

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología



TRABAJO DE FIN DE GRADO

**MALIGNIZACIÓN DE LA LEUCOPLASIA ORAL TRAS
INTERVENCIÓN CON LASER FRENTE A CONTROL Y EXÉRESIS
QUIRÚRGICA.**

Javier Delgado Fernández

Sevilla, 2017



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología
C/ Avicena s/n

D. Daniel Torres Lagares, Profesor Titular del Departamento de Estomatología y D^a Maribel Gonzalez Martín, Profesora Asociada del Departamento de Estomatología, como directores:

HACEN CONSTAR:

Que el trabajo titulado "MALIGNIZACIÓN DE LA LEUCOPLASIA ORAL TRAS INTERVENCIÓN CON LÁSER FRENTE A CONTROL Y EXÉRESIS QUIRURGICA", presentado por D. Javier Delgado Fernández ha sido realizado bajo nuestra dirección, siendo conforme para su presentación como Trabajo Fin de Grado y ser juzgado por el Tribunal que en su día se designe.

En Sevilla, y para que así conste y a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado a 13 de Abril de 2017.

Prof. Daniel Torres Lagares


Prof. Maribel González Martín

AGRADECIMIENTOS

Con este trabajo culmino mi paso por el grado de Odontología, lo que supone el fin de la que hasta ahora ha sido la época más emocionante de mi vida y es por ello por lo que mis agradecimientos suponen la más sincera gratitud hacia aquellas personas que han hecho posible que haya alcanzado esta meta y lograr convertirme en odontólogo.

Agradezco su labor a todos aquellos profesores que me impartieron educación primaria del Colegio Público Isbilya, en especial a Don José Joaquín cuyo recuerdo tengo hoy día presente, sus lecciones supusieron los cimientos sobre los que se han edificado los complejos conocimientos que hoy llevo en práctica en el gabinete. Igualmente agradezco a todos aquellos profesores de enseñanza secundaria del I.E.S V centenario, centro en el cual obtuve mi título de la ESO y de Bachillerato y del IES Los viveros en el cual obtuve mi título de graduado superior en higiene bucodental.

Agradecer a las doctoras Silvia Molinos Rodríguez de Trujillo y María del Carmen Machuca Portillo por su agradable trato cuando era yo quien me sentaba en el sillón, de no haber existido quizás el destino me hubiese llevado por otros derroteros. Especial gratitud a la doctora Rula Fares, quien me acogió como tutora durante mis prácticas como higienista dental siendo un verdadero placer haber podido trabajar y aprender tanto con ella.

Agradecer a toda mi familia por toda la ilusión que han compartido conmigo a lo largo de este periodo, su apoyo en los momentos más críticos, su comprensión y ánimos me han servido como motor para avanzar hasta el final. Especial agradecimiento a Juan Delgado Pérez, mi abuelo, quien ha elevado hasta la máxima potencia todas estas emociones desde el inicio de mi etapa académica.

Por último agradecer al profesorado de la facultad de odontología de Sevilla por todos los conocimientos que he adquirido y que sin duda servirán para llegar a ser un buen profesional de la salud oral, con muchos de los cuales de seguro no perderé el contacto, y sobre todos ellos agradecer la labor tutorial, paciencia y comprensión del doctor Daniel Torres Lagares, a quien considero un amigo.

ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	6
3. Objetivos.....	11
4. Material y métodos.....	12
5. Resultados.....	14
6. Discusión.....	19
7. Conclusiones.....	30
8. Bibliografía.....	31

1. Resumen

Introducción: La leucoplasia oral es el trastorno potencialmente maligno más presente en la cavidad oral con un potencial de malignización incuestionable evolucionando a carcinoma oral de células escamosas, patología con elevada tasa de mortalidad y secuelas graves por su tratamiento mutilante. Por ello el principal enfoque del tratamiento de la leucoplasia será evitar su progresión maligna. De entre las múltiples opciones de tratamiento, la escisión con bisturí y la cirugía con láser de dióxido de carbono, cuyo uso intraoral fue descrito por Ben-Bassat en 1978, parecen ofrecer los mejores resultados. La variabilidad en el manejo terapéutico y la aparición de nuevos procedimientos hace necesario su estudio comparativo.

Objetivos: Revisar la bibliografía para conocer los resultados que han reportado diferentes técnicas quirúrgicas, con especial interés en las que usan láser frente a bisturí frío, y aclarar si son efectivos para evitar la malignización de la leucoplasia.

Material y métodos: Para efectuar la búsqueda de información se empleó la base de datos PubMed, siguiendo cuatro estrategias de búsqueda diferentes que combinaban diferentes términos de interés. Tras realizar el cribado se seleccionaron ocho artículos para el estudio y se utilizó bibliografía adicional que aportó conocimientos suficientes sobre la lesión y terapias que investigamos.

Resultados: Se encontró que los autores revisados coinciden con que la eliminación quirúrgica de la lesión no evita la malignización de la leucoplasia oral. Encuentran como causa principal de recidiva márgenes quirúrgicos insuficientes y atribuyen como riesgo de malignización el hábito tabáquico continuado, la elevada edad del paciente, el aspecto no homogéneo de la lesión y el tamaño superior a 200mm². No encuentran superioridad de una técnica sobre otra.

Conclusiones: La eliminación quirúrgica total de la lesión con márgenes extensos y adecuada profundidad, su posterior vigilancia y el cese del hábito tabáquico por parte del paciente es la principal recomendación. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados que evalúen las diferentes terapias quirúrgicas de la leucoplasia oral.

Introduction: Oral leukoplakia is the malignant disorder most present in the oral cavity with an unquestionable malignant potential, evolving to oral squamous cell carcinoma, a pathology with a high mortality rate and serious sequelae due to its mutilating treatment. Therefore the main approach of the treatment of leukoplakia will be to prevent its malignant progression. Among the multiple options of treatment, scalpel surgery and CO₂ laser surgery, whose intraoral use was described by Ben-Bassat in 1978, seem to offer better results. The variability in the therapeutic treatment and the appearance of new procedures necessitates a comparative study.

Objectives: To review the literature to know the results that have reported different surgical techniques with special interest in those use lasers and clarify if they are effective to avoid the malignization of leukoplakia.

Matherial and method: The PubMed database was used to search for information, following four different search strategies that combined different terms of interest. After screening, eight articles were selected for the study and additional bibliography was used to provided sufficient knowlwdge about the lesion and therapies we investigated.

Results: The reviewed authors coincide that the surgical removal of the lesion does not prevent the malignization of oral leukoplakia. They found that the main cause of relapse is insufficient surgical margins and attributed as risk of malignization the continued habit of smoking, high age of the patient, non-homogeneous appearance and size greater than 200mm². There is no superiority of one surgical technique over another.

Conclusions: The total surgical removal of the lesion with extensive margins and adequate depth, its subsequent surveillance and cessation of smoking by the patient is the main recommendation. Randomized clinical trials are needed to evaluate the different surgical therapies of oral leukoplakia.

2. Introducción

La denominación “leucoplasia” obedece a la unión de dos vocablos que proceden de *leuco* (blanco) y *plasia* (placa, crecimiento, desarrollo) y únicamente traduce el aspecto clínico que tienen ciertas lesiones blancas en placa localizadas en la mucosa oral.

La leucoplasia oral (LO) es definida por la OMS en 1978 como “placa blanca que no puede ser caracterizada ni clínica ni histológicamente como ninguna otra entidad y que posee un riesgo mayor de transformación maligna que su contraparte” (1). Esta descripción negativista con la cual inicialmente se describió no ha sufrido prácticamente variación a lo largo del tiempo tras varios intentos de modificarla.

La indefinición persistente para la leucoplasia oral se debe en gran medida a que su etiopatogenia es multifactorial y también a que se trata de un aspecto semiológico (“la placa blanca”), que puede estar presente total o parcialmente en muchos procesos bucales, algunos específicos y bien definidos y otros inespecíficos e indefinidos, tanto benignos como malignos.

En la actualidad la consideramos como un trastorno con morfología de placa blanquecina que presenta un riesgo cuestionable de transformación maligna la cual diagnosticamos al excluir otros trastornos o enfermedades orales que no incrementan el riesgo de padecer cáncer (2,3).

Existe un alto grado de variabilidad en el diagnóstico de la leucoplasia oral pero generalmente éste será inicialmente clínico a expensas de la confirmación histopatológica que será el diagnóstico definitivo (3) que constituye el estándar de oro en la valoración pronóstica (4).

Hemos de hacer distinción entre dos entidades interrelacionadas. La primera de ellas es la leucoplasia, lesión anteriormente definida que tiene un diagnóstico clínico confirmado por exclusión tras el análisis histológico. La segunda se trata de la displasia epitelial (DE) de la mucosa oral que constituye en la actualidad una alteración morfológica que se traduce una serie de modificaciones de la normalidad histológica y que se correlaciona con la capacidad de malignización del epitelio escamoso. Ambas entidades existen por separado y no son condición sine qua non la una de la otra, esto es, existen clínicamente lesiones leucoplásicas sin displasia y displasia epitelial en otras lesiones, generalmente premalignas de la cavidad oral, que no son leucoplasias.

