supuesto de normalidad comprobada con el test de Kolmogorov-Smirnov. El test ANOVA se ha empleado para el caso de más de dos grupos una vez comprobado el supuesto de homogeneidad con el test de Levene. En los casos en los que las diferencias han resultado significativas se han realizado las comparaciones dos a dos de Bonferroni para contrastar qué grupos de tratamiento son los responsables de las diferencias.

La regresión logística se empleó para evaluar la contribución de las variables sociodemográficas y las variables de laboratorio en: (1) el riesgo de leucoplasia y (2) riesgo de displasia. La evaluación del ajuste del modelo se realizó mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la tabla de clasificación, el que se comprueba cómo clasifica el modelo obtenido a los individuos de la muestra en comparación con lo observado.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Nuestra muestra se compone de 142 pacientes, los datos se han tomado de las historias clínicas de la Unidad Docente de Medicina Bucal de la Universidad de Murcia desde los años 1988 a 2010. Todos los pacientes presentaban diagnóstico de leucoplasia oral confirmado mediante biopsia. Para recoger los datos utilizamos el protocolo de recogida de datos adjunto en el anexo 1.

Contamos con un grupo control de 68 pacientes para comparar las variables de la analítica.

IV.2. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

IV.2.1. Edad y Sexo

Nuestra muestra consta de 142 pacientes, de los cuales un 52,1% (74 pacientes) son \leq de 55 años y un 47,9% (n=68) son mayores de 55 años. La media de edad de aparición de leucoplasia es de 53,5 con una DT de 12,2 años.

La presentación de leucoplasia es similar en cuanto al sexo un 44,4% de mujeres presenta leucoplasia frente a un 55,6% de hombres.

La distribución por sexo y por edad de la muestra presenta un número similar de pacientes en el grupo de estudio que en el grupo control, según la edad 52,1% y 57,4% \leq de 55 años respectivamente. Y un 55,6% de hombres frente a un 45,6% en el grupo control. Por lo tanto, no hay diferencias estadísticamente significativas (Tabla IV.1).

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

	Leucoplasia (n=142)	Control (n=68)	Chi-cuadrado	g.l.	p-valor
Edad			0,508	1	0,476
≤55 años	74 (52,1)	39 (57,4)			
>55 años	68 (47,9)	29 (42,6)			
Sexo			1,860	1	0,173
Hombre	79 (55,6)	31 (45,6)			
Mujer	63 (44,4)	37 (54,4)			

Tabla IV.1: Descriptivo edad y sexo. n(%)

IV.2.2. Hábitos: Tabaco y alcohol

Hay que destacar que en cuanto al tabaco y el alcohol sí que se encuentran diferencias estadísticamente significativas al aplicar la prueba Chi-cuadrado entre los pacientes con leucoplasia y el grupo control (Tabla IV.2).

	Leucoplasia (n=142)	Control (n=68)	Chi-cuadrado	g.l.	p-valor
Alcohol			6,678	1	0,010
No	100 (70,4)	59 (86,8)			
Sí	42 (29,6)	9 (13,2)			
Tabaco			19,989	1	<0,001
No	53 (37,3)	46 (70,8)			
Sí	89 (62,7)	19 (29,2)			

Tabla IV.2: Distribución de los hábitos. n(%)

IV.2.3. Características de la leucoplasia oral

La localización puede ser simple y múltiple, siendo más común en nuestra muestra simple (76,1%).

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

Los grupos de ubicación de las lesiones son dorso de la lengua, encía, mucosa labial, mucosa yugal, paladar, suelo de la boca y vientre de la lengua. En nuestro grupo de estudio la ubicación más frecuente es la encía (43%) seguida de la mucosa yugal (19,7%).

El tamaño <2cm es más habitual (58,5%).

Y la forma clínica homogénea es la más habitual (83,8%) (Tabla IV.3).

	n	%
Localización		
Simple	108	76,1
Múltiple	34	23,9
Ubicación		
Dorso lengua	13	9,2
Encía	61	43
Mucosa labial	8	5,6
Mucosa yugal	28	19,7
Paladar	6	4,2
Suelo boca	13	9,2
Vientre lengua	13	9,2
Tamaño		
<2cm	83	58,5
2-4cm	52	36,6
>4cm	7	4,9
Forma clínica		
No homogénea	23	16,2
Homogénea	119	83,8

Tabla IV.3: Características de la lesión

IV.2.4. Criterios histopatológicos

A la hora de estudiar los parámetros histológicos tuvimos en cuenta todos los adjuntos en la Tabla IV.4 siendo más común que las lesiones no tuviesen displasia (65,5%) y que presentasen acantosis (66,7%), hiperortoqueratosis (53,5%).

	n	%
Displasia		
leve	24	16,9
moderada	9	6,3
no	93	65,5
severa	16	11,3
Acantosis		
No	46	32,6
Si	94	66,7
Hiperortoqueratosis		
No	66	46,5
Si	76	53,5
Hiperparaqueratosis		
No	78	54,9
Si	64	45,1
Crestas epiteriales		
No	129	90,8
Si	13	9,2
Papilomatosis		
No	83	58,5
Si	59	41,5
Candida		
No	132	95,7
Si	6	4,3

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

Disqueratosis		
No	136	95,8
Si	6	4,2
Corion fibrosado		
No	113	79,6
Si	29	20,4
Infiltrado inflamatorio		
No	79	56
Si	62	44

Tabla IV.4: Descriptivo variables histopatológicas

IV.2.5. Tratamiento

El tratamiento de la leucoplasia más común consiste en controlar los factores etiológicos (50%).

	n	%
Tratamiento		
Control FE	71	50
Laser	40	28,2
Quirúrgico	31	21,8

Tabla IV.5: Tratamiento leucoplasia oral

IV.2.6. Malignización

La malignización a cáncer oral supuso el 2.8% de la muestra.

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

	n	%
Carcinoma		
No	137	96,5
Si	5	3,5

Tabla IV.6: Malignización

Caso	Edad	Sexo	Fumador	Tamaño (cm)	Forma clínica	Localización	Tiempo malignización (años)	Displasia
28	60	Mujer	No	2-4	No homogénea	encía	13	Severa
32	61	Mujer	No	>4	No homogénea	encía	14	Severa
42	58	Hombre	Si	2-4	Homogénea	Suelo boca	1,5	Severa
142	64	Hombre	Si	<2	No homogénea	Ventre lengua	1	Severa
143	46	Mujer	Si	2-4	No homogénea	Suelo boca	7	Severa

Tabla IV.7: Análisis de los casos transformados en carcinoma

IV.2.7. Enfermedades sistémicas

Los pacientes con leucoplasia presentan diabetes en 19.1%, HTA 23,2%, hipercolesterolemia 29,1% y estrés/ansiedad/depresión en 27%.

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

	n	%
Diabetes		
No	114	80,9
Si	27	19,1
HTA		
No	109	76,8
Si	33	23,2
Hipercolesterolemia		
No	100	70,9
Si	41	29,1
Estrés/ansiedad/depresión		
No	103	73
Si	38	27

Tabla IV.8: Distribución de las enfermedades sistémicas en los pacientes con leucoplasia oral

IV.2.8. Clasificación de la leucoplasia oral

Estadio	n	%
I	7	40,1
II	2	22,5
III	5	24,7
IV	8	12,7

Tabla IV.9: Clasificación de la leucoplasia oral

Según la clasificación de la leucoplasia oral podemos encontrar que nuestra muestra se encuentra principalmente en estadio I con un 40,1% de los pacientes, seguido del estadio III (24,7%), del II (22,5%) y el que IV con un 12,7%.

IV.3. VARIABLES DE LABORATORIO

Las enfermedades locales en muchas ocasiones están relacionadas con algunas enfermedades sistémicas, una analítica sanguínea nos puede aportar mucha información. Comparando en las analíticas sanguíneas los niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL y LDL entre el grupo control de 68 pacientes y el grupo de estudio obtenemos los siguientes resultados.

Variable	Grupo (n)	n	Mín.	Máx.	Media	DT	Normalidad	Homogeneidad
							p-valor	p-valor
Glucosa	Control	67	72,0	139,0	92,9	12,6	0,675	0,754
	Leucoplasia	52	68,0	234,0	105,6	14,3	0,634	
	Carcinoma	6	92,0	137,0	109,8	17,3	0,761	
Triglicéridos	Control	58	33,0	235,0	99,6	45,7	0,554	0,326
	Leucoplasia	45	40,0	694,0	142,4	49,1	0,591	
	Carcinoma	6	118,0	262,0	191,8	52,2	0,539	
Colesterol	Control	62	40,0	293,0	202,0	39,1	0,945	0,255
	Leucoplasia	53	96,0	313,0	216,7	46,1	0,622	
	Carcinoma	7	149,0	325,0	236,4	68,2	0,753	
HDL	Control	34	32,0	161,0	68,9	27,5	0,974	0,353
	Leucoplasia	30	33,0	100,0	59,0	17,1	0,577	
	Carcinoma	5	37,0	56,0	46,2	9,0	0,819	
LDL	Control	34	60,0	216,0	115,2	40,1	0,944	0,281
	Leucoplasia	28	60,0	340,0	161,2	63,8	0,675	
	Carcinoma	3	39,0	201,0	118,7	81,0	0,634	

Tabla IV.10: Descriptivo variables de laboratorio por grupo. Prueba de normalidad y homogeneidad (mg/dl)

Los pacientes del grupo control presentaban un nivel medio en glucosa de 92,9 mg/dl (DT=12,6), los pacientes con leucoplasia de 105,6 mg/dl (DT=14,3) y los pacientes con carcinoma de 109,8 mg/dl (DT=17,3) (Tabla IV.10). La prueba ANOVA muestra diferencias estadísticamente significativas en al menos un grupo [$F_{2,122}=4,59;p=0,012$]. Los contrastes múltiples muestran que los niveles del grupo control son inferiores a los pacientes con leucoplasia ($p=0,010$) y carcinoma ($p=0,041$) (Tabla IV.11).

