



Facultad de Odontología
Escuela de Graduados
Programa de Especialización en Patología Oral y Maxilofacial

**DIFICULTADES DEL ESTUDIO PRONÓSTICO DE LAS
LEUCOPLASIAS ORALES:
PROPUESTA DE ESTANDARIZACIÓN DE PARÁMETROS DE
SEGUIMIENTO**

Trabajo de investigación requisito para optar al título de
Especialista en Patología Oral y Maxilofacial

Alumno: Cristina Saldivia Siracusa.

Docente tutor: Dr. Wilfredo González

Arriagada.

Valparaíso – Chile

2019



Facultad de Odontología
Programa de Especialidad en Patología Oral y Maxilofacial

**DIFICULTADES DEL ESTUDIO PRONÓSTICO DE LAS
LEUCOPLASIAS ORALES:
PROPUESTA DE ESTANDARIZACIÓN DE PARÁMETROS DE
SEGUIMIENTO**

Cristina Saldivia Siracusa

Dr. Wilfredo González Arriagada
Tutor de trabajo de investigación

Dr. Wilfredo González A.
Coordinador Especialidad en
Patología Oral y Maxilofacial

Dr. Rodrigo Fuentes C.
Cuerpo Académico

Dra. Karina Cordero
Cuerpo Académico

Dr. Ricardo Moreno
Cuerpo Académico

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS

I.	INTRODUCCIÓN		
	3		
II.	MARCO		TEÓRICO
	5		
III.	MARCO		METODOLÓGICO
	9		
	a. Pregunta de investigación		
	b. Hipótesis		
	c. Objetivo principal		
	d. Objetivos específicos		
IV.	MATERIALES	Y	MÉTODOS
	10		
	a. Criterio de búsqueda		
	b. Proceso de selección		
	c. Base de datos		
V.	RESULTADOS		
	12		
	a. TABLA I. Características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de la población de los reportes incluidos en el estudio.		15
VI.	DISCUSIÓN		27
	a. Criterios de inclusión y exclusión		
	b. Edad media		
	c. Sexo		
	d. Hábitos – Tabaquismo y alcohol		
	e. Localización		
	f. Morfología clínica		
	g. Distribución		

h.	Grado de displasia	
i.	Inmunohistoquímica	
j.	Virus del Papiloma Humano	
k.	Tiempo de evolución	
l.	Raza	
m.	Intervención	
n.	Evolución	
o.	Tiempo de seguimiento	
p.	Porcentaje de transformación maligna	
VII.	CONCLUSIONES	44
a.	TABLA II. Propuesta de estandarización de parámetros de seguimiento de leucoplasias orales.	
b.	TABLA III. Ficha clínica de parámetros de seguimiento de leucoplasias orales.	
VIII.	RESUMEN	49
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, a quienes les entrego este mérito, esperando que sea sólo una parte del eterno agradecimiento que les tendré por hacer posible desde el inicio la realización de mi especialidad. Siempre los mantengo presentes a pesar de la distancia.

A mis docentes, quienes me enseñaron mucho de teoría, células, y pacientes, pero enseñaron más de persistencia, curiosidad, empatía y avidez por aprender. Sus consejos me acompañarán a lo largo de mi carrera académica, profesional y personal.

A Rolando, mi compañero de universidad, pero sobre todo mi amigo y familia lejos de casa. Todo el crecimiento y las experiencias vividas forjaron una amistad que perdurará mucho más allá de estos dos años de estudio.

A Rafael, por caminar cada paso conmigo, impulsarme incondicionalmente, ser mi sustento en los momentos difíciles y también mi fiel oyente de casos clínicos. Por la paciencia, el cariño y las palabras de aliento que reforzaron mi confianza en incontables oportunidades.

i. INTRODUCCIÓN

Dentro de las neoplasias de cabeza y cuello, los tumores de boca y orofaringe están entre los más frecuentes. Aproximadamente 90% de las neoplasias malignas en esta región corresponden a carcinoma espinocelular oral (Moro y cols, 2018), el cual es definido según la OMS como un carcinoma con diferenciación escamosa que surge a partir del epitelio de la mucosa oral (El-Naggar y cols, 2017), y constituye el sexto lugar de mayor frecuencia en cuanto a mortalidad mundial asociada a cáncer (Liu y cols, 2012). Su zona de presentación abarca desde el bermellón labial hasta la línea de unión entre paladar duro y blanco, y la línea de las papilas circunvaladas linguales (American Joint Committee on Cancer, 2018).

Alcanza altas tasas de morbilidad, y una tasa de supervivencia de 5 años menor al 50%, principalmente cuando su diagnóstico es tardío. En Chile, la sobrevida relativa reportada por el MINSAL, durante el periodo 1998-2012 fue de 39.1% (MINSAL, 2019). En contraste, estudios de otras partes del mundo reportan una tasa de sobrevida a 5 años hasta de 80% para carcinomas espinocelulares diagnosticados en etapas tempranas (Liu y cols, 2017). Por ello, su detección precoz representa una prioridad para reducir su letalidad.

Su aparición se relaciona directamente por la precedencia de desórdenes potencialmente malignos, los cuales son un grupo de lesiones que representan un riesgo de desarrollo de cáncer oral (El-Naggar y cols, 2017). Entre ellos, la lesión más común es la leucoplasia oral (LO).

Evaluar el riesgo de potencial de malignidad de las leucoplasias orales ha sido, durante mucho tiempo, un gran desafío. El conocimiento de este factor ha sido evaluado mediante una amplia cantidad de estudios llevando a conclusiones aún muy diversas.

Una de las razones que contribuye al incompleto entendimiento del comportamiento de la leucoplasia oral en el tiempo es la ausencia de un método que permita unificar la recolección de información con relación a las características propias en cada paciente. Así pues, una vaga recopilación de características imposibilita la

determinación de posibles factores de importancia a considerar de manera prospectiva en cuanto a la potencial malignización.

El objetivo de este trabajo es analizar, mediante una revisión sistemática exploratoria, los parámetros de seguimiento utilizados actualmente en la literatura, y entregar una propuesta de estandarización de estos con el fin de ser aplicada para su uso clínico como herramienta para determinación pronóstica de los pacientes con leucoplasia oral.

ii. MARCO TEÓRICO

El término de leucoplasia oral ha tenido varias definiciones a lo largo del tiempo. Fue introducido por Schwimmer, un dermatólogo húngaro, en 1877 (Pindbord y cols, 1968). Pindbord lo utilizó para definir “una mancha o placa blanca, no menor a 5mm, no desprendible al raspado, y no clasificable como ninguna otra entidad”. En 1978, la OMS lo redefinió como “una mancha o placa blanca que no puede ser caracterizada clínica ni histopatológicamente como ninguna otra entidad” (OMS, 1968), excluyendo connotaciones de tamaño y desprendimiento al raspado. Desde ese momento en adelante, ligeras modificaciones fueron hechas por la misma organización, como la descripción adicional de su asociación sólo al uso de tabaco, y no a otros agentes causales químicos y/o físicos (van der Waal, 2018).

Actualmente, según la última definición publicada en 2007, la leucoplasia oral es definida como una placa predominantemente blanca, no desprendible al raspado, de riesgo cuestionable, que no puede ser caracterizada clínicamente como otra entidad (Silveira, 2009), una vez que se han excluido otras enfermedades conocidas que no implican riesgo de transformación maligna (Liu y cols, 2012).

La leucoplasia oral (LO) es considerada más prevalente después de la tercera década de vida, con una variación de afección por género según la región demográfica, siendo más observada en hombres en zonas de India, y en una distribución más equitativa hacia el occidente (van der Waal y cols, 1997). En general, posee una prevalencia global de 2-3% (El-Naggar y cols, 2017). Aunque su etiología no se encuentra completamente dilucidada, se ha relacionado con la exposición a estímulos cancerígenos. El tabaco (en presentación combustible y no combustible) y el alcohol están frecuentemente asociados con la presentación de algunas leucoplasias, siendo el tabaco el factor mayormente asociado (Silveira. 2009). No obstante, también se manifiestan lesiones en pacientes no fumadores ni bebedores, sin etiología aparente, conocidas como leucoplasias idiopáticas (El-Naggar y cols, 2017).

El término “leucoplasia” es clínico y descriptivo; su uso no conlleva implicación con respecto a hallazgos histológicos (Hogewind y cols, 1989), ya que pueden o no estar presente signos de displasia oral, la cual constituye la presencia microscópica de

fenómenos indicativos de desorden en maduración epitelial y proliferación celular (Aguirre Echebarría, Aguirre Urizar, 2008). Basado en la interpretación del patólogo de la displasia, ésta es clasificada como leve, moderada, o severa (El-Naggar y cols, 2017). Para el diagnóstico, una biopsia es necesaria para descartar otras condiciones de la mucosa oral que pueden mimetizar leucoplasias orales, y asociar las características clínicas e histopatológicas.

Clínicamente, pueden presentarse en cualquier zona de la mucosa oral (El-Naggar y cols, 2017), destacando como localización más frecuentemente descritas mucosa bucal, lengua, mucosa alveolar, piso de boca y paladar (Bewley; Gregory, 2017).

Se reconocen dos presentaciones clínicas de las LO, homogéneas y no-homogéneas. Las leucoplasias homogéneas se caracterizan por ser placas blancas, de apariencia uniforme, delgadas y con superficie lisa o corrugada (Liu y cols, 2012); las de presentación no homogénea se observan como lesiones predominantemente blancas con áreas nodulares (excrecencias polipoides blancas o rojas), verrucosas, o moteadas, también llamadas eritroleucoplasias, en las que las zonas blancas se entremezclan con áreas rojas, dándole una apariencia mixta (El-Naggar y cols, 2017).

La tasa de transformación maligna es reportada entre el 1-2%, según la WHO. Sin embargo, los valores varían entre 0.1% a 36.4% (Arduino y cols, 2013). Puede presentarse como una lesión localizada o difusa e incluso multifocal (Liu y cols, 2012). Existe también una condición descrita inicialmente como Leucoplasia Verrucosa Proliferativa, actualmente denominada como Leucoplasia Proliferativa Multifocal (Aguirre-Urizar, 2011) o sólo Leucoplasia Proliferativa (Villa y Woo, 2017), que involucra lesiones leucoplásicas multifocales y de cambios clínicos y microscópicos progresivos hacia la malignidad, la cual tiene una tasa de transformación maligna mucho más alta, hasta del 86.7% en un tiempo de 20 años (Navarro y cols, 2004; Hansen, 1985; Silverman y Lozada, 1984).

El manejo de estas lesiones se basa directamente en la eliminación de posibles factores causales (Liu y cols, 2012). Existen una numerosa cantidad de métodos de tratamiento que incluyen quimioprevención con uso de diversas terapias como antioxidantes (vitamina A, retinoides, beta-caroteno), bleomicina, y múltiples

modalidades de tratamiento quirúrgico que incluyen escisiones convencionales con bisturí, criocirugía, láser y terapia fotodinámica (Monteiro y cols, 2017; Liu y cols, 2011).

Avances investigativos en el entendimiento de la biología de los procesos relacionados con desarrollo de malignidad han apuntado al término “campo de cancerización” haciendo referencia a áreas con potencial de malignidad que poseen cambios causados por anomalías genéticas asociadas a la carcinogénesis que no son observables, y que pueden no estar restringidos a la zona de cambios aparentes clínicos e histológicos comprobables (6Braakhuis y cols, 2003; Partridge y cols, 2000), haciendo más complejo su estudio pronóstico. Dada esta razón, y debido a la relevancia que involucra el potencial de malignización de la LO, se considera de vital importancia la comprensión más detallada de esta entidad, incluyendo la búsqueda de parámetros que signifiquen un alto riesgo de malignización, de manera tal que puedan ser utilizados para el manejo de progresión y acompañamiento de las leucoplasias orales, logrando guiar el tratamiento mediante recomendaciones adecuadas al potencial de transformación.

Mucho se ha estudiado acerca de la determinación pronóstica de la LO, con respecto a características clínicas, histológicas y moleculares. La evaluación histopatológica es actualmente el *gold standard* para evaluar el riesgo de transformación maligna de LO, ya que la presencia de displasia epitelial oral es el factor pronóstico más importante para la transformación maligna (El-Naggar y cols, 2017). No obstante, el diagnóstico y graduación de la displasia epitelial es subjetivo, con alto grado de variabilidad inter e intraobservador (Warnakulasuriya y cols, 2007). Además, existen reportes que respaldan la transformación maligna en lesiones no displásicas (Papadimitrakopoulou y cols, 1997; Napier y Speight, 2008). Existen también hoy en día gran cantidad de estudios acerca de biomarcadores (Zhang y cols, 2017; Sparmann y van Lohuizen, 2006; Kawaguchi y cols, 2008), pero su valor predictivo aún es limitado. Otros factores predictivos se relacionan con alteraciones moleculares que incluyen p16INK4a, TP53 y Ki-67, inestabilidad cromosómica, y pérdida de la heterocigocidad en brazos de cromosomas 3p y 9p (El-Naggar y cols, 2017; Mogedas-Vegara y cols, 2015). Sin embargo, aún no se alcanza con ellos estimar el riesgo potencial para desarrollar CEC en términos de alta reproducibilidad y fiabilidad (Zhang y cols, 2017). Debido a

esto, y aunado a la mayor accesibilidad del examen visual con relación a otros estudios, aún se hace relevante considerar parámetros clínicos de las leucoplasias. Con respecto a la comprensión de factores clínicos pronósticos de LO, algunas características de la leucoplasia parecen indicar un mayor riesgo de malignización (Liu y cols, 2012), como sexo, hábitos tabáquicos, tiempo de evolución, localización, tamaño y morfología clínica (El-Naggar y cols, 2017; van der Waal, 2009; Ho y cols, 2013; Mogedas-Vegara y cols, 2015; Napier y Speight, 2008).

Aunque es bien conocida la necesidad de mayor predictibilidad en cuando a estas lesiones potencialmente malignas, y se han estudiado continuamente, son notables discrepancias entre investigaciones con respecto a diseño de estudio, criterios de diagnóstico, inclusión y exclusión, características de los pacientes y de las lesiones, tiempo de seguimiento e intervenciones realizadas. Estas diferencias provocan una dificultad en la comparación y análisis de dichos estudios que puede provocar variabilidad en los resultados y las conclusiones obtenidas. Así pues, esto conlleva a una mayor dificultad en el manejo y en general incertidumbre con respecto a la evolución de las lesiones.

III. MARCO METODOLÓGICO

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe estandarización en los parámetros de seguimiento de las leucoplasias orales para su estudio pronóstico?

HIPÓTESIS

Existe una falta de estandarización de parámetros de seguimiento de las leucoplasias orales, las cuales dificultan su estudio pronóstico.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar los distintos parámetros utilizados para el seguimiento y estudio pronóstico de las leucoplasias orales, definiendo los más importantes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los parámetros utilizados para el seguimiento de las leucoplasias orales.
- Analizar los parámetros según su importancia y frecuencia de utilización.
- Proponer una estandarización de parámetros de seguimiento de las leucoplasias orales.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática exploratoria de la literatura con el fin de analizar los parámetros utilizados para la descripción de las leucoplasias orales y estudiar su pronóstico con relación a las características en ellas determinadas. Posteriormente, se construyó una base de datos de todos los artículos seleccionados y se realizó un análisis descriptivo del mismo.

Criterio de búsqueda

Fueron utilizadas las siguientes bases de datos electrónicas: PUBMED, SCOPUS, SCIELO (Julio 2019). La estrategia de búsqueda fue la utilización de palabras clave “leukoplakia, “oral” relacionadas con el término “follow-up” mediante el operador “AND”. Se incluyeron publicaciones en humanos en el idioma español (“leucoplasia”, “oral”, “seguimiento”), inglés y portugués (“leucoplasia”, “oral”, “acompanhamento”). Posteriormente se cribaron las publicaciones de acuerdo con su título y resumen, y luego se evaluaron de acuerdo con los parámetros de inclusión y exclusión.

Proceso de selección

Criterios de inclusión: Publicaciones cuyo tema principal guarde relación a la Leucoplasia Oral, con descripción de los parámetros de seguimiento (incluyendo estudios retrospectivos y prospectivos de cohorte tanto observacionales como de intervención y ensayos clínicos experimentales).

