



**Universidad de Sevilla.**

**Facultad de Odontología.**

**Departamento de Estomatología.**

***Viabilidad de la toma de biopsia  
mediante cureta de tejido blando  
para el estudio de lesiones  
clínicamente compatibles con  
leucoplasia oral.***

**Tesis.**

**Antonio Carrera Torres.**

**Sevilla 2015.**

### Agradecimientos:

A todos los profesionales que me han ayudado en la realización de este trabajo; Ana Fernández Palacín, por poner luz estadística a los datos, al Dr José Ramón Armas Padrón, por su dirección del proyecto y por su incalculable ayuda en el análisis histopatológico de las muestras, convirtiendo algo tan difícil como la anatomía patológica en algo apasionante para un neófito como yo, transformando cada sesión de comparación de muestras en una clase.

A todo el equipo de Medicina Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla, por su ayuda inestimable y por su forma de ser, tan excepcional en este mundo. Me he sentido uno de vosotros desde el primer momento. En especial a la Dra Isabel Gallardo por su integridad profesional, por sus consejos y correcciones imprescindibles para la realización de este trabajo. Muchas gracias por tu paciencia y por tu disponibilidad constante.

Al Dr Ángel Martínez-Sahuquillo, sin cuyo apoyo y confianza nunca me hubiera sumergido en el maravilloso mundo de la Medicina Bucal y sin duda el gran valedor y promotor de este trabajo. Gracias por tu comportamiento como profesor y como persona.

A Concheta, Ana y María, porque el tiempo dedicado a este trabajo era suyo.

“La vida ha de vivirse hacia adelante pero sólo puede ser  
comprendida mirando hacia atrás”

Sören Aabye Kierkegaard

.....con la ciencia pasa un poco lo mismo.



FACULTAD DE ODONTOLOGIA

Medalla y Encomienda  
Orden Civil de Sanidad

D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Medicina Bucal del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla

D. José Ramón Armas Padrón, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Anatomía Patológica del Departamento de Citología e Histología Normal y Patológica de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado *“VIABILIDAD DE LA TOMA DE BIOPSIA MEDIANTE CURETA DE TEJIDO BLANDO PARA EL ESTUDIO DE LESIONES CLÍNICAMENTE COMPATIBLES CON LEUCOPLKASIA ORAL”*, ha sido realizado por D<sup>a</sup>. ANTONIO CARRERA TORRES, bajo nuestra dirección y supervisión, estando conforme para su presentación como Tesis Doctoral

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Sevilla a 1 de Septiembre de 2015.



Fdo.: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez



Fdo.: José Ramón Armas Padrón



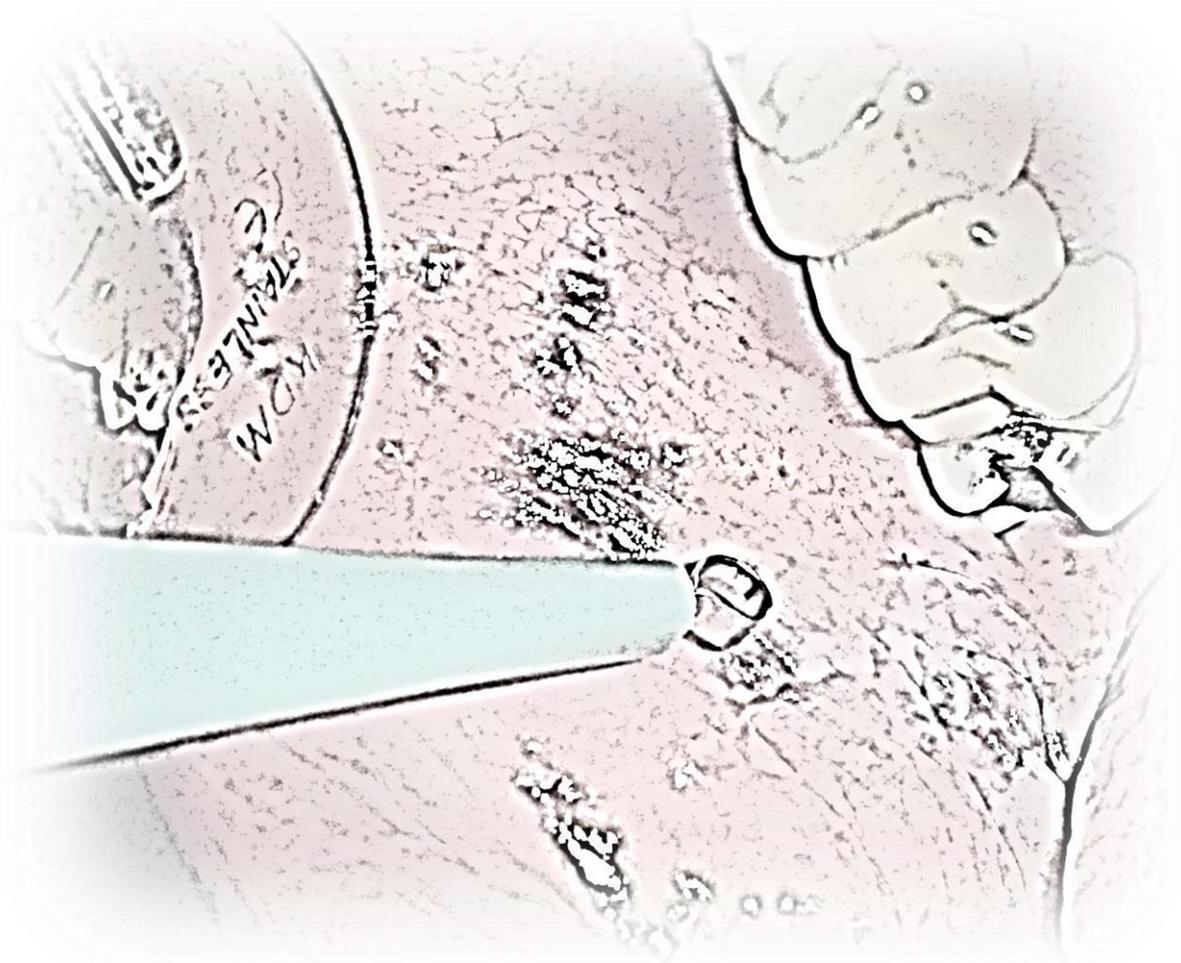
C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla Telef.: 954 48 1127 Fax: 954 48 11 04