En este sentido, para realizar un correcto diagnóstico inicial hemos de tener en cuenta las principales enfermedades orales que pueden presentarse como lesiones blancas orales y que deben ser diferenciadas de la leucoplasia oral por el clínico (3):

1. Nevo blanco esponjoso;
2. Queratosis friccional (alveolar);
3. Morsicatio buccarum;
4. Línea alba;
5. Quemadura química;
6. Candidiasis pseudomembranosa;
7. Leucoedema;
8. Liquen plano;
9. Lesión liquenoide;
10. Liquen escleroatrófico;
11. Lupus eritematoso;
12. Leucoplasia vellosa;
13. Palatitis nicotínica;
14. Sífilis secundaria;
15. Papiloma y lesiones hiperplásicas asociadas al virus del papiloma humano (VPH);
16. Carcinoma de células escamosas.

Para el tratamiento de esta patología, se han propuesto múltiples opciones que van desde la simple eliminación de los factores asociados (tabaco, alcohol, irritantes, etc.) hasta la eliminación quirúrgica convencional o mediante laser, terapias fotodinámicas y crioterapia o la administración de diferentes fármacos (5). La variabilidad en el manejo terapéutico y en el control de este trastorno y en los resultados obtenidos, unido a la aparición de nuevos procedimientos terapéuticos, hace necesario el estudio comparativo de tales medidas terapéuticas y su eficacia en cuanto a curación total, presencia de recurrencias y transformación maligna de la lesión tras la aplicación de cada terapéutica (6–8).

El cáncer oral es la sexta neoplasia maligna más común, con una mortalidad del 50% a los cinco años y una elevada morbilidad por las secuelas que deja en los individuos que lo padecen (9–11). El carcinoma oral de células escamosas (COCE) representa más del 90% de estas neoplasias malignas y en un porcentaje significativo de casos surge desde enfermedades

o lesiones que actualmente se agrupan bajo la denominación de “trastornos orales potencialmente malignos” (2,12) dentro de los cuales se encuentra la leucoplasia oral, siendo el trastorno oral potencialmente maligno más importante tanto por su alta prevalencia como por su significado pronóstico premaligno (6).

Por todo ello un adecuado diagnóstico y tratamiento de la Leucoplasia Oral como trastorno potencialmente maligno, previo al cáncer, es crucial para mejorar el pronóstico de esta enfermedad neoplásica (10).

El potencial de malignización de la Leucoplasia Oral es incuestionable. Aún así, existe controversia sobre el porcentaje real de esta transformación, que varía desde el 0,13 al 34% (13). Algunos autores exponen que la tasa anual de transformación maligna de LO en COCE es de aproximadamente 1-2% (6). Formas particulares de lesión, como la leucoplasia verrugosa proliferativa alcanzan cifras mayores (superiores al 50%) (14). Estas variaciones están estrechamente relacionadas con las diferencias existentes entre los estudios en relación con el diagnóstico y el seguimiento de este trastorno (13).

La Leucoplasia Oral es una lesión que se presenta como asintomática pero presenta una tendencia clara a la transformación maligna por lo que su tratamiento genera cierta controversia. El objetivo del tratamiento es, por tanto, prevenir la malignización de la lesión.

El tratamiento de las leucoplasias se ha abordado mediante diferentes métodos, principalmente divididos en los quirúrgicos y los no quirúrgicos o tratamientos médicos. Entre los tratamientos quirúrgicos, existen diferentes técnicas, debido a que todas presentan unas ventajas e inconvenientes que van a condicionar su elección y son las siguientes:

- Escisión quirúrgica con bisturí frío.
- Eliminación mediante la electrocoagulación.
- Destrucción selectiva de los tejidos mediante temperaturas de congelación en la criocirugía.
- Eliminación con láser, existiendo diferentes tipos, de los cuales los más utilizados son:
 - Láser de dióxido de carbono (CO₂) a modo de escisión o vaporización. Energía a una longitud de onda de 10,6 μm.
 - Láser de Nd:YAG, longitud de onda 1064 nm.

- Laser KTP, longitud de onda 532nm.
- Crioterapia Láser de Er:YAG, longitud de onda 2,94 μm (2940nm) (15,16).

El laser puede ser aplicado sobre la totalidad de la superficie de la lesión provocando una vaporización del tejido o ser usada para cortar y retirar los tejidos lesionados desde sus márgenes.

Según la literatura, la cirugía con bisturí frío o escalpelo y la cirugía con láser de dióxido de carbono (CO_2) parecen ofrecer mejores resultados que la medicación tópica o sistémica en términos de recurrencia y transformación maligna (17–19).

Las dos técnicas más utilizadas en el tratamiento quirúrgico de las lesiones de leucoplasia oral son la cirugía con bisturí frío y el láser en sus diferentes modalidades.

El láser de CO_2 fue inventado en 1963 por Patel (1964), pero Ben-Bassat y sus compañeros de trabajo (1978) fueron los primeros en describir su uso para el tratamiento intraoral. Desde entonces, muchos estudios han respaldado las ventajas y la eficacia del láser de CO_2 como tratamiento no sólo para las LO, sino también para otras lesiones bucales y maxilofaciales y lesiones de cabeza y cuello (18).

Hay que conocer sus utilidades y sus limitaciones. La elección de la técnica está condicionada por el tamaño y localización de la lesión y por el estado general del paciente. La escisión quirúrgica con bisturí frío en lesiones muy extensas puede producir una alta morbilidad, formación de cicatrices y daño de estructuras adyacentes por lo que no estará indicada en lesiones extensas o en ciertas localizaciones anatómicas de difícil abordaje. Sin embargo, se puede realizar el estudio histológico de la muestra.

Las otras técnicas quirúrgicas como la criocirugía y la vaporización con láser de CO_2 no permiten realizar el estudio histológico de la muestra. Sin embargo, la vaporización con láser produce menos distorsión tisular al existir una curación por segunda intención, estando indicada en lesiones amplias o en las situadas en localizaciones anatómicas de difícil abordaje, requiriendo previamente una biopsia.

Como ya hemos indicado antes, el objetivo del tratamiento de las leucoplasias sería evitar o disminuir la transformación maligna. Pero el comportamiento biológico de estas lesiones es variable, y no conocemos que lesiones pueden permanecer sin cambios, progresar, cambiar a

malignidad o incluso regresar (16). Ante esto, se plantean las preguntas sobre si debemos tratar las leucoplasias, si el tratamiento quirúrgico es efectivo en cuanto a la disminución del riesgo de malignización y sobre la elección del tratamiento ante las diferentes lesiones leucoplásicas.

3. Objetivos

❖ General:

- Conocer si el tratamiento quirúrgico de la leucoplasia oral es eficaz para prevenir su malignización.

❖ Específicos:

- Conocer si hemos de adoptar una misma terapia para todos los pacientes con leucoplasia oral o para todos los tipos de lesión.
- Conocer si dentro de la terapéutica quirúrgica las técnicas que aplican laser suponen mayor beneficio respecto al riesgo de malignización sobre la tradicional escisión quirúrgica con bisturí frío.

4. Material y métodos

Para la búsqueda bibliográfica se utilizó la base de datos PubMed. Inicialmente se localizaron los conceptos de interés para la búsqueda mediante el tesauro DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), aportando resultados para el término leucoplasia (*leukoplakia, oral*), para displasia oral (*oral dysplasia*), para cirugía (*surgical therapy*) y para terapia laser (*laser therapy*), no hallándose descriptores para “*malignización*” por lo que se optó por usar la expresión “*malignant transformation*” obteniéndose un exitoso resultado.

Se adoptaron varias estrategias de búsqueda simples por uniones de los conceptos antes citados mediante el operador booleano AND para que apareciesen juntos en el título o el resumen del artículo.

Se usaron filtros que cribaban los artículos fechados antes del año 2000 y a aquéllos que no estuviesen escritos en inglés obteniéndose los siguientes resultados:

- *Malignant transformation* AND *leukoplakia*: 305 artículos
- *Malignant transformation* AND *oral displasia*: 332 artículos
- *Surgical therapy* AND *leukoplakia*: 50 artículos
- *Laser therapy* AND *leukoplakia*: 74 artículos

Ante tan abrumadora cantidad de artículos se hizo una primera selección en la que se escogió a los artículos por su interés y correlación con el tema del trabajo tras realizar la lectura de los abstracts, quedando un total de 20 artículos de los cuales muchos de ellos aparecían en más de una búsqueda búsquedas:

- 1ª Búsqueda: Brauns y cols. 2013 (3), Arduino y cols. 2013 (20), Kuribayashi y cols. 2012 (21), Bagan y cols. 2011 (14), Arduino y cols. 2009 (22), Holmstrup y cols. 2006 (23) y Saito y cols. 2001 (24).
- 2ª Búsqueda: Brouns y cols. 2014 (19), Balsundaram y cols. 2014 (25), Mehana y cols. 2009 (26), van der Waal y cols. 2009 (6) y Ishii y cols. 2003 (15).
- 3ª Búsqueda: Kumar y cols. 2013 (7) y Lodi y cols. 2006 (5).
- 4ª Búsqueda: Vohra y cols. 2015 (8), Deppe y cols. 2012 (27), Lodi y cols. 2008 (16), Chandu y cols. 2005 (18), Schwarz y cols. 2005 (28) y Zhang y cols. 2001 (29).