Criterios de exclusión: Se excluyeron artículos irrelevantes para el objetivo de la investigación, con tiempo de seguimiento menor a 6 meses, y aquellos en los que se agruparon leucoplasias juntos a otras lesiones intraorales consideradas como lesiones potencialmente malignas. Además, se excluyeron doble publicaciones, cartas al editor, encuestas cortas, artículos de conferencias, capítulos de libros, summary reviews,

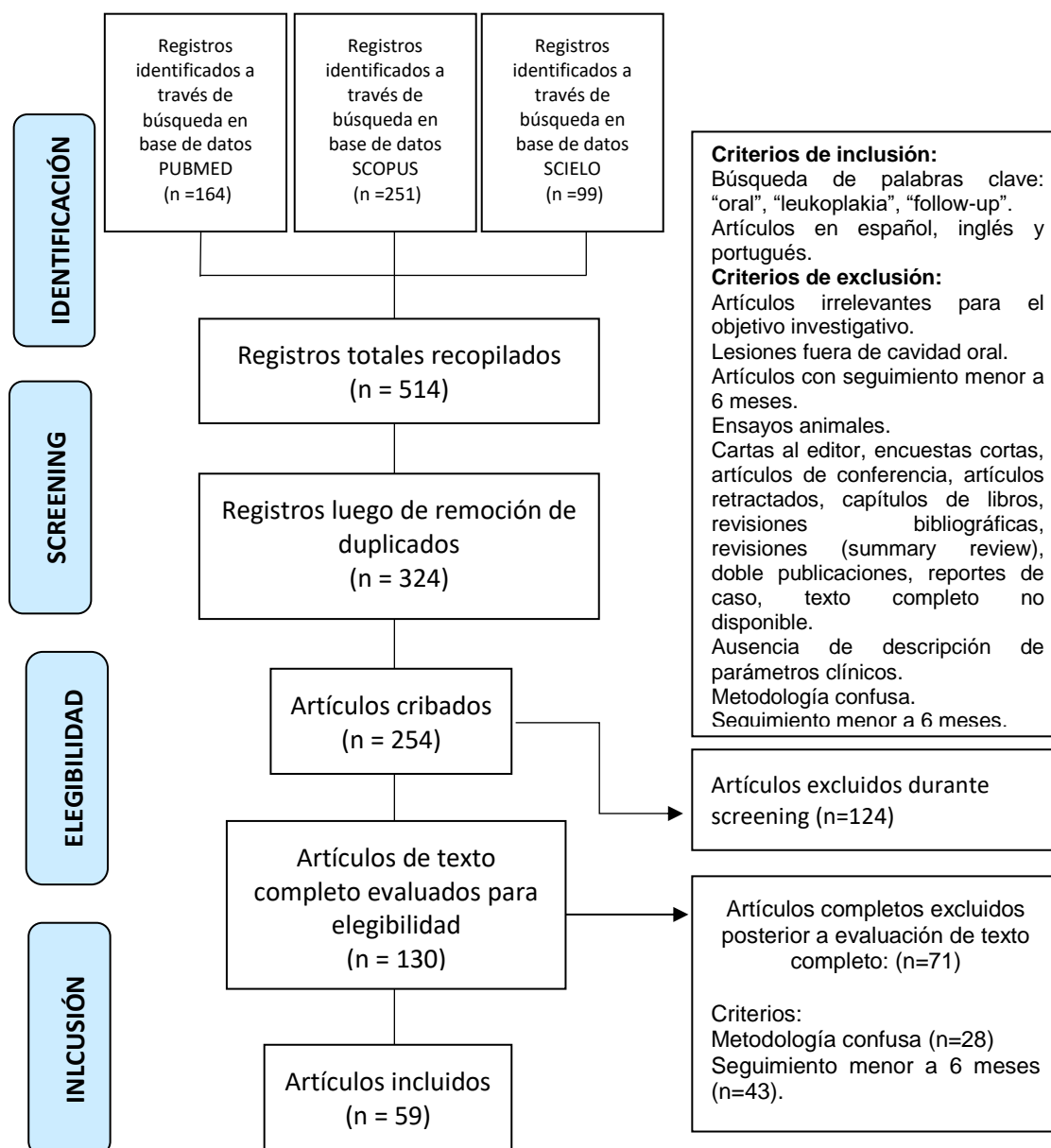
artículos retractados, revisiones bibliográficas, reportes de caso y artículos sin disponibilidad de texto completo.

Base de datos

Se realizó una clasificación de los artículos obtenidos posterior a la selección completa, en base a los siguientes datos: Nombre del artículo, autor, país, fecha de publicación, objetivo, tipo de diseño de estudio, criterios de inclusión y exclusión, intervención, número de pacientes, número de leucoplasias, rango de edad, edad promedio, género, proporción hombre:mujer, raza, hábito de alcohol, tabaquismo, localización de las lesiones, morfología clínica, grado de displasia, tamaño, tiempo de evolución, tiempo de seguimiento, porcentaje de progresión displásica, evolución de la lesión, porcentaje de transformación maligna, edad promedio de transformación, tiempo estimado de transformación, porcentaje de mortalidad, uso de inmunomarcación, estudios complementarios.

V. RESULTADOS

La búsqueda inicial a través de bases de datos electrónicas arrojó 514 artículos y se conservaron 324 posterior a la remoción de duplicados. Luego se realizó el cribado de acuerdo con la lectura de títulos y resúmenes, obteniendo así 140 publicaciones elegibles que se evaluaron según los parámetros de inclusión y exclusión ya estipulados, con un resultado final de 59 artículos para la revisión sistemática exploratoria.



Los 59 artículos incluidos para esta investigación presentan una distribución de origen entre 20 países, con un mayor número de reportes de Japón, Holanda, China, Estados Unidos, India e Italia (Gráfico 1). Con respecto al año de publicación (Gráfico 2), el grupo más robusto es el del rango entre 2015-2019, con 20 estudios, seguido por 2010-2014, con 13 estudios. El periodo de menor cantidad de publicaciones va desde 1970 a 1984 (3 estudios). Las publicaciones con mayor población son de origen indio (Silverman y cols, 1976; Mehta y cols, 1972) de 4762 y 3674 pacientes, respectivamente, y tres investigaciones provenientes de Alemania (Schwarz y cols, 2005), Brasil (Ribeiro y cols, 2011) y China (Zhang y cols, 2017) constituyen las publicaciones con menor población (Gráfico 3). Del total de artículos, 37 constituyen estudios con diseño de tipo longitudinal retrospectivo, mientras que 22 son de tipo prospectivo (Gráfico 4). Además, considerando la realización o no de tratamiento de las lesiones, un 64% (38 estudios) intervinieron de alguna manera las leucoplasias examinadas, mientras que un 36% no implementó tratamiento (Gráfico 5). La distribución de ejecución de tratamiento entre estudios retrospectivos y prospectivos fue prácticamente equivalente; 19 estudios retrospectivos y 19 prospectivos reportaron algún tipo de intervención.

Gráfico 1. Distribución de artículos publicados según país de origen.

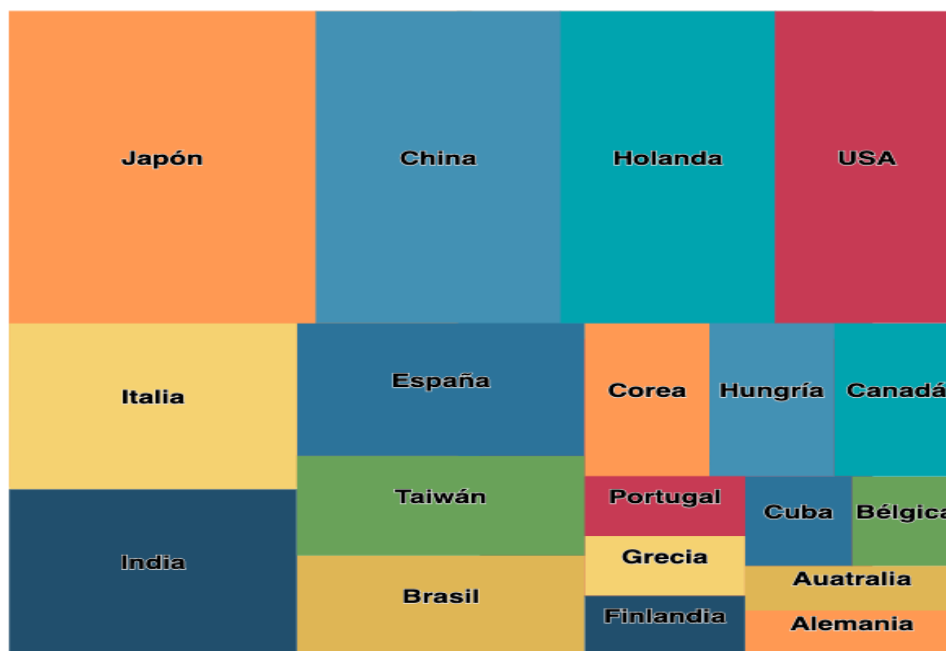


Gráfico 2. Año de publicación de artículos incluidos.



Gráfico 3A. Distribución de pacientes según país de publicación.

Suma de N° PACIENTES por PAÍS

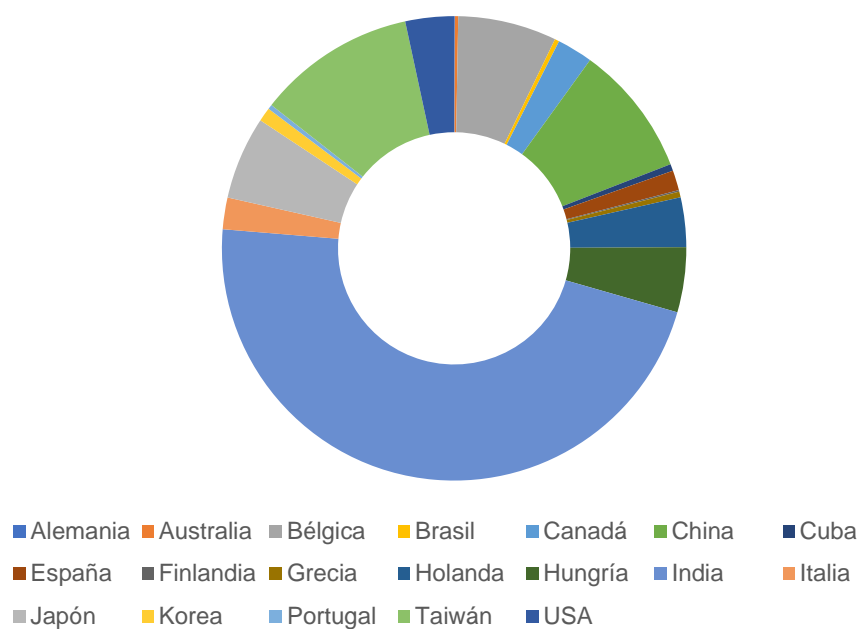


Gráfico 3B. Distribución de pacientes según región de publicación.

Región de publicación

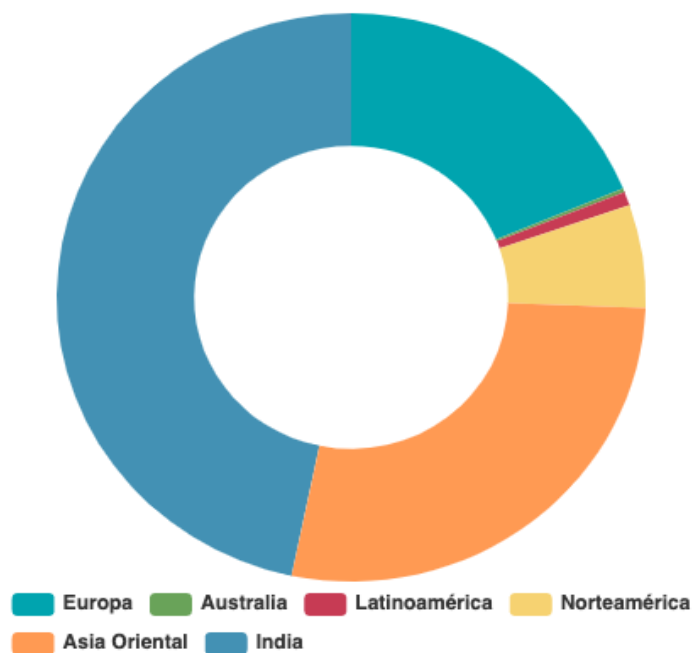


Gráfico 4. Distribución de artículos según diseño de estudio longitudinal.

Diseño de estudio

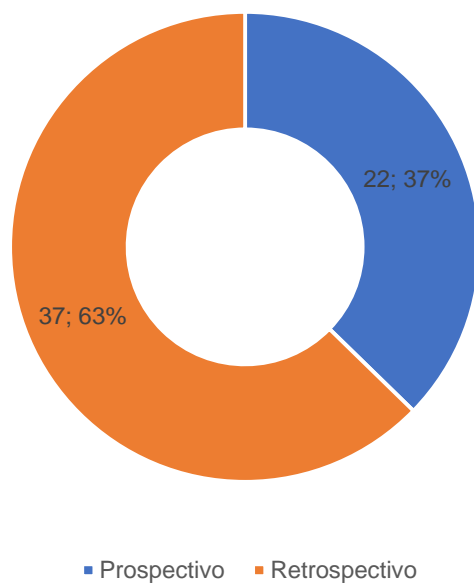
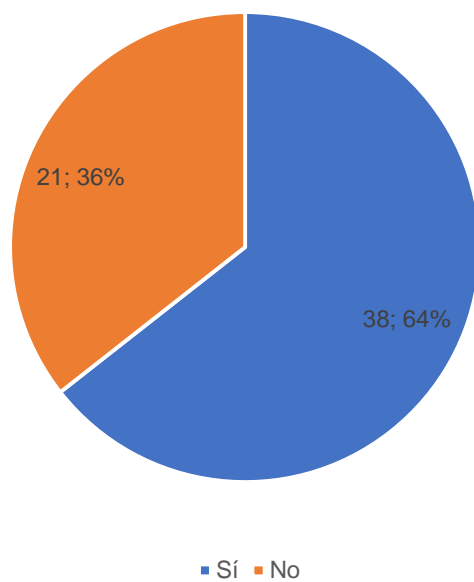


Gráfico 5. Distribución de artículos según intervención.

Intervención



Un resumen de los parámetros clínicopatológicos principales de los artículos seleccionados es demostrado en la Tabla 1. No hubo ningún parámetro clínico, histopatológico ni molecular que se presentara de manera constante en la totalidad de las investigaciones. Se escogieron los parámetros con mayor frecuencia de uso, los cuales presentaron la mayor cantidad de datos recopilados.

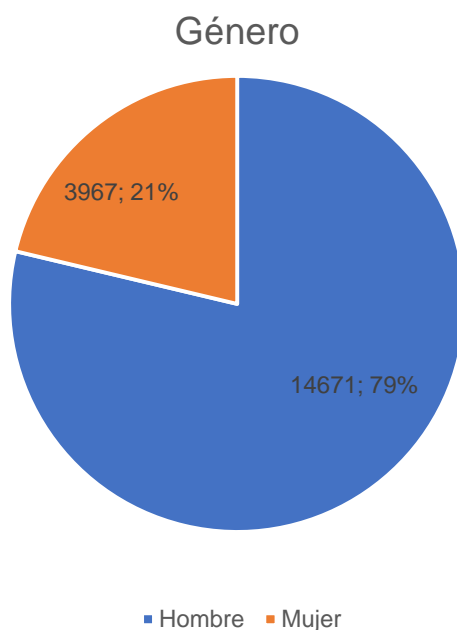
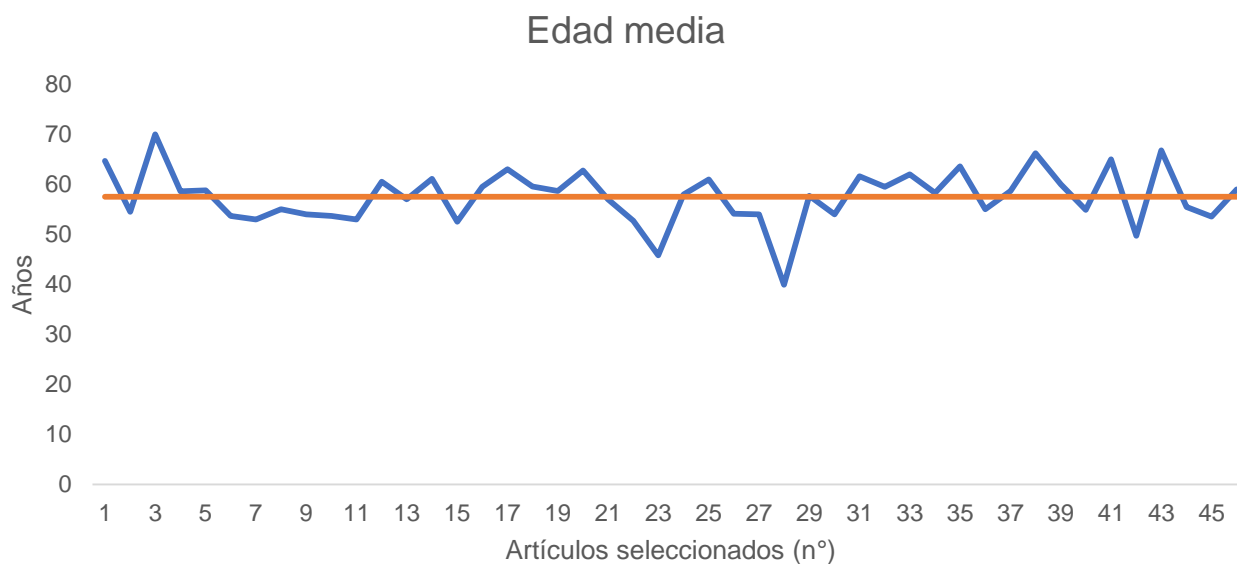
Tabla I. Características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de la población de los reportes incluidos en el estudio.