**Índice:**

|   |        |
|---|--------|
| 1 Justificación y objetivos. _____            | Pg. 7  |
| 2 Introducción. _____                         | Pg. 10 |
| 2.1 Cáncer oral. _____                        | Pg. 11 |
| 2.2 Desórdenes Potencialmente Malignos. _____ | Pg. 13 |
| 2.2.1 Eritroplasia. _____                     | Pg. 17 |
| 2.2.2 Liquen Plano Oral. _____                | Pg. 18 |
| 2.2.3 Lesiones por fumar invertido. _____     | Pg. 19 |
| 2.2.4 Queilitis actínica. _____               | Pg. 19 |
| 2.2.5 Fibrosis Oral Submucosa. _____          | Pg. 20 |
| 2.2.6 Lupus Eritematoso Discoide. _____       | Pg. 20 |
| 2.2.7 Leucoplasia oral. _____                 | Pg. 21 |
| 2.2.7.1 Epidemiología. _____                  | Pg. 22 |
| 2.2.7.2 Etiología. _____                      | Pg. 23 |
| 2.2.7.3 Clínica. _____                        | Pg. 25 |
| 2.2.7.4 Histología. _____                     | Pg. 30 |
| 2.2.7.5 Diagnóstico. _____                    | Pg. 32 |
| 2.2.7.6 Pronóstico. _____                     | Pg. 36 |
| 2.2.7.7 Tratamiento. _____                    | Pg. 41 |
| 2.3 Biopsia. _____                            | Pg. 43 |
| 2.3.1 Características. _____                  | Pg. 46 |

|  |         |
|--|---------|
| 2.3.2 Técnicas coadyuvantes. _____                                   | Pg. 49  |
| 2.3.2.1 Azul de Toluidina. _____                                     | Pg. 49  |
| 2.3.2.2 Técnicas lumínicas. _____                                    | Pg. 50  |
| 2.2.3.2.1 Quimioluminiscencia. _____                                 | Pg. 50  |
| 2.2.3.2.2 Luminiscencia eléctrica. _____                             | Pg. 51  |
| 2.2.3.2.3 Fluorescencia. _____                                       | Pg. 52  |
| 2.3.3 Actitud de los dentistas generalistas respecto a la biopsia. _ | Pg. 54  |
| 2.3.4 Actitud de los pacientes respecto a la biopsia. _____          | Pg. 57  |
| 2.3.5 Técnicas alternativas a la biopsia. _____                      | Pg. 59  |
| 2.3.5.1 Citología. _____   | Pg. 59  |
| 2.3.5.2 Oral CDX. _____  | Pg. 62  |
| 2.3.5.3 Microbiopsia de raspado. _____                               | Pg. 64  |
| 3 Planteamiento del problema. _____                                  | Pg. 73  |
| 4 Objetivos. _____   | Pg. 75  |
| 5 Material y métodos. _____  | Pg. 77  |
| 6 Resultados. _____  | Pg. 91  |
| 7 Discusión. _____   | Pg. 108 |
| 8 Conclusiones. _____  | Pg. 117 |
| 9 Anexos. _____  | Pg. 119 |
| 10 Bibliografía. _____   | Pg. 138 |
| 11 Publicaciones. _____  | Pg. 155 |