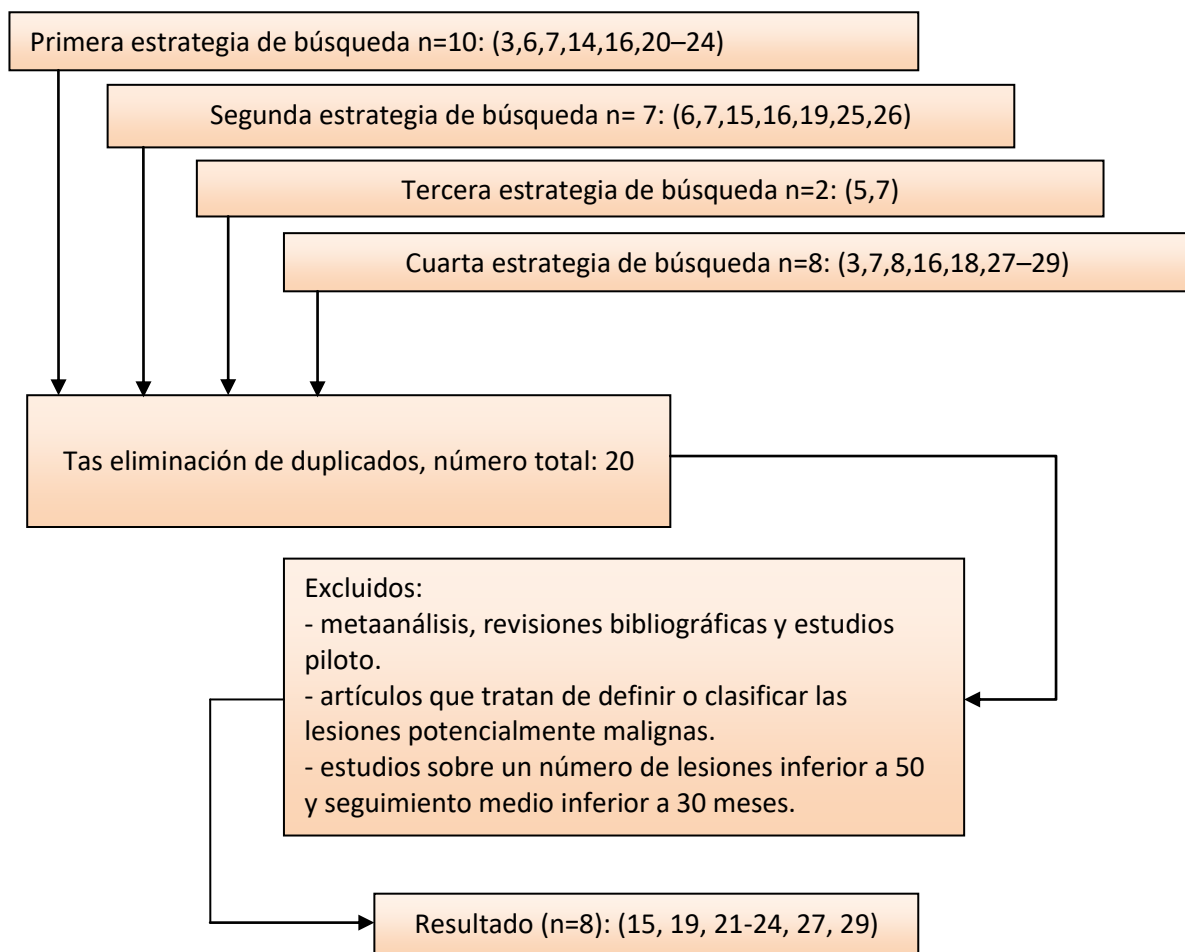
Todos estos artículos resultados de la selección, fueron descargados en Mendeley Desktop a través de su extensión para navegadores.

Dentro de esta preselección se decidió realizar el análisis de tan sólo ocho de ellos de los cuales se discutirá principalmente aunque el resto se utilice para aportar argumentos que refuercen la conclusión. Los criterios de selección se muestran en la Figura 1.

El resto de los artículos que forman parte de las referencias bibliográficas se emplea de manera complementaria para aportar información sobre el tema que se trata y proviene de referencias dentro de los artículos inicialmente seleccionados.

La obtención de estos artículos para su lectura y utilización se realizó mediante el catálogo FAMA+ accediendo mediante el portal de la Biblioteca de la Salud de la Universidad de Sevilla y aquellos pertenecientes a revistas a los cuales la biblioteca no estaba suscrita se solicitaron mediante préstamo interbibliotecario.

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica



5. Resultados

En este apartado se expone, en forma de tablas, un rápido análisis de la información extraída de los ocho artículos seleccionados y que ayudarán a alcanzar los objetivos de este trabajo.

En la tabla 1 se incluyen el número de lesiones tratadas y el tiempo de seguimiento en meses que nos permiten comparar las dimensiones de cada estudio. En la columna de resultados se resumen los hallazgos que los investigadores encuentran a lo largo del seguimiento de las lesiones y la conclusión a la que se llega y en el apartado de comentarios se anotaron observaciones peculiares de cada artículo que permiten comprender la manera en que éstos han podido influir en la conclusiones que se sacaron acerca de la efectividad del tratamiento de la leucoplasia oral.

En esta revisión se analizaron artículos de diferente índole, tales como series de casos, estudios de cohortes retrospectivos, estudios de casos control, relacionados de una manera directa con el tratamiento quirúrgico de la leucoplasia oral y de la displasia epitelial oral, que representa el primer paso a la malignización de la lesión.

En el apartado de discusión se hablará más acerca de la información que nos reportan estos artículos y otros que fueron necesarios para llegar a las conclusiones finales.

Autor, año, nombre de artículo y tipo de estudio	Objetivos	Nº de pacientes	Nº de lesiones	Periodo de seguimiento	Intervención/Variables de resultado	Resultados	Comentarios
<p>Kuribayashi y cols. 2012</p> <p>Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. J Oral Pathol Med.</p>	<p>Estudio de cohortes retrospectivo</p> <p>Identificar los factores importantes que pueden disminuir el riesgo de recurrencia de la leucoplasia oral tratada por resección quirúrgica curativa.</p>	<p>52 pacientes: 25 hombres y 27 mujeres</p>	<p>53 lesiones leucoplásicas</p>	<p>6 a 89 meses Media 31</p>	<p>Se marcan los márgenes con lugol y se tratan con cirugía bisturí con profundidad de 3-5mm).</p> <p>Si hay recurrencia: Biopsia.</p> <p>Se estudia de la tasa de recurrencia y los factores que influyeron.</p> <p>- extensión de la lesión (mm2) - tipo clínico (Homogéneas., no Homogéneas) - grado de displasia - márgenes (+)</p>	<p>8 lesiones recurrieron (15.1%) y una malignizó (1.9%) y en la recurrencias influyeron:</p> <ul style="list-style-type: none"> - la edad (>59 años), - la localización en encía - márgenes positivos 19 lesiones (35.8%). <p>Todas las con márgenes <2mm recurrieron.</p> <ul style="list-style-type: none"> - (se estimó la incidencia acumulativa para calcular la tasa de recurrencia a los 5 años) mayor recurrencia en los pacientes con márgenes + frente a los - (p=0.044), en los pacientes con márgenes <3 mm que en los de >3mm (P = 0.019). La amplitud de la escisión quirúrgica (en extensión y profundidad), por lo tanto, influye en la tasa de recidivas y en la tasa de transformación maligna. 	<p>Es un estudio retrospectivo, por lo tanto no está previamente estandarizado el método de tratamiento quirúrgico.</p> <p>Los límites de la lesión a veces es difícil de predecir en las leucoplasias no homogéneas. La escisión suele ser amplia en las displasias graves y carcinoma in situ, pero a veces es insuficiente en el tratamiento de las leucoplasias con displasias leves o sin displasias.</p> <p>Seguimiento desigual de las lesiones media de 31 meses y la recurrencia se observó a los 40 meses.</p>
<p>Zhang y cols. 2001</p> <p>Impact of localized treatment in reducing risk of progression of low-grade oral dysplasia: molecular evidence of incomplete resection. Oral Oncol</p>	<p>Estudio de cohortes retrospectivo</p> <p>Determinar cómo afecta el tratamiento en lesiones displásicas con diferentes perfiles genéticos definidas por patrones de pérdida de heterocigosidad asociada a riesgo de progresión bajo, intermedio y alto.</p>	<p>66 pacientes: 36 hombres y 30 mujeres</p>	<p>66 displasias orales: 33 leves 33 moderadas</p>	<p>Lesiones que no progresan 90 meses de media</p> <p>Lesiones que progresan 48,5 meses de media</p>	<p>Divide en dos grupos según el tratamiento: no tratados (25/66) y los tratados a los que se les realizó una eliminación completa de la lesión (41/66) [* el tratamiento incluye cirugía, láser y 6 pacientes tratados con bleomicina].</p> <p>Eliminación clínica de la lesión.</p> <p>Se determinan los perfiles genéticos de la lesión, mediante el estudio de la pérdida de heterocigosidad (LOH) y según esto divide a los pacientes en bajo riesgo, riesgo moderado, y riesgo alto.</p>	<p>Disminución de la progresión a cáncer en los pacientes tratados (26%) frente a los no tratados (38%).</p> <p>17 de 19 biopsias por recidiva mostraron clonicidad molecular indicando un tratamiento inicial insuficiente, estando 8 de ellas catalogados clínicamente como eliminación completa de la lesión.</p> <p>La clínica es insuficiente para valorar el tratamiento completo de las lesiones, la amplitud quirúrgica debería determinarse no solo por la clínica sino también ayudarse de marcadores moleculares que indiquen pacientes de alto riesgo, que condicione un tratamiento más agresivo y una mejor evolución.</p>	<p>Sólo se incluyen en el estudio lesiones con displasia leve o moderada.</p> <p>No se especifica el número de lesiones tratadas con láser frente a las tratadas con bisturí.</p>

Tabla 1. Análisis de los artículos seleccionados.