Número de pacientes (58 estudios)	18660	
Diseño de estudio (59 estudios)	Retrospectivo: 37	Prospectivo: 22
Intervención	Sí: 39	No: 21
Sexo (hombre/mujer) (58 estudios)	Hombres: 14671 (79%)	Mujeres: 3967 (21%)
Edad (media) (46 estudios)	57,5 años	
Edad (rango) (40 estudios)	14-98 años	
Tabaco	No: 3186 (25%)	Sí: 9740 (75%)

(42 estudios)		
Alcohol (30 estudios)	No: 2402 (64%)	Sí: 1325 (36%)
Localización (49 estudios)	Mucosa yugal: 5351 (40,57%) Lengua: 3118 (26,64%) Encía: 1560 (11,8%) Labio: 853 (6,46%) Paladar: 804 (6,09%) Piso de boca: 756 (5,73%) Mucosa alveolar: 489 (3,7%) Comisuras: 248 (1,8%) Trígono retromolar: 10 (0,07%)	
Morfología Clínica (34 estudios)	Homogénea: 2278 (60,6%) Heterogénea: 1480 (39,3%) Verrucosas: 371/1480 (25,06%)	
Distribución (11 estudios)	Simple: 1076 (29%) Múltiple: 2680 (71%)	
Tamaño (13 estudios)	<2cm: 938 (57,5%) 2-4cm: 565 (34,6%) >4cm: 128 (7,8%)	
Grado de Displasia (47 estudios)	Sin displasia: 4580 (70%) Displasia leve: 1005 (15,3%) Displasia moderada: 637 (9,7%) Displasia severa: 312 (4,7%) Alto grado: 220 Bajo grado: 673	
Evolución (35 estudios)	Estabilidad: 3122 (46,9%) Mejoría total: 2148 (32,29%)	

	Mejoría parcial: 235 (3,5%) Progresión: 590 (8,8%) Recurrencias: 422 (6,3%) Nuevas lesiones: 136 (2%)
Tiempo de Seguimiento (media) (53 estudios)	54,3 meses
Tiempo de seguimiento (rango) (40 estudios)	6-312 meses
Porcentaje de Transformación	
Maligna (promedio) (51 estudios)	15,25%

En total, 18660 pacientes fueron estudiados y seguidos en el tiempo. El número de pacientes es aproximado debido a que un estudio (Ries y cols, 2012), no reporta el número de pacientes incluidos en el estudio sino el número de leucoplasias pesquisadas. La mayor cantidad de pacientes (Gráfico 3) son de estudios de la India, correspondiente al 46,8% (8746 en total), seguidos por Taiwán (11% - 2059 pacientes) y China (9,1% - 1707 pacientes). En cuanto a distribución por género, la cual fue reportada en 58 artículos, 79% de los pacientes fueron identificados como hombres, y 21% mujeres (Gráfico 6), siendo este predominio masculino correspondiente con la literatura (van der Waal y cols, 1997). El rango de edad de los pacientes fue extenso en los estudios analizados, de 14 a 98 años, y la edad media (reportada en 46 de los artículos) fue de 57,5 años, oscilando entre los 45,8 y 70 años (Gráfico 7). Con respecto a malos hábitos, el tabaquismo y alcoholismo son reportados con regularidad, aunque durante el estudio también fueron reportados malos hábitos de dieta (Liu y cols, 2012; 2011; 2012).

Gráfico 6. Distribución de pacientes según género.**Gráfico 7.** Edad media de pacientes involucrados.

Para el tabaquismo, 17 de los 59 estudios seleccionados no reporta datos. No obstante, la información recopilada en los 42 estudios que sí lo presentan, reportan que 75% de los pacientes consumen tabaco en sus diversas variedades de presentación

(combustible y no combustible), y un 25% no consume (Gráfico 8). En cuanto al alcohol, 29 de los estudios no entregan información con respecto al consumo. Así pues, según los datos obtenidos en 30 estudios, 64% de los pacientes no beben, y 26% beben (Gráfico 9).

Gráfico 8. Distribución de pacientes según hábito de tabaquismo.

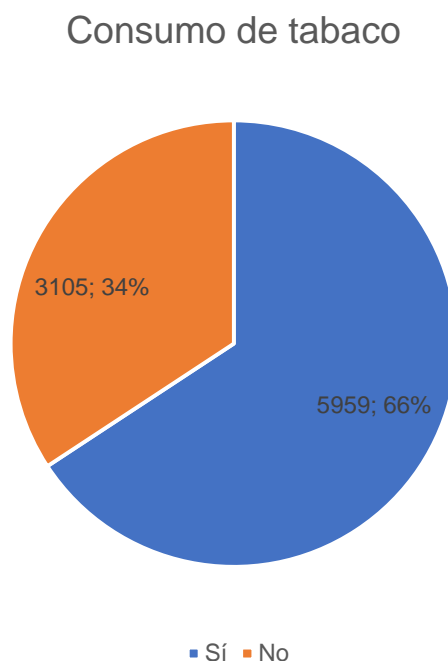
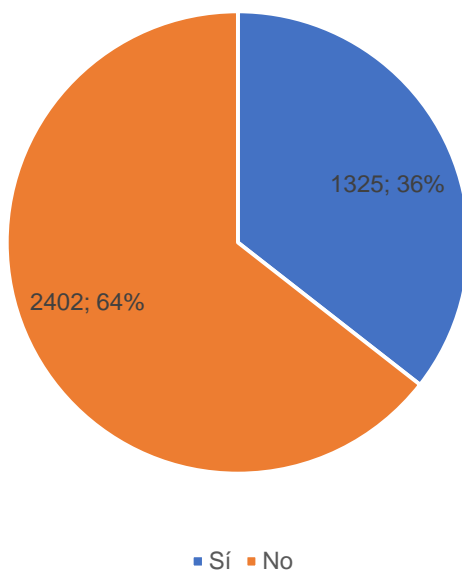


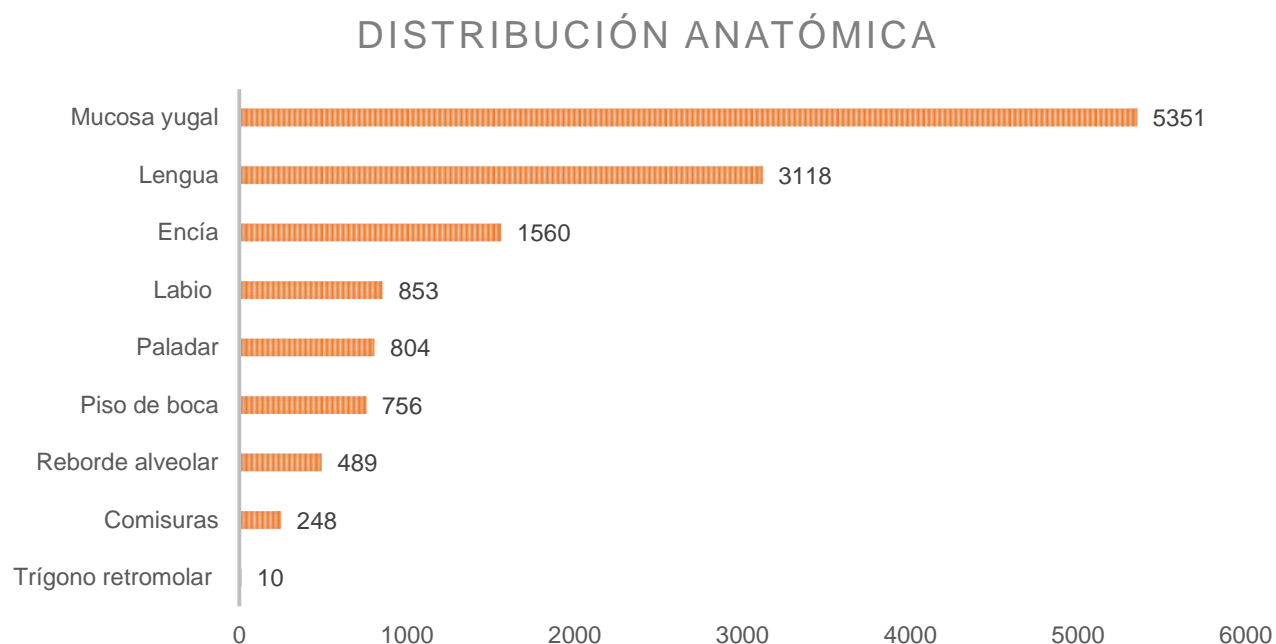
Gráfico 9. Distribución de pacientes según hábito de consumo alcohólico.

Consumo de alcohol



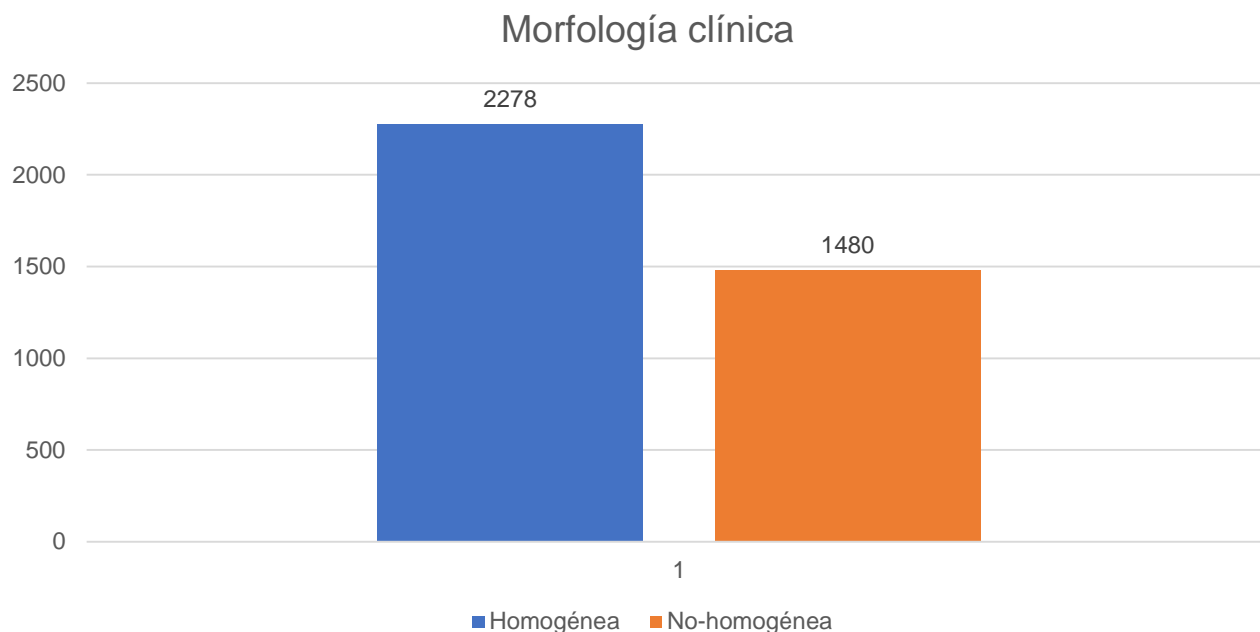
La localización de las leucoplasias fue un parámetro clínico reportado en 49 artículos, categorizando principalmente nueve regiones anatómicas (Gráfico 10), de las cuales prepondera la mucosa bucal como la zona más afectada (5351 – 40,5%), seguida de lengua (3118 – 26,4%), encía (16560 – 11,8%), mucosa labial (853 – 6,4%), paladar (804 – 6%), piso de boca (756 – 5,7%), mucosa alveolar (489 – 3,7%), comisuras labiales (248 – 1,8%) y trigono retromolar (10 – 0,07%).

Gráfico 10. Clasificación de leucoplasias según distribución anatómica.



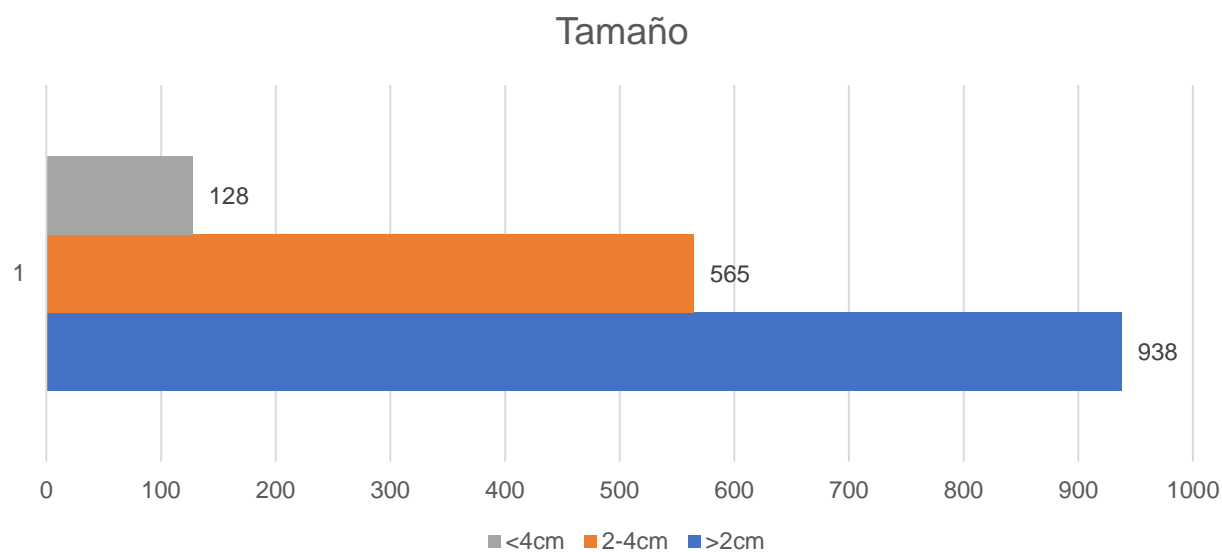
Se describió la morfología clínica en 34 estudios (Gráfico 11), los cuales subclasificaron las leucoplasias en no-homogéneas (como erosivas, nodulares y verrucosas) y homogéneas, las cuales fueron más prevalentes con un 60,6% (2278 lesiones), sobre las no-homogéneas, con un 39,3% (1480 lesiones).

Gráfico 11. Clasificación de leucoplasias según morfología clínica.



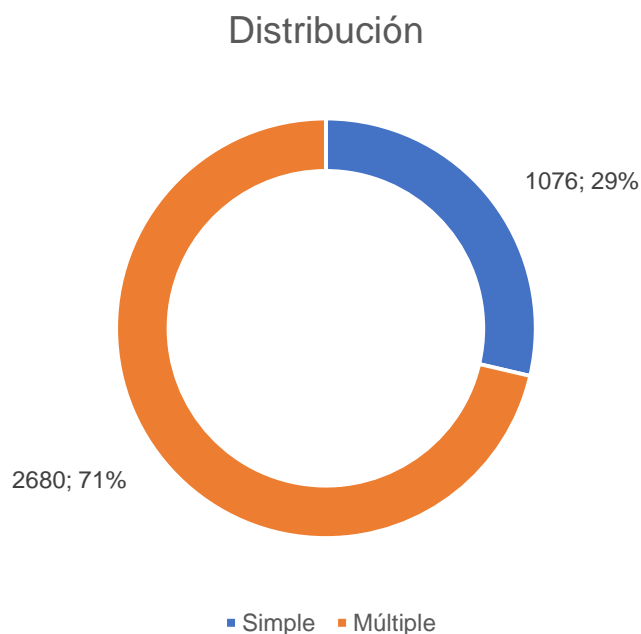
El tamaño fue reportado en 19 estudios, siendo descrito en 6 estudios como un rango, y en 13 subdivididos según su extensión, clasificación que se ajustó para ser representada en el Gráfico 12, resultando en 57,5% con una extensión menor a 2 cm (938 lesiones), 34,6% con una extensión de 2 a 4 cm (565 lesiones), y un 7,8% de lesiones con extensión mayor a 4 cm (128 lesiones).

Gráfico 12. Clasificación de leucoplasias según su tamaño.



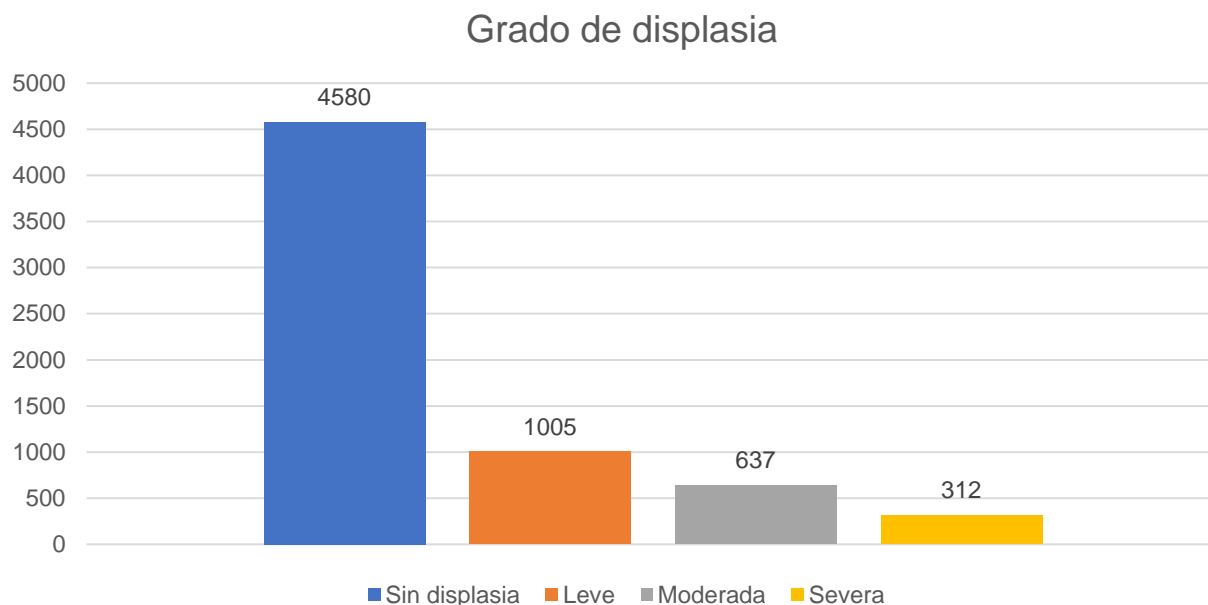
El Gráfico 13 representa la categorización de los pacientes según la distribución de las leucoplasias, pudiendo presentarse de manera única (2680 – 71%) o múltiple (1076 – 29%). Este parámetro fue reportado únicamente en 11 estudios.

