



TRABAJO FIN DE MASTER OFICIAL MÉDICO
QUIRÚRGICA

“Lesiones Precancerosas: Manifestaciones,
Diagnóstico y Tratamiento”

Carmen Rosa Pacheco García

Sevilla, curso 2022/2023

Tutora: DRA. M^a ÁNGELES SERRERA FIGALLO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DR/DRA. M^a ÁNGELES SERRERA FIGALLO, PROFESOR/A
TITULAR ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, COMO
DIRECTOR/A DEL TRABAJO FIN DE **MÁSTER OFICIAL EN ODONTOLOGÍA MÉDICO-QUIRÚRGICA E
INTEGRAL.**

CERTIFICA: QUE EL PRESENTE TRABAJO TITULADO
“ LESIONES PRECANCEROSAS: MANIFESTACIONES, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO ”

HA SIDO REALIZADO POR CARMEN ROSA PACHECO GARCIA BAJO MI
DIRECCIÓN Y CUMPLE A MI JUICIO, TODOS LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA SER PRESENTADO Y
DEFENDIDO COMO TRABAJO DE FIN DE MÁSTER.

Y PARA QUE ASI CONSTE Y A LOS EFECTOS OPORTUNOS, FIRMO EL PRESENTE CERTIFICADO,
EN SEVILLA A DÍA 9 DE MAYO DE 20 23.

D/D^a Me Angeles Serrera
TUTOR/A



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

CARMEN ROSA PACHECO GARCÍA

con DNI 75774917Z Alumna del Máster Oficial MEDICO QUIRURGICO E INTEGRAL

de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de

Máster titulado: “Lesiones Precancerosas: Manifestaciones, Diagnóstico y Tratamiento”.

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso 2022/2023, es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla 16 de Mayo de 2023

(Firma del interesado)

Fdo.:

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	4
MATERIALES Y METODOS	4
RESULTADOS	5
DISCUSIÓN	9
CONCLUSIÓN	26
BIBLIOGRAFIA	27

INDICE DE IMAGENES

Figura 1: Tipos de OPMD y factores de riesgo asociados a cáncer oral.....	3
Figura 2: Liquen plano oral en mucosa yugal	9
Figura 3: Eritroplasia.....	10
Figura 4: Leucoplasia verrugosa en mucosa yugal derecha.....	16
Figura 5: leucoplasia proliferativa y transformación a carcinoma	17
Figura 6: Leucoplasia proliferativa en lengua sin cáncer y lesión cancerosa	17
Figura 7: Azul de toluidina en leucoplasia.....	24
Figura 8: Fluorescencia.....	25

RESUMEN

Las lesiones precancerosas están presentes en la práctica clínica y a veces pasan desapercibidas, ya que no podemos diagnosticar aquello que no conocemos. En este trabajo se intenta exponer aquellas lesiones que pueden llegar a desarrollar cáncer con mayor frecuencia y poder reconocerlas en la consulta dental.

Se concluyó que el diagnóstico precoz, la eliminación de los factores de riesgo y el tratamiento de las PMOEL son de vital importancia para reducir la mortalidad y mejorar la supervivencia de los pacientes. La biopsia es el gold estándar para la obtención de la muestra.

Aún se desconoce la etiología de muchos OPMD, por lo que se necesitan más estudios para ayudar en la prevención del desarrollo de cáncer oral cuando se presenten lesiones orales potencialmente malignas en los pacientes.

ABSTRACT

Precancerous lesions are present in clinical practice and sometimes go unnoticed since we cannot detect what we do not know. In this work we try to expose those lesions that can develop cancer more frequently and to be able to recognize them in the dental office.

It was concluded that early diagnosis, elimination of risk factors and treatment of PMOEL are of vital importance to reduce mortality and improve patient survival. Biopsy is the gold standard for obtaining a sample.

The etiology of many OPMDs is still unknown, so further studies are needed to aid in the prevention of oral cancer development when potentially malignant oral lesions occur in patients.

INTRODUCCIÓN

En 1805 los médicos europeos introdujeron las lesiones orales potencialmente malignas (OPMD: sus siglas en inglés) como “precáncer”, lo que sugiere que las lesiones precancerosas son afecciones benignas que pueden transformarse en tumores malignos invasivos con el paso del tiempo (1, 2).

Las lesiones orales potencialmente malignas (OPMD) se define como “cualquier anomalía de la mucosa oral asociada a un riesgo mayor a desarrollar cáncer oral”. La OMS en 1978 propuso diferenciar los términos de “condiciones precancerosas” y “lesiones precancerosas”. Más tarde fusionó dichos términos para poder representar cada una de sus manifestaciones clínicas, las cuales llevan un riesgo de desarrollar cáncer oral. (3) Las lesiones precancerosas u orales potencialmente malignas es un problema de salud bastante crítico sobre todo cuando deriva a cáncer oral, aunque no todas las lesiones orales lleguen a desarrollarse como cáncer. También pueden desarrollar a cáncer lesiones sin displasia (1,3).

En el 2020, Globocan informó sobre la incidencia y la mortalidad de cáncer como consecuencia de muerte prematura. El cáncer oral es una neoplasia maligna, el 90% de los casos son carcinomas de células escamosas (OSCC), los cuales a menudo presentan metástasis a los ganglios. En segundo plano, pero no menos importante se encuentran originados de las glándulas salivares menores, linfomas y los melanomas (4).

Los OPMD son un grupo de trastornos de la mucosa importantes que pueden predecir a los OSCC. El curso clínico de los OPMD es impredecible, pueden permanecer estáticos o pueden desarrollar progresión o regresión. Los pacientes con OPMD presentan mayor predisponibilidad a desarrollar cáncer en cualquier localización de la mucosa oral. Aunque pueden no evolucionar a carcinoma. A veces la mucosa normal clínicamente, puede no ser normal molecularmente (2, 4).

Los cánceres orales junto los orofaríngeos, ocupan la posición número 6 de neoplasia maligna en todo el mundo. La incidencia aumenta con la edad y presenta mayor riesgo a partir de los 60 años y en el sexo femenino. El cáncer oral y el orofaríngeo por VPH ha ido aumentando en la población joven, sobre todo el VPH 16 (5, 6).

El cáncer oral tiene mal pronóstico, y la tasa de supervivencia no suele ser superior a los 5 años, es decir un 40%. Pero si se diagnóstica en sus primeros estadios (I y II) esta tasa superaría el 80% de supervivencia. La mitad de los cánceres se diagnostican en un estadio ya avanzado (III y IV), debido a que la mayoría no presenta sintomatología y no acude a la consulta hasta que presentan sintomatología clara, como dolor, inflamación, sangrado o una masa en la cavidad oral o en el cuello.

El paciente es el mayor responsable de retrasar el diagnóstico, aunque también puede deberse a un diagnóstico incorrecto por parte del profesional. El avance de la enfermedad hace que empeore el pronóstico, haciendo menos accesible el origen del tumor. Por ejemplo, el cáncer de labio presenta mejor pronóstico que el cáncer de orofaringe (4).

El origen del cáncer oral es de origen epitelial, está asociado a una serie de factores de etiología multifactorial, genéticos, mala higiene, agentes externos, microbianos y malos hábitos como el tabaquismo o el consumo de alcohol, estos últimos son los determinantes más a tener en cuenta, ya que al suspenderlos podrían retrasar o incluso revertir la progresión del cáncer, sobre todo en fases tempranas de benignidad o displasias (7).

Al ser factores de riesgo identificados, el cáncer oral en gran medida es prevenible, ya que si eliminamos factores de riesgo identificativos como tabaco y alcohol que aumentan la probabilidad de padecerlos, el riesgo puede eliminarse. Reconocer lesiones precancerosas ayuda a su prevención.

Como prevención primaria, es importante educar a la población sobre hábitos saludables y mostrar los factores de riesgo que conllevan los malos hábitos para limitar el consumo de tabaco y alcohol (4). Según la OMS, se necesita biopsiar cualquier lesión sospechosa que no desaparezca en 2 semanas o tras haber eliminado la posible causa de irritación (2, 4). Puede variar según la etnia o la región geográfica. Durante la progresión de esta enfermedad, en la mucosa oral normal se producen una serie de cambios histopatológicos. De más leve a más avanzado encontramos: displasia, hiperplasia, carcinoma in situ y por último cáncer oral (8).

El inicio de lesiones precancerosas, a menudo es debido a la clínica de anomalías en la mucosa oral. Una etapa intermedia es la displasia oral (OED), la cual determina el grado de malignidad de precursores premalignos que desarrollan el cáncer oral, y se utiliza como indicador de la transformación maligna para los trastornos orales potencialmente malignos (TOPM). Los OPMD asociados a un mayor riesgo de transformación maligna son el liquen plano oral (LPO), lesiones liquenoides orales, la eritroplasia, leucoplasia, leucoplasia verrugosa proliferativa (PVL), queilitis actínica, fibrosis submucosa oral (OSMF), lesiones palatinas de fumar invertido, lupus discoide eritematoso, disqueratosis congénita y enfermedad de injerto contra huésped (2, 4).