La media de los niveles de triglicéridos en el grupo control es de 99,6 mg/dl con una desviación típica de 45,7, los pacientes diagnosticados de leucoplasia tienen unos niveles medios de 142,4 mg/dl (DT=49,4) y los pacientes con cáncer 191,5 mg/dl (DT=52,2) (Tabla IV.10). La prueba ANOVA muestra diferencias estadísticamente significativas en al menos un grupo [$F_{2,106}=5,37;p=0,006$]. En cuanto a los contrastes del grupo de triglicéridos muestran que hay diferencias estadísticamente significativas en todos los grupos, los niveles del grupo control son inferiores a los de los pacientes con leucoplasia ($p=0,037$) y carcinoma ($p=0,038$) y los de leucoplasia son inferiores a los carcinomas ($p=0,048$) (Tabla IV.11).

Si comparamos los niveles de colesterol, la media del grupo control, de los pacientes con leucoplasia y de los pacientes con carcinoma es de 202,0 mg/dl (DT=39,1), 216,7 mg/dl (DT=46,1) y 236,4 mg/dl (DT=68,1) respectivamente (Tabla IV.10). La prueba ANOVA muestra diferencias estadísticamente significativas en al menos un grupo [$F_{2,119}=3,15;p=0,046$]. El grupo control presenta niveles inferiores con respecto a los pacientes con cáncer ($p=0,023$) y los pacientes con leucoplasia presentan niveles inferiores con respecto al grupo de carcinoma ($p=0,047$) (Tabla IV.11).

Los pacientes del grupo control presentan un nivel medio de HDL de 68,5 mg/dl (DT=27,5), los pacientes con leucoplasia de 59,0 mg/dl (DT=17,1) y los de carcinoma de 46,2 mg/dl (DT=9,0) (Tabla IV.10). La prueba ANOVA

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

muestra diferencias estadísticamente significativas en al menos un grupo [$F_{2,66}=3,32;p=0,042$]. Los contrastes múltiples muestran que los niveles de HDL son inferiores entre el grupo control y carcinoma ($p=0,048$) (Tabla IV.11).

Variable	Grupo	Media	ET	ANOVA		Post hoc Bonferroni		
				F	p	P _{A/B}	P _{A/C}	P _{B/C}
Glucosa	Control (A)	92,9	1,5	4,59	0,012	0,010	0,041	1
	Leucoplasia (B)	105,6	4,8					
	Carcinoma (C)	109,8	7,0					
Triglicéridos	Control (A)	99,6	6,0	5,37	0,006	0,037	0,038	0,048
	Leucoplasia (B)	142,4	7,8					
	Carcinoma (C)	191,8	5,4					
Colesterol	Control (A)	202,0	5,0	3,15	0,046	0,935	0,023	0,047
	Leucoplasia (B)	216,7	6,3					
	Carcinoma (C)	236,4	5,8					
HDL	Control (A)	68,9	4,7	3,32	0,042	0,821	0,048	0,093
	Leucoplasia (B)	59,0	3,1					
	Carcinoma (C)	46,2	4,0					
LDL	Control (A)	115,2	6,9	5,95	0,004	0,003	0,994	0,041
	Leucoplasia (B)	161,2	11,9					
	Carcinoma (C)	118,7	46,8					

Tabla IV.11: ANOVA: Comparación de la puntuación media en variables de laboratorio entre grupos (mg/dl)

Los niveles medios de LDL son de 115,2 mg/dl (DT=40,1), 161,2 mg/dl (DT=63,8), 118,7 mg/dl (DT=81) en el grupo control, grupo con leucoplasia y grupo con carcinoma respectivamente (Tabla IV.10). La prueba ANOVA muestra diferencias estadísticamente significativas en al menos un grupo [$F_{2,66}=5,95;p=0,004$]. El grupo control muestra unos niveles inferiores de LDL con respecto a los pacientes diagnosticados de leucoplasia ($p=0,003$) y los

pacientes con leucoplasia tienen unos niveles inferiores ($p=0,041$) comparándolos con los pacientes con carcinoma (Tabla IV.11).

IV.4. ESTUDIO MORFOMÉTRICO: ENCÍA

Se estudiaron todas las muestras de la zona encía, ya que era la ubicación más frecuente (43%) 61 de los 142 pacientes presentaban la leucoplasia en esta localización. Las variables a estudio de las muestras de encía biopsiadas fueron el grosor del epitelio total, el grosor de la capa queratinizada y la proporción de la zona inflamada con respecto a todo el tejido. Esas tres variables se compararon con el sexo, edad, tabaco, infiltrado inflamatorio, aspecto clínico de la lesión y displasia.

IV.4.1. Sexo

El valor medio de epitelio en pacientes con leucoplasia fue de $563,9 \mu\text{m}$ (DT=243,6) en los varones y de $418,0 \mu\text{m}$ (DT=161,3) en las mujeres. La diferencia entre ambas fue de $145,9 \mu\text{m}$ a favor de los hombres, siendo esta diferencia estadísticamente significativa [$t_{50}=2,52$; $p=0,015$] (Tabla IV.12)

El valor medio en capa queratinizada en los hombres fue de $78,9 \mu\text{m}$ (DT=83,3) y en las mujeres de $58,3 \mu\text{m}$ (DT=55,2), no resultando estadísticamente significativa la diferencia entre varones y mujeres: [$t_{50}=1,04$; $p=0,302$] (Tabla IV.12)

La proporción de inflamación media en los varones fue de $7,5 \mu\text{m}$ (DT=18,8) frente a $19,6 \mu\text{m}$ (DT=25,3) en la mujeres. La diferencia entre ambos fue de $12,1 \mu\text{m}$ a favor de las mujeres siendo ésta estadísticamente significativa [$t_{50}=-1,99$; $p=0,055$] (Tabla IV.12).

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

Variable	Sexo (n)	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba T para la igualdad de medias			
						Dif. medias	ET dif.	t ₅₀	p-valor
Epitelio	Hombre (27)	141,7	1438,8	563,9	243,6	145,9	57,79	2,52	0,015
	Mujer (25)	96,1	722,8	418,0	161,3				
Capa queratinizada	Hombre (27)	1,6	468,5	78,9	83,3	20,6	19,76	1,04	0,302
	Mujer (25)	3,5	251,0	58,3	55,2				
Proporción inflamación	Hombre (27)	0,0	98,5	7,5	18,8	-12,1	6,14	-1,99	0,049
	Mujer (25)	0,4	88,8	19,6	25,3				

Tabla IV.12: Comparación medidas de las biopsias de encía entre hombres y mujeres (μm)

IV.4.2. Edad

En cuanto a la edad no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las tres variables estudiadas epitelio total, capa de queratina y proporción de inflamación (Tabla IV.13).

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

Variable	Edad (n)	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba T para la igualdad de medias			
						Dif. medias	ET dif.	t ₅₀	p-valor
Epitelio	≤ 55 años(30)	225,1	1438,8	535,1	220,9	97,7	60,50	1,62	0,113
	> 55 años (22)	96,1	764,8	437,4	207,8				
Capa queratinizada	≤ 55 años(30)	1,6	468,5	67,5	83,0	-3,7	20,20	0,18	0,856
	> 55 años (22)	3,5	251,0	71,2	53,1				
Proporción inflamación	≤ 55 años(30)	0,0	70,2	10,3	15,3	-7,1	6,37	-1,11	0,274
	> 55 años (22)	0,0	98,5	17,4	30,1				

Tabla IV.13: Comparación de medidas de las biopsias de encía según la edad (µm).

IV.4.3. Tabaco

La prueba ANOVA evidencia que no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de epitelio total, grosor de queratina y la proporción de inflamación entre los hábitos de fumar considerados: epitelio [$F_{3,48}=0,40$; $p=0,754$], grosor capa queratinizada [$F_{3,48}=0,30$; $p=0,826$] y proporción inflamación [$F_{3,48}=1,40$; $p=0,255$] (Tabla IV.14).

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

Variable	Fumador	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba ANOVA	
						F _{3,48}	p-valor
Epitelio	No (14)	250,3	917,5	470,0	196,7	0,40	0,754
	<10 cigarrillos/día (10)	141,7	764,8	508,6	176,1		
	≥10 cigarrillos/día (22)	96,1	1438,8	522,0	273,6		
	Exfumador (6)	322,3	542,1	421,0	76,9		
Capa queratina	No (14)	1,6	251,0	59,9	63,2	0,30	0,826
	<10 cigarrillos/día (10)	29,6	106,9	68,3	26,4		
	≥10 cigarrillos/día (22)	4,6	468,5	79,2	94,6		
	Exfumador (6)	4,5	114,1	54,2	39,9		
Proporción inflamación	No (14)	0,0	88,8	22,2	28,1	1,40	0,255
	<10 cigarrillos/día (10)	0,0	9,3	3,6	3,3		
	≥10 cigarrillos/día (22)	0,0	98,5	12,9	25,3		
	Exfumador (6)	1,1	28,4	10,1	9,9		

Tabla IV.14: Comparación de medidas en biopsias encía según el hábito fumar (μm)

IV.4.4. Infiltrado inflamatorio

No existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de infiltrado inflamatorio entre las tres variables analizadas (Tabla IV.15)

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

Variable	Infiltrado (n)	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba T para la igualdad de medias			
						Dif. medias	ET dif.	t ₅₀	p-valor
Epitelio	No (26)	141,7	1438,8	501,1	240,8	5,19	61,77	0,08	0,933
	Si (25)	96,1	917,5	495,9	197,2				
Capa queratinizada	No (26)	3,5	468,5	73,8	87,0	10,43	20,30	0,51	0,610
	Si (25)	1,6	251,0	63,4	53,2				
Proporción inflamación	No (26)	0,0	88,8	10,2	18,9	-6,52	6,43	-1,01	0,315
	Si (25)	0,0	98,5	16,8	26,5				

Tabla IV.15: Medidas según el infiltrado inflamatorio (μm)

IV.4.5. Aspecto clínico de la lesión

No existen diferencias estadísticamente significativas entre las formas clínicas, homogénea y no homogénea, de la lesión en ninguna de las tres variables estudiadas.