Autor, año, nombre de artículo y tipo de estudio	Objetivos	Nº de pacientes	Nº de lesiones	Periodo de seguimiento	Intervención/Variables de resultado	Resultados	Comentarios
<p>Arduino y cols. 2009</p> <p>Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up.</p> <p>J Oral Pathol Med</p> <p>Serie de casos clínicos</p>	<p>Revisar y evaluar el resultado a largo plazo de pacientes con displasia epitelial oral (OED), con o sin intervención quirúrgica, para identificar factores que afectan el curso clínico y evolución maligna.</p>	<p>207 pacientes: 107 hombres y 100 mujeres</p>	<p>207 displasias epiteliales (excluidos LPO, COCE). 135 DE leve, 50 DE moderada, 22 DE severa</p>	<p>12 a 192 meses Mediana 54 meses</p>	<p>Se clasificaron las lesiones en cuanto a su grado de displasia, localización y aspecto y en cuanto al consumo de alcohol y tabaco y edad del paciente.</p> <p>Dividen las lesiones en dos grupos: - con ttº quirúrgico: 128 escisión y 5 crioterapia, - sin ttº: 74 pacientes.</p> <p>Relacionan la evolución de la lesión en cuanto a su recidiva, malignización y curación con características de la lesión y el paciente y con el tratamiento.</p>	<p>El 39,4% de las lesiones desaparecieron, el 26,6% permanecieron estables, y el 34% presentaron nuevas lesiones displásicas incluso después del tratamiento, pero no observó diferencias entre el grupo tratado y el grupo no tratado, ni entre los diferentes grados de displasia, tipo de lesión y localización, solo observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia de recurrencias de las lesiones, si los pacientes seguían con los factores de riesgo del alcohol y el tabaco (OR = 2,43).</p> <p>Malignización de 7.24% donde la preponderancia de género, el grado histológico y las modalidades de tratamiento, no fueron significativos pero sí, la edad superior 70 años (OR= 2.43) y el aspecto no moteado. 12/15 malignizaciones ocurrieron tras tratamiento.</p>	<p>Solo incluye pacientes con displasia.</p> <p>No fue un estudio randomizado, los grupos no fueron comparables, presentando el grupo de pacientes tratado con cirugía mayores factores de riesgo en sus lesiones (lesiones con displasia moderada y severa y lesiones en borde lateral y cara ventral de lengua), pudiendo alterar esto los resultados.</p> <p>No se hace distinción entre las escisiones llevadas a cabo con laser y con bisturí.</p>
<p>Brouns y cols. 2014</p> <p>Malignant transformation of oral leukoplakia in a well defined cohort of 144 patients.</p> <p>Oral diseases</p> <p>Estudio de cohortes retrospectivo</p>	<p>Identificar los factores que posiblemente predictivos de la transformación maligna en lesiones leucoplásicas en una cohorte bien definida de pacientes con un seguimiento a largo plazo.</p>	<p>144 pacientes: 44 hombres y 100 mujeres</p>	<p>144 lesiones leucoplásicas clasificadas según localización, apariencia (65 homogéneas y 79 no homogéneas) y grado de displasia</p>	<p>12 a 179 meses Media 51,2 meses</p>	<p>Diagnosticaron las lesiones clínica e histopatológicamente.</p> <p>El tratamiento inicial consistió en escisión quirúrgica (49), vaporización con láser de CO2 (22) o observación solamente (73). Durante el seguimiento de los casos de observación se realizaron escisiones quirúrgicas (11) y vaporización con láser de CO2 (13).</p> <p>Relacionan la malignización con las características de la lesión, del paciente y de la terapéutica.</p>	<p>Obtienen como único factor predictivo positivo de malignización (16 lesiones (11%)) el tamaño superior a 4cm (p = 0,034).</p> <p>No hubo relación estadísticamente significativa entre la transformación maligna y el sexo (p = 0,609); la edad mayor de 60 años (p = 0,593); el hábitos tabáquico y el consumo regular de alcohol (p = 0,894 y p = 0,953, respectivamente); aspecto clínico (no h. vs h.) (p = 0,086); sitio oral (alto riesgo vs otros) (p = 0,408); presencia y el grado de displasia (p = 0,604); extirpación quirúrgica (p = 0,134); vaporización con láser (p = 0,324), ni la observación (p = 0,756).</p>	<p>La vaporización con láser de CO2 se usó principalmente en leucoplasias no displásicas y leucoplasias en sitios como el suelo de la boca y los pliegues mucobucuales por lo que no se puede hacer una comparación fiable en este estudio entre los resultados del tratamiento de la vaporización con láser de CO2 y la cirugía con cuchilla fría.</p>

Tabla 1 (cont.1). Análisis de los artículos seleccionados.

Autor, año, nombre de artículo y tipo de estudio	Objetivos	Nº de pacientes	Nº de lesiones	Periodo de seguimiento	Intervención/Variables de resultado	Resultados	Comentarios
<p>Saito y cols. 2001</p> <p>Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. Int J Oral Maxillofac Surg.</p> <p>Serie de casos clínicos</p>	<p>Determinar si el tratamiento quirúrgico de la leucoplasia oral reduce el riesgo de desarrollo posterior de carcinoma.</p>	<p>142 pacientes: 80 hombres y 62 mujeres</p>	<p>142 lesiones leucoplásicas</p>	<p>7 a 192 meses Media de 48</p>	<p>Clasificaron las lesiones por su localización: 55 casos de la encía, 40 de la lengua, 24 de la mucosa bucal, 17 del paladar y seis del suelo de la boca. El examen histológico en la biopsia inicial reveló siete casos de displasia grave, 36 de displasia moderada, 48 de displasia leve y 51 de hiperqueratosis sin displasia.</p> <p>El tratamiento consistió en 65 escisiones quirúrgicas, 10 extirpaciones mediante láser de CO2 (GS), 12 se sometieron a criocirugía (GC) y 4 con criocirugía seguida por extirpación quirúrgica debido a la recurrencia (GS+C). 51 pacientes no recibieron ningún tratamiento (GN).</p>	<p>La mayor tasa de transformación se observó en la lengua 12,5% (5/40).</p> <p>Las tasas de malignización según grado de displasia fueron: DES, 0,0% (0/7), DEM, 2,8% (1/36), DEL 12,5% (6/48) y sin displasia 3,9% (2/51). No hubo relación entre el grado de displasia y la tasa de transformación maligna.</p> <p>La tasa de transformación maligna en GS (1,3%, 1/75) fue menor que en el grupo N (7,8%, 4/51). Mayores tasas de transformación entre los pacientes que recibieron criocirugía (G C: 25,0%, 3/12, GC + S: 25,0%, 1/4).</p> <p>El tratamiento quirúrgico de la leucoplasia oral no reduce sistemáticamente el riesgo de desarrollo subsiguiente de carcinoma.</p>	<p>No se hace distinción entre los resultados obtenidos tras la cirugía con bisturí y con láser de CO2 por lo que no podemos valorar la superioridad de una técnica sobre otra en cuanto a la disminución del riesgo de malignización.</p>
<p>Ishii y cols. 2003</p> <p>Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. Oral Oncology</p> <p>Serie de casos</p>	<p>Evaluar la utilidad clínica del tratamiento con cirugía láser para la leucoplasia oral y proponer tanto el concepto como los mecanismos de recurrencia de la leucoplasia oral.</p>	<p>116 pacientes sin especificar por sexo.</p>	<p>154 lesiones leucoplásicas clasificadas según localización, apariencia y uni o multifocalidad</p>	<p>6 a 288 meses</p>	<p>Realización de 82 tratamientos con diferentes técnicas láser.</p> <p>En pacientes que tenían una leucoplasia localizada en el epitelio no queratinizado se realizó escisión y en pacientes con leucoplasia en la encía y paladar duro se realizó vaporización.</p> <p>Escisión realizada con laser de CO2 o KTP láser y vaporización con laser de ND:YAG o láser de CO2.</p> <p>Valoración de la tasa de recurrencia y malignidad.</p>	<p>Observaron un 29% de recurrencias (24/82 lesiones) y un 1,2% de transformación maligna (1/82 lesiones) tras la cirugía con láser.</p> <p>No encontraron diferencias significativas en la incidencia de recurrencia en relacionadas con la localización de las displasias.</p>	<p>No todos los pacientes tratados tenían una biopsia previa.</p> <p>No se especifica en texto o tablas el número de lesiones tratadas con cada sistema láser ni cuantas recidivas corresponden a cada una de ellas.</p>

Tabla 1 (cont.2). Análisis de los artículos seleccionados.