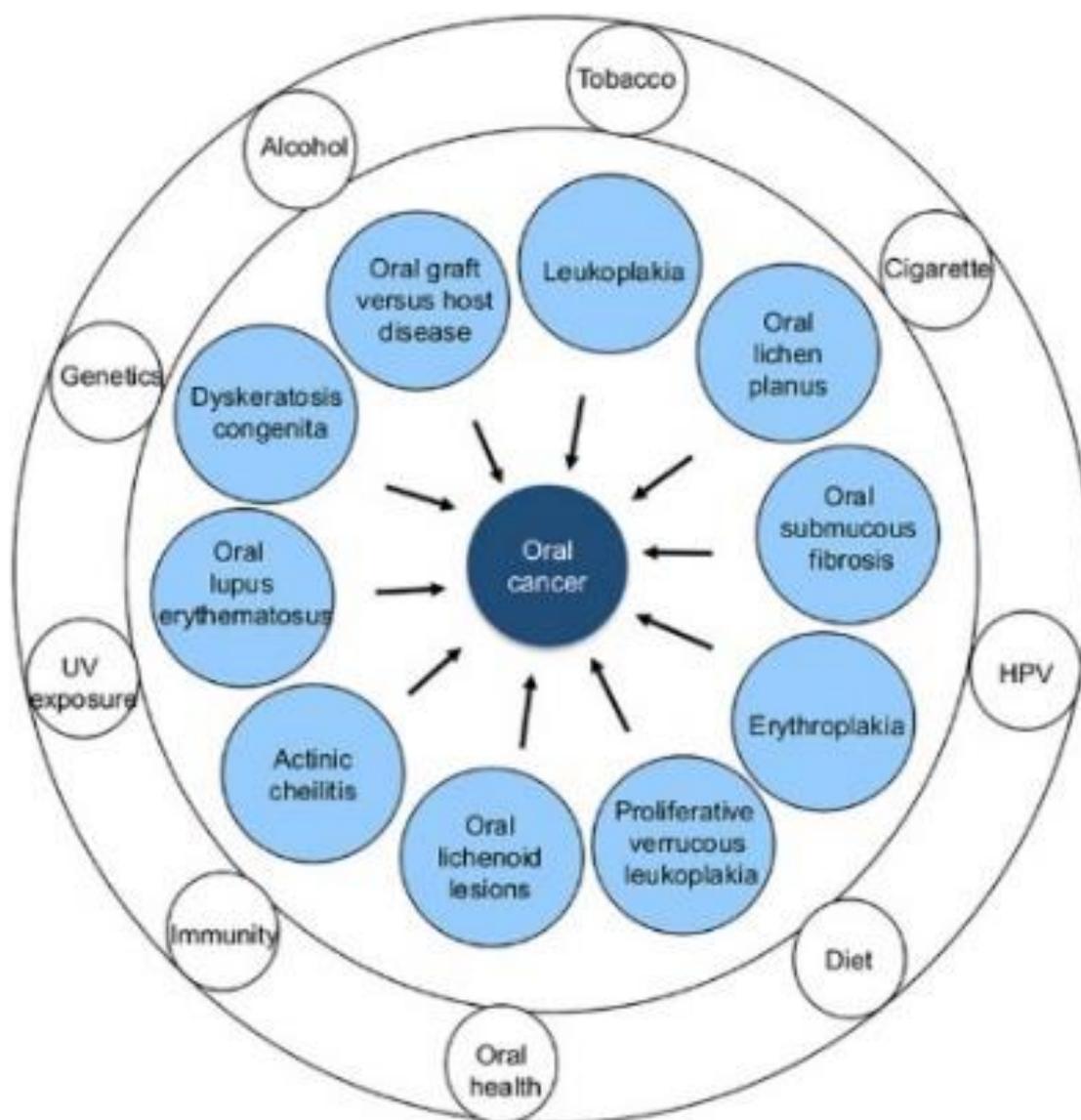


Figura 1: Tipos de OPMD y factores de riesgo asociados a cáncer oral (4).

OBJETIVOS

Revisar los tipos de lesiones precancerosas de la bibliografía científica consultada.

- Analizar el diagnóstico de las lesiones precancerosas.
- Evaluar los factores de riesgo de los OPMD más frecuentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar este trabajo de revisión bibliográfica, se ha recurrido a los artículos publicados a través de los portales de búsqueda de Pubmed, Elsevier, Lilacs, Medline, Google Académico, Gaceta dental, EbscoHost, Sciencedirect, Scopus, Cochrane Library, Embase. Además, se ha ampliado la búsqueda en la web de la biblioteca de Sevilla.

Las palabras claves empleadas en la búsqueda fueron: "Leucoplasia", "leucoplasia oral", "eritroleucoplasia", "eritroplasia", "leucoplasia nodular", "leucoplasia homogénea", "leucoplasia no homogénea", "precáncer oral", "lesión precancerosa", "displasia epitelial", "liquen plano oral", "leucoplasia verrugosa proliferativa", "trastornos orales potencialmente malignos", "lesiones orales", "cáncer oral", "carcinoma oral", "carcinoma oral de células escamosas".

Los criterios de inclusión y exclusión que se tuvieron en cuenta fueron los siguientes:

- **Criterios de inclusión:** Se incluyeron aquellos artículos que aportaran información concisa de prevención, diagnóstico o tratamiento de trastornos potencialmente malignos. Revisiones bibliográficas con seguimientos en el tiempo.
- **Criterios de exclusión:** los artículos descartados fueron porque la temática no incluía el tema propuesto. No se encontró ningún artículo que niegue el desarrollo de cáncer oral tras desarrollar lesiones precancerosas sin tratar o hacer seguimiento de estos pacientes.

RESULTADOS

Según estos criterios de búsqueda, se revisaron 65 artículos en total, de los cuales 53 fueron incluidos para este trabajo, y a su vez de estos 38 se tomaron como referencia para realizar la discusión.

Ray, J. G. (2017). Oral Potentially Malignant Disorders: Revisited. J. Oral Maxillofac. Pathol. 21 (3), 326–327: La OMS definió la lesión precancerosa como "trastornos orales potencialmente malignos" (OPMD), definiéndola como "riesgo de malignidad presente en la lesión, en el momento del diagnóstico inicial o en un futuro". Prácticamente todos los cánceres orales presentan cambios visibles en la mucosa, como manchas blancas/rojas. Tiene una prevalencia de 1-5% y su frecuencia la edad avanzada a partir de los 50 años. Según un estudio de 1874 pacientes varones mostró un aumento de casos de fibrosis submucosa oral (OSMF). Se observó que el pan masala y la gutkha fueron las principales causas de su desarrollo. Entre estos casos el 76% eran hombres y el 24% mujeres.

Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. V., GonzálezMoles, M. Á., Kerr, A. R., et al. (2020). Oral Potentially Malignant Disorders: A Consensus Report from an International Seminar on Nomenclature and Classification, Convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. Oral Diseases: Hay suficiente evidencia de un mayor riesgo de cáncer oral entre los pacientes diagnosticados con "lesiones liquenoides orales" y entre aquellos diagnosticados con manifestaciones orales de la "enfermedad crónica de injerto contra huésped": No hay pruebas suficientes sobre potencial maligno de hiperplasia verrugosa exofítica oral para considerarla como una OPMD. Se recomienda el establecer un consorcio a nivel mundial para la investigación de estas lesiones, el cual requerirá diagnóstico uniforme tras estudios longitudinales multicéntricos para mejorar la identificación de riesgo de cáncer.

Speight, P. M. (2007). Update on Oral Epithelial Dysplasia and Progression to Cancer. Head Neck Pathol. 1 (1), 61–66. doi:10.1007/s12105-007- 0014-5: Las lesiones orales más reconocidas como potencialmente malignas son la leucoplasia y la eritroplasia. Aunque hay un 50% de los carcinomas orales de células escamosas que surgen de mucosas con clínica aparentemente normal. El estándar oro para la evaluación de las OPMDs es el estudio microscópico de la displasia epitelial la cual se tiñe con hematoxilina y eosina.

Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020;17(24):9160: El cáncer oral en gran medida es prevenible, factores de riesgo como el tabaquismo y el alcohol aumentan la probabilidad de padecer esta enfermedad. Debido a su alta mortalidad, es de vital importancia realizar un diagnóstico precoz. Su reconocimiento clínico puede detectar hasta el 99% de los cánceres orales. Hay que biopsiar cualquier lesión que no remita en dos semanas y se haya eliminado causas locales de irritación. La biopsia quirúrgica es el estándar de oro para diagnosticar el cáncer oral. La tinción con azul de toluidina y la autofluorescencia puede ayudar a la selección de las zonas a biopsiar.

Bagan J, Murillo-Cortes J, Leopoldo-Rodado M, Sanchis-Bielsa JM, Bagan L. Cáncer bucal en la encía en pacientes con leucoplasia proliferativa: estudio de 30 casos. J Periodontol [Internet]. 2019;90(10):1142–8: En su estudio el sexo femenino predominó en el grupo de cáncer gingival, con mayor frecuencia de afección clínica en mucosa bucal, lengua y paladar que en el grupo sin cáncer. Las lesiones de LVP eran más grandes en los pacientes con cáncer. Hubo más prevalencia de cáncer gingival en zona dentada que desdentada.

Bagan J, Murillo-Cortes J, Poveda-Roda R, Leopoldo-Rodado M, Bagan L. Segundos tumores primarios en la leucoplasia verrugosa proliferativa: una serie de 33 casos. Clin Oral Investig [Internet]. 2020;24(6):1963–9: En su estudio no hubo diferencias significativas de edad. El primer grupo incluyó más mujeres. El número de localizaciones de LVP orales fue mayor que en el grupo 2. La encía fue el sitio más frecuente.