Gráfico 13. Clasificación de leucoplasias según distribución.



Con respecto a datos asociados al grado de displasia (Gráfico 14), la información fue reportada en 47 de las publicaciones incluidas. El mayor valor fue representado por las lesiones sin displasia, con 4580 lesiones (70%), un valor casi tres veces mayor al grupo de displasia leve, con 1005 lesiones (15,3%), y siguiendo en orden descendente los grupos de displasia moderada (637 – 9,7%) y severa (312 – 4,7%), respectivamente. Además, se representa en la tabla 1 el total de lesiones consideradas de alto grado (220 lesiones) y bajo grado (673 lesiones).

Gráfico 14. Clasificación de leucoplasias según grado de displasia (Escala OMS).



El tiempo de seguimiento fue medido en con un rango entre 6 y 312 meses, en 40 estudios. 35 de ellos proporcionaron información para evaluar la evolución de las leucoplasias estudiadas durante el seguimiento (Gráfico 15), obteniéndose así que 422 leucoplasias recurrieron (6,3%), 590 progresaron (8,8%), 235 tuvieron una mejoría parcial (3,5%), 2148 tuvieron una regresión total (32,29%), 3122 se mantuvieron estables (46,9%), y 136 nuevas lesiones aparecieron durante el transcurso de observación (2%). El promedio de tiempo de seguimiento es de 54,3 meses, según los reportes de 59 de las investigaciones incluidas; 28 de ellas determinando un tiempo de seguimiento entre 3 a 6 años (Gráfico 16). Cuatro de los estudios incluidos, como el de Arduino et al (2013), no reportan el porcentaje de transformación maligna. No obstante, según los datos recopilados, el porcentaje de transformación es de un 15,25% (Gráfico 17), en un rango entre 0,13% (Silverman y cols, 1976) y 70,3% (Silverman y Gorsky, 1997). El tiempo estimado de transformación es reportado sólo en 20 estudios, con un promedio de 50.6 meses (Gráfico 18), rango entre 11.3-92.4 meses, y edad media de malignización de 57.35 años (6 estudios).

Gráfico 15. Distribución de las leucoplasias según su evolución durante el seguimiento.

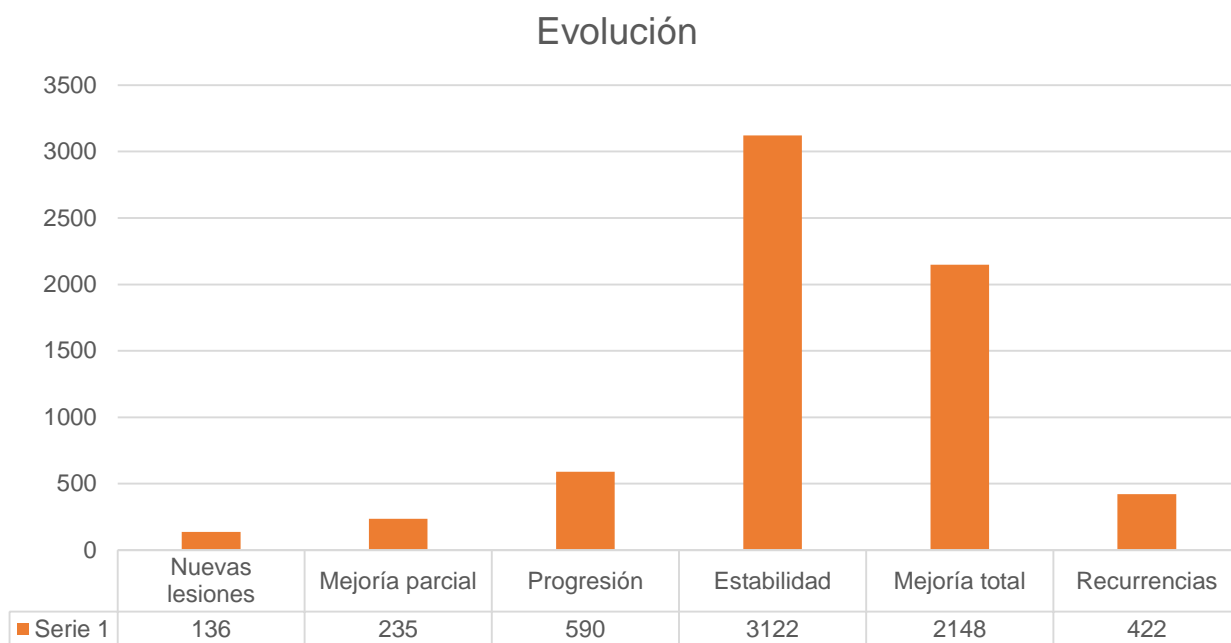


Gráfico 16. Distribución de artículos incluidos según tiempo de seguimiento (años).

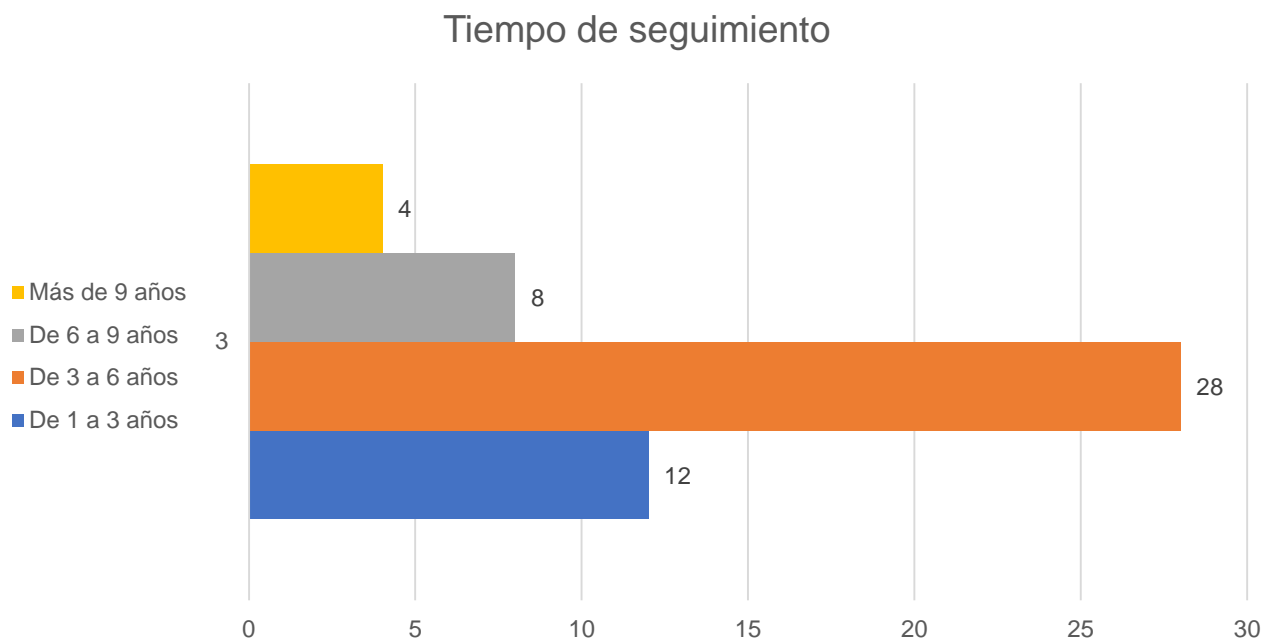


Gráfico 17. Porcentaje de transformación maligna.

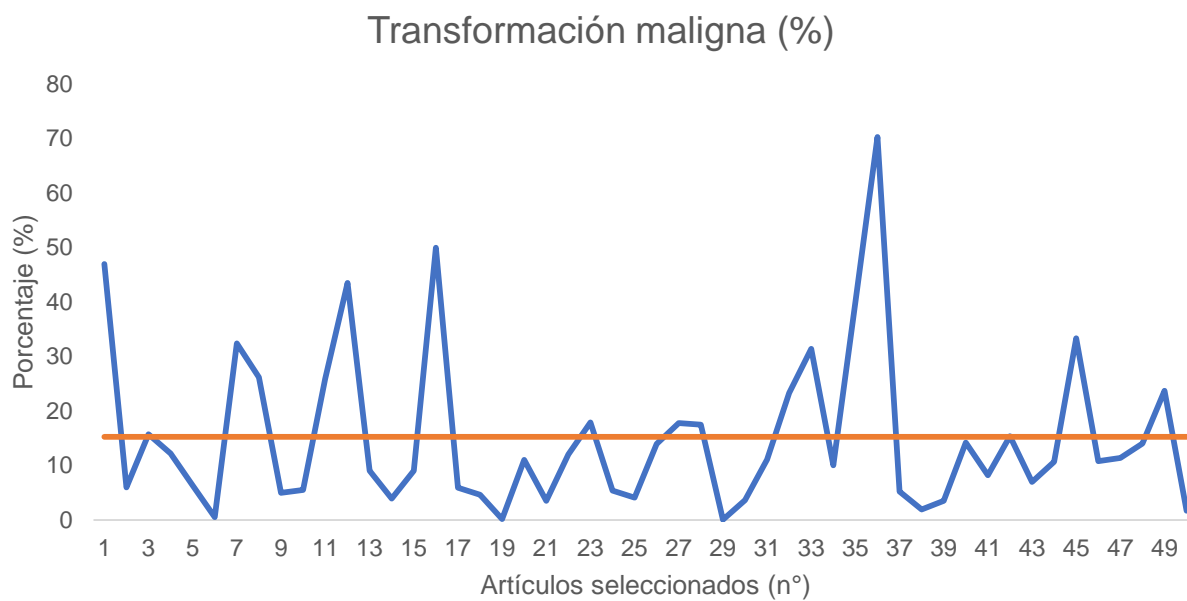
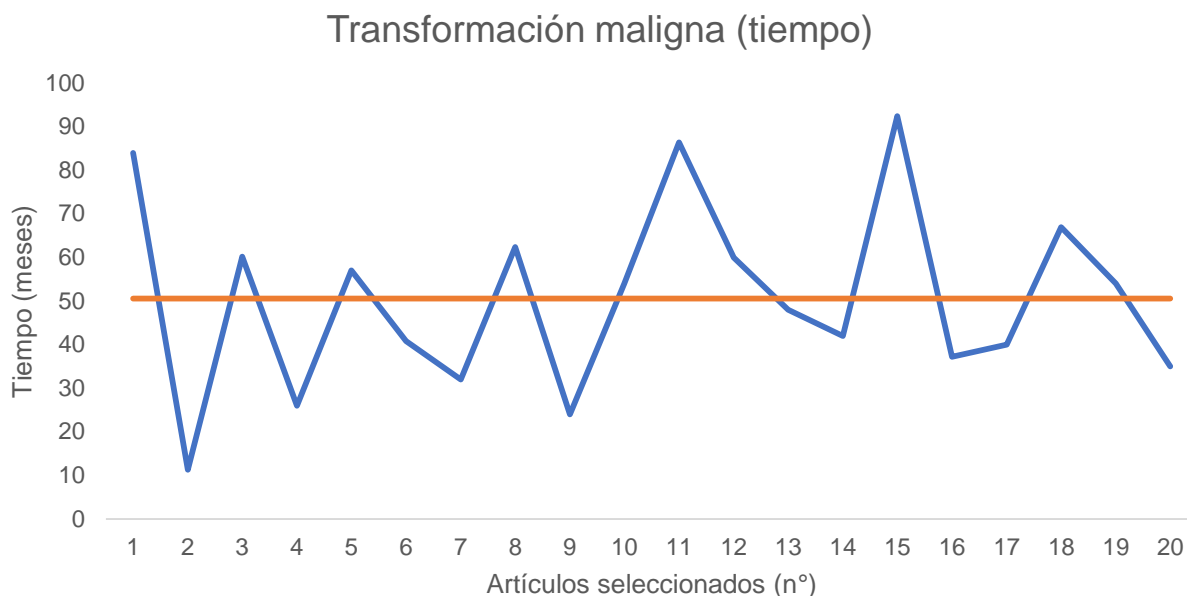


Gráfico 18. Tiempo para transformación maligna (meses).



La cantidad de leucoplasias presentes, diferenciándola de manera independiente del número de pacientes, fue reportada en únicamente en 18 estudios, obviándose para su consideración como parámetro principal, si bien fue considerada de relevancia para los presentes autores de este trabajo. Otras características como raza, uso de nuez de betel, sintomatología, trauma asociado, tiempo de evolución, progresión y porcentaje de mortalidad también fueron poco reportadas, ofreciendo escasos datos para ser incluidas en la entrega de resultados.

VI. DISCUSIÓN

La leucoplasia oral es la lesión potencialmente maligna más frecuente en el ser humano, y representa un término clínico que se asocia a una placa blanca no desprendible al raspado, generalmente asintomática, una vez excluido otras lesiones sin riesgo carcinogénico. En el presente trabajo se incluyeron 59 artículos publicados en la literatura inglesa e hispano-portuguesa. Al observar el año de publicación de los estudios seleccionados, observamos que entre 1970 y 1984 solo 3 estudios de seguimiento fueron publicados con relación al tópico (Silverman y cols, 1984; Banoczy y Sugar, 1972; Silverman y cols, 1976), evidenciándose un aumento de publicaciones de seguimiento de leucoplasias orales desde el período 1995-1999 hasta la actualidad, resaltando la cantidad de investigaciones entre los años 2005 hasta 2019. El artículo incluido más antiguo se remonta a 1969, de origen indio (Mehta y cols, 1972), y destaca debido a que, a pesar de su antigüedad, es uno de los más grandes en número de población, con 3674 pacientes hombres. El mayor número de publicaciones actuales en este tema favorece la comprensión del mismo y permite obtener nuevas perspectivas con respecto al pronóstico de las LO.

Con respecto al origen, destaca el predominio de publicaciones europeas y asiáticas, comprendiendo a 47 artículos seleccionados (79.7%). El continente americano, sólo cuenta con 11 reportes, de los cuales apenas 3 son de origen latinoamericano, específicamente Brasil (Spinola Ribeiro y cols, 2010; Galleta y cols, 2017) y Cuba (Legrá Matos y cols, 2017). Esta información es de importancia debido a que las distintas regiones se ven impactadas por características demográficas y sociales propias que repercuten fuertemente en la población analizada, pudiendo resultar en datos variables y resultados de terapia distintos a los reportados en la literatura. Actualmente, en Latinoamérica, muchas de las decisiones terapéuticas se toman en base a estudios realizados en poblaciones europeas, asiáticas o norteamericanas, por lo que la realización de estudios con población de nuestro subcontinente, que tiene características raciales y culturales particulares, se hace necesario. Características relevantes varían según el origen del estudio, por lo que es importante destacar la necesidad de aumentar el número de estudios en nuestra región para tener una base de datos más representativa de nuestra población.

En cuanto al número de pacientes, existe una certera preponderancia de la India (46.87%), principalmente con artículos menos recientes, liderado por el estudio de Silverman et al, en 1976, seguido por el ya nombrado estudio de Mehta et al, en 1969. La población latinoamericana comprende apenas 146 (0.78%) de los 18660 pacientes totales de los estudios incluidos.

En general, los estudios retrospectivos tuvieron un promedio de seguimiento mayor que los estudios prospectivos, con valores de 58,4 meses versus 47,52 respectivamente. Esta diferencia se debe a que artículos prospectivos como el de Li y cols, 2008; Kuriakose y cols, 2016; y Ries y cols (2012), los cuales se ajustaron a nuestros criterios de inclusión, representan los tiempos más cortos de seguimiento. Adicionalmente, periodos largos de seguimiento contribuyen un mayor entendimiento del progreso de las LO, teniendo algunas investigaciones (Zhang y cols, 2017; Banozcy y Sugar, 1972; Mehta y cols, 1972) un promedio de seguimiento de hasta 130 meses.

Al analizar los resultados obtenidos mediante nuestra clasificación y categorización de los parámetros clínicos más utilizados para el seguimiento de las leucoplasias orales según su frecuencia de reporte e importancia, es posible constatar la inexistencia de estandarización de los mismos en relación con su uso para el seguimiento y pronóstico en la literatura científica. Se hace crucial resaltar que la alta heterogeneidad de parámetros puede verse influenciado por múltiples sesgos metodológicos, tales como sesgo de selección (aleatorización, criterios de inclusión y exclusión), sesgo de información (calibración, enmascaramiento) y sesgo de análisis (selección de variables, análisis estadístico).