Autor, año, nombre de artículo y tipo de estudio	Objetivos	Nº de pacientes	Nº de lesiones	Periodo de seguimiento	Intervención/Variables de resultado	Resultados	Comentarios
<p>Holmstrup y cols. 2006</p> <p>Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. Oral oncology</p> <p>Serie de casos</p>	<p>Conocer el resultado a largo plazo de lesiones premalignas orales, leucoplasia y eritroplasia, con o sin intervención quirúrgica y relacionar el resultado con factores que se suponen significativos para el desarrollo maligno.</p>	<p>236 pacientes: 104 hombres y 132 mujeres</p>	<p>269 lesiones de las cuales: 188 L. homogéneas, 68 L. no homogéneas, 15 eritroplasias</p>	<p>12 a 240 meses Media de 72</p>	<p>Se realizó un tratamiento antimicótico durante 4-5 semanas y se alentó a los fumadores a dejar el hábito durante el seguimiento. 94 lesiones fueron extirpadas con bisturí con márgenes de 3-5mm y profundidad de 4-5mm, si había recidiva durante el seguimiento se tomaban nuevas biopsias, 175 fueron observadas.</p> <p>Relacionan el resultado con los factores que suponen predispositivos para la malignización: tipo clínico, demarcación, tamaño, localización, presencia y grado de displasia epitelial, hábito tabáquico y tratamiento quirúrgico.</p>	<p>Las lesiones tratadas quirúrgicamente desarrollaron cáncer a una tasa mayor (13%) que las lesiones quirúrgicas no tratadas (4%) sugiriendo mayor riesgo tras cirugía.</p> <p>Los únicos dos factores significativos identificados con un valor pronóstico fueron el tipo clínico de leucoplasia, Odds ratio de 7,0 para no homogéneas en comparación con homogéneas y el tamaño >200mm² de la lesión, Odds ratio de 5,4.</p> <p>Los considerados sitios de riesgo, el borde lateral y la superficie ventral de la lengua y el suelo de la boca no mostraban mayor riesgo de desarrollo maligno en comparación con otras localizaciones contrastando con algunos estudios previos.</p>	<p>Los dos grupos no son directamente comparables. Las lesiones tratadas quirúrgicamente comprendían un 49% de L. no homogéneas contra un 12% en el grupo de pacientes no tratados quirúrgicamente. Por otra parte, mientras que el 71% de las lesiones tratadas quirúrgicamente presentaban displasia epitelial o carcinoma in situ, sólo el 12% de las no tratadas quirúrgicamente presentaban displasia epitelial y ninguna de estas lesiones presentaba carcinoma in situ.</p>
<p>Deppe y cols. 2012</p> <p>Different CO2 laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: a 10-year follow-up. Lasers Med Sci</p> <p>Estudio de casos control</p>	<p>Evaluar prospectivamente las tasas de recurrencia resultantes de diferentes métodos de vaporización con láser de CO2.</p>	<p>145 pacientes: 46 abandonos y 119 pacientes sin especificar por sexo</p>	<p>120 lesiones tras abandono: 91 leucoplasias no homogéneas y 29 LPO erosivo</p>	<p>4 a 123 meses Media 75</p>	<p>Se valoran dos nuevos modos de aplicación de láser de CO2 para la ablación de la lesión; *modo continuo con escáner (grupo 2=29 lesiones) o *a super-pulso con escáner (grupo 3=25 lesiones) * y lo compara con el modo continuo no focalizado sin escáner a 15w (grupo 1= control=37 les).</p> <p>Se valoran los resultados comparando las tasas de recurrencia clínica.</p>	<p>No observaron resultados superiores con el escáner (G2 y G3)</p> <p>Recurrencias G1: 8/37 (21,6%) G2: 9/29 (31%) G3: 11/25 (44%)</p> <p>Malignización: G1: 1/37 (2,7%) G2: 0 G3: 0</p>	<p>El grupo 1 fueron pacientes tratados en 1995 y el 2 y el 3 no lo determina. La recidiva se valora en 2005.</p> <p>Presenta un mínimo de evolución de 4 meses.</p> <p>A los pacientes se les permitió elegir el modo de ablación con láser.</p>

Tabla 1 (cont.3). Análisis de los artículos seleccionados.

6. Discusión

Kuribayashi y cols. en 2012 (21) llevan a cabo un estudio de cohortes retrospectivo sobre 52 pacientes (25 hombres y 27 mujeres) de 58,3 años de edad como media con un total de 53 leucoplasias orales tratados todos con exéresis quirúrgica de toda la lesión y con un periodo de seguimiento de 6 a 89 meses (media de 31 meses), con el objetivo de identificar los factores que pueden disminuir el riesgo de recurrencia de la leucoplasia oral tratada por resección quirúrgica curativa. Las lesiones habían sido teñidas con yodo para obtener márgenes quirúrgicos claros libres de displasia epitelial.

Las lesiones fueron separadas de los tejidos subyacentes con una profundidad de disección de 3 a 5 milímetros y se cerraron en la mayoría de los casos los defectos residuales suturando los márgenes sanos de la mucosa. En los casos en los que no fue factible se utilizó injerto de piel y en aquellas lesiones que afectaban a encía o paladar se cubrieron las heridas con apósitos periodontales.

Las lesiones reseçadas tras pasar por el laboratorio de anatomía patológica fueron clasificadas como 6 sin displasia, 15 con displasia leve, 16 moderada o 15 grave y los márgenes de resección que contenían displasia se clasificaron como margen positivo y los que no tenían, como margen negativo.

El estudio realizó un análisis que relacionaba la recurrencia y malignización con múltiples variables: sexo, edad y consumo de tabaco y alcohol del paciente, localización de la lesión, tamaño, aspecto (homogéneo o no homogéneo), grado de displasia y márgenes positivos o no, y observaron una tasa de recidiva del 15,1% y de malignización del 1,9%, y que los factores de riesgo que aumentan la tasa de recidiva fueron la localización de las lesiones en encía (el tejido es demasiado delgado como para reseccar con un margen de seguridad en profundidad suficiente), la poca extensión de los márgenes de seguridad (<3mm) y la presencia de lesiones de leucoplasia en los márgenes de resección (márgenes positivos, independientemente del grado de displasia epitelial). Hay que señalar que las leucoplasias no homogéneas, son lesiones con márgenes más difíciles de determinar, y que las lesiones que afectan áreas extensas de la mucosa, son más difíciles de manejar, constituyendo un reto en el tratamiento. La amplitud de la escisión quirúrgica (en extensión y profundidad), por lo tanto, influye en la tasa de recidiva y en la tasa de transformación maligna. Esta extensión suele ser

amplia en las displasias graves y carcinoma in situ, pero a veces es insuficiente en el tratamiento de las leucoplasias con displasias leves o sin displasias epiteliales.

Relacionan la menor recurrencia tras cirugía con respecto a estudios previos a que en éste se utilizó yodo de lugol para teñir el área displásica y obtener unos márgenes quirúrgicos más seguros aunque no sea eficaz en encía y paladar duro al no teñir sobre epitelio ortoqueratinizado. Concluyen que la eliminación quirúrgica de la lesión no elimina por completo el riesgo de transformación maligna.

Esto fue comprobado en un estudio realizado por Zhang y cols. 2001 (29) en el que llevan a cabo un estudio de cohortes retrospectivo de 66 displasias epiteliales leves y moderadas (36 hombres y 30 mujeres con una media de 56 años) con el objetivo de determinar cómo afecta el tratamiento en lesiones displásicas con diferentes perfiles genéticos definidas por patrones de pérdida de heterocigosidad asociada a riesgo de progresión bajo, intermedio y alto. Dividen en dos grupos la muestra: pacientes no tratados (25/66) y tratados (a los que se les realizó una eliminación completa de la lesión (41/66) (el tratamiento incluía cirugía, láser, sin especificar número en estos dos casos y 6 pacientes tratados con bleomicina)). Seleccionaron los casos del Provincial Oral Biopsy Service of British Columbia, cuyos especímenes fueron confirmados histológicamente como displasias bajas o moderadas y proporcionaron suficiente ADN como para análisis múltiples de pérdida de heterocigosidad. Recabaron información de la localización de la lesión, su apariencia (homogénea/no homogénea) y sobre el hábito tabáquico del paciente (fumador/no fumador). Obtuvieron 33 lesiones con displasia leve y otras 33 con displasia moderada; 42 de ellas se localizaban en zonas de elevado riesgo de progreso: suelo de la boca (n=15), región ventrolateral de la lengua (n=18), paladar blando (n=9) y 24 casos en zonas de bajo riesgo (resto de la cavidad oral); 31 de los casos tenían apariencia no homogénea; con respecto al tabaco, pudo reportarse información de 58 casos, 49 eran fumadores y 9 no fumadores.