Hunter, K. D., and Yeoman, C. M. (2013). An Update on the Clinical Pathology of Oral Precancer and Cancer. Dent Update 40 (2120-2), 120–126: Identificar las OPMD y cancerosas en un estadio temprano, disminuye la mortalidad. La detección temprana y la reducción de riesgo deberían minimizar la incidencia y mejorar los resultados. Es clave comprender la etiología y su presentación clínica. Obtendremos mejores resultados si identificamos en etapas tempranas las OPMD.

Banerjee, S., and Chatterjee, J. (2015). Molecular Pathology Signatures in Predicting Malignant Potentiality of Dysplastic Oral Pre-cancers. Springer Sci. Rev. 3 (2), 127–136.: La leucoplasia y la fibrosis submucosa oral son los precursores de cáncer importantes. En el estudio se revisa la displasia epitelial oral y la utilidad de los biomarcadores moleculares para hacer sello distintivo y poder evaluar de una manera optimizada el potencial maligno.

Maymone, M.B.; Greer, R.O.; Kesecker, J.; Sahitya, P.C.; Burdine, L.K.; Cheng, A.-D.; Maymone, A.C.; Vashi, N.A. Premalignant and Malignant Mucosal lesions: Clinical and Pathological Findings Part II. Premalignant and malignant mucosal lesions. J. Am. Acad. Dermatol. 2018, 81, 59–71: Se siguen discutiendo las características clínicas e histopatológicas de las OPMD frecuentes en la cavidad oral. Para los médicos es imperativo que puedan reconocer correctamente las lesiones sospechosas, es necesario hacer una biopsia, aconsejar y derivar cuando los pacientes presenten afecciones. Debido a las altas tasas de mortalidad y morbilidad de las neoplasias malignas por un diagnóstico tardío, el tratamiento con atención multidisciplinaria es esencial.

Wetzel, S.L.; Wollenberg, J. Oral Potentially Malignant Disorders. Dent. Clin. N. Am. 2020, 64, 25–37: Los OPMD son precursores que pueden tener transformación maligna. Su clínica más común son las manchas blancas, rojas o ambas. Hay muchos factores de riesgo asociados a desarrollar una OPMD y con el riesgo de transformación maligna. Es necesaria una biopsia para identificar en el microscópico. En este artículo se revisan la clínica, los factores de riesgo, su diagnóstico, la histología, y el tratamiento.

Van Der Waal, I. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal 2014, 19, e386–e390: La leucoplasia es el OPMD más común de la mucosa oral. Su prevalencia es de 1%, y su transformación maligna 2% y el 3%. Actualmente no existen factores confiables para su predicción que puedan usarse individualmente en cada paciente. Abandonar el hábito de fumar puede revertir o desaparecer la leucoplasia, lo que disminuiría el riesgo de desarrollar cáncer. Las visitas de seguimiento pueden ser de algún valor. Probablemente esté más allá del alcance de la mayoría de los dentistas manejar a los pacientes con estas lesiones en su propio consultorio por lo que habría que derivar a un especialista.

Bagan J, Martorell M, Cebrián JL, Rubert A, Bagán L, Mezquida C, et al. Efecto de las características clínicas e histológicas en el tiempo hasta la malignidad en 224 casos de leucoplasia oral tratados con cirugía. Clin Oral Investig [Internet]. 2022;26(8):5181–8: Se analiza y cuantifica diferencias significativas de desarrollar cáncer en pacientes con leucoplasia, compara los casos con más y menos susceptibilidad a la malignidad. La displasia moderada o grave y la localización de la lengua mostraron riesgos instantáneos respectivamente. Las variables aumentaron el riesgo de transformación maligna, la media de tiempo para desarrollar cáncer fue de 4 años, con 9 meses como mínimo tras el diagnóstico de leucoplasia, y 15 años como máximo.

Aguirre-Urizar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Warnakulasuriya S. Transformación maligna de la leucoplasia oral: revisión sistemática y metanálisis de los últimos 5 años. Oral Dis [Internet]. 2021;27(8):1881–95: 24 estudios con 16 604 pacientes. La transformación maligna varió entre 1,1% y 40,8%. El sexo femenino, la leucoplasia no homogénea y la presencia de displasia epitelial, se relacionaron con la MT.

Warnakulasuriya, S. (2019). White, red, and mixed lesions of oral mucosa: A clinicopathologic approach to diagnosis. Periodontology 2000. 80(1), 89–104: Se discuten afecciones comunes que aparecen como manchas blancas o rojas clínicamente significativas. Se describen criterios clínicos para ayudar a diferenciar las lesiones, mientras algunos requieren biopsia y confirmar el diagnóstico clínico provisional. La leucoplasia y la eritroplasia, requieren una consideración especial, ya que tienen el potencial de transformarse en cáncer.

Martínez-Sahuquillo Márquez A, Gallardo Castillo I, Cobos Fuentes MJ, Caballero Aguilar J, Bullón Fernández P. La leucoplasia oral: Su implicación como lesión precancerosa. Av Odontoestomatol [Internet]. 2008;24(1): La leucoplasia es un concepto clínico. Se requiere eliminar factores etiológicos, lesiones persistentes y realizar examen histopatológico. El diagnóstico de displasia es subjetivo, su presencia en el examen histológico es el mayor indicador de una mayor probabilidad de transformación maligna de la leucoplasia, junto con las formas clínicas no homogéneas, localizadas en la lengua y suelo de boca y un tamaño > 1 centímetro.

DISCUSIÓN

En nuestra discusión nos centraremos en describir y analizar las lesiones que consideramos más habituales de presentarse en la práctica clínica. En primer lugar, hablaremos del liquen plano oral seguido de la eritroplasia, leucoplasia y leucoplasia oral proliferativa, entre otras.

En primer lugar, el **liquen plano oral** (LPO), es una enfermedad mucocutánea inflamatoria crónica e inmunológica (11) de etiología desconocida, con recaídas y remisiones frecuentes. Tiene varias presentaciones clínicas, lesiones reticulares de color blanco que puede presentarse en placa, ir acompañadas de áreas atróficas, ulcerativas y/o erosivas (2).

Figura 2: Varón, 52 años. estrías reticulares blancas (estrías de Wickham) en mucosa yugal. Liquen plano oral confirmado histopatológicamente (4).



Asintomático generalmente afecta a mujeres de mediana edad entre los 30 y 60 años (9, 10, 11).

El liquen plano puede darse en piel y mucosas, la diferencia es que cuando se manifiesta en la mucosa oral es un proceso crónico, a diferencia de LP cutáneo que puede remitir en 6 ó 12 meses. El LPO afecta sobre todo a la mucosa bucal, seguida de la encía y la lengua. Suele presentarse con múltiples lesiones bilaterales (9, 10).

TIPOS DE LIQUEN

1. LP Reticular: el más frecuente, estrías de Wickham, parece un encaje blanco.
2. LP Lineal anular: varias lesiones en forma de anillos
3. LP Papular: puntos blancos.
4. LP Placa: parche blanco
5. LP Atrófico, erosivo y ulcerativo: color rojo y ulcerado. El erosivo y el atrófico, pueden provocar dolor e intervenir en la fonación y la deglución.
6. LP Ampolloso: múltiples vesículas. (4, 9, 10)

Las tasas de transformación son de 0% y 12,5% pero no hay características clínicas o histopatológicas que ayuden a prevenir una transformación maligna (9). El liquen erosivo es el que tiene peor pronóstico con mayor riesgo de transformación maligna, seguido del liquen plano atrófico, mientras que el reticular es el que presenta menor riesgo (10).

El tratamiento es asintomático con acetónido de triamcinolona, con o sin nistatina, enjuagues de agua con bicarbonato, etc.

En segundo lugar, la **eritroplasia**, la cual se presenta como una lesión rojo fuego, localizada, con márgenes bien delimitados y textura aterciopelada (esta última es menos frecuente) (2, 12). No puede caracterizarse clínica o histológicamente con otra enfermedad definible (2). Suelen ser asintomáticas y presentar una única lesión (2), hay ocasiones en el que las lesiones puedan tener áreas rojas y blancas, entonces se definen como eritroplasia moteada, eritroleucoplasia o leucoeritroplasia, casos en los que los pacientes suelen referir ardor y/o dolor (14). La localización de mayor a menor frecuencia es: el paladar blando, parte ventral de la lengua, el suelo de boca y los pilares amigdalinos (13).

Figura 3: Varón, 61 años, área eritroplásica en posterior de paladar duro. Examen histopatológico: displasia severa y carcinoma in situ (4)



Su diagnóstico diferencial es con liquen plano, candidiasis, mucositis y lupus eritematoso sistémico. No es mucho menos común que la leucoplasia, oscila entre el 0,02-0,2%. Los factores de riesgo son similares a los del cáncer oral, es decir, consumo de tabaco y alcohol (14). La tasa de transformación de la eritroplasia no se conoce completamente, el 85% muestran signos histológicos de malignidad como el carcinoma in situ y el carcinoma invasivo por ello se cree que es mucho mayor que la tasa de transformación de la leucoplasia (15), es por ello, que toda lesión en la mucosa oral que se presente de color rojo (con o sin áreas blancas) y aterciopelada, hay que considerarla como cáncer hasta demostrar lo contrario (16).