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

Variable	Forma clínica (n)	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba T para la igualdad de medias			
						Dif. Medias	ET dif.	t ₅₀	p-valor
Epitelio	No homogénea(5)	307,5	655,4	413,6	148,4	-88,74	103,23	-0,86	0,394
	Homogénea(47)	96,1	1438,8	502,3	224,6				
Epitelio queratinizado	No homogénea(5)	12,8	73,7	40,8	27,2	-31,20	33,57	-0,93	0,357
	Homogénea(47)	1,6	468,5	72,0	74,0				
Proporción inflamación	No homogénea(5)	5,1	81,2	29,8	30,5	18,18	10,50	1,73	0,089
	Homogénea(47)	0,0	98,5	11,6	21,5				

Tabla IV.16: Comparación de las medidas de las variables según la forma clínica (µm)

IV.4.6. Presencia de displasia

El estudio de las variables nos indican que no existen diferencias entre presentar o no displasia entre las medias (µm) del epitelio y del epitelio queratinizado. Sin embargo, si encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las medias de la proporción de inflamación y presentar displasia ($p < 0,001$), existiendo mayor inflamación cuando hay presencia de displasia (Tabla IV.17).

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

Variable	Displasia (n)	Mín.	Máx.	Media	DT	Prueba T para la igualdad de medias			
						Dif. medias	ET dif.	t ₅₀	p-valor
Epitelio	No (36)	141,7	1438,8	501,8	222,0	26,17	66,32	0,40	0,695
	Si (16)	96,1	64,8	75,7	17,6				
Epitelio queratinizado	No (36)	1,6	468,5	69,6	75,3	1,82	21,62	0,08	0,933
	Si (16)	3,5	251,0	67,8	63,4				
Proporción inflamación	No (36)	0,0	40,8	5,8	8,3	-24,45	5,98	-4,09	<0,001
	Si (16)	0,9	98,5	30,3	34,0				

Tabla IV.17: Comparación de las medidas de las variables según displasia (μm)

IV.5. FACTORES DE RIESGO EN LA LEUCOPLASIA

La Tabla IV.18 muestra los resultados de la estimación logística para evaluar la contribución de las variables sociodemográficas: sexo, edad y hábito tabaco; y las variables de laboratorio: índice aterogénico, glucosa, triglicéridos y LDL en el riesgo de leucoplasia.

Observamos que ser fumador presenta un efecto significativo en el riesgo de padecer leucoplasia, de tal forma que fumar aumenta la probabilidad de padecer leucoplasia ($p=0,004$; OR= 11,54).

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

Por otra parte, tener los niveles altos en glucosa (>100 mg/ml) o LDL (>130mg/ml) aumentan la probabilidad de tener leucoplasia: glucosa (p=0,026; OR=6,42) y LDL (P=0,056;OR=5,22).

Variables	B	ET	Wald	Odds ratio (IC)	p
Sexo (Mujer)	0,748	0,83	0,81	2,11 (0,41 -10,81)	0,369
Edad (>55 años)	0,803	0,79	1,04	2,23 (0,48 -10,41)	0,307
Fumador (Sí)	2,446	0,85	8,33	11,54 (2,19 -60,75)	0,004
Índice aterogénico (Con riesgo)	0,014	1,12	0,00	1,01 (0,11 -9,11)	0,990
Glucosa (Sí)	1,860	0,84	4,94	6,42 (1,25 -33,1)	0,026
Trigliceridos (Sí)	0,118	1,07	0,01	1,13 (0,14 -9,17)	0,912
LDL (Sí)	1,653	0,86	3,66	5,22 (0,96 -28,4)	0,046
Constante	-3,639	1,08	11,31		0,001

Modelo: $\chi^2_7 = 29,21$; p < 0,001

Hosmer y Lemeshow: $\chi^2_8 = 2,64$; p = 0,955

R² Nagelkerke =0,548

Tabla IV.18: Análisis de regresión logística de la leucoplasia oral.

Con respecto a la evaluación del modelo, la prueba de significación del modelo muestra que éste es significativo y que por tanto el modelo de regresión logística es válido: $\chi^2_7 = 29,21$; $p < 0,001$

Para la evaluación del ajuste del modelo, se han empleado dos pruebas: la primera, la prueba de Hosmer y Lemeshow que permite contrastar la hipótesis nula de que no existen diferencias significativas entre los valores observados y pronosticados. En este caso podemos afirmar que el modelo es adecuado ($p = 0,955$). La segunda opción, mediante la tabla de clasificación, es la que se comprueba cómo clasifica el modelo obtenido los casos de la muestra en comparación con lo observado.

El modelo obtenido clasifica correctamente a 29 de los 33 pacientes del grupo control, un 87,9% mientras que clasifica correctamente un 69,6% de los pacientes con leucoplasia (16 de 23). De forma global el modelo ha clasificado correctamente el 80,4% de los pacientes.

IV.6. FACTORES DE RIESGO DE DISPLASIA

La Tabla IV.19 muestra los resultados de la estimación logit para evaluar la contribución de las variables sociodemográficas: sexo, edad, consumo de alcohol y hábito tabaco; las variables de la lesión: forma clínica, tamaño y localización; y las variables de laboratorio: índice aterogénico y glucosa con el riesgo de padecer displasia.

Observamos que ser fumador presenta un efecto significativo en el riesgo de padecer displasia de tal forma que ser fumador aumenta la probabilidad de displasia ($p = 0,044$; $OR = 28,33$). La forma clínica no homogénea presenta un efecto significativo sobre el riesgo de padecer displasia aumentando dicha forma la probabilidad de displasia ($p = 0,039$; $OR = 9,06$)

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

	B	ET	Wald	Odds ratio (IC)	P
Sexo (Hombre)	-2,42	1,44	2,82	0,09 (0,01 -1,49)	0,093
Edad (>55 años)	0,82	1,27	0,42	1,27 (0,19 -3,28)	0,518
Alcohol (Si)	-0,19	1,21	0,03	0,83 (0,08 -8,79)	0,874
Fumador (Si)	3,34	2,00	2,99	28,33 (1,56 -34,47)	0,044
Forma clínica (No homogénea)	2,20	1,23	3,94	9,06 (1,82 -9,99)	0,039
Tamaño (≥2cm)	-0,83	1,19	0,48	0,44 (0,04 -4,51)	0,487
Localización (Múltiple)	-0,06	1,10	0,00	0,94 (0,11 -8,14)	0,957
Índice aterogénico (Con riesgo)	-1,30	1,29	1,02	0,27 (0,02 -3,39)	0,312
Glucosa (Alta)	1,93	1,30	2,20	1,09 (0,54 -2,45)	0,138
Constante	-3,13	2,21	2,01		0,156

Modelo: $\chi^2_9 = 28,53$; $p < 0,001$

Hosmer y Lemeshow: $\chi^2_8 = 46,50$; $p = 0,591$

R^2 Nagelkerke =0,428

Tabla IV.19: Análisis de regresión logística displasia.

La prueba de significación del modelo muestra que éste es significativo y que por tanto el modelo de regresión logística es válido: $\chi^2_9 = 28,53$; $p < 0,001$. Con respecto a la evaluación del ajuste del modelo, la prueba de Hosmer y Lemeshow permite afirmar que el modelo es adecuado ($p = 0,591$).

El modelo obtenido clasifica correctamente a 32 de los 35 pacientes sin displasia, un 91,4% mientras que clasifica correctamente un 73,3% de los pacientes con displasia (22 de 30). De forma global el modelo ha clasificado correctamente el 80,4% de los pacientes.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

La leucoplasia es un término del que habló por primera vez en 1877 Schimmer. Se define como una lesión de la mucosa oral predominantemente blanca, que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión definible.

La leucoplasia es una lesión precancerosa, con ello, queremos decir que nos encontramos ante un tejido morfológicamente alterado en el que el cáncer es más probable que ocurra que en su equivalente aparentemente normal. Son muchos los factores que favorecen la aparición de esta lesión y lo iremos debatiendo a lo largo de este apartado.

Brouns et al, 2013 evalúan en su estudio la definición de leucoplasia oral propuesta por la OMS en 2005 y de los 275 pacientes revisados solo 176 habían establecido un diagnóstico de certeza sobre una base de criterios clínico-patológicos estrictos.

V.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

V.1.1. Edad

Según la edad no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre nuestro grupo de estudio y nuestro grupo control. Nuestra edad media de estudio es de 53,5 años con una desviación típica de 12,2. Nuestros resultados son similares a los estudios de Lind y cols 1987, Lumerman y cols 1995, Napier y cols 2003, Ishii 2003 y Brouns y cols 2013 que se mueven en un rango de edad de aparición de la leucoplasia entre los 40 y 60 años. En un estudio de Kuribayashi y cols de 2012, para observar la recidiva de la leucoplasia observa que presentan una edad media de 58,3 años y

Brouns et al en 2014 presenta una media edad 58.2 ± 14.11 años, datos muy similares a los nuestros. Pentero y cols en 2008 evaluaron en la población de Turín, determinando que conforme aumenta la edad hay un aumento significativo de la leucoplasia oral, mas de 40 años en mujeres y más de 60 en hombres.

V.1.2. Sexo

Según el sexo nuestra muestra presenta una distribución similar entre hombres y mujeres al igual que los estudios de Ishii y cols 2003, Chandran y cols 2013, Mishra y cols 2005 y Liu y cols 2011. También encontramos resultados dispares puesto que, hay estudios en la bibliografía que encuentran una mayor presencia de leucoplasias en hombres como los de Chiesa et al 1993, Saito y cols 2001, Waldron et al 1975, Macigo y cols 1995 y Bouquot y cols en 1994.

V.1.3. Tabaco

Ya en 1983 Axel y cols publican los resultados obtenidos tras la reunión realizada en Malmo, donde Banozy dijo que “el tabaquismo se asocia con 83% de las leucoplasias y con un 77% de carcinomas”. En la misma reunión Gupta dialogó acerca de la relación dosis-respuesta relacionando los distintos hábitos del tabaco (mascar tabaco, fumar...) con la leucoplasia oral. Debatieron también acerca de la reversión de la lesión si se abandonaba el hábito.

En nuestra muestra entre los pacientes con leucoplasia el hábito del tabaco está ampliamente implantado (62,7%) mientras que en el grupo control observamos que fuman menos pacientes (29,2%) encontrándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de tabaco ($p < 0,001$), Nagao y cols en 2005 indica que los positivos de leucoplasia entre fumadores fueron mayores pero no hubo significación estadística.