Clasificaron los casos como progresión o no progresión a malignidad obteniendo una disminución de la progresión a cáncer en los pacientes tratados (26%) frente a los no tratados (38%), sin alcanzar significación estadística.

De los 20 pacientes tratados que evolucionaron hacia la progresión a malignidad se estudiaron los perfiles genéticos de las lesiones, mediante la determinación de la pérdida

de heterocigosidad (LOH) para valorar si se había realizado una eliminación completa de la lesión o no. Para ello comparan pacientes tratados y no tratados pertenecientes a tres grupos de diferentes riesgo en relación con la pérdida de heterocigosidad (con patrón molecular de bajo riesgo, n=25, patrón de riesgo intermedio, n=15 y patrón de riesgo elevado, n=26) y no encuentran una significativa reducción de la progresión en aquellos que recibieron tratamiento. Comprueban que 17 pacientes, si presentan el mismo perfil molecular que la lesión inicial (LOH 18 locis en siete cromosomas), indicando que la técnica quirúrgica fue insuficiente.

Así mismo, ocho de estos pacientes habían tenido una valoración clínica de eliminación completa de la lesión, mostrando que la inspección clínica, en ocasiones, no es exacta en la valoración del éxito del tratamiento. Los autores acaban recomendando que se realicen márgenes seguros en el tratamiento de las lesiones sobre todo en las displasias de alto riesgo por pérdida de heterocigosidad entre las que se encuentran displasias leves o moderadas.

En 2001, Saito y cols. llevaron a cabo un estudio para determinar si el tratamiento quirúrgico de la leucoplasia reduce su riesgo de malignización. El estudio incluyó 142 pacientes cuyas lesiones se clasificaron según el grado de displasia, la apariencia de la lesión, y su localización en la cavidad oral.

65 lesiones fueron tratadas con escisión quirúrgica, 10 con escisiones mediante láser de CO₂, 12 fueron tratadas con criocirugía y 4 con criocirugía seguida por extirpación quirúrgica debido a recurrencia de la lesión y el resto, 51 pacientes, no recibieron tratamiento.

Los autores no hallaron relación estadísticamente significativa entre la malignización y el grado de displasia tras obtener unos valores de malignización de 0% en lesiones con displasia epitelial severa, 2,8% en lesiones con displasia moderada, 12,5% en lesiones con displasia leve y de 3,9% en aquellas que presentaban hiperqueratosis sin displasia.

Así mismo los autores encuentran una mayor tasa de malignización en las lesiones tratadas con criocirugía: 25% de lesiones tratadas con criocirugía y 25% de lesiones tratadas con criocirugía y posterior escisión; frente a aquellas tratadas inicialmente con escisión quirúrgica con bisturí o laser de CO₂: 1,3%; y que a su vez obtuvieron una mejora significativa frente al grupo de pacientes que no recibieron tratamiento, con una tasa de malignización del 7,8%.

Los autores concluyen que el tratamiento quirúrgico de la leucoplasia oral no reduce sistemáticamente el riesgo de malignización y destacan el éxito de las técnicas de con bisturí y láser de CO₂ sobre la criocirugía.

Por otra parte, el metaanálisis realizado por Mehanna y cols. (26) con el objetivo de facilitar una política de manejo basada en la evidencia para las lesiones displásicas orales, indicó que aunque la eliminación quirúrgica no elimina el riesgo de malignización, sí que lo disminuye a más de la mitad, y que esta falta de eliminación completa justifica la necesidad de revisiones periódicas en estos pacientes, debido al alto índice de recidivas observado (hasta un 35%).

Las lesiones se clasificaron en subgrupos según el grado histológico, factores de riesgo clínicos y modalidad de tratamiento que se llevó a cabo. Aquellos pacientes que no se sometieron a exéresis quirúrgica presentaban una mayor tasa de transformación maligna comparados con los pacientes que fueron sometidos al tratamiento quirúrgico (14,6% vs 5,4% con $p=0.003$) y el grado histológico afectó significativamente a la tasa de malignización ($p<0.008$).

Sabemos que no todas las leucoplasias orales tienen el mismo comportamiento biológico. La gran mayoría de las LO son lesiones localizadas y siguen una evolución benigna. Sin embargo, un pequeño grupo de estas lesiones sufren cambios de displasia epitelial y pueden evolucionar hacia un carcinoma. Este grupo de leucoplasias se comportan como lesiones dinámicas, más que lesiones estables y deberían ser tratadas con mayor agresividad.

La dificultad se encuentra en predecir que leucoplasias van a tener este comportamiento dinámico más agresivo. Algunos autores han observado varios factores de riesgo que pueden influir en esta progresión, como el sexo femenino, ausencia o presencia de hábito tabáquico, la larga duración de la LO, tamaño $>200\text{mm}^2$, el tipo clínico no homogéneo y fundamentalmente la presencia de cambios displásicos (20,25). La evidencia de cómo influyen estos factores de riesgo en la transformación maligna es escasa. Además, se han publicado casos de transformaciones maligna de la LO en pacientes sin factores de riesgo, indicando que la malignización puede estar sometida a otros factores desconocidos en la actualidad (20). Con esto, la siguiente pregunta que

nos plantearíamos es si debemos tratar a todos los pacientes con LO de la misma manera, es decir, si la elección de la eliminación debe de ser la misma para todos los tipos de LO. Existe controversia de como los factores de riesgo de malignización influyen en la elección del tratamiento. En la revisión de Kumar y cols. en 2012 (7) indican que es más seguro tratar quirúrgicamente todos los tipos de leucoplasia, con independencia del grado de displasia epitelial, incluso aunque no exista una evidencia clara de que el tratamiento prevenga la malignización. Así mismo asocia el aumento de riesgo de malignización con el hábito tabáquico, la edad superior a 60 años, las forma no homogénea y el tamaño superior a 200mm² de la lesión, su localización en el borde lateral de la lengua y la displasia epitelial confirmada histopatológicamente, pero no encuentra un solo factor predictivo o un biomarcador fiable que pueda predecir la transformación maligna.

En 2013 Brouns y cols. llevan a cabo un estudio sobre 144 pacientes con leucoplasia oral remitidos al Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial y Patología Oral en el Centro Médico de la VU / ACTA, Amsterdam, con el fin de identificar los factores que predigan la malignización de la leucoplasia oral. El equipo clasificó las lesiones según su aspecto (65 homogéneas y 79 no homogéneas), su localización (43 en lengua, 25 en suelo de boca, 3 en labio inferior, 10 en paladar duro, 9 en mucosa bucal, 13 en mucosa alveolar y encía superiores, 18 en mucosa alveolar y encía inferiores y 23 en sitios múltiples), su tamaño (67 menores a 2cm, 42 entre 2 y 4cm y 35 superiores a 4cm) y su grado de displasia (88 sin displasia, 40 con displasia epitelial leve o moderada y 16 con displasia severa) y clasificaron a los pacientes según sus hábitos de riesgo por consumo de tabaco (70 fumadores, 64 no fumadores y 10 casos en los que se desconoce) y de alcohol (68 bebedores, 26 no bebedores y 50 en los que se desconoce).

El tratamiento inicial consistió en escisión quirúrgica de 49 lesiones, vaporización con láser de CO₂ de 22 y la observación de otras 73 lesiones. Durante el periodo de seguimiento 11 de las lesiones inicialmente observadas fueron tratadas con escisión quirúrgica y otras 13 con vaporización laser.

Los autores encuentran como único factor predictor de la tamaño superior a 4cm de la lesión ($p=0,034$) y encuentran una superioridad, los otros factores predictores de la transformación maligna, como la edad ($p = 0,593$), el hábitos tabáquico ($p = 0,894$), la

heterogeneidad de la lesión ($p = 0,086$) y la presencia y el grado de displasia epitelial ($p = 0,604$) no fueron encontrados estadísticamente significativos.

Por otra parte los datos obtenidos informaron que no existía relación estadísticamente significativa entre la extirpación quirúrgica y la transformación maligna ($p=0,134$) así como tampoco tras la vaporización con láser ($p=0,324$), y que los pacientes tratados activamente no tuvieron un riesgo estadísticamente menor de transformación maligna que los observados ($p=0,756$). Las lesiones tratadas con escisión quirúrgica sufrieron recidivas en un 42% (25/60) de los casos y las tratadas con vaporización láser un 40% (14/35), no existiendo una mejora significativa en cuanto a recurrencia de una técnica sobre la otra.

No obstante, la vaporización con láser de CO₂ se usó principalmente en leucoplasias no displásicas y leucoplasias en sitios como el suelo de la boca y los pliegues mucobucuales por lo que no se puede hacer una comparación fiable en este estudio entre los resultados del tratamiento de la vaporización con láser de CO₂ y la cirugía con cuchilla fría.