Se observa una alta disparidad de variables registradas, siendo algunas consideradas en casi la totalidad de los artículos seleccionados, como edad y sexo, mientras que otras variables que consideramos inicialmente relevantes, resultaron ser poco reportadas, como el tiempo de evolución y cantidad de lesiones.

Criterios de inclusión y exclusión

Si bien los criterios de inclusión y exclusión no son parámetros clínicos de seguimiento, su determinación es imperativa para la conducción del estudio. Estudios como el de Habiba et al (2017), Siebers et al (2013) y Lind et al (1986) son sólo algunos de los que omitieron información respecto a los criterios de selección. Grandes diferencias en relación a las lesiones y reclutamiento de pacientes fueron observados en aquellos que sí lo mencionaron. Si bien el término de LO es clínico (El-Naggar y cols, 2017), la confirmación histológica para el descarte de otras lesiones blancas no desprendibles semejantes en aspecto clínico debe tomarse en cuenta al momento de la inclusión. Este criterio fue el más importante, considerado explícitamente en 36 artículos. Watabe et al, por ejemplo, consideró únicamente lesiones de confirmación histológica de displasia de bajo grado (usando una escala de graduación binaria) (Watabe y cols, 2016). Kil et al. (2016) y Del Corso et al, en 2015, descartan lesiones de displasia severa, y Brouns et al, en 2012, no sólo excluye las lesiones de displasia severa sino también moderada (siguiendo la escala de graduación propuesta por la OMS). Gissi y cols, 2015 y Arduino et al. (año 2013) excluyen cualquier tipo de displasia en las leucoplasias incluidas. El estudio de Hansen et al. (1985), que trata sobre LVP, incluye lesiones con confirmación diagnóstica que incluyen carcinoma verrucoso y carcinoma espinocelular oral. Este tipo de criterios contradicen la definición de leucoplasia oral como desorden potencialmente maligno, y pueden alterar la base de datos.

Edad media

Aunque el rango de edad descrito en la tabla 1 comprende edades desde los 19 a 98 años, tal como ha sido reportado en la literatura de lengua inglesa (Ries y cols, 2012; Gandara-Vila y cols, 2018; Mortazavi y cols, 2019; Mohammed y Fairozekhan, 2019), la edad media se centra en adultos mayores de 40 años, específicamente 57,5 años. Ha sido estimado que menos del 1% de los hombres afectados son menores de 30 años, y que la prevalencia aumenta en pacientes mayores de 70 años (Ribeiro y cols, 2010), lo que lleva a presumir una importante asociación entre edad y transformación maligna, y destaca la importancia del registro de este dato al momento de evaluar pacientes con LO. La relación entre estos criterios puede estar dada por una

acumulación de factores de riesgo como consumo crónico de agentes carcinógenos, además de una paulatina disminución del funcionamiento del sistema inmune y de las funciones celulares asociadas a la reparación del ADN (Spinola Ribeiro y cols, 2010).

Sexo

Con relación al sexo, el cual fue uno de los parámetros más utilizados, se obtuvo un promedio de relación 5:1 de hombres sobre mujeres. Si bien la literatura confirma una mayor presentación de desórdenes potencialmente malignos y cáncer oral en hombres (Spinola Ribeiro y cols, 2010; Escribano-Bermejo y Bascones-Martinez, 2009), se debe tomar en cuenta también que algunos artículos incluidos en este estudio poseen una gruesa población masculina (Silverman y cols, 1976; Mehta y cols, 1972). Otro factor para tomar en consideración es la existencia de la entidad Leucoplasia Proliferativa Multifocal, la cual considera a pacientes de riesgo a mujeres de edad avanzada no fumadoras (Hansen y cols, 1985; Aguirre-Urizar, 2011; Capella y cols, 2017), y que contrasta con el perfil clásico de hombres con hábitos como alcohol y tabaquismo en la presentación de LO. A pesar de los datos obtenidos, también vale la pena destacar que, en la actualidad, ha aumentado el número de mujeres fumadoras en algunos países (Lombardi y cols, 2011; Reddi y Shaffer, 2006), lo que a largo plazo puede tener repercusión sobre la distribución de incidencia. Otro dato para enfatizar es que, si bien la incidencia de LO es mayor en hombres, diversos estudios mencionan una mayor transformación maligna en mujeres, por razones poco claras (Napier y Speight, 2008; Narayan y Shilpashree, 2016; Anderson e Ishak, 2015). El reconocimiento de género asociado a transformación maligna no se presenta en este trabajo debido a la escasa información entregada por los estudios seleccionados.

Hábitos – Tabaquismo y alcohol.

La relación entre la presentación de LO y malos hábitos ha sido ampliamente descrita (El-Naggar y cols, 2017; Silveira, 2009). Son considerados parámetros de importancia para el registro de seguimiento, siendo tabaquismo y alcoholismo parte de los más frecuentemente utilizados. No obstante, llama la atención la cantidad de estudios que no rastrean consumo de alcohol y tabaco (Zhang y cols, 2019; Ries y cols,

2012; Nammour y cols, 2017; Saito y cols, 2001; Ishii y cols, 2004; Kurokawa y cols, 2002; Graveland y cols, 2013, Wang y cols, 2018; Iwamoto y cols, 2006; Roodenburg y cols, 1991; Habiba y cols, 2017; Vivek y cols, 2007; Lind y cols, 1986; Sugiura y cols, 1999; Pandey y cols, 2001). Hoy en día, apoyados en la evidencia científica, debería ser considerado prioritario la presencia del hábito o su cese. Es importante destacar la discrepancia en las publicaciones con respecto a la definición de ambos parámetros, tanto tabaquismo como alcoholismo, para reportar cantidad y frecuencia de consumo. Algunos estudios (Wang y cols, 2018; Lee y cols, 2000; Nagao y cols, 2014) agrupan exfumadores con no fumadores, mientras que otros (Liu y cols, 2012; Fernández-Valle y cols, 2016; Liu y cols, 2010) consideran exfumadores y fumadores actuales en una misma categoría. Por ejemplo, un estudio de Galleta et al. (2017), divide a los pacientes por cantidad de cigarrillos, separando entre consumidores de más o menos de 20 cigarrillos diarios. Por otro lado, la variación en la clasificación de exbebedor se hace visible la misma discrepancia en categorización, donde se clasifica éstos tanto en la categoría de bebedor (Liu y cols, 2012; Liu y cols, 2012; Watabe y cols, 2016) como en la de no bebedor (Kawaguchi y cols, 2008; Del Corso y cols, 2015; Lee y cols, 2000). Otros autores usan diferentes clasificaciones, incluyendo la cantidad de alcohol semanal (79, 82). La multiplicidad de criterios implica una amplia variabilidad en su categorización, sin embargo consideramos que es más criterioso considerar a exfumadores y exbebedores dentro del grupo de fumadores y bebedores que dentro del grupo que nunca ha fumado ni bebido.

Los efectos nocivos del tabaco a nivel celular en cuanto a lesiones potencialmente malignas están relacionados con la carcinogenicidad de sus componentes, capaces de inducir cambios permanentes en el ADN, como mutaciones genéticas, por ejemplo TP53, conduciendo a un daño de carácter acumulativo que resulta en alteraciones citológicas (Reiber y cols, 2003) En el mismo estudio se describe que, 10 años luego de cesar el hábito, el riesgo para cáncer oral de un fumador disminuye, pero en algunos casos puede aún mantenerse más alto que en no-fumadores. Así pues, el consumo de alcohol se asocia sinérgicamente debido a su acción para aumentar la permeabilidad epitelial y disolución de carcinogénicos, potenciando así el riesgo.

A pesar de la asociación del tabaquismo con la aparición de leucoplasias orales, se ha descrito que lesiones idiopáticas presentan mayores tasas de malignización (van der Waal, 2009; Silverman y cols, 1984; Npier y Speight, 2008). Si bien estos datos pueden ser paradójicos, la cesación de tabaco y alcohol debe ser aconsejada a los pacientes para minimizar el factor de riesgo de cáncer oral, y basados en el principio de su patofisiología, se recomienda categorizar pacientes con pasado de consumo alcohólico o tabáquico como pacientes como hábito positivo.

Localización

El uso de la localización como parámetro clínico es generalmente reportado en las investigaciones. Estudios como el de Kuriakose et al. (2016), proporcionaron datos confusos, agrupando localizaciones anatómicas como lengua y piso de boca, o paladar con trígono retromolar (Rock y cols, 2018). Dichos datos no pudieron ser utilizados para la suma total aquí demostrada, por lo que también es bueno destacar que la agrupación de varias regiones de la cavidad oral en un único grupo para categorizar la localización confiere una dificultad para la valoración de datos en grandes estudios.

Al igual que en reportes de Bewley (2017), Waldron y Shafer (1975), y Silverman y cols (1976), la mucosa yugal lidera la localización más común, seguido por lengua y encía. En estudios orientales, la localización de la LO puede verse influenciada por la forma de consumo, ya que el tabaco masticable o nuez de betel aumentan riesgo de incidencia de LO en localizaciones orales menos prevalentes. Algunos autores clasifican algunas zonas, como lengua y piso de boca, como locales de alto riesgo (Neville y Day, 2002; Zhang y cols, 2001), pero las razones biológicas detrás de ello no han sido dilucidadas. Ribeiro et al (2010) mostró que lesiones en borde lateral de lengua tuvieron mayor tasa de malignización (53% en 5 años), y que piso de boca fue el sitio más común para displasia epitelial.

El registro de la localización es de vital importancia, y también la evaluación detallada de toda la mucosa oral, tomando en consideración diagnósticos diferenciales en ubicaciones pertinentes.

Morfología clínica

De acuerdo con la OMS (El-Naggar y cols, 2017), la clasificación clínica de las leucoplasias es un importante parámetro, y se divide en homogéneas y no-homogéneas con zonas nodulares, verrucosas o rojas. Ésta fue la clasificación más utilizada en los estudios incluidos, aunque también hubo términos variables como el propuesto por Ishii et al (2004) que propone un subtipo Hillock (compatible con leucoplasia nodular). Un par de estudios (Banozcy y Sugar, 1969; 1972), utilizaron otra clasificación: simple, verrucosa y erosiva, contemplando las lesiones verrugosas como una subdivisión independiente.

Adicionalmente, la inclusión de algunos estudios con lesiones eritroplásicas (Kuriakose y cols, 2016), puede provocar discrepancias en cuanto a los valores de seguimiento y transformación, sabiendo que las eritroplasias son lesiones definidas como una placa roja con potencial de transformación maligna mayor que una leucoplasia, que va desde 14.3% a 50% (Ganesh y cols, 2018), y que lesiones con confirmación histopatológica de carcinoma (Hansen y cols, 1985) tampoco comprenden la definición verdadera de leucoplasia oral.

Según la definición de la OMS, las leucoplasias homogéneas tienen mejor pronóstico (El-Naggar y cols, 2017), dato que es soportado por otros estudios (Pandey y cols, 2001; Holmstrup y cols, 2006). Por otro lado, la presencia de displasia epitelial parece correlacionarse con un aspecto clínico no-homogéneo (79); Yang et al, en su estudio, observa displasia epitelial en 72.6% de las leucoplasias no homogéneas, en comparación con 33.3% en leucoplasias homogéneas (44), ratificado en otros artículos (46).

Con respecto a las leucoplasias verrucosas, mayoritariamente se han considerado un subtipo de las leucoplasias no homogéneas (Warnakulasuriya et al, 2007; van del Waal et al, 2018). Sin embargo, existen estudios que constatan su comportamiento pronóstico distinto a las leucoplasias homogéneas y no homogéneas. Uno de los primeros estudios en hacer esta salvedad fue el de Banoczy en 1981, reportando asociación de displasia epitelial en leucoplasias más en morfología verrucosa que en homogénea, aunque no en misma escala que lesiones heterogéneas erosivas. Silverman, en 1984 también reconoció lesiones con esta apariencia como de

alto riesgo y con necesidad de tratamiento agresivo. Liu et al, en 2011, describe una asociación particular de LO verrucosas a edades mayores. En el mismo estudio recién nombrado (Kurokawa y cols, 2002) se obtuvo una mayor tasa de displasia y malignización en leucoplasias verrucosas. Las leucoplasias verrucosas son parte del desorden denominado como Leucoplasia verrucosa proliferativa, hoy llamado como leucoplasia multifocal, el cual se ha descrito con una alta tasa de transformación maligna (Upadhyaya et al., 2018), sin embargo sin describir la morfología de las leucoplasias que se transformaron, manteniéndose se incertidumbre sobre si las leucoplasias verrucosas tienen una predisposición mayor a la transformación maligna que las leucoplasias homogéneas. Debido a que la información en la literatura sobre el valor independiente que poseen las leucoplasias verrucosas de las leucoplasias homogéneas y no-homogéneas es escasa, sería de utilidad contar con datos individuales en los estudios pronósticos que sirvan para dilucidar las particularidades de este tipo de lesión.

Es por este motivo que la apariencia clínica es considerada un parámetro importante a detallar en la evaluación de estudios pronósticos de lesiones leucoplásicas. Después del análisis de los resultados del presente trabajo consideramos prudente, para motivos descriptivos, clasificar la morfología clínica en 3 categorías: homogénea, no homogénea y verrucosa (figura 1), a ser definidas a continuación.

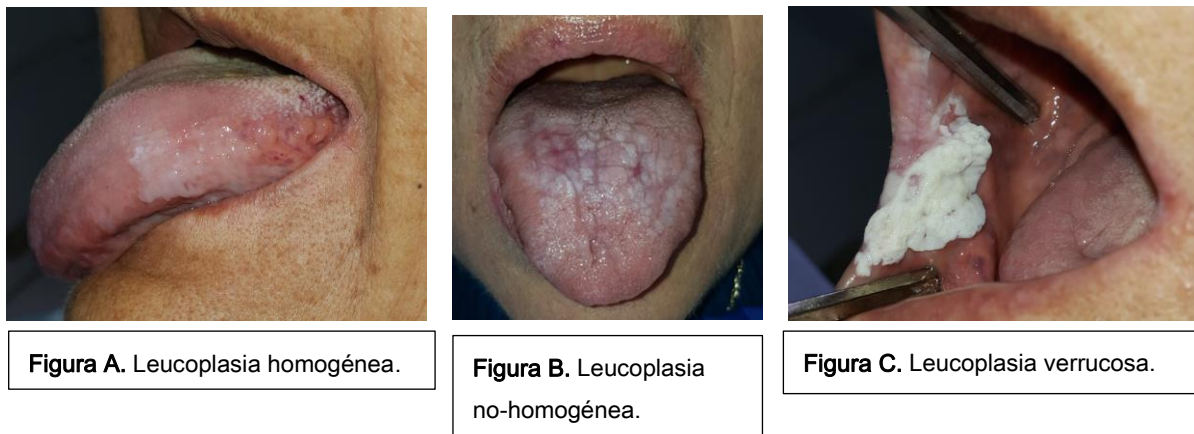


Figura 1. Morfología clínica de las leucoplasias orales.

- *Leucoplasia homogénea*: Lesión blanca no desprendible, ligeramente elevada, de aspecto uniforme, con o sin fisuras (Stojanov y Woo, 2018)
- *Leucoplasia no-homogénea*: Lesión predominantemente blanca no desprendible, de apariencia mixta con algunas zonas irregulares de aspecto eritematoso, granular o nodular (con crecimientos polipoides o excrecencias blancas o rojas). (Warnakulasuriya et al, 2007)
- *Leucoplasia verrucosa*: Lesión blanca no desprendible, de superficie exofítica, con proyecciones verrucosas, apariencia corrugada (Neville y cols, 2016; Liu y cols, 2011)

Para una única lesión presenta zonas de distinta apariencia, se considerará su clasificación de acuerdo a la morfología predominante.

Distribución

La presencia de lesiones múltiples en la mucosa oral es un parámetro clínico que resultó ser poco reportado, sólo en 11 estudios incluidos. La relevancia de la distribución múltiple ha sido descrita en asociación a mayores tasas de transformación maligna, como describen Saito y Yang (Saito y cols, 2001; Yang y cols, 2011). Bajo este concepto, propone que aquellos pacientes que presentan más de una leucoplasia estarían afectados por alteraciones genéticas basadas en el campo de cancerización.

Estas investigaciones entregan la definición de múltiple como varias lesiones en distintas regiones anatómicas, mientras que define como “localizada” a lesiones únicas, aunque su extensión involucre más de una zona intraoral. Por otro lado, Monteiro et al (2017) propone una separación entre “múltiple” y “multifocal”, entendiendo multifocal como una sola lesión que abarca varios espacios anatómicos.

La literatura sugiere que la extensión de las lesiones podría tener relación con una mayor tasa de transformación maligna (Napier y Speight, 2008; Holmstrup y cols, 2016). Este parámetro clínico ha sido tomado en cuenta sólo en una minoría de las publicaciones seleccionadas, posiblemente por dificultad en la evaluación. Registrar el tamaño y sitio de compromiso podría ayudar a seleccionar un mejor criterio para separar entre lesiones multifocales o lesiones únicas extensas. Para una documentación más detallada, proponemos el registro de distribución entre única y múltiple, subdividiendo las lesiones únicas en focales o localizadas si abarcan una sola zona anatómica, y multifocales si su extensión abarca dos o más zonas.