Roed-Petersen en 1982, en un estudio en 168 fumadores con leucoplasia encontraron que entre los que disminuían el nivel de consumo a menos de la mitad durante 3 meses en un 50% mejoraba la lesión y en un 6,2% desaparecía, mientras que entre los que dejaron de fumar la lesión desaparecía en un 37% a los 3 meses y en un 58,2% a los 6 meses. En este mismo sentido, otros autores confirman que alrededor del 80% de las leucoplasias asociadas al hábito de fumar regresan cuando se abandona el hábito (Gupta et al, 1995; Bánóczy et al, 2001).

V.1.4. Alcohol

En la publicación de Axel y cols en 1983, Banoczy comenta que tan solo el 13% de los pacientes con leucoplasias son consumidores regulares de alcohol y que si se asocia con el tabaco aumenta la probabilidad de sufrir leucoplasia. Nagao y cols en su estudio no encuentra asociación significativa entre leucoplasia y alcohol, sin embargo, en nuestra muestra beber es más común entre los pacientes con leucoplasia que en grupo control sano ($p=0,010$).

Maserejian y cols en 2006 considera en su trabajo sobre el riesgo en las lesiones premalignas, que el alcohol aumenta el riesgo independientemente del tipo de bebida y del patrón de consumo.

V.1.5. Localización, ubicación, tamaño y forma clínica

La localización puede ser simple y múltiple, siendo más común en nuestra muestra simple (76,1%). Ishii et al en 2003, refiere en su artículo, al igual que nosotros, un mayor número de leucoplasia únicas pero hay autores que refieren más leucoplasias con localización múltiple (Silverman et al, 1984)

Los grupos de ubicación de las lesiones que podemos encontrar en nuestra muestra son dorso de la lengua, encía, mucosa labial, mucosa yugal, paladar, suelo de la boca y vientre de la lengua. En nuestro grupo de estudio la ubicación más frecuente es la encía (43%) seguida de la mucosa yugal (19,7%). La ubicación de encía más frecuente coincide con los estudios de Nagao y cols en Japón en 2005 (33.3%) y de Ikeda y cols (34%) también en Japón en 1991. En el estudio de Kuribayashi et al de 2012, la encía es la segunda ubicación más común (22,6%). Otros estudios demuestran otras localizaciones como el de Bouquet y cols en USA (1986) donde la localización más común es el suelo de la boca al igual que en el estudio de Chandran et al (2013) en África. En Hungría la ubicación más común es la lengua (Banoczy y cols, 1991).

El tamaño < 2cm es más habitual (58,5%), Brouns et al (2014) determinan que el tamaño de la muestra (más de 4cm) es la única característica estadísticamente significativa en el riesgo de malignización.

Y la forma clínica homogénea es la más frecuente (83,8%), Chandran y cols. (2013) obtiene resultados similares a los nuestros, el 85% de su muestra es homogénea y el 15% no homogénea. La leucoplasia homogénea en el estudio de Feller y cols (1991) supone el 70,6%, Artico y cols en 2014 uno de los grupos de su estudio se compone de 21 pacientes con leucoplasia y solo 1 presenta leucoplasia no homogénea. Sin embargo otros autores en su muestra presentan formas clínicas similares, como Kuribayashi y cols (2012) donde un 50,9% de los pacientes presentan leucoplasia homogénea.

Se ha constatado un riesgo 4-7 veces mayor de transformación maligna en las leucoplasias no homogéneas en comparación con las del tipo homogéneo (Pindborg y cols. 1968, Gupta y cols. 1989, Silverman y cols. 1984, Schepman y cols. 1998).

V.1.6. Variables histopatológicas

En cuanto a las variables histológicas cabe destacar que de nuestra muestra el 65,5% no presentaba displasia, Chandran y cols, en 2013 nos proporciona los siguientes datos, el 53% de los pacientes africanos sometidos a estudio no presentaba displasia, son unos datos que se aproximan bastante a los de nuestra muestra. Lee et al en 2006 en su estudio en Taiwan determina la prevalencia de la displasia en 45,6%.

V.1.7. Tratamiento

Hemos clasificado los tratamientos de pacientes con leucoplasia en extirpación quirúrgica, vaporización con láser de CO₂ y control de los factores etiológicos, igual que las publicaciones de Mehanna y cols (2009), Brouns y cols (2014), Ribeiro y cols (2010); aunque su tercer grupo es la observación hemos querido llamarlo control de los factores etiológicos para abarcar más aspectos, como el control del consumo de tabaco y alcohol.

Schepman y cols (1998) en un trabajo realizado a 166 pacientes con leucoplasia oral no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre someter a un paciente a tratamiento activo o a vigilancia sin intervención.

V.2. LEUCOPLASIA Y BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

Los lípidos son un grupo de compuestos conocidos por sus propiedades químicas. Sirven como fuente de energía, aislante térmico y como importantes constituyentes celulares. El colesterol y los triglicéridos suponen los lípidos mas importantes de las células y son esenciales para diversas funciones fisiológicas. El colesterol es importante para el mantenimiento de la estructura y la integridad funcional de todas las membranas biológicas y también es importante para la estabilización de la cadena de ADN.

En la revisión realizada, si nos referimos a las lesiones cancerosas dentro de la cavidad oral, observamos que la mayoría de los autores coinciden en que el nivel de colesterol y HDL disminuye significativamente en los pacientes con lesiones precancerosas y cáncer en comparación con una muestra de individuos sanos, (Mehta y cols 2014, Deepanshu y cols. 2014, Lohe y cols 2010, Meisel y cols 2010).

Mahesh y cols en su estudio de 2014 no incluye los pacientes diagnosticados de cáncer oral, tan solo los pacientes con leucoplasia oral y determina que el Colesterol ($p=0,049$), HDL ($p=0.043$), LDL($p=0,042$) y triglicéridos presentan niveles inferiores estadísticamente significativos en pacientes con leucoplasia oral comparándolos con el grupo control. VLDL presenta niveles más altos en los pacientes con leucoplasia que en el grupo control pero sin significación estadística. Nuestros resultados no coinciden con el de la mayoría de los artículos, ya que, el grupo control presenta niveles inferiores con respecto a los pacientes con cáncer ($p=0,023$). Nuestros resultados siguen la tendencia de los estudios realizados en el cáncer de mamá donde el colesterol aumenta en los pacientes con cáncer con respecto al grupo control (Bani y cols 1986, Delimaris y cols 2007, Abdesalam y cols 2012). Cuando comparamos el grupo control con los pacientes con leucoplasia no existen diferencias estadísticamente significativas, sin embargo observamos que el nivel de colesterol es inferior en los pacientes con leucoplasia en comparación con los pacientes con carcinoma ($p=0,047$), esto si se corresponde con los resultados encontrados en la mayoría de las publicaciones. El HDL disminuye, al igual que el colesterol, en casi todos los tipos de cáncer y en lesiones precancerosas, como hemos dicho, los niveles en el cáncer de mama sigue patrones inversos y los estudios de Peele y cols. 2012 y Ferraroni y cols 1993 así lo demuestran; en nuestro estudio los contrastes múltiples muestran que los niveles de HDL son inferiores entre el grupo control y carcinoma ($p=0,048$) pero la leucoplasia con el control y la

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

leucoplasia con el carcinoma no presenta diferencia estadísticamente significativa (Tabla V.1).

AUTOR Y AÑO		DISMINUYE
Mehta et al. 2014	CANCER ORAL	CT, TG, LDL HDL y VLDL
	PRECANCER ORAL	CT, TG, LDL HDL y VLDL
Deepanshu et al 2014	CANCER	CT, TG, LDL HDL, y VLDL
	PRECANCER ORAL	CT, TG, LDL HDL, y VLDL
Meisel y cols 2010	CANCER ORAL	CT, HDL, VLDL y TG
	PRECANCER ORAL	CT Y HDL
Mahesh y cols 2014	LEUCOPLASIA	CT, TG, HDL, LDL
Kumar y cols 2012	CANCER ORAL	CT, HDL, LDL
Lohe y cols 2010	CANCER ORAL	CT, HDL, VLDL y TG
	PRECANCER ORAL	CT y HDL
Gavani y cols 2014	CANCER ORAL	CT, LDL
	LEUCOPLASIA	CT, TG, HDL, LDL Y VLDL
Patel y cols 2004	CANCER ORAL	VLDL, TG, CT, HDL
	PRECANCER ORAL	CT y HDL

Tabla V.1: Niveles de lípidos en sangre CT=colesterol, TG=triglicéridos, HDL=high density, LDL=Low density

Gavani y cols (2014) comparó los niveles de colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y VLDL entre tres grupos: pacientes sanos, pacientes con leucoplasia y pacientes con carcinoma de células escamosas; solo encuentra diferencias estadísticamente significativas en la disminución de los niveles de colesterol en el grupo con carcinoma con respecto al control, el resto no fue significativo.

Cuando revisamos todos los tipos de cáncer y precancer y no nos centramos exclusivamente en los de la cavidad oral los niveles de triglicéridos aumentan según los siguientes estudios Raste y cols 2010 (cáncer general), Fiorenza y cols en 2000 (cáncer general), Liu y cols 2012 (cáncer oral), Spiegel y cols 1982 (leucemia y linfoma), Yang y cols 2012 (adenoma colorrectal). Nuestros resultados sobre los triglicéridos coinciden con los de estos últimos autores, los pacientes del grupo control presentan niveles inferiores a los pacientes con leucoplasia ($p=0,037$) y carcinoma ($p=0,038$) y los de leucoplasia son inferiores a los carcinomas ($p=0,048$) (ver Tabla IV.11) pero hay otros autores que apuntan una disminución en los niveles de triglicéridos en la leucoplasia oral (Deepanshu y cols 2014, Mehta y cols 2014, Mahesh y cols 2014) y otros que no evidencian cambios estadísticamente significativos en los niveles de triglicéridos (Patel y cols 2004, Lohe y cols 2010 y Meisel y cols. 2010)

En algunos artículos revisados encontramos que el cáncer de mama sigue una tendencia inversa en cuanto a los niveles de lípidos en sangre en comparación con el resto de los estudios; el colesterol y los niveles de HDL aumentan (Peela y cols 2012, Ferraroni y cols 1993) y los triglicéridos disminuyen (Delimaris y cols 2007, Alexopoulos y cols 1987, Haija y cols. 2005).