Dada la gravedad del asunto es importante tratar a la mayor brevedad posible, biopsiar por escisión o incisión, y continuar con la extirpación completa de las lesiones con displasia grave

del examen histopatológico. Tras la escisión hay posibilidad de recurrencia, sobre todo en lesiones grandes (10).

En tercer lugar, la **leucoplasia**, es el trastorno oral potencialmente maligno más frecuente y conocido de las OPMD con una prevalencia del 4,1% en todo el mundo (17, 18). Según la OMS: “Mancha o placa blanca de la mucosa oral que no puede desprenderse ni eliminarse al raspado, ni puede clasificarse clínica ni histopatológicamente con otra lesión”.

Warnakulasuriya definió “una placa predominantemente de color blanco, de la cual se ha excluido otros trastornos orales conocidos que no llevan un riesgo de cáncer mayor”. Se utiliza como diagnóstico clínico tras excluir otras lesiones blancas o blancas y rojas reconocibles clínicamente” (4, 18 - 22).

Es una definición clínica sin vínculo histológico específico, un diagnóstico de exclusión. El indicador con mayor probabilidad de transformación maligna de la leucoplasia, es la presencia de displasia en el examen histológico. Diferenciar con manchas blancas como la candidiasis, provocadas por un trauma local, liquen plano u otras que tengan una etiología clara (4, 20).

Condición idiopática, en fumadores y no fumadores, si el tabaco está relacionado con la leucoplasia, dejar el hábito podría hacer que remita la lesión por completo o parcialmente. Tiene una prevalencia de 1-3%. La edad es un factor obvio de transformación maligna debido a las alteraciones del sistema inmunitario, entre los 50-70 años con incidencia mayor en los hombres. En pacientes susceptibles se relaciona con la progresión de varios cambios moleculares oncogénicos en la mucosa oral (4, 18).

Se consideran como factores de riesgo e indicadores de riesgo más importantes: una lesión de larga duración, mayor tiempo de evolución y seguimiento, la edad avanzada, el sexo femenino, tamaño de la lesión mayor a 1 ó 2 cm (depende de los autores), malos hábitos como el alcohol y el tabaco, la existencia de un estado precanceroso, como puede ser un liquen plano oral o una leucoplasia no homogénea (como la eritroleucoplasia) y grados más altos de displasia. El consumo excesivo de alcohol asociado con el tabaco aumenta el riesgo de cáncer oral. Aunque no significa que una leucoplasia homogénea o sin displasia no pueda progresar a cáncer (17, 18, 20). Presenta una malignización entre el 1-18% (23).

La localización de mayor a menor frecuencia de aparición: mucosa alveolar, mucosa bucal, paladar, lengua y suelo de boca. También pueden aparecer varias lesiones en la misma persona.

Puede malignizarse a otras áreas bucales. La leucoplasia es un marcador de riesgo de cáncer en la mucosa.

Puede presentarse en dos formas clínicas:

- **Leucoplasia homogénea**: Típicamente asintomática (2). Aparentemente se presenta como una mancha uniforme plana, delgada, predominantemente blanca, superficie lisa y suave, a veces arrugada, cuarteada u ondulada (20), con grietas/fisuras superficiales pequeñas o poco profundas. Constante en todas sus partes de la superficie y bien delimitada. La mayoría benignas, por suerte son más frecuentes que las no homogéneas. No se eliminan al raspado (2, 4, 20).
- **Leucoplasia no homogénea**: planas o moteadas (también llamada eritroleucoplasia, mezcla de blanco y rojo), forma nodular (proyecciones polipoides pequeños o excrecencias redondeadas blancas y rojas) o papilares/verrugosos o coarrugada. Puede mostrar una ulceración superficial focal (2, 4). Superficie irregular (20). La leucoplasias no homogéneas presentan un mayor riesgo de transformación maligna que las homogéneas. No es raro que presente displasia grave o carcinoma de células escamosas (CCS) superficialmente invasivo tras realizarle la biopsia (2, 4, 17, 18, 20).

A veces sintomáticas, provocan sensación de ardor. Se diagnostica con mayor frecuencia displasia epitelial que en leucoplasia homogénea. La displasia epitelial es el indicador más importante en el examen histológico para determinar la probabilidad de transformación maligna de las leucoplasias. Las leucoplasias con displasia tienen mayor incidencia de malignidad que las leucoplasias sin displasia (20).

La mayoría de los autores acordaron que en la leucoplasia no homogénea, la localización de riesgo más común de cáncer es la lengua, el tamaño de las lesiones y la presencia de displasia epitelial, están asociados a desarrollar un mayor riesgo de cáncer oral. El tiempo de transformación maligna en leucoplasias displásicas y no homogéneas, es significativamente más corto que en leucoplasia homogénea o sin displasia (17).

Dentro de la leucoplasia no homogénea se incluyen tres tipos:

La **eritroleucoplasia** es una lesión mixta, blanca predominantemente con zonas rojas. Los márgenes pueden ser irregulares.

La **leucoplasia nodular** es una lesión blanca con pequeños gránulos o nódulos ligeramente elevados, redondeados, blanquecinos y/o rojizos. Pindborg en 1963, describió estas formas clínicas como leucoplasia moteada ("speckled" leukoplakia), asociada frecuentemente a una infección por Candida. En el estudio histológico presenta signos de displasia epitelial.

La **leucoplasia no homogénea exofítica** se denomina verrugosa. La superficie está elevada, arrugada, se caracteriza como una lesión blanca con proyecciones filiformes irregulares.

La leucoplasia y la eritroplasia junto con la queilitis actínica y la queratosis del paladar (hábito de fumar invertido) se consideran lesiones precancerosas. Y tienen mayor prevalencia en sexo femenino (2, 20).

Histopatológicamente se clasifican mayoritariamente como queratosis benignas, hiperqueratosis o hiperplasia, excepto una pequeña minoría que presenta un grado de displasia o carcinoma. Cuanto mayor es el grosor de la lesión, mayor es la posibilidad de displasia (22, 24, 25). El cáncer puede surgir directamente de la leucoplasia en diferentes áreas de la cavidad oral, a diferencia del LPO que tiene que estar asociado estrictamente a él (15). Cualquier leucoplasia de cualquier aspecto clínico e histopatológico puede volverse maligna (17).

La **queratosis sublingual** es una mancha blanca localizada en el suelo de boca o en la superficie inferior de la lengua. Estas zonas son de vital importancia debido a la gran proporción de pacientes que desarrollaron carcinomas de células escamosas. Actualmente no está confirmado el extremo riesgo de transformación que se observó en los primeros estudios, pero el suelo de la boca sigue siendo una zona de alto riesgo y por ello la leucoplasia necesita un seguimiento exhaustivo (2).

Resumiendo, según un estudio, los datos para la leucoplasia, es que el 82,5% de pacientes mayores de 50 años con leucoplasia desarrollaron neoplasias malignas. Para carcinoma de células escamosas a partir de leucoplasia fue del 62% en mujeres y el 37% en hombres. Según un metanálisis las mujeres mostraron un aumento del 1,65 veces de transformación maligna. El 42,4% de las transformaciones malignas fue por hábitos de tabaco y el 26,3% eran consumidores de alcohol. Ningún estudio relacionó estos factores de riesgo juntos y la transformación maligna de la leucoplasia oral. La localización más frecuente es la lengua (bordes laterales y zona ventral) con un 55%, seguido de la mucosa yugal con un 13,8%, suelo de boca con un 8,8%, la encía con un 8,7%, el labio con un 4,1%, el paladar con un 2,2% y el dorso de la lengua con un 0,9%. El 52% de las leucoplasias orales con transformación maligna fueron mayores de 2cm. Hay mayor malignidad en leucoplasias orales no tratadas.

El tratamiento será el ajuste oclusal, escisión quirúrgica, terapia fotodinámica (redujo el riesgo de transformación maligna significativamente) y abandono del hábito tabáquico.

No hay una clara explicación del mayor predominio de transformación maligna en mujeres. Si se ha relacionado con ciertas alteraciones hormonales en mujeres postmenopáusicas, cuando presentan disminución de estrógenos o resistencia a la insulina. Cuanto más larga sea la menopausia mayor posibilidad habrá de desarrollar un carcinoma oral. Por lo que es clave diagnosticar de manera temprana y manejarla adecuadamente e identificar sus características clínicas y patológicas con posibilidad de implicarse en el desarrollo de malignidad. Los criterios diagnósticos están asociados directamente con la proporción de transformación maligna (18).

En resumen, debemos considerar una serie de criterios para diagnosticar de manera clínica la leucoplasia oral:

1. Presencia de una placa o mancha, blanca que no se elimina con el raspado.
2. En la mayoría de las L. homogéneas presentan una clínica con área circunscrita y bordes bien delimitados. Con bordes difusos puede presentarse otra minoría.
3. Generalmente en las leucoplasias no homogéneas, los bordes son más difusos y puede presentar lesiones rojas o nodulares.
4. No hay evidencia clara de irritación traumática crónica en la zona, por ejemplo, no encontramos un diente afilado rozando la lesión.
5. Si tras la eliminación del posible agente traumático la lesión no desaparece en 2 semanas o no muestra signos de mejoría. Si mejora tras eliminar el agente causal, se definirá como queratosis por fricción, estas se resuelven hasta desaparecer cuando se retira la causa.
6. No desaparece o se difumina al estirar la mucosa.
7. Exclusión de otras lesiones como nevus esponjoso, queratosis por fricción, mordedura de la mucosa, lesiones químicas, liquen plano oral, candidiasis, leucoedema y leucoplasia vellosa oral, entre otras (2).