En 2014, Balasundaram y cols. (25) en su revisión bibliográfica, se preguntan si existe algún beneficio en la cirugía para trastornos potencialmente malignos de la cavidad oral y si que hacen distinción entre las diferentes LO según los factores de riesgo que presenten. Señalan las características que según se ha reportado, aumentan el riesgo de transformación maligna de la leucoplasia, siendo la presencia de displasia considerada como el factor más importante. Ellos recomiendan que en los pacientes que presentan leucoplasia sin displasia o con displasia leve la elección del tratamiento quirúrgico, frente a la vigilancia, está condicionada por la localización de la lesión (localización en áreas de alto riesgo, frente a las de bajo riesgo) y por el tipo clínico (homogéneas, frente a no homogéneas), pudiendo vigilarse las lesiones sin displasia o displasia leve sin otros factores de riesgo y justifican la escisión con márgenes en lesiones que presentan carcinoma in situ o invasión de los tejidos. Las lesiones que muestran displasia moderada o severa o displasia leve en localizaciones de alto riesgo de malignización son las que están sometidas a más debate con respecto a cómo actuar frente a ellas, y recomiendan en estas lesiones, que mientras no existan otros marcadores de riesgo de evolución a la malignidad, se debe asumir que son lesiones potencialmente malignas y deberían ser eliminadas quirúrgicamente, pero debido a la presencia de recurrencias es

necesario el seguimiento clínico después de la cirugía. No obstante, la cirugía se hace necesaria para aportar una prueba histológica que sirva como diagnóstico.

Los autores destacan la necesidad de mejorar la evaluación histológica de la displasia epitelial oral para facilitar la evaluación de las tasas de transformación de displasia a carcinoma espinocelular.

Hay estudios que señalan diferencias en los resultados del tratamiento quirúrgico según las técnicas de abordaje. Ishii y cols. (15) en 2002 llevan a cabo un estudio con el fin de evaluar la utilidad clínica del tratamiento con cirugía láser para la leucoplasia oral. Para ello evalúan a pacientes tratados con láser de diferentes tipos (Láser de CO₂, Láser Nd:YAG, y KTP láser) observando un 29% de recurrencias (24/82 lesiones) y un 1,2% de transformación maligna (1/82 lesiones), con una buena curación y sin complicaciones. Sin embargo en este estudio no todos los pacientes tratados tenían una biopsia previa.

En este artículo se destacan los beneficios que presenta la cirugía láser frente a otras técnicas:

- Control de la hemorragia durante la operación proporcionando al cirujano una excelente visibilidad lo que a su vez permite el acortamiento del tiempo operatorio.
- Durante el postoperatorio los pacientes no requerirán un método especial como un apósito para detener el sangrado y es posible dejar los bordes de la extirpación sin necesidad de injerto en técnicas de escisión.
- La regeneración no deja contracturas cicatriciales postoperatorias.
- Existe un daño mínimo al tejido adyacente.
- Reducción de las reacciones inflamatorias agudas, de la hinchazón, del edema y de las infecciones.
- El sellado de vasos sanguíneos y linfáticos disminuye el riesgo de diseminación de células neoplásicas en el tratamiento de tumores malignos.
- El sellado de las terminaciones nerviosas reduce el dolor postoperatorio.
- La cirugía láser es capaz de extirpar las lesiones con más precisión que un electrotomo, pues no muestra electrocontractilidad durante la operación.

- Los procesos de cicatrización de heridas son excelentes y hay una movilidad satisfactoria del tejido blando por lo que existe una mínima disfunción oral.
- Se puede realizar de forma repetida bajo anestesia local en pacientes ambulatorios incluso si una nueva lesión ocurre adyacente a la lesión primaria.

Por otro lado, de entre las desventajas que presenta la cirugía laser destacan la necesidad de obtener una biopsia previa por otros métodos y que la regeneración epitelial de la herida se retrasa y las heridas tardan más en volver a epitelizar que después de la cirugía de escisión con bisturí y suturas, además requiere de ciertas precauciones como el uso de gafas que protejan la vista del operador y del paciente.

Se recomienda por técnica general, que las técnicas de escisión laser (con CO₂ o KTP laser) se usen en leucoplasias orales que ocurran en epitelios no queratinizados, que tienen un mayor riesgo de malignización, mientras que las técnicas de vaporización (laser Nd:YAG o CO₂) se recomiendan para casos con leucoplasia homogénea en la mucosa masticatoria al no tener una alta incidencia de malignización.

Al igual que Kuribayashi y cols. (21), resaltan la importancia de usar tinción de tejido vital como yodo o azul de toluidina para detectar epitelios anómalos y reducir las recidivas locales y la transformación maligna.

Schwarz y cols. 2005 (28) realizaron un ensayo clínico comparando la eficacia del láser CO₂ con el Er/YAG en 10 pacientes durante un periodo de seguimiento de 24-92 semanas, observando una mejoría-resolución en todos los pacientes con superioridad para el láser de CO₂ aunque concluye también que los dos sistemas tienen limitaciones para lograr la erradicación de la lesión y evitar su recurrencia. Hay que tener en cuenta las limitaciones que presenta este estudio.

Deppe y cols. 2012 (27) realizaron un estudio clínico prospectivo en 145 pacientes con lesiones premalignas de la mucosa oral en las que sólo se incluyeron liquen plano erosivo y leucoplasias no homogéneas en las que se analiza dos nuevos modos de aplicación de láser de CO₂ para la vaporización de la lesión; con escáner tanto a modo continuo (G2) como a superpulso (G3), y lo comparan con el modo continuo no focalizado sin escáner (G1), valorando los resultados en la disminución de la tasa de recidiva con un periodo de seguimiento de 4 a 123 meses con una media de 75. En el

momento del análisis de los resultados de 26 pacientes habían abandonado (1 fallecido, 19 habían abandonado la región y 6 declinaron la evaluación) quedando un total de 119 pacientes con 120 lesiones, 29 liquen plano erosivo y 91 leucoplasias, tratadas a analizar. Obtuvieron los resultados de recurrencia que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Recurrencia de las lesiones tratadas según las tres modalidades de laser de CO₂.

	G1	G2	G3
Leucoplasia	8/37 (21.6%)	9/29 (31%)	11/25 (44%)
Liquen plano	7/12 (58.3%)	6/9 (66.6%)	4/8 (50%)

No observan resultados superiores con el escáner, indicando que puede ser debido a que el calor generado actúa a mayor profundidad en la aplicación convencional sin escáner y las nuevas modalidades de aplicación presentan menor profundidad de penetración que no alcanzan las células displásicas en profundidad. De nuevo, se explica el aumento de recurrencia con la incorrecta eliminación de la totalidad de las células displásicas en este caso en profundidad.

Aunque la mayoría de los autores recomiendan la eliminación quirúrgica de la lesión, basándose sobre todo en estudios de cohortes retrospectivos, hay distintos trabajos cuyos resultados no apoyan la eliminación quirúrgica de las leucoplasias.

Esto fue ya señalado hace 48 años por Einhorn y Wersall (30) que publicaron que no existe evidencia de que la incidencia de cáncer oral disminuya mediante la eliminación quirúrgica de las leucoplasias orales y añaden que esto no significa que no se tengan que eliminar, sobre todo para su estudio histológico.

Holmstrup y cols. en 2005 (23) realizaron un estudio retrospectivo, con el objetivo de conocer el resultado a largo plazo de las leucoplasias y eritroplasias, con o sin intervención quirúrgica y relacionar el resultado con factores que se suponen significativos para el desarrollo maligno, (el tipo clínico, la demarcación (homogéneas vs. no homogéneas), el tamaño, localización, presencia de displasia epitelial, tabaquismo del paciente y tratamiento quirúrgico o no). Los autores recogieron 269 lesiones en 236 pacientes incluyendo un 70% de leucoplasias homogéneas, un 25% no

homogéneas, y un 5% de eritroplasias, con un seguimiento medio de 66 meses. Un total de 94 lesiones fueron eliminadas quirúrgicamente (41% leucoplasias homogéneas, 49% no homogéneas y 9% eritroplasias) y 175 lesiones no recibieron tratamiento quirúrgico (85% leucoplasias homogéneas, 11% leucoplasias no homogéneas, 3% eritroplasias). En la evolución observaron una tasa de transformación maligna en el 12% de los pacientes tratados quirúrgicamente, frente al 4% de los no tratados, indicando que la cirugía no disminuyó el riesgo de transformación. Observaron como factores de riesgo hacia la malignidad el tipo de lesión (leucoplasias no homogéneas, odds ratio 7) y el tamaño ($>200\text{mm}^2$, odds ratio 5,4), no influyendo el tratamiento quirúrgico de las lesiones ni otras variables estudiadas.

Hay que tener en cuenta que los grupos no fueron aleatorizados, presentando mayores factores de riesgo las leucoplasias sometidas a cirugía que fueron aquella con evidencia de displasia epitelial y localización de la lesión en la cara ventral/lateral de la lengua o en la región sublingual, por lo tanto el resultado se encuentra influido por estas variables.