La mayoría de los estudios nos dicen que los niveles de LDL bajos aumentan el riesgo de cáncer (Fiorenza y cols 2000, Kumer 2012, Raste y cols

2000) pero hay algunos que dicen lo contrario (Delimaris y cols 2007, Hasijja y cols 2005, Abdesalam y cols 2012, Hasija y cols 2005) en nuestro estudio el grupo control muestra unos niveles inferiores de LDL con respecto a los pacientes diagnosticados de leucoplasia ($p=0,003$) y los pacientes con leucoplasia tienen unos niveles inferiores ($p=0,041$) comparándolos con los pacientes con carcinoma pero si comparamos los pacientes del grupo control con los pacientes de carcinoma no encontramos diferencias estadísticamente significativas, los niveles de LDL son prácticamente iguales (Tabla IV.11).

Nosotros no hemos comparado los niveles de lípidos con el tabaco pero los estudios que lo relacionan evidencian que los niveles séricos de lípidos no encuentran correlación significativa entre pacientes fumadores y los no fumadores (Dau y cols. 2010, Lohe y cols. 2010)

V.3. ESTUDIO MORFOMÉTRICO DEL EPITELIO DE LA ENCÍA

Como hemos explicado con anterioridad revisamos todas las biopsias de los pacientes con leucoplasia en encía. Para disponer de una muestra amplia tomamos la ubicación más frecuente y no quisimos mezclar ubicaciones porque aunque la cavidad oral sea un lugar tan pequeño hay mucha diferencia entre un epitelio y otro. No es lo mismo por ejemplo, el suelo de la boca que la encía, Ragavendra y cols (2010) en su estudio también hizo dos grupos encía y mucosa bucal.

Tomamos las tres medidas; longitud de epitelio total, longitud de la capa queratinizada y proporción de área inflamada del estrato córneo. Los tres resultados los comparamos según las siguientes variables: sexo, edad, tabaco, infiltrado inflamatorio, aspecto clínico de la lesión (homogénea o no homogénea) y presencia de displasia.

Un estudio de Prakash y cols (2014) compara la relación entre el espesor del epitelio gingival, el sangrado del surco, el calibre vascular y la densidad de los microvasos en fumadores y no fumadores con y sin periodontitis. Y encuentra, que los fumadores presentan un aumento del grosor del epitelio gingival con independencia de la periodontitis. Sin embargo, nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grosor del epitelio de los pacientes con leucoplasia entre fumadores y no fumadores.

La diferencia entre ambos sexos fue de 12,1 μm a favor de las mujeres siendo ésta estadísticamente significativa [$t_{50}=-1,99$; $p=0,055$]. También encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) en la variable displasia. La media de la proporción de inflamación es de 30,3 μm en pacientes con displasia con una DT de 34,0 μm , mientras que los pacientes sin displasia encontramos una media de 5,8 μm (DT=8,3 μm). En un estudio de Ragavendra y cols en 2010 en el que evaluó el diámetro de las células en la displasia, llegó a la conclusión que la medida de los parámetros nucleares mostraron un aumento estadísticamente significativo en la displasia en la ubicación encía y mucosa bucal. Estos cambios se expresan en las primeras etapas de la transformación de la displasia.

En la revisión bibliográfica realizada no encontramos estudios que realicen medidas similares en la leucoplasia oral, por lo tanto no podemos comparar nuestros resultados con los de otros autores. Un procedimiento similar fue llevado a cabo por Sanders y cols en 1999 pero tomaron otras tinciones de la piel además de con hematoxilina-eosina.

V.4. FACTORES DE RIESGO DE LA LEUCOPLASIA ORAL

Liu y cols (2010) explica en su publicación que no hay significación estadística en cuanto a la edad en el riesgo de padecer leucoplasia, eso

coincide con nuestros resultados, puesto que en la regresión logística realizada de la edad (>55 años) no hay evidencias significativas de que constituya factor predisponente de leucoplasia. Fisher y cols en 2005 determina que tener al menos 50 años favorece la aparición de leucoplasia con significación estadística.

El factor de riesgo de sexo (hombre) no nos aporta diferencias estadísticamente significativas, al igual que los resultados que reporta Fisher y cols en 2005.

En nuestra muestra los resultados nos indican que hablamos de un factor de riesgo cuando nos referimos al tabaco, ya que, aumenta significativamente la probabilidad de padecer leucoplasia ($p=0,004$; $OR=11,54$), al igual que en el estudio de Pentenero y cols en 2011, en el que fumar tabaco es el factor etiológico mas importante en el desarrollo de desordenes potencialmente malignos. Ho y cols en su estudio de 2012 determina con una regresión de Cox que el tabaco favorece la aparición de leucoplasia pero no suscita su malignización una vez instaurada. Carrard y cols (2001) realiza su estudio entre la población Brasileña, comentan que las lesiones premalignas fueron significativamente mayores en los pacientes hombres con un gran hábito de tabaco; en el análisis multivariable de su estudio, los grandes fumadores tenían 6,5 veces más de probabilidad de tener lesiones premalignas que los no fumadores (IC del 95%: 2,0 a 20,1). Yang y cols en 2005 evalúan la incidencia de lesiones precancerosas en Taiwan y determinan que el tabaco está relacionado con la aparición de lesiones precancerosas orales y el cáncer oral pero no ofrecen tasas de incidencia significativas.

Hay estudios realizados en casos y controles (Fioretti y cols (1999); Jaber y cols (1999); Morse y cols (2007)) y transversales (Salonen y cols. (1990); Shulman y cols, (2004)) pero todos han mostrado un aumento de la

probabilidad de cáncer oral y lesiones premalignas orales en los grandes fumadores y grandes bebedores.

Sin embargo, hay opiniones dispares, en el estudio de Liu y cols de 2010 a 218 pacientes de población China determinan que el tabaco no es un factor de riesgo, el consumo frecuente de tabaco no está relacionado con la aparición de leucoplasia. Gopal Ray y cols en 2013, en su estudio realizado en Calcuta a 698 pacientes con desordenes potencialmente malignos y cáncer, en lo que se refiere a la leucoplasia, determina que no está relacionada con los hábitos nocivos de las distintas formas de consumo de tabaco.

Carrard y cols en 2001, en su investigación sobre el tabaco estudia el hábito del alcohol y dice que en comparación con los no bebedores, los bebedores tienen un 90% mayor probabilidad de tener lesiones de la mucosa oral. Las demás variables no tenían una asociación significativa con lesiones premalignas por fumar y beber. Los pacientes bebedores presentan más probabilidad de presentar lesiones de leucoplasia que los del grupo control con significación estadística ($p=0.010$).

Nos parece interesante incluir un estudio realizado en la población de West Virginia en 2005 (Fisher et al. 2005) donde incluyen como factor de riesgo en la leucoplasia oral el consumo de tabaco sin humo y determinan que los pacientes que consumen este tabaco son más propensos a sufrir leucoplasia oral.

Según nuestra regresión logística los niveles altos de LDL ($>130\text{mg/ml}$) aumentan significativamente la probabilidad de padecer leucoplasia oral, estos datos son contrarios a los de Gavani y cols 2014 que comenta en su estudio que niveles bajos de LDL aumentan la probabilidad de presentar leucoplasia.

Niveles superiores a 100 mg/ml aumentan el riesgo de sufrir leucoplasia, es decir, la diabetes en nuestra muestra supone un factor de riesgo a la hora de desarrollar leucoplasia ($p=0,026$; $OR=6,42$). Si revisamos la bibliografía encontramos que todos los autores que han estudiado esta variable presentan los mismos resultados. De esta forma, Nagao y cols en 2005 realizan una regresión logística en su estudio para comprobar la relación entre la diabetes y la leucoplasia determinando asociación entre ambos. Al igual que en nuestro estudio, los resultados de Albrecht y cols en 1992 nos dicen que la prevalencia de la leucoplasia oral en pacientes diabéticos es de 6,2% comparado con el 2,2% del grupo control. Según Ujpal y cols. en 2004, las personas con diabetes tienen una prevalencia del 8% de presentar lesiones precancerosas frente al 3,2% del grupo control. Dietrich y cols en 2004 señala que en los pacientes diabéticos el riesgo es dos veces superior de sufrir leucoplasia oral.

V.5. FACTORES DE RIESGO DE LA DISPLASIA

La presencia de displasia epitelial histopatológicamente sigue siendo la predicción más importante para determinar el potencial maligno de la leucoplasia, la prevención y la detección temprana son vitales para disminuir la incidencia y mejorar las probabilidades de supervivencia de las personas que desarrollan la enfermedad.

La clasificación de la displasia epitelial oral es reconocida actualmente como el indicador pronóstico más útil para predecir la conversión de los trastornos potencialmente malignos de la vía oral por ello, nos parece interesante conocer cuáles son los factores que favorecen su aparición en la lesión.

En esta tesis determinamos los factores de riesgo que favorecen la presencia de displasia. Para ello, tomamos las siguientes variables: sexo, edad

>55 años, alcohol positivo, fumador positivo, forma clínica no homogénea, tamaño ≥ 2 cm, localización múltiple, índice aterogénico y glucosa >100 mg/ml.

Después de realizar la regresión logística con los factores citados no encontramos significación estadística con la variable alcohol y la presencia de displasia al igual que las publicaciones de Morse y cols en 1996 y Lee y cols en 2006. Tampoco hubo significación estadística con las variable sexo, edad, localización múltiple, índice aterogénico y glucosa.

El factor ser fumador favorece la aparición de displasia en nuestro estudio, los resultados obtenidos muestran significación estadística ($p=0.044$, $OR=28.33$), esto coincide con los estudios de Yalamanchili y cols (2014) que expone que los pacientes fumadores de más de 10 cigarrillos al día tienen un 6,36 veces más de probabilidad de presentar displasia moderada/grave ($p<0.01$). Por el contrario, Freitas y cols en 2006 determina que la displasia es más común en pacientes no fumadores.