Otras lesiones blancas como las **queratosis friccionales** aparecen en zonas con trauma frecuente, como la mucosa yugal a nivel del plano oclusal, el borde lateral de la lengua o crestas alveolares edéntulas. Están relacionadas directamente con un trauma de repetición. Se excluye el concepto de leucoplasia cuando al retirar el factor irritante desaparece la lesión. Sin embargo, hay ocasiones en los que al retirar dichos irritantes no hace que la lesión desaparezca, debido al tiempo de evolución. En estos casos persistentes debemos considerarlo como leucoplasia (20). A veces el término de queratosis friccional es erróneo cuando es una leucoplasia (2).

Para el diagnóstico primero nos basamos en un estudio clínico, donde se incluye la forma, la localización y la consistencia tras la palpación. Si presenta induración o dolor podremos clasificarla más como lesión maligna. También debemos identificar si la causa es

idiopática o hay un agente causal que provoque el traumatismo. Si en 2-4 semanas tras eliminar el agente causal no desaparece la lesión se considerará un diagnóstico clínico de leucoplasia. Finalmente se realizará un estudio histopatológico, de cualquier tipo, ya sea homogénea o no, para excluir sobre todo el COCE. Si la lesión es pequeña, hacer biopsia incisional donde se incluirá margen de la lesión y tejido sano adyacente. Para la biopsia elegir las zonas más sospechosas de malignización (áreas eritroplásicas, ulceradas o engrosadas) si existe más de una zona sospechosa, deben tomarse varias muestras en la misma intervención (17, 20).



En cuarto lugar, hablaremos de la **leucoplasia verrugosa proliferativa (PVL)**. Descrita por primera vez en 1985 (26). Los términos propuestos fueron Leucoplasia multifocal proliferativa o leucoplasia proliferativa (2).

Figura 4: Mujer, 72 años. Leucoplasia verrugosa en mucosa yugal derecha (4).

Inicialmente se creía que el virus del papiloma humano era el principal factor etiológico. Pasado el tiempo sugirieron que la infección del VPH del tipo 16 jugó un papel importante en su patogénesis, hoy en día se establece que su etiología es desconocida, ya que no se pudo establecer una asociación definitiva (5). Es un trastorno persistente, irreversible y progresivo, se caracteriza por presentar múltiples leucoplasias, las cuales se vuelven frecuentemente verrugosas. Características clínicas e histopatológicas cambiantes, asociadas mayormente al desarrollo de cáncer oral en comparación con otros trastornos orales potencialmente malignos (OPMD) (2). Tipo muy agresivo de leucoplasia no homogénea, multifocal o difusa, de alto riesgo y que evoluciona de forma casi constante hasta desarrollar COCE (2, 10, 13, 20, 27).

Aproximadamente el 49,5%, un porcentaje bastante alto, de pacientes diagnosticados con leucoplasia verrugosa proliferativa han desarrollado cáncer oral. Los pacientes con LPV tienen más probabilidad a desarrollar posteriormente carcinoma de células escamosas. Se presenta en manchas o placas no homogéneas de pequeño tamaño, evolucionan y se vuelven verrugosas y exofíticas. Múltiples parches de color blanco homogéneos, múltiples localizaciones orales diferentes. Las más frecuentes son la encía, proceso alveolar y paladar (2, 5, 6).



Figura 5: Lesiones de leucoplasia proliferativa en encía inferior y su transformación a carcinoma exofítico de células escamosas después de 2 años (5).

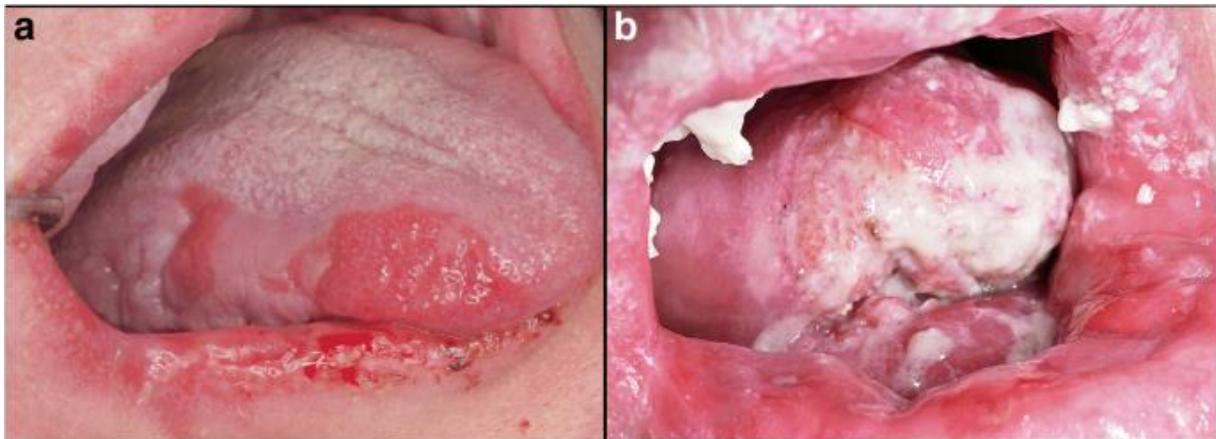


Figura 6: PVL en lengua sin cáncer y su transformación de lesión cancerosa ulcerada (6).

Tiene mayor prevalencia en mujeres que en hombres, con proporción aproximada de 4:1, y edad media de 60 años. No se relaciona con hábitos tabáquico o alcohol (5, 6, 10, 13, 17, 27). Aunque algunos autores dictan que puede verse tanto en fumadores como no fumadores (20). El manejo de la leucoplasia proliferativa pocas veces da buenos resultados, es muy difícil dada la tendencia a la recurrencia después de haber sido tratada y al desarrollo elevado de carcinoma oral de células escamosas. Los pacientes afectados con LP requieren de un seguimiento regular de por vida, hacer revisiones estrictas de su clínica y múltiples biopsias (2, 20, 28).

Hay una fuerte predilección en zona gingival, las localizaciones más frecuentes de carcinoma oral de células escamosas desarrollados por leucoplasia proliferativa son la encía y el paladar, y menos frecuentes, pero no menos importantes, la lengua y el suelo de la boca (28-30).

En un estudio de sexo femenino fue el más predominante con cáncer gingival, afecciones de mucosa yugal, lengua y paladar. La mayoría de los cánceres orales de células escamosas ocurrieron en áreas con dientes y tomaron la forma de ulceración oral. Las lesiones más comunes halladas fueron en estadio TNM I.

La presencia de lesiones en la mucosa bucal de manera simultánea, la extensión de la lesión y la presencia de lesión ulcerativa se asociaron con el cáncer gingival en aquellos pacientes con leucoplasia proliferativa.

Cuando las lesiones gingivales se asocian con afectación de la mucosa bucal, el riesgo de desarrollar COCE es mayor (5). Generalmente la localización de mayor a menor frecuencia de aparición de la leucoplasia son la encía, la mucosa de procesos alveolares, la mucosa bucal, la lengua y el paladar (2, 10, 13, 27). La encía es una de las localizaciones más frecuentes de desarrollo de OSCC a partir de lesiones de PL.

El riesgo de malignidad aumenta con la extensión de las lesiones de leucoplasia proliferativa, cuanto más grandes y múltiples localizaciones aumentan significativamente la probabilidad de transformación maligna.

En algunos casos, se asoció la malignidad con la presencia de lesiones erosivas en la encía y áreas más verrugosas en la boca, encontrando que las lesiones eritroleucoplásicas se asocian con un 100% de riesgo de malignidad. Un hallazgo curioso en un estudio es que la malignidad se produjo más en zonas dentadas que desdentadas (5, 6).

Otras zonas de aparición son la mucosa retrocomisural, rebordes alveolares desdentados y el labio, sobre todo el inferior. Se consideran zonas de alto riesgo el suelo de boca, la cara ventrolateral de la lengua y el paladar blando, por ser las zonas de mayor incidencia del COCE, como han señalado varios estudios, hay mayor potencial de malignidad de las leucoplasias en estas áreas (20). Son muy frecuentes las lesiones bilaterales (20).

Posee una tasa de transformación maligna del 60-100% y una recurrencia mayor tras escisión quirúrgica, por ello es de vital importancia diagnosticarlo a la mayor brevedad posible con los siguientes criterios de diagnóstico específicos:

1. Localización en más de dos sitios de la cavidad oral (mayor frecuencia en encía, proceso alveolar y paladar)
2. Presencia de un área verrugosa.

3. Lesiones que se hayan extendido durante el desarrollo de la enfermedad.
4. Recurrencia en área tratada previamente
5. Exclusión de COCE invasivo con biopsia (2, 4).

Su clínica inicial puede ser de lesiones blancas planas sin componente de tipo verrugoso, o haber tenido en un inicio aspecto liquenoide (2). El odontólogo debe ser consciente de la LP y derivar a los pacientes con esta clínica a especialistas para un diagnóstico preciso, manejo y seguimiento adecuado (5, 6).

Es muy importante hacer diagnóstico diferencial con:

Leucoedema: se presenta como una película difusa de superficie arrugada de color blanco-gris sobre la mucosa, se relaciona con hábito tabáquico y desaparece o clarea al estirar la mucosa.