## *JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.*



El cáncer oral es el problema de salud más grave al que nos enfrentamos los dentistas. Sus cifras de morbilidad y de mortalidad no han disminuido en los últimos años al mismo nivel que lo han hecho otros tipos de cánceres. Esto es debido a una detección tardía de la enfermedad, lo que dificulta mucho el tratamiento de la misma. Por este motivo, desde hace tiempo se lleva haciendo hincapié en el diagnóstico precoz y en la detección temprana de las lesiones malignas en la cavidad oral.

Se cree que gran parte de los cánceres orales derivan de lesiones pre-existentes, denominadas lesiones, condiciones, estados o desórdenes potencialmente malignos. Dentro de estos desórdenes potencialmente malignos, el más frecuente es la leucoplasia oral. Para diagnosticar la leucoplasia oral o para valorar el grado de malignidad presente en ella, hay que someter a la lesión a una prueba diagnóstica. Y aunque en los últimos años han aparecido diversos tipos de pruebas no invasivas, ninguna ha sido capaz de igualar a la biopsia convencional en cuanto a la detección del tejido maligno. El problema es que la biopsia convencional presenta varios inconvenientes, tanto para el paciente como para el odontólogo generalista. Lo que hace que tanto uno como otro rehúyan el realizar una biopsia de todas las lesiones sospechosas de malignidad que se detecten.

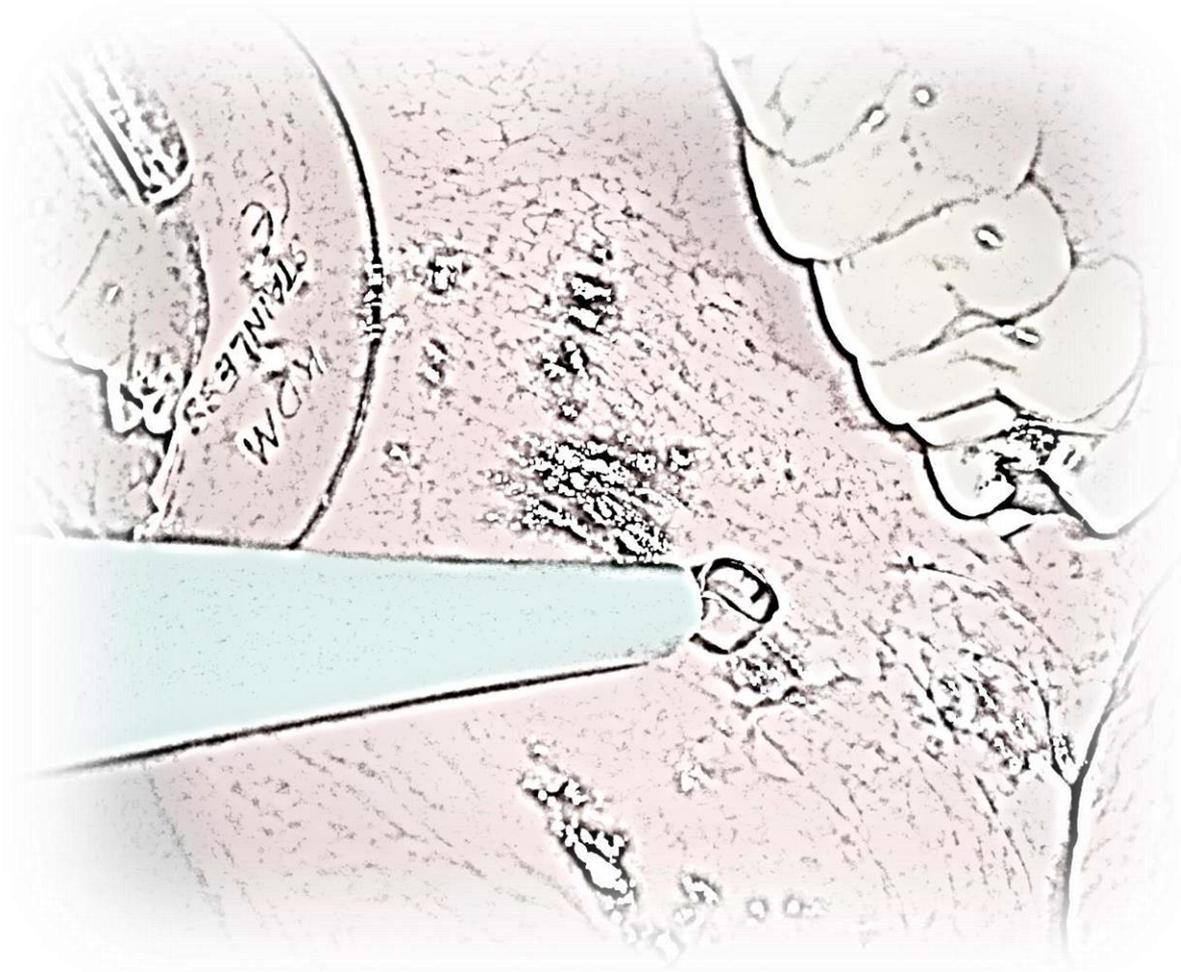
Para disminuir el grado de dificultad de la biopsia y sus posibles complicaciones tanto operatorias como postoperatorias, en el año 2008 se planteó una técnica denominada “microbiopsia”. Dicha técnica consiste en la obtención, mediante curetas dermatológicas, de una cantidad de tejido de la lesión, que sea lo suficientemente grande para su estudio anatomopatológico, pero lo suficientemente pequeño para que no provoque muchas molestias al paciente y sea fácil de obtener por el odontólogo. Esta técnica presenta unos niveles de sensibilidad para el diagnóstico de displasia-cáncer muy similares a los de una biopsia convencional. Dicha técnica requiere introducir el tejido obtenido en un aglutinante celular (ya que se obtiene una especie de arrastre tisular) lo cual dificulta la técnica en tanto en cuanto la disposición del material a tener en consulta por parte del odontólogo generalista y en cuanto a su procesado por el patólogo. Para eliminar esta pequeña dificultad, hemos modificado la técnica de la Microbiopsia de raspado, de tal manera que hemos conseguido un trozo de tejido íntegro y no un arrastre tisular, para poder introducirlo inmediatamente en un fijador a base de formol y así pueda ser tratado de forma convencional por el patólogo.