Podemos clasificar las leucoplasias clínicamente en dos tipos principales; una es la variedad homogénea que conlleva bajo riesgo de transformación maligna y otra es la variedad no homogénea que comporta un mayor riesgo. Estos resultados los corroboran Shafer y Waldron, 1961; Pindborg y cols, 1968; Mehta y cols, 1969; Bánóczy y Csiba, 1976; Kaugars y cols, 1988; todos ellos exponen en sus estudios que la displasia epitelial puede observarse en las biopsias de la leucoplasia homogénea, pero se diagnostica con mayor frecuencia en la leucoplasia no homogénea, esto coincide con nuestros resultados, puesto que otro factor con significación estadística para presentar displasia oral fue pertenecer a la forma clínica no homogénea ($p=0.039$ $OR=28.33$). Balasundaram y cols (2014) indica que las lesiones no homogéneas en asociación con la displasia presentan un 10% más de transformación maligna. También publicaron la asociación de displasia con la

forma no homogénea Schepman y cols (1998), Lind y cols (1987), Silverman y cols (1984), Banoczy y cols (1977), Gale y cols (2005).

V.6. TRANSFORMACIÓN MALIGNA DE LA LEUCOPLASIA EN LA REGIÓN DE MURCIA

En nuestro estudio se comprobó la transformación maligna de la leucoplasia oral en una representación de individuos de la Región de Murcia. De los 142 pacientes que forman parte de la muestra 5 de ellos han evolucionado a carcinoma. Estos datos se corresponden con un porcentaje de malignización del 3,5%, estas cifras son similares a los obtenidos por Schepman et al. (1998) en Holanda (2,5%), Amagasa et al (2006) en Japón (3%) también se acercan a los obtenidos por Pindborg et al en la población danesa en 1968 (4,4%) y por Kramer et al. en 1970 en el Reino Unido (4,8%).

Liu et al en 2010 realizó una regresión logística de Cox con una muestra de 218 pacientes en la población China; sus datos presentan unos niveles mucho más altos de malignización que los observados en nuestro grupo de individuos, esto puede ser debido a los distintos hábitos tabáquicos que se cometen en Asia. Aunque la única variable con significación estadística fue presentar alto riesgo de displasia, que se asocia con un aumento del riesgo de transformación maligna de 4,57 veces mayor. Sus datos revelan que la lengua es el lugar con mas malignización (HR = 1.97, 95% CI, 0.99-3.93; P = 0.053)

Observamos que la mayoría de los artículos la definen como un factor de riesgo a la hora de la aparición de carcinoma en pacientes con leucoplasia oral, así, Liu et al en 2012 en un estudio realizado a 320 pacientes ($p < 0.001$) determinan que la displasia de alto grado es un factor de riesgo de la leucoplasia.

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

AUTOR Y AÑO	PAIS	% DE TRANSFORMACION MALIGNA
Pindborg y cols, 1968	Dinamarca	4,4
Silverman & Rosen, 1968	EEUU	6
Lind, 1987	Noruega	8,9
Mehta y cols, 1972	India	0,9
Silverman y cols, 1976	India	0,13
Bánóczy y cols, 1984	Hungría	6
Kramer y cols, 1970	Reino Unido	4,8
Schepman y cols. 1998	Holanda	12
Kreppel y cols 2012	Alemania	20
Amagasa y cols 2006	Japón	3
Liu y cols, 2010	China	17,9
Brouns y cols, 2014	Holanda	10,6

Tabla V.2: Transformación maligna de la leucoplasia (%)

Lee y cols, en 2006 estudian los factores de riesgo que afectan a la malignización de la leucoplasia en 1046 pacientes y determinan que la localización lengua/suelo de la boca tiene un 2,73 veces más de probabilidad de presentar carcinoma y la apariencia no homogénea tiene 28,13 veces más

de malignización. Si los unimos ambos factores el paciente presenta 43,1 veces más de malignización que una leucoplasia no homogénea en una localización distinta al suelo de la boca, es por ello la necesidad de mantener a los pacientes con leucoplasia controlados y seguir investigando acerca de los factores que llevan a su transformación.

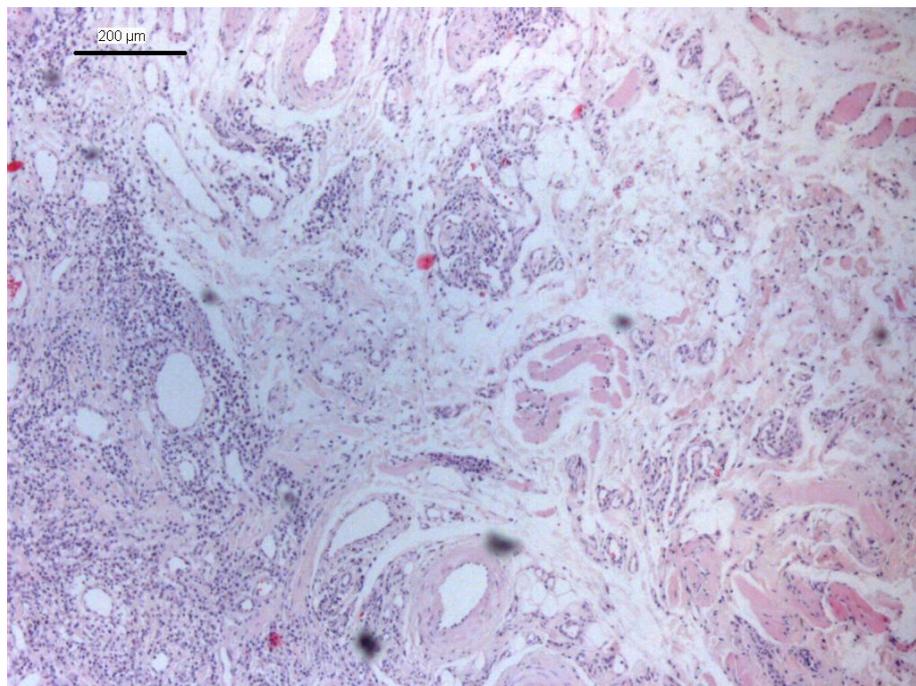


Imagen V.1: Transformación maligna de leucoplasia oral

En la leucoplasia oral es muy importante conocer los factores de riesgo que favorecen su aparición puesto que estamos hablando de un desorden potencialmente maligno, si conseguimos reducir la prevalencia de la leucoplasia oral conseguiremos reducir los casos de cáncer oral.

Para poder disminuir los casos de leucoplasia oral se deben continuar realizando nuevas líneas de investigación para prevenir su aparición. A pesar del enorme progreso en el campo de la biología molecular no existe todavía ningún marcador único que permita predecir de forma fiable la transformación maligna en un paciente individual.

Una vez implantada la leucoplasia en el sujeto es interesante encontrar un tratamiento eficaz, no obstante, sigue habiendo deficiencias considerables en muchos de los estudios con respecto al tratamiento. Además hay que instaurar un buen criterio diagnóstico para los odontólogos generales para que sepan identificar lesiones de leucoplasia oral tanto clínica como histológicamente y así poder reducir los factores etiológicos desde el primer momento, sabemos que el tabaco es un factor de riesgo trascendental y es muy importante reducir su consumo tan pronto como sea posible. Sin embargo, no se han definido todavía para esta entidad clínica protocolos de actuación estandarizados para reducir el riesgo de transformación maligna.

Por lo tanto, basado en la información se justifican los estudios con técnicas más elaboradas como la inmunohistoquímica y estudios de biología molecular con el objetivo de ayudar en la búsqueda de información que permita predecir y detectar de un modo objetivo la compleja multifactorialidad involucrada en el proceso neoplásico del epitelio de la mucosa oral.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

Como resultado de nuestro trabajo tras estudiar 142 pacientes afectados de leucoplasias orales podemos enumerar las siguientes conclusiones:

PRIMERA: La forma clínica más frecuente de presentación de la leucoplasia oral fue la forma homogénea y de localización gingival y más de la mitad de las leucoplasias orales de nuestro estudio se encuentran en el estadio I y II.

SEGUNDA: La leucoplasia no homogénea y el consumo de tabaco son los factores de riesgo que favorecen la aparición de displasia oral.

TERCERA: Presentar niveles elevados de glucosa y el hábito de fumar es un factor de riesgo importante en la leucoplasia oral.

CUARTA: Desde el punto de vista histológico encontramos que las muestras de leucoplasia gingival que presentan displasia tienen mayor proporción de infiltrado inflamatorio en corion.

QUINTA: El índice de transformación maligna de la leucoplasia oral de nuestro estudio se encuentra dentro de los rangos establecidos, lo que nos lleva a concluir la necesidad de un seguimiento riguroso de este tipo de lesiones.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

Abdelsalam KE, Hassan IK, Sadig IA. The role of developing breast cancer in alteration of serum lipid profile. *J. Res. Med. Sci.* 2012;17(6):562-565.

Albrecht M, Banoczy J, Dinya E, Tamas G Jr. Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1992;21(8):364-6.

Alexopoulos C, Blatsios B, Avgerinos A. Serum lipids and lipoprotein disorders in cancer patients. *Cancer* 1987;60(12):3065-3070.

Amarasingue HK, Usgodaarachchi U, Kumaraarachchi M, Johnson NW, Warnakulasuriya S. Diet and risk of oral potentially malignant disorders in rural Sri Lanka. *J Oral Pathol Med* 2013;42(9):656-662.

Anderson KM, Stoner GD, Fields HW, Chacon GE, Dohar AL, Gregg BR, Mallery SR. Immunohistochemical assessment of Viadent®-associated leukoplakia. *Oral Oncol.* 2005;41(2):200-07.

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 of Oral Pathol and Med.* 2009;38(6):540-544.

Artico G, Freitas RS, Santos Filho AM, Benard G, Romiti R, Migliari DA. Prevalence of Candida spp., xerostomia, and hyposalivation in oral lichen planus – A controlled study. Oral Dis 2014;20(3):36-41.

Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. Community Dent Oral Epidemiol 1984;12(3):145-154

Axell 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;25(2):49-54.

Bagán JV, Jimenez Y, Murillo J et al. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. J Oral Maxillofac Surg 2007;65(1):46-49.

Bagán JV, Murillo J, Poveda R, Gavaldá C, Jiménez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia (PVL): Unusual locations of oral squamous cell carcinomas (OSCC), and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. Oral Oncology 2004;40:440-3

Bagán JV, Vera F, Milián M, Peñarrocha M, Silvestre F, Sanchís J. Leucoplasia oral: estudio clínico-patológico de 110 casos. Arch Odontoestomatol 1993;9(3):127-138.