Leucoplasia vellosa: Lesión blanca, superficie arrugada, se localiza frecuentemente en borde lateral de la lengua, bilateral. No se desprende al raspado. Diagnóstico definitivo si presenta en la lesión “virus de Epstein –Barr” o el paciente presenta un estado de inmunodeficiencia.

Liquen plano oral: difícil diferenciación cuando es una placa blanca única. Hay que hacer estudio histopatológico para hacer diagnóstico definitivo, e incluso pueden coexistir las dos entidades.

Lesiones liquenoides orales: líneas blancas, papulares o en placa. Puede ser rojo y erosivo con estrías blancas. Se localizan en encía, lengua o mucosa bucal. Son asintomáticos y asimétricos. Las partes rojas y/o atróficas pueden doler. Clínicamente puede presentarse como una lesión queratósica en placa (leucoplasia) o como liquen plano oral, pero su histopatología no coincide con las del LPO. Diferenciar clínicamente lesión liquenoide y liquen plano es un desafío diagnóstico. Pueden estar relacionadas con obturaciones de amalgama de plata o por la inducción de fármacos (2, 31).

Lupus eritematoso oral: Enfermedad autoinmune en tejido conectivo. Frecuentes lesiones discoides orales, lesiones eritematosas y estrías blanquecinas en su perímetro, la clínica puede mostrar similitud a una diana. En los individuos con manifestaciones cutáneas por lupus eritematoso sistémico. Algunas lesiones muy semejantes a leucoplasia o liquen plano (2, 20).

Nevus esponjoso blanco: Lesiones blancas, superficie arrugada. Asintomáticas. Hereditaria autosómica dominante sin evidencia de transformación maligna. Afecta a varias mucosas, a nivel oral la mucosa bucal afecta de manera simétrica (20).

Ya sabemos que en estos casos hay que biopsiar la lesión. La selección de la muestra incisional y la subjetividad del patólogo influyen en los hallazgos histológicos. En una misma lesión pueden coexistir diferentes zonas de displasia, por lo que técnicas complementarias como el azul de toluidina puede ayudarnos a identificar aquellas zonas de riesgo mayor, lo comentaremos más adelante. Está indicada una nueva biopsia si se presentan cambios clínicos de la lesión (aumento de tamaño, enrojecimiento, dolor o malestar) ya que la carcinogénesis oral es un proceso progresivo que puede retroceder o progresar (6, 18).

Para tratar la leucoplasia, lo primero es suprimir los posibles factores etiológicos, el tabaco, el alcohol, cualquier agente irritativo. Y muy importante recordar la asociación frecuente de una infección oportunista por candida, más común en área retrocomisural de leucoplasias no homogéneas. Está indicado el tratamiento con antifúngicos tópicos o sistémicos. Volver a valorar en 2 semanas, ya que la mayoría de las veces se presenta una evidente mejoría de las lesiones.

En lesiones de pequeño tamaño que persisten tras eliminar el posible agente etiológico, siempre que se pueda, hay que hacer una biopsia de tipo excisional, y posteriormente realizar revisiones cada 6 meses.

En lesiones de mayor tamaño sin displasia, cuando se prevé que la cirugía va a resultar complicada se recomienda una terapéutica expectante, además de la eliminación previa de los agentes etiológicos, revisión semestral por si cambia de aspecto o se vuelve sintomática, entonces se volverá a biopsiar. Otros autores prefieren eliminar la lesión si tras la primera revisión de 6 meses no ha mejorado.

En europa, las leucoplasias no homogéneas con displasia leve o sin displasia no suelen tratarse con cirugía, sino que se hacen sus revisiones (17).

Otros factores a tener en cuenta será la localización, su forma clínica y sobre todo de la histología de la leucoplasia.

Tratar siempre las no homogéneas, localizadas en cara ventral de la lengua, en suelo de boca y sobre todo las que presenten displasia moderada o grave.

La extirpación de la lesión puede realizarse con cirugía convencional u otros métodos como criocirugía o láser de dióxido de carbono (CO₂). En lesiones displásicas es preferible la

extirpación con bisturí convencional, para que conserve los bordes de la resección y se pueda valorar con el análisis histológico. Es frecuente el injerto o colgajo tras la cirugía.

En leucoplasias extensas sin displasias generalmente se trata con la vaporización con láser de CO2 (17, 20).

Importante documentar en la historia clínica si paciente con leucoplasia no es fumador, ya que pueden presentar un desarrollo de la lesión más agresivo. La leucoplasia es un diagnóstico provisional realizado por exclusión de otras lesiones blancas. Lo cual la biopsia está indicada para confirmar o modificar el diagnóstico clínico.

El patólogo suele mencionar cuando es compatible o no la histología con el diagnóstico clínico de leucoplasia, indica la ausencia o presencia de displasia y el grado de esta. Si se ha establecido un diagnóstico sin confirmar con estudio histopatológico, hay que aclararlo en la historia clínica.

Según un estudio, el 12% de los pacientes tratados quirúrgicamente desarrollaron cáncer en un periodo de 7 años de seguimiento, y el 4% de los pacientes sin tratar quirúrgicamente desarrollaron malignidad tras un periodo de 6 años de promedio. Se recomienda revisar a los pacientes, aunque presenten leucoplasias homogéneas, ya que pueden acabar en cáncer, aunque con menos frecuencia (17).

En quinto lugar, hablaremos de la **fibrosis submucosa oral** (OSMF) una lesión crónica fibrótica de la mucosa oral, un exceso de cicatrización en respuesta a agresiones crónicas, ya sean químicas o mecánicas, al revestimiento mucoso (22, 32) perdiendo la fibroelasticidad a medida que avanza la enfermedad a tejidos más profundos, y da lugar a bandas fibrosas palpables capaces de afectar a la limitación de apertura oral o movilidad de la lengua, provocando su rigidez, encoger o deformar la úvula y la hundición de las mejillas (2, 10, 33), hay un blanqueamiento de la mucosa oral, la mucosa puede presentarse coriácea, hay pérdida de las papilas de la lengua y sensación de ardor a la comida picante (2).

La localización de mayor a menor frecuencia de aparición: la mucosa bucal, la lengua, los labios, el paladar y las encías. Más frecuente en varones (10)

Inicialmente se creía que era algo idiopático, no se conocía el origen, ahora sin embargo se cree que es multifactorial, como el déficit de vitaminas, hierro, zinc. En países del este de Asia y la India el hábito de masticar betel quid es el principal factor etiológico debido a una sustancia

llamada arecolina contenida en la nuez de areca, esta sustancia estimula la producción de fibroblastos, provocando la fibrosis de la lámina propia (10, 34, 35) tiene potencial maligno, con una tasa de transformación de aproximadamente el 9 % (10, 22, 32). Aunque hay lesiones como tal que dan lugar a cáncer oral, hay otras causas de factor etiológico como la irritación crónica de las mucosas. La inflamación crónica provoca la liberación de citocinas, dando lugar a un estrés oxidativo provocando el daño al ADN celular, y dando lugar a un proceso cancerígeno (15).

El traumatismo crónico de la mucosa oral puede deberse, por ejemplo, a dientes rotos y/o afilados, implantes, prótesis removibles mal ajustadas y hábitos parafuncionales, como sacar la lengua o la succión de la mucosa oral (11). La localización más frecuente de neoplasias malignas debido a una inflamación crónica por la irritación crónica es el borde lateral de la lengua borde lateral de la lengua de neoplasias malignas relacionadas con la inflamación crónica (15)

La deficiencia de higiene oral es un factor muy particular en pacientes afectados por cáncer oral. Hay evidencias entre asociaciones de bacterias orales, de biopelículas periopatogénicas, y la cancerogénesis oral.

Las interacciones de bacterias *Fusobacterium nucleatum* y *Porphyromonas gingivalis* y las células epiteliales (36, 37)

Otras posibles lesiones premalignas de la mucosa oral incluyen el lupus eritematoso discoide, la queilitis/queratosis actínica (limitada al cáncer de labio inferior), lesiones palatinas de fumar invertido, disqueratosis congénita (afecciones hereditarias), la epidermólisis ampollosa, enfermedad de injerto contra huésped y las infecciones crónicas por candida (38-40).

Las **lesiones epiteliales orales potencialmente malignas (PMOEL)** no tiene por qué ser un precursor obligatorio de carcinoma oral de células escamosas (OSCC) y tampoco tiene por qué transformarse a tumores malignos las PMOEL. Es muy complejo diferenciar los PMOEL que conllevan un mayor riesgo de transformación de los que presentan un menor riesgo. El indicador más útil para diagnosticar una posible transformación maligna es la presencia de displasia (40, 41).

Se define displasia a aquella alteración de las características arquitectónicas específicas de la mucosa. Histológicamente, los criterios para el diagnóstico de displasia incluyen

estratificación epitelial irregular, crestas en forma de gota, pérdida de polaridad de las células basales, mitosis superficiales anormales, mayor número de figuras mitóticas, disqueratosis y perlas de queratina dentro de las clavijas de la red (42)

A veces, algunas lesiones no displásicas podrían transformarse en neoplasias malignas, y no todas las lesiones displásicas progresan a cáncer (17, 41).

Puede clasificarse según la profundidad y la gravedad en: leve, moderada o grave (20, 23).