Grado de displasia:

La categorización de la displasia es, hasta hoy, el parámetro más importante asociado al potencial de malignización de leucoplasias orales (El-Naggar y cols, 2017).

En los resultados obtenidos, el mayor grupo correspondió a las lesiones con displasia leve, hallazgo reportado anteriormente en otras investigaciones (Stojanov y Woo, 2018). Con respecto a su clasificación, se observó alta heterogeneidad, consiguiéndose estudios en los que se realizó la graduación en escala binaria de alto y bajo grado de displasia (Liu y cols, 2010, 2011, 2012; Habiba y cols, 2017) y otros con graduación según estipulación de la OMS en leve, moderada y severa, algunos añadiendo también la clasificación de Carcinoma in situ, y categorizándose “sin displasia” como una graduación aparte. Se encontraron clasificaciones entre “con y sin displasia” (Kuriakose y cols, 2016), proliferación verrucosa atípica (Schoelch y cols, 1999), leucoplasia como diagnóstico histológico (Iwamoto y cols, 2006), y otros artículos que unieron los grados como leve/moderado (Brouns y cols, 2012 y 2013), moderado/severa, severa/CIS (Schoelch y cols, 1999), las cuales se omitieron para la

agrupación de la tabla 1. Esta clase de unión de distintos conceptos histopatológicos conlleva a problemas de recopilación de datos.

Si bien es un parámetro de vital relevancia por la constante relación entre displasia y malignización, esta situación no es directamente proporcional en todos los casos (Silverman y cols, 1984; Narayan y Shilpashree, 2016), ya que diversos estudios soportan que no todas las lesiones displásicas progresan a cáncer (Schepman y cols, 1988). Con respecto a esto, es importante destacar el reciente término de “Queratosis de significado incierto”, propuesto por Woo, que describe lesiones queratóticas cuya etiología no parece ser friccional o reactiva, sino probablemente genómica, pero que, para el momento de biopsia, no ha desarrollado aún un fenotipo displásico, y cuyo comportamiento biológico es poco claro, pero tiene consistencia con las teorías de la carcinogénesis como un proceso progresivo (Woo y cols, 2014).

La estimación subjetiva de la cualificación y cuantificación de la displasia es motivo de controversia. Aunado a eso, desde hace varias décadas se discute si la escala de displasia de la OMS o la escala binaria es la más adecuada, sin embargo, no ha habido acuerdo. La proposición de un sistema binario fue hecha por Kujan et al, en 2005, quien utilizó los parámetros morfométricos microscópicos usuales estipulados por la OMS para realizar una graduación de alto y bajo riesgo, considerando el número de alteraciones citoarquitectónicas por sobre el tercio a la cual se restringen. Así pues, demostró un mejor valor predictivo y mayores niveles de acuerdo interobservador, disminuyendo parcialmente la subjetividad, mejorando así dos de los inconvenientes que se reportan sobre la escala OMS, siendo posteriormente apoyado por otros estudios (Camara et al, 2016). Estas investigaciones parecen esclarecer que el uso de la escala “moderada” confiere cierta confusión a la determinación de grado, obteniendo que, al usar una escala binaria, diagnósticos de displasia moderada suelen redistribuirse de manera casi equitativa entre los dos grados (Kujan et al, 2005; Camara et al, 2016; Nankivell et al, 2013). Aparte del logro de un consenso con respecto a esta problemática de clasificación, la investigación de vías moleculares podría a futuro servir como herramienta más concreta para la graduación.

En tanto, el presente trabajo reafirma la importancia de registrar el grado de displasia al momento de evaluar una leucoplasia durante su seguimiento. Para ello,

será recomendado utilizar la escala OMS que actualmente es la más reconocida y aceptada, lo que contribuye a una homogeneidad en la información reportada. Además, la toma de múltiples biopsias de la misma lesión (Stojanov y Woo, 2018), si así lo amerita, debe ser realizada para identificar realmente su severidad, e igualmente la repetición de éstas durante el seguimiento para confirmar progresión displásica.

Inmunohistoquímica

La investigación sobre biomarcadores en LO no fue muy extensa en la muestra seleccionada. Se estudió ALDH1 (una isoforma de aldehído deshidrogenasa, expresada en humanos como una isoenzima desintoxicante que actúa en etapas tempranas de diferenciación de células madre; juega un rol importante en las propiedades tumorales y de renovación de células totipotenciales asociadas a cáncer) y podoplanina (glicoproteína transmembrana reportada previamente como marcador de mal pronóstico en carcinomas de cabeza y cuello) (Habiba y cols, 2017), concluyendo que 66% de los pacientes presentaron una alta expresión de ambas proteínas, asociándose a la transformación maligna. Liu et al. (2012) también relaciona la sobreexpresión de ALDH1 con la transformación de LO, probándola mediante inmunohistoquímica en 141 pacientes; 48.1% de los pacientes con positividad para ALDH1 desarrollaron carcinoma oral, y 59.4% de aquellos con sobreexpresión de CD133, una proteína de superficie que ha sido utilizada como marcador de células madre derivadas de cáncer de cabeza y cuello (Zhang y cols, 2010). Podoplanina ha sido asociada con mayor edad y lesiones con displasia epitelial, comprobando la independencia de la expresión de podoplanina como factor para desarrollo de cáncer (Kawaguchi y cols, 2008). Un subtipo de canal de potasio tetramérico, HERG1, ha sido relacionado con la progresión, adaptación y progresión de líneas tumorales de distinta histogénesis (Bianchi y cols, 1998), y fue propuesto como un marcador pronóstico desfavorable al observarse sobreexpresión aberrante tanto en lesiones potencialmente malignas como muestras de carcinoma de células escamosas (Fernández-Valle y cols, 2016). Gissi et al. (2015) estudió la expresión de p53 y Ki-67. La proteína p53 es un producto del gen de supresión tumoral TP53, y mutaciones en él derivan en una pérdida de función de la proteína, siendo éstas el tipo más común de daño genético encontrado en cáncer humano (Cruz y cols,

1998). Por otro lado, Ki-67 es una proteína que ha sido ampliamente utilizada como marcador de proliferación celular, y ha sido estudiada junto con el p53 para estudiar el ratio Ki67/p53 como un índice de respuesta de p53 alterado en relación al alto recambio celular (Montebugnoli y cols, 2008). Gissi concluyó en que la expresión del índice p53/Ki-67 es capaz de identificar las LO que consecuentemente progresaron a cáncer, mientras que individualmente no lo logran. AKIN2 y SNAIL son genes actualmente conocidos por estar involucrados en la transición epitelio-mesénquima de la carcinogénesis, y debido a su participación en la misma vía transcripcional, resultados en diversos estudios demuestran su paralela sobreexpresión en la progresión metastásica tumoral (Puisieux y cols, 2014; Lee y cols, 2014), Sin embargo, Zhang ha sugerido un rol en lesiones potencialmente malignas, y mediante su investigación, propone dicha sobre expresión como factor de riesgo independiente para la malignización de LO (Zhang y cols, 2017), obteniéndose aumentada en 69,5% y 37,7%, respectivamente. La utilidad de ABCG2 (proteína transportadora relacionada con resistencia a quimioterapia de múltiples tipos de cánceres [Mo y Zhang, 2012]) y BMI-1 (supresor de transcripción que actúa como silenciador genético mediante la regulación de la estructura de la cromatina, asociado con la renovación de células cancerígenas [Sparmann y cols, 2006]) fue propuesta como predictor de transformación a cáncer (Liu y cols, 2011), resultando en una correlación estadísticamente significativa entre ambos marcadores, y una diferencia de 24,9% entre pacientes que desarrollaron cáncer oral con y sin expresión de ABCG2, mientras que, con respecto a BMI-1, 40,9% de los pacientes con positividad malignizaron en comparación con 15,4% de negatividad para BMI-1. La administración de dosis intraepiteliales de adenovirus rad-p53 fue utilizada para regular la expresión de IgG/M y la expresión de p53, p21 y bcl-2, se ha propuesto como método de tratamiento para leucoplasias displásicas (Li, 2008).

Si bien se observa un avance en técnicas biomoleculares, éstas son aún insuficientes para tipificar con mayor detalle la relación de alteraciones intracelulares en relación a la transformación maligna de las leucoplasias orales. Por esta razón, el uso de estos biomarcadores pronósticos debe ser aunado al uso de parámetros clínicos e histológicos registrables en la evaluación de rutina durante el seguimiento.

Virus de Papiloma Humano

El Virus de Papiloma Humano es un ADN virus pequeño y de doble cadena, con afinidad por células epiteliales, tanto cutáneas como mucosas, y ha sido establecida su rol en la carcinogénesis de lesiones en zonas como cuello uterino y faringe, a causa de subtipos de “alto riesgo”, principalmente 16 y 18, esencialmente por acción de las oncoproteínas E6 y E7. Este hallazgo, ha conducido a teorías sobre su acción como virus oncogénico en la cavidad oral, asociado en parte por la similitud histológica de la mucosa (Miller y Johnstone, 2001; González y cols, 2007). En 2011, la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer (International Agency of Research of Cancer – IARC), declaró la existencia de suficiente evidencia para establecer el subtipo VPH-16 como carcinógeno biológico, causalmente asociado a cáncer oral (Rautava y Syrjänen, 2012). No obstante, otros estudios han descubierto cepas de VPH incluso en mucosa oral sana (Schepman y cols, 1988).

En asociación a la leucoplasia oral, un estudio de Rodríguez-Archilla et al (Rodríguez-Archilla y García-Gámez, 2018), propone la infección por VPH como un factor que aumenta 5,41 veces la probabilidad de desarrollo de LO, principalmente los subtipos de alto riesgo, mientras que otros exponen su prelación directamente con la incidencia de cáncer oral (Miller y Johnstone, 2001). La presencia de VPH también ha sido atribuida a factores demográficos (Bhargava y cols, 2016). Pocos estudios de los cuales se analizaron recopilaron información al respecto (Silverman y Gorsky, 1997; Lind y cols, 1986), y las técnicas utilizadas tampoco fueron las mismas. Silverman et al, en 1997, utilizó PCR para su identificación, mientras que Lind et al (1986), utilizó inmunohistoquímica. El rol del VPH se considera aún controversial, y mayor cantidad de estudios son necesarios para comprobar su relación. No es considerado un parámetro, ya que escapa del alcance del examen clínico de rutina, e involucra un costo agregado que no confirma plenamente su veracidad pronóstica.

Tiempo de evolución

Fue un parámetro tan solo descrito en 3 estudios, clasificada de manera muy vaga entre rangos subjetivos según los autores. Considerando que el tiempo de evolución se mide desde la aparición de la lesión en boca, es un dato muy incierto que

involucra alta subjetividad por parte de la información proporcionada por el paciente (Escribano-Bermejo y Bascones-Martínez, 2009), quien puede o no haber sido consciente de la presencia de la misma desde su inicio. Debido a esto, se estima más sensato basar el seguimiento desde el momento del diagnóstico clínico-patológico, y guiar el pronóstico de acuerdo con parámetros cuya relación ha sido superiormente demostrada.

Raza

En este caso, sólo 3 estudios (Silverman y cols, 1984; Roodenburg y cols, 1991; Li, 2008) reportaron el origen étnico de sus pacientes, entregando insuficiente información para ser considerado como un parámetro clínico frecuente. Carrard y Van der Waal consideran irrelevante el origen étnico de los pacientes pasa su asociación a LO (Carrard y van der Waal, 2018), ya que otras variables como la localización, edad, sexo y grado de displasia pueden orientar más concretamente el seguimiento.

Intervención

Los métodos de intervención utilizados fueron variados, principalmente quirúrgicos y mediante implementación de láser, siendo el primero el de uso más convencional y el segundo más reciente con auge en la última década (Ries y cols, 2012; Nammour y cols, 2017; Saito y cols, 2001; Schwarz y cols, 2005; Del Corso y cols, 2015; Schoelch y cols, 1999; Roodenburg y cols, 1991; López-Jornet y Camacho-Alonso, 2013; Galleta y cols, 2017), muchos de ellos son de tipo prospectivo para evaluación de su eficacia en comparación con técnicas quirúrgicas. La quimioprevención también fue implementada mediante administración de curcumina (Kuriakose y cols, 2016), vitamina A/hierba china (Liu y cols, 2011), isotretinoína y beta-caroteno (Papadimitrakopoulou y cols, 1997), fenretinida (Chiesa y cols, 2005), bleomicina (Epstein y cols, 1998), betacaroteno y vitamina C (Nagao y cols, 2014). Es destacable la utilidad del consumo de antioxidantes en pacientes cuyas lesiones son múltiples, muy extensas o aquellos que presentan alta morbilidad para intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, debido a la variabilidad en los estudios y la ausencia de suficiente información que respalde los resultados, hace falta mayor profundidad en el

estudio de estas alternativas y su utilidad a futuro. Algunos estudios destacaron también la eliminación de factores causales, y el uso de criocirugía (Saito y cols, 2001 Yu y cols, 2009; Spinola y cols, 2010). Aunque existe una extensa cantidad de opciones de tratamiento para la leucoplasia oral, aún no hay consenso sobre la determinación del método más apropiado y seguro para minimizar su progresión. En uno de sus estudios, van del Waal, menciona que lesiones de evolución muy avanzada o resistentes a tratamiento pueden tener peor pronóstico (Hogewind y cols, 1989). Sin embargo, correlacionando la escisión de las LO por cualquier método con la tasa de transformación maligna, varios estudios están de acuerdo en que no hay diferencia significativa entre recibir o no tratamiento (Lodi y cols, 2002; Reddi y Shafer, 2006). No estimamos que sea un parámetro que haya que incluir en todos los reportes de seguimientos de leucoplasias porque son muy diversas y son terapias específicas. No obstante, cada estudio que reporte alguna intervención en leucoplasias debe tener parámetros definidos y padronizados de seguimiento para una mejor evaluación de los resultados.

Evolución

Se consideró como evolución el curso presentado por los pacientes desde su diagnóstico, según fue reportado a lo largo del tiempo de seguimiento; esto incluye estabilidad en la presentación clínica, regresión total o parcial (asociada o no a intervenciones), progresión en extensión o displasia, transformación maligna y/o aparición de nuevas lesiones en boca. Este parámetro fue establecido en 35 investigaciones, proponiéndose mediante conceptos muy diversos. Brouns y cols, en 2013, toman el significado de recurrencia como la aparición de una nueva lesión subsecuente a su tratamiento en el sitio primario de ocurrencia, independiente de tamaño y tiempo. Galletta y cols, en 2017, consideran también lesiones adyacentes al sitio primario. Nuevamente, los datos reflejados gráficamente en los resultados dependen en gran medida de los conceptos individuales de los estudios incluidos.

La recurrencia después de tratamiento ha sido reportado en 10 a 35% de los casos (Ribeiro y cols, 2011). Siguiendo la teoría de “campo de cancerización”, la recurrencia o aparición de nuevas lesiones imposible de evitar. No obstante, con un

registro certero mediante conceptos bien establecidos, la evolución de las lesiones tiene utilidad en el campo investigativo, pudiendo posteriormente asociarse a características, clínicas, histopatológicas y/o epidemiológicas.

Tiempo de seguimiento

Según nuestros hallazgos, los estudios incluidos mayoritariamente tuvieron un tiempo de seguimiento entre 1 y 6 años. Sólo 4 estudios continuaron hasta más de 9 años. Lesiones malignas o potencialmente malignas han sido descritas como genómicamente inestables, por lo que su curso no necesariamente procede en un lapso predecible (Vogelstein & Kinzler, 2015). La media obtenida fue de 50.7 meses para la transformación en los pacientes incluidos. Según Silverman, menos de la mitad de los pacientes con leucoplasia desarrollan cáncer en los primeros dos años de diagnóstico; él y otros estudios argumentan que mientras más largo el tiempo de seguimiento, más alto el número de transformaciones malignas (Silverman y cols, 1976 y 1984; Stojanov y Woo, 2018). Con este conocimiento, podemos suponer que el porcentaje de malignización obtenido (15.25%) sería mucho mayor al tener vigilancia a largo plazo, por lo que es fundamental la realización de estudios con tiempo de seguimiento amplios.

No hay guías establecidas para la frecuencia y duración del seguimiento de LO. Estipulaciones se han hecho acerca de seguimiento de por vida, durante intervalos de 6 a 12 meses (van der Waal y cols, 1997). Warnakulasuriya et al, recomienda que el seguimiento en pacientes sin intervención debería ser más frecuente, aproximadamente 3 meses (Warnakulasuriya y Ariyawardana, 2015). Igualmente, esta recomendación se considera en pacientes sin control de factores de riesgo (Bewley y Gregory, 2017; Holmstrup y cols, 2006). Mientras más larga sea la monitorización, mayor control puede tenerse de la evolución del paciente, trayendo beneficios clínicos e investigativos.

Apoyados en este conocimiento de la literatura, proponemos para garantizar la validez de trabajos de investigación pronósticos de pacientes con leucoplasias orales, que éstos deberían tener al menos 3 años de seguimiento, con intervalos de control cada 6 meses y reintervención mediante biopsia en caso de ser observados cambios clínicos sugerentes de progresión. Para cada control, será necesario registrar

nuevamente los parámetros clínicos e histopatológicos pertinentes, especialmente en caso de alteraciones.