Bani I, Williams CM, Boulter P, Dickerson J. Plasma lipids and prolactin in patients with breast cancer, Br. J. Cancer 1986;54(3):439-446.

Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Effect of smoking on the development of oral leukoplakia. Fogorv SZ 2001;94(3):91-96.

Bánóczy J, Gintner Z, Dombi C. Tobacco use and oral leukoplakia. J Dent Educ 2001;65(4):322-7.

Baric J, Alman, Feldman R, Chauncey H, Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982;54:424-9.

Balasundara I, Payne KFB, Al-Hadad I, Alibhai M, Thomas S, Bhandari R. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? J Oral Pathol&Med. 2014;43(4):239-244.

Banoczy J, Rigo O. Prevalence study of oral precancerous lesions with a complex screening system in Hungary. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991;19(5):265-267.

Bouquot JE. Common oral lesions found during a mass screening examination. *J Am Dent Assoc* 1986;112(1):50-57.

Bouquot JE, Whitaker SB. Oral leukoplakia. Rationale for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or "phases". *Quintessence Int* 1994;25(2):133-140.

Browne RM, Potts AJ. Dysplasia in salivary gland ducts in sublingual leukoplakia and erythroplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;62(1):44-9

Brito J; Gomes C; Guimarães A; Campos K; Gomez R. Relationship between micro RNA expression levels and histopathological features of dysplasia in oral leukoplakia. *J Oral Pathol& Med*. 2014;43(3):211-216.

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;20(3):19-24.

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 y Cir Bucal*. 2013;18(3):155-162.

Carrard VC, Haas AN, Rados PV, Filho MS, Oppermann RV, Albandar JM, Susin C. Prevalence and risk indicators of oral mucosal lesions in an urban population from South Brazil. *Oral Dis* 2001;17(2):171-179

Cerero-Lapiedra R, Balade-Martinez D, Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez G, Bagan JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15(6):839-845.

Chandran R, Meer S, Feller L. Oral leukoplakia in a South African sample: a clinicopathological study. *Oral Dis* 2013;19(6):592-597.

Chiesa F, Boracchi P, Tradati N, Rossi N, Costa L, Giardini R, Marazza M, Zurrada S. Risk of preneoplastic and neoplastic events in operated oral leukoplakias. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993;29B(1):23-28.

Damm DD, Curran A, White DK, Drummond JF. Leukoplakia of the maxillary vestibule an association with viadent? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87(1):61-66

Dandona P, Thusu K, Cook S, Snyder B, Makowski J, Armstrong D, Nicotera T. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347(8999):444–445.

Delimaris I, E. Faviou E, Antonakos G, Stathopoulou E, Zachari A, Dionyssiou-Asteriou A. Oxidized LDL, serum oxidizability and serum lipid levels in patients with breast or ovarian cancer. *Clin. Biochem.* 2007;40(15):1129-1134.

Diajil A, Robinson CM, Sloan P, Thomson PJ. Clinical Outcome Following Oral Potentially Malignant Disorder Treatment: A 100 Patient Cohort Study. *Int J of Dent.* 2013;2013:809248.

Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative simple of the US population. *Oral Oncol* 2004;40(2):158-163.

Dikshit RP, Ramdas K, Hashibe M, Thomas G, Somanathan T, Sankaranarayanan R. Association between diabetes mellitus and premalignant oral diseases: a cross sectional study in Kerala, India. *Int J Cancer* 2006;118(2):453-457.

Downer, Martin C, Petti, Stefano. Leukoplakia prevalence estimate lower than expected. *Evidence-Based Dentistry.* 2005;6(1):12-15

Escribano-Bermejo M, Bascones Martínez A. Leucoplasia oral: Conceptos actuales. *Av Odontoestomatol* 2009;25(2):83-94

Ehrl PA. Cryotherapy with nitrous oxide-experimental studies and 1st clinical experiences. *Dtsch Zahnartl* 1980; 35(3):385-393.

Fan JH; Wang JB, Qu CX, Zhang YQ, Taylor PR, Abnet CC, Dawsey SM, Qiao YL. Association between oral leukoplakia and upper gastrointestinal cancers: A 28-year follow-up study in the Linxian General Population Trial. *Oral Oncol.* 2014;50(10):971-975.

Feller L, Altini M, Slabbert H. Pre-malignant lesions of the oral mucosa in a South African sample—a clinicopathological study. *J Dent Assoc S Afr* 1991;46(5):261-265.

Femiano F, Gombos F, Scully C. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *Int J Oral Maxillofacial Surg* 2001;30(4):318-322.

Ferraroni M, Gerber M, Decarli A, Richardson S, Marubini E, Crastes de Paulet P, Crastes de Paulet A, Pujol H. HDL-cholesterol and breast cancer: a

joint study in northern Italy and southern France, *Int. J. Epidemiol.* 1993;22(5):772-780.

Fiorenza AM, Branchi A, Sommariva D. Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects, *Int. J. Clin. Lab. Res.* 2000;30(3):141-145.

Fisher MA, Bouquot JE, Shelton BJ. Assessment of risk factors for oral leukoplakia in West Virginia. *Com Dent&Oral Epidemiol* 2005;33(1):45-52

Freitas MD; Blanco-Carrión A; Gándara-Vila P; Antúnez-López J; García-García A; Gándara Rey JM. Clinicopathologic aspects of oral leukoplakia in smokers and nonsmokers. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol & Endodont.* 2006;102(2):199-203.

Ganavi BS; Patil S; Rao RS. Evaluation of serum lipids and lipoproteins as prognosticators in Leukoplakia. *J Cont Dental Pract.* 2014;15(3):294-299.

Gale N, Pilch BZ, Sidransky D, Naggar A, Westra W, Califano J, Johnson N, MacDonald DG. Epithelial precursor lesions. In: Barnes L, Eveson J W, Reichart P, Sidransky D (Eds): *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Heads and Neck Tumours.* IARC, Lyon, 177-179 (2005)

Gaspar L, Szabo G. Use of carbon dioxide laser in the treatment of leukoplakia. *Forgov Sz* 1990;83(3):65-69

Geistoff UW, Zenk J, Steinhart H, Iro H. Results of an in vitro study and initial clinical application of a combined Ho:YAG-/Nd:YAG laser. *HNO* 2001;49(3):194-198.

Gupta PC, Metha FS, Pindborg JJ, Aghi MB, Bhorsle RB, Daftary DK, Murti PR, Shah HT, Sinor PN. Intervention study for primary prevention of oral cancer among 36000 indian tobacco users. *Lancet* 1986;1(8492):1235-9.

Hansen LS, Olson JA, Silverman S,Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60(3):285-298.

Hashibe M, Sankaranarayanan R, Thomas G, Kuruvilla B, Mathew B, Somanathan T, Parkin DM, Zhang ZF. Alcohol drinking, body mass index and the risk of oral leukoplakia in an Indian population. *Int J Cancer* 2000;88(1):129-134.

Hasija K, Bagga HK. Alterations of serum cholesterol and serum lipoprotein in breast cancer of women. *Indian J. Clin. Biochem.* 2005;20(1):61-66.

Ho MW, Risk JM, Woolgar JA, Field EA, Field JK, Steele JC, Rajlawat BP, Triantafyllou A, Rogers SN, Lowe D, Shaw RJ.. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol* 2012;48(10):969-976.

Hogewind WFC, Van der Waal. Prevalence study of oral leukoplakia in a selected population of 1000 patients from the Netherlands. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988;16(5):302-305.

Ikeda N, Ishii T, Iida S, Kawai T. Epidemiological study for oral leukoplakia based on mass screening for oral mucosal diseases in a selected Japanese population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1991;19(3):160-163.

Ishii J, Fujita K, Komori T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2003;39(8):759-769.

Kis A, Feher E, Gall T, Tar I, Boda R, Toth ED, Mehes G, Gergely L, Szarka K. Epstein–Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. *Eur J Oral Sci* 2009;117(5):536-540.

Kreppel M, Kreppel B, Drebber U, Wedemayer I, Rothamel D, Zöller J, Scheer M. Podoplanin expression in oral leukoplakia: prognostic value and clinicopathological implications. *Oral Dis* 2012;18(7):692-699

Kumar P, Augustine J, Urs AB, Arora S, Gupta S, Mohanty VR. Serum lipid profile in oral cancer and leukoplakia: correlation with tobacco abuse and histological grading. *J. Cancer Res. Ther.* 2012;8(3):384-388.

Kuribayashi, Yuri; Tsushima, Fumihiko; Sato, Masaru; Morita, Kei-ichi; Omura, Ken. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *J of Oral Pathol&Med.* 2012;41(9):682-688.

Landthaler M, Szeimies RM, Hohenleutner U. Laser therapy of skin tumours. *Recent Results Cancer Res* 1995;139:417-421.

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;101(4):472-480.

Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scand J Dent Res* 1987;95(6):449-455.

Liu W, Bao ZX, Shi LJ, Tang GY, Zhou ZT. Malignant transformation of oral epithelial dysplasia: clinicopathological risk factors and outcome analysis in a retrospective cohort of 138 cases. *Histopathol* 2011;59(4):733-740.

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;10:685.

Liu W, Shi LJ, Wu L, Feng JQ, Yang X, Li J, et al. Oral cancer development in patients with leukoplakia--clinicopathological factors affecting outcome. *PLoS One* 2012;7(4):347-373.

Liu YL, Qian HX, Qin L, Zhou XJ, Zhang B, Chen X. Association of serum lipid profile with distant metastasis in breast cancer patients. *Chinese J oncol* 2012;34(2):129-131.

Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med* 2008;37(2):63-69.

Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18(4):CD001829.

Lohe VK, Degwekar SS, Bhowate RR, Kadu RP, Dangore SB. Evaluation of correlation of serum lipid profile in patients with oral cancer and precancer and its association with tobacco abuse. *J. Oral Pathol* 2010;39(2):141-148.

Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(3):321-329.

Macigo FG, Mwariki DL, Guthua SW. Prevalence of oral mucosa lesions in a Kenyan population with special reference to oral leukoplakia. *East Afr Med J* 1995;72(103):778-782.