En la displasia **leve**, las alteraciones se limitan en el tercio inferior del epitelio, en la displasia **moderada** se extienden al tercio medio y en la displasia grave, están comprometidos más de dos tercios del epitelio. Cuando los cambios displásicos son **graves**, se extienden a todo el espesor del epitelio, se hace evidente el llamado carcinoma "in situ", es decir, el carcinoma o neoplasia intraepitelial. Este último estado no se considera reversible, lo que puede producir invasión trascurridos unos años. Cuando se invaden las células de la lámina propia se considera un carcinoma invasivo (20, 23).

Diagnosticar de manera precoz y pautar tratamiento es fundamental, podría detectar hasta el 99% de los cánceres orales. Hacer un examen clínico oral exhaustivo, visualizando y palpando todas las áreas posibles, y evaluar a fondo las lesiones sospechosas, como propuso la OMS, el instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial y el protocolo basado en la evidencia de la Asociación Dental Americana, "cualquier lesión de la mucosa oral que persista más de dos semanas, tras eliminar los irritantes locales (dientes rotos, prótesis mal ajustadas, etc.), debe ser **biopsiada**, ya que el examen histológico es el estándar de oro en el diagnóstico de carcinoma oral (COCE) (4, 43-45).

Hay otros métodos diagnósticos como el frotis de la superficie epitelial de la mucosa oral, pero no es lo suficientemente sensible ni específico para que sirva como herramienta de diagnóstico para el carcinoma de células escamosas (COCE). En los últimos años se han propuesto nuevos métodos en citología oral como brush-biopsy y microbiopsy, no están a la altura diagnóstica de la biopsia, pero puede valer para el seguimiento de las lesiones precancerosas, evitando de manera más invasiva numerosas biopsias. Las desventajas de la biopsia es que los pacientes se desmotivan a la hora de aceptar el tratamiento, se incluyen el

dolor, el estrés, el miedo, la posible infección, la incomodidad, las preocupaciones estéticas y la discapacidad temporal (46).

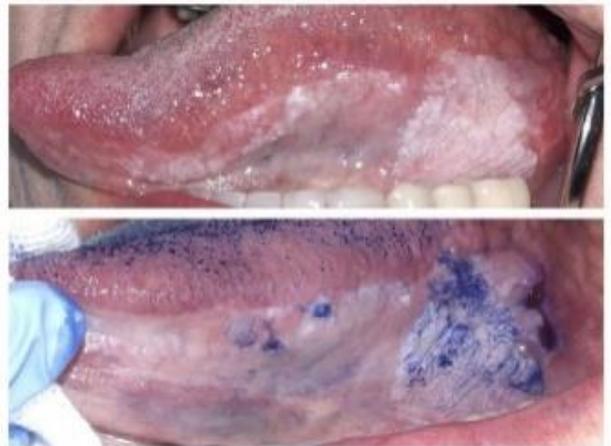
Otras ayudas de diagnóstico que pueden ayudar a distinguir entre lesiones benignas y potencialmente malignas incluyen:

- **Tinción con azul de toluidina:** es un tinte metacromático catiónico. Su técnica es económica, rápida, sencilla y no invasiva.

Primero se aplica, sobre toda la superficie de la lesión que sospechamos, una solución acuosa al 1% durante 30 segundos, a continuación, se aplica ácido acético al 1% para remover la película bacteriana y salival (47).

Se une a las células malignas y de alto riesgo, el azul de toluidina tiene apetencia por las zonas displásicas (20) y tiñe de azul áreas de epitelio displásico (4, 48).

Figura 7: Varón 72 años. Aplicación de azul de toluidina en leucoplasia. Presencia de múltiples focos de sospecha de displasia (4).



Posee baja especificidad, pero puede ayudar a la hora de elegir la zona a biopsiar (20).

Actualmente, junto al examen diagnóstico, puede llegar a ser 100% efectivo, sobre todo en lesiones malignas, aunque su sensibilidad disminuye en lesiones premalignas (47, 49).

- **Biomarcadores salivales:** técnica sencilla y económica, no invasiva y aceptada por los pacientes (50, 51). La saliva podría presentar biomarcadores que ayuden a detectar una lesión premaligna, maligna o asintomática. Actualmente se precisan de más estudios que validen el potencial salival y la presencia de malignidad, pero podría ser un inicio de diagnóstico (50, 51).
- **Imagen de autofluorescencia:** Las técnicas de detección basadas en luz es una buena herramienta para diagnosticar el cáncer oral, realizar un examen clínico bajo una luz

blanca o el uso de la autofluorescencia puede aportar más información sobre el origen de la lesión, ayudando al diagnóstico. Cuando la mucosa está sana muestra una fluorescencia verde claro, si hay displasia o cáncer se produce una serie de cambios en la fluorescencia de la mucosa, es decir, se pierde fluorescencia verde y esta parece más oscura (44, 46, 52).

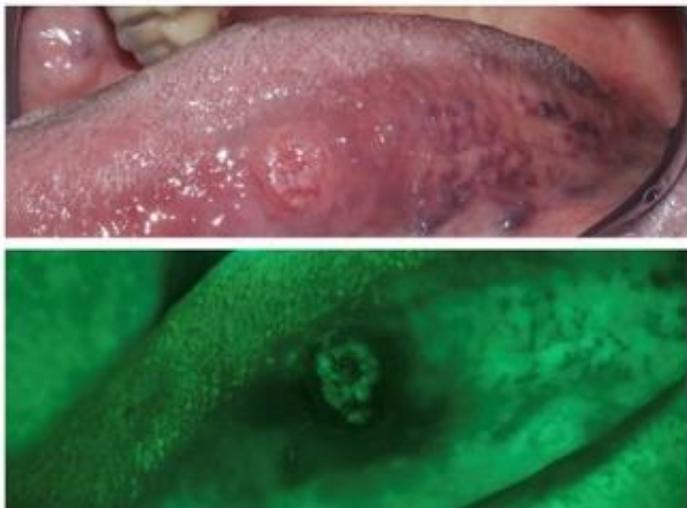


Figura 8: Varón 80 años. Carcinoma escamoso en borde izquierdo de la lengua, pérdida de fluorescencia (4).

Debemos subrayar que el examen clínico y la biopsia quirúrgica son en la actualidad los métodos más importantes y precisos para un correcto diagnóstico del cáncer oral y las lesiones precancerosas (44, 47).

CONCLUSIONES

Haciendo referencia al primer objetivo en la revisión de las OPMD, el diagnóstico precoz y el tratamiento de las PMOEL son de vital importancia para reducir la mortalidad y mejorar la supervivencia de los pacientes. Aún se desconocen la etiología de muchos OPMD, su historia natural y desarrollo biológico, por lo que se necesitan más investigaciones y establecer estudios bien definidos con criterio diagnóstico clínico y patológico para ayudar en la prevención del desarrollo de cáncer oral cuando se presenten lesiones orales potencialmente malignas en los pacientes. Hay que sospechar de todo aquello que no cuadra en una boca sana, y si no es rosado, no es normal.

Respondiendo al segundo objetivo, concluimos que, en la transformación maligna de la leucoplasia, los factores de riesgo más significativos son el género femenino, mayores de 50 años, la leucoplasia localizada en la lengua, el tamaño de la lesión, leucoplasia no homogénea y si hay presencia de displasia epitelial. Otros factores predictivos son el consumo de tabaco y alcohol. Revisar cualquier leucoplasia, sea o no homogénea, con o sin displasia, ya que podrían llegar a desarrollar cáncer.

Otras conclusiones que desarrollamos tras realizar este trabajo fueron:

- La displasia epitelial es el indicador más importante en el examen histológico para determinar la probabilidad de transformación maligna.
- La biopsia es el estándar por excelencia para diagnosticar lesiones premalignas, aunque podemos utilizar otras opciones para la realización de un examen clínico más objetivo y ayudarnos con la tinción de toluidina para la selección de la muestra.

BIBLIOGRAFIA

1. Ray, J. G. (2017). Oral Potentially Malignant Disorders: Revisited. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 21 (3), 326–327.
2. Warnakulasuriya, S., Kujan, O., Aguirre-Urizar, J. M., Bagan, J. V., González-Moles, M. Á., Kerr, A. R., et al. (2020). Oral Potentially Malignant Disorders: A Consensus Report from an International Seminar on Nomenclature and Classification, Convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Diseases*.
3. Speight, P. M. (2007). Update on Oral Epithelial Dysplasia and Progression to Cancer. *Head Neck Pathol.* 1 (1), 61–66.
4. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(24):9160
5. Bagan J, Murillo-Cortes J, Leopoldo-Rodado M, Sanchis-Bielsa JM, Bagan L. Cáncer bucal en la encía en pacientes con leucoplasia proliferativa: estudio de 30 casos. *J Periodontol* [Internet]. 2019;90(10):1142–8
6. Bagan J, Murillo-Cortes J, Poveda-Roda R, Leopoldo-Rodado M, Bagan L. Segundos tumores primarios en la leucoplasia verrugosa proliferativa: una serie de 33 casos. *Clin Oral Investig* [Internet]. 2020;24(6):1963–9
7. Hunter, K. D., and Yeoman, C. M. (2013). An Update on the Clinical Pathology of Oral Precancer and Cancer. *Dent Update* 40 (2120-2), 120–126. doi:10.12968/denu.2013.40.2.120.
8. Banerjee, S., and Chatterjee, J. (2015). Molecular Pathology Signatures in Predicting Malignant Potentiality of Dysplastic Oral Pre-cancers. *Springer Sci. Rev.* 3 (2), 127–136. doi:10.1007/s40362-015-0033-7
9. Olson MA, Rogers RS, Bruce AJ. Oral lichen planus. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):495– 504
10. Maymone, M.B.; Greer, R.O.; Kesecker, J.; Sahitya, P.C.; Burdine, L.K.; Cheng, A.-D.; Maymone, A.C.; Vashi, N.A. Premalignant and Malignant Mucosal lesions: Clinical and Pathological Findings Part II. Premalignant and malignant mucosal lesions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018, 81, 59–71
11. Piemonte, E.D.; Lazos, J.P.; Brunotto, M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J. Oral Pathol. Med.* 2010, 39, 513–517
12. McCullough, M.; Prasad, G.; Farah, C. Oral mucosal malignancy and potentially malignant lesions: An update on the epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Aust. Dent. J.* 2010, 55 (Suppl. 1), 61–65
13. Wetzel, S.L.; Wollenberg, J. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent. Clin. N. Am.* 2020, 64, 25–37