Porcentaje de transformación maligna

Las tasas de transformación maligna son muy variables, en este caso observándose valores de 15.25%. Estos resultados pueden variar por diferencias en la muestra, criterio diagnóstico, y tiempo de seguimiento. El riesgo de haber sido reportado hasta en un 40% o más en características descritas anteriormente, como ausencia de tabaquismo, localización de alto riesgo, y apariencia no homogénea (Kumar y cols, 2012). La mortalidad por carcinomas espinocelulares orales a partir de DOPM parece ser menor (Shepman y cols, 1988), pero la discusión de mejor pronóstico entre carcinomas espinocelulares originados de DOPM versus de novo aún puede profundizarse.

VII. CONCLUSIONES

- El término leucoplasia describe una lesión blanca no desprendible que se presentan en cualquier zona de la cavidad oral, y representan un potencial de riesgo para la aparición de un carcinoma espinocelular. Sus características clínicas e histopatológicas forman parte de un espectro muy amplio, por lo que es necesaria la correlación clínico-patológica para su diagnóstico.
- Existen múltiples modalidades de tratamiento para las leucoplasias, pero debido al conjunto de alteraciones moleculares que involucra la carcinogénesis, éstos no tienen repercusión comprobada sobre su recurrencia o la aparición de nuevas lesiones en otras áreas intraorales.
- La diversidad de estudios, la diferencia entre su metodología y la falta de uniformidad de los parámetros utilizados para la evaluación de LO, no solo conllevan la dificultad para obtención de datos precisos y robustos que permitan la determinación de variables más relevantes en cuanto a la evolución de las

leucoplasias, y consecuentemente conducen a confusiones en el seguimiento y pronóstico de los pacientes.

Es relatado en la literatura que la progresión de una leucoplasia oral es impredecible y no se puede saber con certeza si una lesión malignizará o no (Warnakulasuriya y Ariyawardana, 2015), por lo que se debe considerar a pacientes con estas lesiones como pacientes con riesgo potencial de cáncer, y de ahí surge la necesidad de su estudio, con un buen registro y completo que reúna las suficientes características para armar un plan de tratamiento acorde al paciente, basados en la evidencia científica actual. Por tal motivo, se propone a continuación una estandarización de parámetros de seguimiento a ser utilizada en la evaluación de esta clase de desórdenes potencialmente malignos. La propuesta consta de una tabla simplificada para ser completada durante el examen clínico, y es acompañada de un cuadro instructivo con lineamientos sencillos para su uso.

Dicha tabla presentará una primera parte indispensable, que deberá ser llenada y actualizada en cada control. Además, se anexa una segunda parte complementaria correspondiente a parámetros de posible interés para el clínico a ser registrados durante la consulta. Los mismos son de carácter opcional y pueden ser complementados según las necesidades de atención.

Tabla II. Propuesta de estandarización de parámetros de seguimiento de las leucoplasias orales.

<p>Epidemiología:</p> <p>Edad (años y meses).</p> <p>Sexo.</p>
<p>Hábitos: <i>Pacientes exconsumidores serán registrados como hábito positivo.</i></p> <p><u>Tabaco</u></p> <p>Presentación: combustible (cigarrillo, habano, pipa) o no combustible (masticable, otro).</p> <p>Tiempo de uso (años).</p>

Cantidad de consumo (por día).

Alcohol

Tiempo de uso (años).

Cantidad de consumo (por día). *Se considerará como medida la cantidad de un (1) vaso.*

Tipo de alcohol: destilado, cerveza o vino.

Clínica:

Distribución (únicas o múltiples).

Lesiones únicas se podrán subclasificar en focal/localizada o multifocal, dependiendo de si abarca una o varias zonas anatómicas (ej: lesión extensa que involucre borde lateral de lengua y piso de boca), respectivamente.

Lesiones múltiples se registrarán en cantidad.

Localización.

Tamaño: Medición largo x ancho (mm).

Morfología clínica (homogénea, no-homogénea o verrucosa).

Lesiones que presentan zonas de diferente apariencia clínica, serán categorizadas según morfología predominante.

Histopatología:

Displasia (ausencia o presencia – escala de graduación según OMS).

Deberá registrarse el grado de displasia cada vez que sea realizada una nueva biopsia.

Evolución:

Nuevas lesiones (documentadas mediante los mismos criterios clínicos).

Estabilidad (lesión mantiene las mismas características durante el seguimiento).

Regresión total (desaparición de la lesión).

Regresión parcial (lesión persistente con cambio a morfología clínica homogénea, disminución de tamaño o de displasia confirmado mediante biopsia).

Progresión (avance en tamaño, morfología clínica y grado de displasia confirmado mediante nueva biopsia).

Tiempo de seguimiento (años y meses)
Transformación maligna (de ser el caso).
Observaciones: Renglón destinado a anotaciones extra específicas de cada paciente.

Tabla III. Ficha de parámetros de seguimiento de leucoplasias orales.

Epidemiología:	
Edad (años): _____ Fecha de nacimiento: _____ Fecha de diagnóstico: _____	
Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
Hábitos:	
Tabaco Sí: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/> Cantidad <input type="text"/> Tiempo <input type="text"/> Presentación: Combustible <input type="checkbox"/> No combustible <input type="checkbox"/>	Alcohol Sí: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/> Social: <input type="checkbox"/> Tipo: <input type="checkbox"/> Cantidad <input type="text"/> Tiempo <input type="text"/> Destilado <input type="checkbox"/> Cerveza <input type="checkbox"/>
PARÁMETROS CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICOS	
Distribución:	
Única: <input type="checkbox"/> Focal <input type="checkbox"/> Multifocal <input type="checkbox"/>	Múltiple <input type="checkbox"/> Cantidad (n°): <input type="text"/>

LEUCOPLASIA #1		
Morfología:	Grado de displasia:	Localización:
Homogénea <input type="checkbox"/>	Leve <input type="checkbox"/>	Tamaño (mm):
No homogénea <input type="checkbox"/>	Moderada <input type="checkbox"/>	
Verrucosa <input type="checkbox"/>	Severa <input type="checkbox"/>	
Evolución:		
Nuevas lesiones: Sí: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/>	Regresión parcial <input type="checkbox"/>	Progresión:
Cantidad (n°): _____	Regresión total <input type="checkbox"/>	Tamaño <input type="checkbox"/>
	Estabilidad <input type="checkbox"/>	Morfología <input type="checkbox"/>
		Displasia <input type="checkbox"/>
Transformación maligna:	Observaciones:	
Sí: <input type="checkbox"/> No: <input type="checkbox"/> Cuál: _____		
Tiempo de seguimiento:		

CONSIDERACIÓN DE OTROS PARÁMETROS:	
Condiciones sistémicas de interés:	Medicamentos/drogas:
Higiene oral:	Trauma local crónico:
Eficiente <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>
Deficiente <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Tratamiento:	

Observación	<input type="checkbox"/>	Láser	<input type="checkbox"/>	Otro	<input type="checkbox"/>
Quirúrgico	<input type="checkbox"/>	Quimioprevención	<input type="checkbox"/>		
Detalles: _____					

Otras anotaciones:					

El archivo de la información necesaria durante la primera consulta, la actualización de los datos pertinentes y el registro fotográfico estricto durante cada control permitirá mantener un seguimiento prudente y detallado del paciente, con posibilidad de analizar de forma metódica y personalizada su pronóstico.

VIII. RESUMEN

Si bien en cavidad bucal existen múltiples entidades clínicas que poseen un riesgo de transformación a carcinoma espinocelular, la leucoplasia oral es la más prevalente, con valores entre 2-3%, y su aparición se corresponde con hábitos frecuentes, como el tabaquismo y alcohol. Tiene un curso generalmente asintomático, pudiendo pasar desapercibida en ausencia de un examen bucal pertinente, estableciéndose así su diagnóstico como importante responsabilidad durante la atención odontológica. Existen diversas características relacionadas con su potencial de malignización, dependientes tanto de factores epidemiológicos, como de rasgos clínicos, microscópicos y moleculares. Entre ellos, se destacan: género masculino,

tabaquismo, presentación heterogénea, localizaciones de alto riesgo, displasia epitelial y alteración de TP53. Estas particularidades se toman en cuenta para la elección del tratamiento, sin embargo, el curso de las leucoplasias suele ser impredecible, siendo independiente de la terapia utilizada. Además, permiten valorar la facultad de una lesión específica para malignizar a futuro, haciendo imperativo el control periódico para vigilar su evolución, que puede terminar en cáncer aproximadamente en 2% de los casos. Pese al entendimiento de su importancia, no existe consenso actual con respecto al registro de los parámetros útiles para seguimiento, y este estudio refleja la heterogeneidad hallada en la literatura, donde las características documentadas suelen ser incompletas, repercutiendo en su uso investigativo y clínico. La estandarización comprende una manera eficiente de facilitar el seguimiento y pronóstico de las leucoplasias orales, siendo beneficioso para el diagnóstico en la práctica diaria, y posibilitando recursos de mejor calidad para aplicar en estudios pronósticos de pesquisa.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguirre Echebarría P, Aguirre Urizar JM (2008). Displasia epitelial. Concepto y significación. *Av. Odontoestomatol*, 24 (1): 81-88.
- Aguirre-Urizar. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World Journal of Surgical Oncology*, 2011; 9: 122.
- Aishwarya, K. M., Reddy, M. P., Kulkarni, S., Doshi, D., Reddy, B. S., & Satyanarayana, D. (2017). Effect of Frequency and Duration of Tobacco Use on Oral Mucosal Lesions – A Cross-Sectional Study among Tobacco Users in Hyderabad,

- India. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(8), 2233–2238.
doi:10.22034/APJCP.2017.18.8.2233
- American Joint Committee on Cancer. *AJCC CANCER STAGING MANUAL*. 7th Ed. Springer. Chicago, IL.
- Anderson, A., & Ishak, N (2015). Marked variation in malignant transformation rates of oral leukoplakia. *Evidence-Based Dentistry*, 16(4): 102–103.
- Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M (2013). Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis*, 19: 642-59.
- Arduino, P., Cafaro, A., Cabras, M., Gambino, A., Broccoletti, R (2018). Treatment Outcome of Oral Leukoplakia with Er:YAG Laser: A 5-Year Follow-Up Prospective Comparative Study. *Photomedicine and Laser Surgery*.
- B. W. Neville and T. A. Day. Oral cancer and precancerous lesions (2002). CA: *A Cancer Journal for Clinicians*, 52(4): 195–215.
- Banoczy J. Oral leukoplakia. Hague: Martinus Nijhoff; 1981:20-27, 60-63
- Banoczy, J., Sugar, L (1972). Longitudinal studies in oral leukoplakias. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 1(6): 265–272.
- Bewley Arnaud F., Gregory Farwell D (2017). Oral Leukoplakia and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Clinics in Dermatology*.
- Bhargava A, Shakeel M, Srivastava A N, Raza TS, Rizvi S, Varshney P (2016). Role of human papilloma virus in oral leukoplakia. *Indian J Cancer*, 53: 206-9.
- Bianchi L, Wible B, Arcangeli A, et al (1998). Herg encodes a K1 current highly conserved in tumors of different histogenesis: a selective advantage for cancer cells? *Cancer Res*, 58: 815–822.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH (2003). A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*, 63: 1727–1730.
- Brouns, E., Baart, J., Karagozoglu, K., Aartman, I., Bloemena, E., & van der Waal, I (2013). Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Diseases*, 20(3): 19–24.

- Brouns, E., Baart, J., Karagozoglu, K., Aartman, I., Bloemena, E., van der Waal, I (2012). Treatment results of CO₂laser vaporisation in a cohort of 35 patients with oral leukoplakia. *Oral Diseases*, 19(2): 212–216.
- Capella D, Goncalves J, Abrantes A, Grando L, Daniel F (2017). Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Braz J Otorhinolaryngol*, 83 :585, 93.
- Carrard VC, van der Waal I (2018). A clinical diagnosis of oral leukoplakia; A guide for dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 23(1): 59- 64.
- Castelo-Branco C, Soveral I (2014). The immune system and aging: a review. *Gynecol Endocrinol*, 30: 16–22.
- Chandu, A., Smith, A. C. H (2005). The use of CO₂ laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34(4): 396–400.
- Chiesa, F., Tradati, N., Grigolato, R., Boracchi, P., Biganzoli, E., Crose, N., Veronesi, U (2005). Randomized trial of fenretinide (4-HPR) to prevent recurrences, new localizations and carcinomas in patients operated on for oral leukoplakia: Long-term results. *International Journal of Cancer*, 115(4): 625–629.
- Cruz IB, Snijders PJ, Meijer CJ, et al (1998). p53 expression above the basal cell layer in oral mucosa is an early event of malignant transformation and has predictive value for developing oral squamous cell carcinoma. *J Pathol*, 184: 360-8.
- Del Corso, G., Gissi, D. B., Tarsitano, A., Costabile, E., Marchetti, C., Montebugnoli, L., & Foschini, M. P (2015). Laser evaporation versus laser excision of oral leukoplakia: A retrospective study with long-term follow-up. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(6): 763–768.
- El-Naggar AK, Chan J, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ (2017). WHO Classification Head and Neck Tumours. 4th Ed. Lyon, France. 2017; 109-114.
- Epstein, J., Gorsky, M., Millner, A (1998). Topical Bleomycin for the treatment of dysplastic oral leukoplakia. *Cancer*, 83(4): 629-634.
- Escribano-Bermejo M, Bascones-Martínez A (2009). Leucoplasia oral: Conceptos actuales. *Av. Odontoestomato*, 25(2): 83-97.

- Fernández-Valle, Á., Rodrigo, J. P., Rodríguez-Santamarta, T., Villaronga, M. Á., Álvarez-Teijeiro, S., García-Pedrero, J. M., de Vicente, J. C (2016). HERG1 potassium channel expression in potentially malignant disorders of the oral mucosa and prognostic relevance in oral squamous cell carcinoma. *Head & Neck*, 38(11): 1672–1678.
- Galletta V, Azevedo L, Lodi G, Migliari D (2017). Factors affecting Clinical Outcomes after Treatment of Oral Leukoplakia with CO2 and Diode Laser. *J Contemp Dent Pract*, 18(9): 775-780.
- Gandara-Vila P, Pérez-Sayans M, Suárez-Peñaranda JM, Gallas-Torreira M, Somoza-Martín J, Reboiras-López MD, Blanco-Carrión A, García-García A (2018). Survival study of leukoplakia malignant transformation in a region of northern Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 23(4): 413-420.
- Ganesh, D., Sreenivasan, P., Öhman, J., Wallström, M., Braz-Silva, P.H., Giglio, D., Hasséus, B (2018). Potentially Malignant Oral Disorders and Cancer Transformation. *Anticancer Research*, 38(6): 3223–3229.
- Gissi, D. B., Gabusi, A., Servidio, D., Cervellati, F., & Montebugnoli, L (2015). Predictive Role of p53 Protein as a Single Marker or Associated with ki67 Antigen in Oral Leukoplakia: A Retrospective Longitudinal Study. *The open dentistry journal*, 9: 41–45.
- González, JV; Gutiérrez, RA; Keszler, A; Colacino Mdel, Alonio VL, Teyssie AR; Picconi MA (2007). Human papillomavirus in oral lesions. *Medicina*, Buenos Aires, 67(4):363-368.
- Graveland, A. P., Bremmer, J. F., de Maaker, M., Brink, A., Cobussen, P., Zwart, M., Brakenhoff, R. H (2013). Molecular screening of oral precancer. *Oral Oncology*, 49(12): 1129–1135.
- Habiba, U., Hida, K., Kitamura, T., Matsuda, A. Y., Higashino, F., Ito, Y. M., Shindoh, M (2017). ALDH1 and podoplanin expression patterns predict the risk of malignant transformation in oral leukoplakia. *Oncology letters*, 13(1), 321–328.
- Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia (1985). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 60: 285-98.

- Ho MW, Field EZ, Field JK, Risk JM, Rajlawat BP, Rogers SN (2013). Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in a multidisciplinary clinic. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 51: 594-599.
- Hogewind WF, van der Kwast WA, van der Waal I (1989). Oral leukoplakia, with emphasis on malignant transformation. A follow-up study of 46 patients. *J Craniomaxillofac Surg*, 17(3): 128-33.
- Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, et al (2006). Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol*, 42(5): 461–74.
- Ishii, J., Fujita, K., Munemoto, S., Komori, T (2004). Management of Oral Leukoplakia by Laser Surgery: Relation between Recurrence and Malignant Transformation and Clinicopathological Features. *Journal of Clinical Laser Medicine Surgery*, 22(1): 27–33.
- Iwamoto, O., Koga, C., Yakeishi, A., Yokomizo, Y., Kusukawa, J (2006). Argon Plasma Coagulation Therapy for Oral Leukoplakia. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 18(1): 41–45.
- Kawaguchi, H., El-Naggar, A. K., Papadimitrakopoulou, V., Ren, H., Fan, Y.-H., Feng, L., Mao, L (2008). Podoplanin: A Novel Marker for Oral Cancer Risk in Patients With Oral Premalignancy. *Journal of Clinical Oncology*, 26(3), 354–360.
- Kil T., Kim, H., Kim, H., Nam, W., Cha, I (2016). Genetic Abnormalities in Oral Leukoplakia and Oral Cancer Progression. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17 (6): 3001-3006.
- Kujan, O., Oliver, R. J., Khattab, A., Roberts, S. A., Thakker, N., & Sloan, P. (2006). Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncology*, 42(10), 987–993
- Kumar, A; Cascarini, L; McCaul, J; Kerawala, C; Coombes, D; Godden, D; Brennan, P (2012). How should we manage oral leukoplakia? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51: 377-383.
- Kuriakose, M. A., Ramdas, K., Dey, B., Iyer, S., Rajan, G., Elango, K. K., Pillai, M. R (2016). A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase IIB Trial of Curcumin in Oral Leukoplakia. *Cancer Prevention Research*, 9(8): 683–691.