Arduino y cols. (22) en un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar el resultado a largo plazo de pacientes con displasia epitelial oral, con o sin intervención quirúrgica, para identificar factores que afectan el curso clínico y evolución maligna. Se revisaron retroactivamente los expedientes de 207 pacientes, 107 de ellos hombres y 100 mujeres, diagnosticados histológicamente de displasia epitelial (excluidos los pacientes con liquen plano y carcinoma), con una edad media de 63,8 años. Los pacientes fueron seleccionados de la Sección de Medicina Oral de la Universidad de Turín durante un periodo de 16 años y sólo fueron incluidos aquellos con diagnóstico histológicamente confirmado y con un mínimo de 12 meses de seguimiento, excluyéndose los casos en los que la supervivencia no pudo ser confirmada. Los pacientes estaban divididos en dos grupos según si habían recibido tratamiento quirúrgico (128 con bisturí o laser y 5 con crioterapia) o si no lo recibieron (74) y se tomó registro de sus hábitos de riesgo (147 no fumadores y 60 fumadores, 129 no bebedores y 78 bebedores).

Las lesiones se clasificaron según su grado de displasia (135 leve, 50 moderada y 22 severa), según su localización dentro de la cavidad oral y según su apariencia (112 homogéneas y 95 no homogéneas). Observaron que el 39,4% de las lesiones desaparecieron, el 26,6% permanecieron estables, y el 34% presentaron nuevos cambios

de displasias epiteliales, pero no observaron diferencias entre el grupo tratado y el grupo no tratado. En cuanto a la recurrencia no se encontraron diferencias estadísticas entre lesiones tratadas y no tratadas ni entre los diferentes grados de displasia, el aspecto o tipo de lesión ni su localización. Sólo encontraron diferencias significativas entre los pacientes que continuaron expuestos a factores de riesgo del alcohol y el tabaco.

En cuanto a la transformación maligna, 15 de total de las lesiones evolucionaron a carcinoma oral de células escamosas. Los autores no hallaron que el género, el grado histológico ni las modalidades de tratamiento, influyeran de forma significativa. Sin embargo, sin significancia estadística, los pacientes mayores de 70 años mostraron un odds ratio aumentado de 2,67 (IC del 95%: 0,91, 7,83). Se han encontrado datos similares para las lesiones de aspecto no homogéneo.

En su conclusión, Arduino y cols. declararon que no queda demostrado hasta la fecha que las técnicas quirúrgicas prevengan el inicio del cáncer oral debido a las limitaciones de los diseños retrospectivos. Hay que tener en cuenta que en este estudio, al igual que en el trabajo de Zhang y cols. (29) y Mehanna y cols. (26) se excluyeron las leucoplasias sin displasia.

Entre los estudios que tampoco observan diferencias en la tasa de transformación maligna entre los pacientes tratados con diferentes técnicas y los no tratados están los trabajos de Saito y cols. en 2001 (24) y Einhorn y cols. (30), sin embargo al igual que otros autores concluyen que la eliminación completa de la leucoplasia detecta cánceres que fueron indetectados mediante la biopsia incisional.

Hay que señalar las limitaciones de estos estudios observadas recientemente por Lodi y Frachini en 2016 (31) tras realizar una revisión sobre el tratamiento de los pacientes con leucoplasia utilizando para ello un total de 14 ensayos clínicos aleatorizados, no encuentran ninguno que ampare el tratamiento quirúrgico de las lesiones, detectando, que la mayoría de los estudios en este aspecto son estudios de seguimiento (observacionales) retrospectivos y los resultados son difícilmente comparables por las diferencias en el diagnóstico y criterios de inclusión, periodos de seguimiento, características de los pacientes, y técnicas quirúrgicas empleadas, haciendo difícil las conclusiones.

7. Conclusiones

1- Con el material bibliográfico revisado podemos concluir que no existe una evidencia científica que recomiende claramente la terapéutica de las lesiones leucoplásicas para evitar su malignización. Por el momento y a falta de ensayos clínicos aleatorizados, los distintos autores recomiendan la eliminación quirúrgica total de las lesiones, pese a que ésta no elimine completamente el riesgo de transformación maligna y que por tanto se requiere una posterior vigilancia de estos pacientes.

2- Los autores han reportado diferentes factores de riesgo para la malignización de las lesiones leucoplásicas y entre las que más se repiten son el hábito tabáquico continuado tras la cirugía, la edad elevada, el grado de displasia epitelial, el tamaño superior a 200mm², el aspecto no homogéneo y la localización en el borde lateral de la lengua.

3- La efectividad de las intervenciones quirúrgicas, incluyendo terapia con laser, nunca ha sido estudiada aparentemente por medio de un ensayo clínico aleatorizado pese a existir numerosos ECAs que comparan intervenciones no quirúrgicas. Factores como la localización, forma y grado de displasia de la lesión o la edad, sexo o hábitos tabáquico y alcohólico del paciente actúan como confusores potenciales sesgando el impacto de las investigaciones que comparan la evolución de lesiones tratadas con diferentes métodos y las observadas.

4- La falta de estudios aleatorizados y las diferencias en cuanto al criterio para tratar la lesiones en los diferentes estudios de casos y control y de cohortes existentes, hace que no podamos decir que la técnica quirúrgica con bisturí con láser reporte mejores resultados en cuanto a la posterior malignización de la lesión sobre las técnicas que usan laser y viceversa.

8. Referencias bibliográficas

1. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46(4):518–39.
2. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(10):575–80.
3. Brouns E-REA, Baart J-A, Bloemena E, Karagozoglu H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(1):e19-26.
4. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol.* 2003;39(8):770–80.
5. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia. *Cochrane database Syst Rev.* 2006;(4):CD001829.
6. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009;45(4):317–23.
7. Kumar A, Cascarini L, McCaul JA, Kerawala CJ, Coombes D, Godden D, et al. How should we manage oral leukoplakia? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(5):377–83.
8. Vohra F, Al-Kheraif AA, Qadri T, Hassan MIA, Ahmed A, Warnakulasuriya S, et al. Efficacy of photodynamic therapy in the management of oral premalignant lesions. A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2015;12(1):150–9.
9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;49(6):1374–403.
10. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(4–5):309–16.
11. Petersen PE. Oral cancer prevention and control--the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol.* 2009;45(4–5):454–60.
12. Haya-Fernández MC, Bagán J V, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, Calabuig C.

- The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2004;10(6):346–8.
13. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(3):155–66.
 14. Bagan J V, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, et al. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. *Oral Oncol.* 2011;47(8):732–5.
 15. Ishii J, Fujita K, Komori T. Laser surgery as a treatment for oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2003;39(8):759–69.
 16. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(2):63–9.
 17. Horch HH, Gerlach KL, Schaefer HE. CO2 laser surgery of oral premalignant lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986;15(1):19–24.
 18. Chandu A, Smith ACH. The use of CO2 laser in the treatment of oral white patches: outcomes and factors affecting recurrence. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(4):396–400.
 19. Brouns E, Baart J, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Dis.* 2014;20(3):e19-24.
 20. Arduino P, Bagan J, El-Naggar A, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2013;19(7):642–59.
 21. Kuribayashi Y, Tsushima F, Sato M, Morita K, Omura K. Recurrence patterns of oral leukoplakia after curative surgical resection: important factors that predict the risk of recurrence and malignancy. *J Oral Pathol Med.* 2012 Oct;41(9):682–8.
 22. Arduino PG, Surace A, Carbone M, Elia A, Massolini G, Gandolfo S, et al. Outcome of oral dysplasia: a retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *J Oral Pathol Med.* 2009;38(6):540–4.
 23. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2006;42(5):461–74.
 24. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, et al. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia:

- with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001;30(1):49–53.
25. Balasundaram I, Payne KFB, Al-Hadad I, Alibhai M, Thomas S, Bhandari R. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? *J Oral Pathol Med.* 2014;43(4):239–44.
 26. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2009;31(12):1600–9.
 27. Deppe H, Mücke T, Hohlweg-Majert B, Hauck W, Wagenpfeil S, Hölzle F. Different CO₂ laser vaporization protocols for the therapy of oral precancerous lesions and precancerous conditions: a 10-year follow-up. *Lasers Med Sci.* 2012;27(1):59–63.
 28. Schwarz F, Maraki D, Yalcinkaya S, Bieling K, Böcking A, Becker J. Cytologic and DNA-cytometric follow-up of oral leukoplakia after CO₂- and Er:YAG-laser assisted ablation: a pilot study. *Lasers Surg Med.* 2005;37(1):29–36.
 29. Zhang L, Poh CF, Lam WL, Epstein JB, Cheng X, Zhang X, et al. Impact of localized treatment in reducing risk of progression of low-grade oral dysplasia: molecular evidence of incomplete resection. *Oral Oncol.* 2001;37(6):505–12.
 30. Einhorn J, Wersall J. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. *Cancer.* 1967;20(12):2189–93.
 31. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, et al. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. Lodi G, editor. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;7:CD001829.