Mahesh N, Rahamthullah U, Naidu, Guntipalli M, Amudala R, Ravisekhar BP, Muralinath JR. J. Alterations of Plasma lipid profile patterns in oral leukoplakia. *J of Int Oral Health*. 2014;6(1):78-84.

Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastián JV, Sanmartín-Jiménez O, Guillén-Baraona C. La leucoplasia oral: definición de parámetros clínicos, histopatológicos y moleculares y actitud terapéutica. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(8):669-684

Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, Giovannucci E, Zavras AI. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(4):774-81

Mehanna HM, Rattay T, Smith J, and McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia a systematic review and meta-analysis, Head and Neck, 2009;31(12):1600-1609

Mete O, Keskin Y, Hafiz G, Kayhan KB, UnurM (2010). Oral proliferative verrucous leukoplakia: underdiagnosed oral precursor lesion that requires retrospective clinicopathological correlation. Dermatol Online J 16: 6.

Mishra M, Mohanty J, Sengupta S, Tripathy S. Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005;71(3):161-165.

Mohsin G; Madhushankari GS, Mandana DD, Praveen SB, Selvamani MS, Pradeep DS. Nuclear features in different grades of epithelial dysplasia in leukoplakia: A computer assisted microscopic study. J Oral & Max Pathol (0973029X). 2014;18(2),194-200.

Moszynski B, Kolanowski R, Miszka K. Cryosurgery of precancerous conditions of the oral cavity and pharynx. Otolaryngol Pol 1990;44(4):233-235.

Morse DE, Katz RV, Pendrys DG, Holford TR, Krutchkoff DJ, Eisenberg E, et al. Smoking and drinking in relation to oral epithelial dysplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5(10):769-777.

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 of Oral Pathol & Med.* Oct2005;34(9):532-539.

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;9(3):129-137.

Palefsky JM, Silverman S Jr, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS (1995). Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med* 1995;24:193-197.

Pandey M, Thomas G, Somonathan T, Sankaranarayanan R, Abraham EK, Jacob BJ, Mathew B. Evaluation of surgical excision of non-homogeneous oral leukoplakia in a screening intervention trial, Kerala, India. *Oral Oncol* 2001;37(1):103-109

Patel PS, Shah MH, Jha FP, Raval GN, Rawal RM, Patel MM, Patel JB, Patel DD. Alterations in plasma lipid profile patterns in head and neck cancer and oral precancerous conditions, *Indian J. Cancer* 2004;41(1):25-31.

Peela JR. The relationship between serum lipids and breast cancer in Libya, *Biochem. Anal. Biochem.* 2012;1(6):1-3.

Pentenero M, Broccoletti, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis* 2008;14(4):356-366

Pentenero M, Giaretti W, Navone R, Rostan I, Gassino L, Broccoletti R, Giacomo P, Malacarne D, Gandolfo S. Evidence for a possible anatomical subsite-mediated effect of tobacco in oral potentially malignant disorders and carcinoma. *J oral Pathol Med* 2011;40:214-217.

Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* 2003;39:770-780.

Prakash P, Rath S, Mukherjee M, Malik A, Boruah D, Sahoo NK, Dutta V. Comparative evaluation of the marginal gingival epithelium in smokers and nonsmokers: a histomorphometric and immunohistochemical study. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2014;34(6):781-786

Ragavendra TR, Rammanohar M, Sowmya K. Morphometric computer-assisted image analysis of oral epithelial cells in normal epithelium and leukoplakia. *J Oral Pathol Med*. 2010;39:149-154

Raste AS, Naik PP, Clinical significance of lipid profile in cancer patients, *Indian J. Med. Sci*. 2000;54(10):435-441.

Ray JG, Ganguly M, Rao BH, Mukherjee S, Mahato B, Chaudhuri K. Clinico-epidemiological profile of oral potentially malignant and malignant conditions among areca nut, tobacco and alcohol users in Eastern India: A hospital based study. *J of Oral & Maxillofacial Pathol.* 2013;17(1):45-50.

Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Critical rev in oral biol & med.* 2003;14(1):47-62.

Reichart PA, Koln H. Prevalence of oral leukoplakia in 1000 Berliners. *Oral Dis* 1996;2(4):291-294.

Ribeiro AS, Salles PR, da Silva TA, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral leukoplakia. *Int J Dent* 2010;2010:186018.

Richter W. Use of CO2 laser in treatment of oral soft tissues. *ZWR* 1990;12:969-76.

Roed-Petersen B. Effect on oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking. *Acta Dermato-Venereol* 1982;62(2):164-167.

Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, et al. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30(1):49-53.

Salehi MR, Khozeimeh F, Noshadian H. Comparative evaluation of the presence of Epstein-Barr virus in common leukoplakia, oral hairy leukoplakia and healthy mucosa by polymerase chain reaction (PCR). *J Isfahan dent school*. 2012;7(4):402-8.

Sanders JE, Goldstein DF, Leotta DF, Richards KA. Image processing techniques for quantitative analysis of skin structures. *Comp Met Prog Biomed* 1999;59(3):167-180.

Scheifele C, Reichart PA, Dietrich T. Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol* 2003;39(6):619-626

Schepman KP, Van der Meij IH, Smeele LE, Van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol*. 1998;34(4):270-5.

Schepman KP, van der Waal I. A proposal for a classification and staging system for oral leukoplakia: a preliminary study. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31(6):396-398.

Silverman S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow up study of 257 patients. *Cancer* 1984;53:563-568.

Spiegel RJ, Schaefer EJ, Magrath IT, Edwards BK. Plasma lipid alterations in leukemia and lymphoma, *Am. J. Med.* 1982;72(5):775-782.

Sudbø J, Bryne M, Johannessen AC, Kildal W, Danielsen HE, Reith A (2001a). Comparison of histological grading and large-scale genomic status (DNA ploidy) as prognostic tools in oral dysplasia. *J Pathol Jn* 2001;194(3):303-310.

Sudbø J, Ried T, Bryne M, Kildal W, Danielsen H, Reith A (2001b). Abnormal DNA content predicts the occurrence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches. *Oral Oncol* 2001;37(7):558-565.

Sugar L, Banoczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *Bull World Health Organ* 1969;41(2):289-293

Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J. Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983;12(6):418-424.

Szarka K, Tar I, Fehe' r E et . Progressive increase of human papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential. *Oral Microbiol Immunol* 2009;24(4):314-318.

Toru Nagao T, Ikeda N, Fukano H, Hashimoto S, Shimozato K, Saman Warnakulasuriya S. Incidence rates for oral leukoplakia and lichen planus in a Japanese population. *J Oral Pathol Med* 2005;34(9):532-539

Tousif Farid S; Naresh T.CO₂ Laser Surgery for the Excision of Leukoplakia: A Comparison with the Traditional Technique. *Journal of Oral Laser Applications*. 2009;9(4):213-218.

Ujpal M, Matos o, Bibok G, Somogyi A, Szabo G, Suba Z. Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. *Diab Care* 2004;27(3):770-4.

Van der Waal I, Reichart PA (2008). Oral proliferative verrucous leukoplakia revisited. *Oral Oncol* 2008;44(8):719–721.

Waldrom C, Shafer W. Leukoplakia revisited: a clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakia. *Cancer* 1975; 36(4):1386-1392.

Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the mucosa. *J Oral Pathol Med* 2007;36(10):575-580.

World Health Organization Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of Leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39.

Yalamanchili S, Sai Sankar AJ, Ganapathy KS, Srinivas K, Ankineedu D, Subhashini Choudary AL. Clinicopathologic Evaluation of Lesions associated with Tobacco Usage. *J of Contemporary Dental Pract.* 2014;15(4):466-472.

Yang MH, Rampal, Sung J, Choi YH, Son HJ, Lee JH, Kim YH, Chang DK, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC, Ghun HJ, Guallae E, Cho J. The association of serum lipids with colorectal. Adenomas, *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(5): 833-841.

Yang YH, Chen CH, Chang JSF, Lin CC, Cheng TC, Shieh TY. Incidence rates of oral cancer and oral pre-cancerous lesions in a 6-years

follow-up study of a Taiwanese aboriginal community. J Oral Pathol Med 2005;44(10):596-601.

Zhang L, Rosin MP. Loss of heterozygosity: a potential tool in management of oral premalignant lesions? J Oral Pathol Med. 2001;30(9):513-520.

Zhang S, Li Y, Li L, Zhang Y, Gao N, Zhang Z, Zhao H. Phase I Study of Repeated Intraepithelial Delivery of Adenoviral p53 in Patients With Dysplastic Oral Leukoplakia. J Oral&Max Surg. 2009;67(5):1074-1082.

ANEXO

ANEXO

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE LAS VARIABLES A ESTUDIO EN LA LEUCOPLASIA ORAL

Recogida de datos sociodemográficos

NºCaso:

Nº Historia clínica:

Apellidos:

Nombre:

Teléfono:

Sexo:

Edad:

Curso de la lesión

Fecha de la primera visita:

Fecha de diagnóstico histológico de la leucoplasia oral:

Sintomatología:

Consumo de tabaco y alcohol

Puros:

Pipa:

Cigarrillos:

Análisis de los factores de riesgo, características clínico-patológicas de la leucoplasia oral e índice de transformación maligna en la Región de Murcia

Marta Granero Fernández

≤10 cigarros/día

≥10 cigarros/día

No

Alcohol:

Nºcopas/vasos:

Localización

Simple

Múltiple

Ubicación

Encía

Mucosa yugal

Paladar

Suelo de la Boca

Dorso lengua

Vientre lengua

Mucosa labial

Tamaño de la lesión

<2 cm

2-4 cm

>4 cm

Forma clínica

Homogénea

No homogénea

Histopatología

Displasia

No

Leve

Moderada

Severa

Acantosis

Hiperortoqueratosis

Hiperparaqueratosis

Cándida

Disqueratosis

Variables de laboratorio

Glucosa (mg/dL)

Triglicéridos (mg/dL)

Colesterol Total (mg/dL)

Colesterol HDL (mg/dL)

Colesterol LDL (mg/dL)

Estadio leucoplasia

Estadio I

Estadio II

Estadio III

Estadio IV

Tratamiento y fecha

Láser CO₂

Cirugía convencional

Mucoepitelial

Para pacientes tratados con láser CO₂:

Número de sesiones de laser

Fecha

Transformación a carcinoma

Recidiva

Fecha