- Kuribayashi, Y., Tsushima, F., Morita, K., Matsumoto, K., Sakurai, J., Uesugi, A., Harada, H (2015). Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncology*, 51(11): 1020–1025.
- Kuribayashi, Y., Tsushima, F., Sato, M., Morita, K., Omura, K (2012). Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41(9): 682–688.
- Kurokawa, H., Yamashita, Y., Takeda, S., Tomoyose, T., Funaki, K., Takano, H., Takahashi, T (2002). Relationship Between Epithelial Dysplasia and the Development of Squamous Cell Carcinoma in Oral Leukoplakia. *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 14(4): 197–201.
- L. Zhang, K.-J. Cheung Jr., W. L. Lam, et al (2001). Increased genetic damage in oral leukoplakia from high risk sites: potential impact on staging and clinical management. *Cancer*, 91(11): 2148–2155.
- Lee DG, Kim HS, Lee YS, et al (2014). Helicobacter pylori CagA promotes Snail mediated epithelial-mesenchymal transition by reducing GSK-3 activity. *Nat Commun*, 5: 4423.
- Lee, J., Hong, W., Hittelman, W (2000). Predicting Cancer Development in Oral Leukoplakia: Ten Years of translational study. *American Association for Cancer Research*, 6: 1702-1710.
- Legrá Matos, S., Laplace Pérez, B., Martínez Pérez, M., Marrero Rivas, R (2017). Seguimiento de cinco años de la leucoplasia de la mucosa bucal en pacientes de Holguín. *Correo Científico Médico*, 21(3): 776-785
- Li, L (2008). Phase I Study of Repeated Intraepithelial Delivery of Adenoviral p53 in Patients With Dysplastic Oral Leukoplakia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(8): 58.
- Lind, P., Syrjänen, S., Syrjänen, K., Koppang, H., Ass, E (1986). Local immunoreactivity and human papillomavirus (HPV) in oral precancer and cancer lesions. *European Journal of Oral Sciences*, 94(5): 419–426.

- Liu W, Shi L-J, Wu L, Feng J-Q, Yang X, et al (2012). Oral Cancer Development in Patients with Leukoplakia – Clinicopathological Factors Affecting Outcome. *PLoS One*, 7(4): 34773.
- Liu, W., Feng, J.-Q., Shen, X.-M., Wang, H.-Y., Liu, Y., & Zhou, Z.-T. Two stem cell markers, ATP-binding cassette, G2 subfamily (ABCG2) and BMI-1, predict the transformation of oral leukoplakia to cancer (2011). *Cancer*, 118(6), 1693–1700.
- Liu, W., Shen, X.-M., Liu, Y., Li, J., Zhou, Z.-T., & Wang, L.-Z. (2011). *Malignant transformation of oral verrucous leukoplakia: a clinicopathologic study of 53 cases. Journal of Oral Pathology & Medicine*, 40(4), 312–316.
- Liu, W., Wang, Y.-F., Zhou, H.-W., Shi, P., Zhou, Z.-T., & Tang, G.-Y (2010). Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer*, 10(1).
- Liu, W., Wu, L., Shen, X.-M., Shi, L.-J., Zhang, C.-P., Xu, L.-Q., & Zhou, Z.-T (2012). Expression patterns of cancer stem cell markers ALDH1 and CD133 correlate with a high risk of malignant transformation of oral leukoplakia. *International Journal of Cancer*, 132(4): 868–874.
- Liu, Y; Li, Y; Liu, T; Liu, X, Zhang, X; Fu, J; Guan, X, Chen, T; Chen, X; Sun, Z (2017). Quantitative prediction of oral cancer risk in patients with oral leukoplakia Yao Liu1. *Oncotarget*, 8(28), 46057-46064.
- Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique (2008). *J Oral Pathol Med*, 37: 63-9.
- Lodi G, Sardella A, Bez C, et al (2002). Systematic review of randomized trials for treatment of oral leukoplakia. *J Dent Educ*, 66(8): 896–902
- Lombardi, E., Prado, G., Santos, U., Fernandes, F (2011). Women and smoking: risks, impacts, and challenges. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 37(1): 118-128.
- López-Jornet, P., Camacho-Alonso, F (2013). Comparison of pain and swelling after removal of oral leukoplakia with CO₂ laser and cold knife: a randomized clinical trial. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 18(1): 38–44.

- Mehta, F, Shroff, B, Gupta, P, Daftary, D.K (1972). Oral leukoplakia in relation to tobacco habits. A ten-year follow-up study of Bombay policeman. *Oral Surg (Oral Surg Oral Med Oral Pathol)*, 34: 426–433.
- Miller CS, Johnstone BM (2001). Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 91: 622-35.
- Ministerio de Salud. Subsecretaria de Salud Pública. Registros poblacionales de Cáncer, quinquenio 2003-2007. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/0notransmisibles/cancer/INFORME%20RPC%20CHILE%202003-2007,%20UNIDAD%20VENT,%20DEPTO.EPIDEMIOLOGIA-MINSAL,13.04.2012.pdf>.
- Mo, W., Zhang, J. T (2012). Human ABCG2: structure, function, and its role in multidrug resistance. *International journal of biochemistry and molecular biology*, 3(1): 1–27.
- Mogedas-Vegara, A., Hueto-Madrid, J.-A., Chimenos-Küstner, E., Bescós-Atín, C (2015). The treatment of oral leukoplakia with the CO2 laser: A retrospective study of 65 patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(5): 677–681.
- Mohammed F., Fairozekhan A (2019). Oral Leukoplakia. *StatPearls*, (1).
- Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, et al (2008). Predictive Role of p53 Protein as a Single Marker or Associated to Ki67 Antigen in Oral Carcinogenesis. *Open Dent J*, 2: 24-9.
- Monteiro L, Barbieri C, Warnakulasuriya S, Martins M, Salazar F, Pacheco JJ, Vescovi P, Meleti M (2017). Type of surgical treatment and recurrence of oral leukoplakia: A retrospective clinical study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 22(5): 520-6.
- Moro JS, Maroneze MC, Ardenghi TM, Barin LM, Danesi CC (2018). Câncer de boca e orofaringe: epidemiologia e análise da sobrevida. *Einstein (São Paulo)*, 16(2):4248.
- Mortazavi, H., Safi, Y., Baharvand, M., Jafari, S., Anbari, F., Rahmani, S (2019). Oral White Lesions: An Updated Clinical Diagnostic Decision Tree. *Dentistry Journal*, 7(1): 15.

- Nagao, T., Warnakulasuriya, S., Nakamura, T., Kato, S., Yamamoto, K., Fukano, H., Hashimoto, S (2014). Treatment of oral leukoplakia with a low-dose of beta-carotene and vitamin C supplements: A randomized controlled trial. *International Journal of Cancer*, 136(7): 1708–1717.
- Nammour, S., Zeinoun, T., Namour, A., Vanheusden, A., & Vescovi, P (2017). Evaluation of Different Laser-Supported Surgical Protocols for the Treatment of Oral Leukoplakia: A Long-Term Follow-Up. *Photomedicine and Laser Surgery*, 35(11): 629–638.
- Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature (2008). *J Oral Pathol Med*, 37: 1-10.
- Narayan T V, Shilpashree S (2016). Meta-analysis on clinicopathologic risk factors of leukoplakias undergoing malignant transformation. *J Oral Maxillofac Pathol*, 20: 354-61.
- Navarro, CM., Sposto, MR., Sgavioli-Massucato, EM., Onofre, MA (2004). Transformación de leucoplasia verrugosa proliferativa en carcinoma oral: diez años de seguimiento. *Med Oral*, 9: 229-33.
- Pandey, M., Thomas, G., Somanathan, T., Sankaranarayanan, R., Abraham, EK., Jacob, B., Mathew, B (2001). Evaluation of surgical excision of non-homogenous oral leukoplakia in a screening intervention trial, Kerala, India. *Oral Oncology*, 37: 103-109.
- Papadimitrakopoulou VA, Hong WK, Lee JS (1997). Low-dose isotretinoin versus beta-carotene to prevent oral carcinogenesis: Long-term follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 89: 257-258.
- Partridge M, Pateromichelakis S, Phillips E, Emilion GG, A'Hern RP, Langdon JD (2000). A case-control study confirms that microsatellite assay can identify patients at risk of developing oral squamous cell carcinoma within a field of cancerization. *Cancer Res*, 60: 3893–3898.
- Pindborg JJ, Renstrup G, Jolst O, Roed-Petersen B (1968). Studies in oral leukoplakia: a preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. *J Am Dent Assoc*, 76:767-771.

- Puisieux A, Brabletz T, Caramel J (2014). Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors. *Nat Cell Biol*, 16: 488, 94.
- Rautava, J., Syrjänen, S. (2012). Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head and Neck Pathology*, 6(S1), 3–15.
- Reddi, S. P., & Shafer, A. T. Oral Premalignant Lesions: Management Considerations (2006). *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 18(4), 425–433.
- Reibel, J (2003). Tobacco and Oral Diseases: Update on the evidence, with recommendations. *Med Princ Pract* 12(1): 22-32.
- Ribeiro, A., de Aguiar, M., do Carmo, M., de Abreu, M., Silva, T., Mesquita, R (2011). 660 AsGaAl Laser to Alleviate Pain Caused by Cryosurgical Treatment of Oral Leukoplakia: A Preliminary Study. *Photomedicine and Laser Surgery*, 29(5): 345–350.
- Ribeiro, A; Ribeiro, P; Da Silva, T; Alves-Mesquita, R (2010). Review Article A Review of the Nonsurgical Treatment of Oral Leukoplakia. *International Journal of Dentistry*: 186018.
- Ries, J., Agaimy, A., Vairaktaris, E., Kwon, Y., Neukam, F., Strassburg, L.H., Nkenke, E (2012). Evaluation of MAGE-A expression and grade of dysplasia for predicting malignant progression of oral leukoplakia. *International Journal of Oncology*, 41(3): 1085–1093
- Rock, L. D., Rosin, M. P., Zhang, L., Chan, B., Shariati, B., Laronde, D. M (2018). Characterization of epithelial oral dysplasia in non-smokers: First steps towards precision medicine. *Oral Oncology*, 78: 119–125.
- Rodriguez-Archilla, A., García-Gámez, MT (2018). Risk Factors for Oral Leukoplakia: A Meta-Analysis. *Journal of Research Notes*, 1(1): 1001.
- Romeo, U., Russo, N., Palaia, G., Tenore, G., Del Vecchio, A (2014). Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy: a case report. *Annali di stomatologia*, 5(2): 77–80.
- Roodenburg, J. L. N., Panders, A. K., Vermey, A (1991). Carbon dioxide laser surgery of oral leukoplakia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 71(6): 670–674.

- Saito, T., Sugiura, C., Hirai, A., Notani, K.-I., Totsuka, Y., Shindoh, M., & Fukuda, H (2001). Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 30(1): 49–53
- Schepman, K., van der Maij, E., Smeele, L., van der Waal, I (1988). Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncology*, 34(4): 270-275.
- Schoelch, M. L., Sekandari, N., Regezi, J. A., & Silverman, S (1999). Laser management of oral leukoplakias: A follow-up study of 70 patients. *The Laryngoscope*, 109(6): 949–953.
- Schwarz, F., Maraki, D., Yalcinkaya, S., Bieling, K., Böcking, A., & Becker, J (2005). Cytologic and DNA-cytometric follow-up of oral leukoplakia after CO₂- and Er:YAG-laser assisted ablation: A pilot study. *Lasers in Surgery and Medicine*, 37(1): 29–36.
- Siebers, T., Bergshoeff, V., Otte-Höller, I., Kremer, B., Speel, E, van der Laak, J., Slootweg, P (2013). Chromosome instability predicts the progression of premalignant oral lesions. *Oral Oncology*, 49(12): 1121–1128.
- Silveira EJD (2009). Lesões orais com potencial de malignização: análise clínica e morfológica de 205 casos. *J Bras Patol Med Lab*, 45(3): 233-238.
- Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F (1984). Oral leukoplakia and malignant transformation: A follow-up study of 257 patients. *Cancer*, 53: 563-568.
- Silverman, S., Bhargava, K., Smith, L., Malaowalla, A (1976). Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. *Cancer*, 10;38(4):1790-1795.
- Silverman, S., Gorsky, M (1997). Proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 84(2): 154–157.
- Sparmann A, van Lohuizen M. Polycomb silencers control cell fate, development and cancer (2006). *Nat Rev Cancer*, 6: 846-856.

- Spinola Ribeiro, A; Ribeiro Salles, P; Aparecida da Silva, T; Alves Mesquita, R. A (2010). Review of the non-surgical treatment of oral leukoplakia. *Int J Dent*, 186018.
- Stojanov, I; Woo, SB (2018). AAOM clinical practice statement subject: leukoplakia. *J. OOOO*, 126(4).
- Sugár, L., Bánóczy, J (1969). Follow-up studies in oral leukoplakia. *Bulletin of the World Health Organization*, 41 (2): 289 – 293.
- Sugiura, C; Hirai, A; Notani, K; Totsuka, Y; Shindoh, M; Kohgo, T; Fukuda, H (1999). High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. *Oral Diseases*, 5, 15-19.
- van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE (1997). Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol*, 33: 291-301.
- Van der Waal, I (2018) Historical perspective and nomenclature of potentially malignant or potentially premalignant oral epithelial lesions with emphasis on leukoplakia—some suggestions for modifications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:577–581)
- Van der Waal, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management (2009). *Oral Oncology*, 45(4-5): 317–323.
- Villa, A., & Woo, S. B. Leukoplakia—A Diagnostic and Management Algorithm (2017). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(4), 723–734.
- Vivek, V., Jayasree, R., Balan, A., Sreelatha, K., Gupta, A (2007). Three-year follow-up of oral leukoplakia after neodymium:yttrium aluminum garnet (Nd:YAG) laser surgery. *Lasers in Medical Science*, 23(4): 375–379.
- Vogelstein B, Kinzler KW (2015). The Path to Cancer –Three Strikes and You’re Out. *N Engl J Med*, 373:1895-1898
- Waldron CA, Shafer WG (1975). Leukoplakia revisited: A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. *Cancer*, 36: 1386–1392.
- Wang, T., Wang, L., Yang, H., Lu, H., Zhang, J., Li, N., & Guo, C (2019). Development and Validation of Nomogram for Prediction of Malignant Transformation in Oral Leukoplakia: A Large-Scale Cohort Study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*.

- Wang, T; Chiu, Y; Chen, Y; Wang, Y; Yu, H; Yu, C; Chang, Y (2018). Malignant transformation of Taiwanese patients with oral leukoplakia: A nationwide population-based retrospective cohort study. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(5): 374–380.
- Wang, X., Han, Y., Jin, J., Cheng, Z., Wang, Q., Guo, X., Liu, H (2019). Plum-blossom needle assisted photodynamic therapy: The therapy option for the treatment of oral potentially malignant disorder in the elderly. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*.
- Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*, 36: 575-80.
- Warnakulasuriya, S., Ariyawardana, A (2015). Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 45(3): 155–166.
- Watabe, Y., Nomura, T., Onda, T., Yakushiji, T., Yamamoto, N., Ohata, H., Shibahara, T (2016). Malignant transformation of oral leukoplakia with a focus on low-grade dysplasia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 28(1): 26–29.
- WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions (1978). Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 46:518-539.
- Woo, S.-B., Grammer, R. L., & Lerman, M. A. (2014). Keratosis of unknown significance and leukoplakia: a preliminary study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 118(6), 713–724)
- Yang, S.-W., Tsai, C.-N., Lee, Y.-S., Chen, T.-A (2011). Treatment Outcome of Dysplastic Oral Leukoplakia with Carbon Dioxide Laser—Emphasis on the Factors Affecting Recurrence. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(6): 78–87.
- Yu, C.-H., Chen, H.-M., Chang, C.-C., Hung, H.-Y., Hsiao, C. K., & Chiang, C.-P (2009). Cotton-swab cryotherapy for oral leukoplakia. *Head & Neck*, 31(8): 983–988.

- Zhang Q, Shi S, Yen Y, et al (2010). A subpopulation of CD133(b) cancer stem-like cells characterized in human oral squamous cell carcinoma confer resistance to chemotherapy. *Cancer Lett*, 289: 151–60.
- Zhang, X., Kim, K.-Y., Zheng, Z., Kim, H. S., Cha, I. H., & Yook, J (2017). Snail and Axin2 expression predict the malignant transformation of oral leukoplakia. *Oral Oncology*, 73, 48–55.