14. Villa, A.; Villa, C.; Abati, S. Oral cancer and oral erythroplakia: An update and implication for clinicians. *Aust. Dent. J.* 2011, 56, 253–256.
15. Van Der Waal, I. Oral potentially malignant disorders: Is malignant transformation predictable and preventable? *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2014, 19, e386–e390
16. Reichart, P.A.; Philipsen, H.P. Oral erythroplakia—A review. *Oral Oncol.* 2005, 41, 551–561.
17. Bagan J, Martorell M, Cebrián JL, Rubert A, Bagán L, Mezquida C, et al. Efecto de las características clínicas e histológicas en el tiempo hasta la malignidad en 224 casos de leucoplasia oral tratados con cirugía. *Clin Oral Investig [Internet]*. 2022;26(8):5181–8.
18. Aguirre-Urizar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Warnakulasuriya S. Transformación maligna de la leucoplasia oral: revisión sistemática y metanálisis de los últimos 5 años. *Oral Dis [Internet]*. 2021;27(8):1881–95.
19. Warnakulasuriya, S. (2019). White, red, and mixed lesions of oral mucosa: A clinicopathologic approach to diagnosis. *Periodontology 2000.* 80(1), 89–104
20. Martínez-Sahuquillo Márquez A, Gallardo Castillo I, Cobos Fuentes MJ, Caballero Aguilar J, Bullón Fernández P. La leucoplasia oral: Su implicación como lesión precancerosa. *Av Odontoestomatol [Internet]*. 2008;24(1)
21. Reibel, J., Gale, N., Hille, J., Hunt, J. L., Lingen, M., & Zain, R. B. (2017). Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In A. K. El-Naggar, J. K. C. Chan, J. R. Grandis, T. Takata, & P. F. Slootweg (IARC, Eds.), *WHO classification of head and neck tumours* (pp. 112– 113)
22. Warnakulasuriya, S., Johnson, N. W., & van der Waal, I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 36(10), 575–580.
23. Reibel, J. Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14(1):47-62.
24. Bewley, A.F.; Farwell, D.G. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin. Dermatol.* 2017, 35, 461–467
25. Haim, S. Oral leukoplakia. *Harefuah* 1981, 101, 35–37.
26. Hansen LS, Olson JA, Silverman S, Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60(3):285–298
27. Cabay, R.J.; Morton, T.H.; Epstein, J.B. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: A review of the literature. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 255–261
28. Villa A, Menon RS, Kerr AR, et al. Proliferative leukoplakia: proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2018;24(5): 749–760.

29. García-López R, Moya A, Bagan JV, Pérez-Brocal V. Retrospective case-control study of viral pathogen screening in proliferative verrucous leukoplakia lesions. *Clin Otolaryngol.* 2014;39(5): 272–280
30. Bagan JV, Murillo J, Poveda R, Gavaldá C, Jiménez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol.* 2004;40(4): 440–443.
31. Aguirre-Urizar, J. M., Alberdi-Navarro, J., Lafuente-Ibáñez de Mendoza, I., Marichalar-Mendia, X., Martínez-Revilla, B., Parra-Pérez, C., Juan-Galíndez, A.-D., & Echebarria-Goicouria, M.-A. (2020). Clinicopathological and prognostic characterization of oral lichenoid disease and its main subtypes: A series of 384 cases. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 25(4), e554–e562. <https://doi.org/10.4317/medoral.23576>
32. Sharma, M.; Shetty, S.S.; Radhakrishnan, R. Oral Submucous Fibrosis as an Overhealing Wound: Implications in Malignant Transformation. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* 2018, 13, 272–291
33. Warnakulasuriya, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018, 125, 582–590
34. Arakeri, G.; Brennan, P.A. Oral submucous fibrosis: An overview of the aetiology, pathogenesis, classification, and principles of management. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013, 51, 587–593
35. Morassi, M.L.; Trimarchi, M.; Nicolai, P.; Gregorini, G.; Maroldi, R.; Specks, U.; Facchetti, F. Cocaina, ANCA e granulomatosi di Wegener [Cocaine, ANCA, and Wegener’s granulomatosis]. *Pathologica* 2001, 93, 581–583].
36. Whitmore, S.E.; Lamont, R.J. Oral Bacteria and Cancer. *PLOS Pathog.* 2014, 10, e1003933.
37. Robledo-Sierra, J.; Ben-Amy, D.P.; Varoni, E.; Bavarian, R.; Simonsen, J.L.; Paster, B.J.; Wade, W.G.; Kerr, R.; Peterson, D.E.; Lau, E.F.; et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Targeting the oral microbiome Part 2: Current knowledge on malignant and potentially malignant oral disorders. *Oral Dis.* 2019, 25, 28–48
38. Joseph, B. Oral Cancer: Prevention and Detection. *Med. Princ. Pract.* 2002, 11 (Suppl. 1), 32–35
39. Neville, B.W.; Day, T.A. Oral Cancer and Precancerous Lesions. *CA Cancer J. Clin.* 2002, 52, 195–215
40. Silvio Abati, Chiara Bramati Stefano Bondi, Alessandra Lissoni, Matteo Trimarchi. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. 8 Dec 2020].
41. Brennan, M.; Migliorati, C.A.; Lockhart, P.B.; Wray, D.; Al-Hashimi, I.; Axéll, T.; Bruce, A.J.; Carpenter, W.; Eisenberg, E.; Epstein, J.B.; et al. Management of oral epithelial dysplasia: A review. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.* 2007, 103, S19.e1–S19.e12

42. Barnes, L.; Eveson, J.W.; Reichart, P.; Sidransky, D.E. World Health Organization classification of tumours. In Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours; Int Agency Res Cancer [IARC] Press: Lyon, France, 2005].
43. Ford, P.; Farah, C. Early detection and diagnosis of oral cancer: Strategies for improvement. *J. Cancer Policy* 2013, 1, e2–e7
44. Walsh, T.; Liu, J.L.; Brocklehurst, P.; Glenny, A.M.; Lingen, M.; Kerr, A.R.; Ogden, G.R.; Warnakulasuriya, S.; Scully, C. Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013
45. Rethman, M.P.; Carpenter, W.; Cohen, E.E.; Epstein, J.; Evans, C.A.; Flaitz, C.M.; Graham, F.J.; Hujoel, P.P.; Kalmar, J.R.; Koch, W.M.; et al. Evidence-Based Clinical Recommendations Regarding Screening for Oral Squamous Cell Carcinomas. *J. Am. Dent. Assoc.* 2010, 141, 509–520)
46. Pentenero, M.; Val, M.; Rosso, S.; Gandolfo, S. Microbiopsy a first-level diagnostic test to rule out oral dysplasia or carcinoma in general dental practice. *Oral Dis.* 2018, 24, 109–111
47. Omar, E. Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma—A systematic review. *Head Face Med.* 2015, 11, 6
48. Li, Y.-N.; Lu, R.; Zhang, J.; Zhou, G. Inter-and intra-observer agreement on the judgment of toluidine blue staining for screening of oral potentially malignant disorders and oral cancer. *Clin. Oral Investig.* 2018, 23, 1709–1714
49. Chainani-Wu, N.; Madden, E.; Cox, D.; Sroussi, H.; Epstein, J.; Silverman, S. Toluidine blue aids in detection of dysplasia and carcinoma in suspicious oral lesions. *Oral Dis.* 2015, 21, 879–885.
50. Kaur, J.; Jacobs, R.; Huang, Y.; Salvo, N.; Politis, C. Salivary biomarkers for oral cancer and pre-cancer screening: A review. *Clin Oral Investig.* 2018, 22, 633–640
51. Franzmann, E.J.; Donovan, M.J. Effective early detection of oral cancer using a simple and inexpensive point of care device in oral rinses. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2018, 18, 837–844.
52. Tecco, S.; Parisi, M.R.; Gastaldi, G.; Polizzi, E.; D’Amicantonio, T.; Zilocchi, I.; Gardini, I.; Gherlone, E.F.; Lazzarin, A.; Cappare, P. Point-of-care testing for hepatitis C virus infection at an Italian dental clinic: Portrait of the pilot study population. *New Microbiol.* 2019, 42, 133–138
53. Awan, K. Efficacy of Autofluorescence Imaging as an Adjunctive Technique for Examination and Detection of Oral Potentially Malignant Disorders: A Systematic Review. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2015, 16, 744–749].