De esta manera facilitamos el tratamiento del tejido y disminuimos el material a tener en consulta.

Los objetivos de este estudio son valorar la viabilidad de muestras de tejidos obtenidos mediante cureta dermatológicas de lesiones clínicamente compatibles con leucoplasias oral, y compararlas con las muestras obtenidas mediante biopsia convencional del tejido circundante de la zona donde se realizó la Microbiopsia de tejido íntegro.

Queremos valorar así si la técnica de la Microbiopsia de tejido íntegro es una técnica que nos ofrezca garantías a la hora de obtener una muestra para su estudio, y si dicho tejido es aprovechable por un anatomopatólogo para detectar anomalías en cualquier parte del espesor del epitelio. Además, queremos ver qué grado de correspondencia tiene con la biopsia convencional, considerada como el *Gold Standard* para el estudio de tejido oral.

## INTRODUCCIÓN.



## Cáncer Oral.

Se estima que se producen unos 643.000 casos nuevos de cáncer de cabeza y cuello al año a nivel mundial(1), de los cuales un 40% son carcinoma oral de células escamosas, siendo éste el 6º a nivel mundial en cuanto al número de casos(2).

En Europa hay considerables diferencias geográficas respecto a la incidencia del cáncer oral. Mientras en Francia se estima que aparecen 12,4 casos por cada 100.000 habitantes y año, siendo la zona con más casos dentro de la Unión europea, en los países nórdicos los casos nuevos estimados de cáncer oral por año y 100.000 habitantes oscila entre 1,1, y 1,7, colocándose a la cola de Europa respecto a la incidencia de la patología(3). Estudios de cohorte demuestran que se ha producido un aumento de la incidencia del cáncer oral en 19 de 24 países estudiados en la Unión Europea(4), encontrándose un riesgo de 3 a 10 veces mayor de padecer cáncer de una generación a la siguiente(5). También se ha visto como se ha producido un aumento alarmante de la incidencia de cáncer oral en países del este de Europa, como Bulgaria, Eslovenia, Eslovaquia o Rumanía, debido seguramente al aumento de factores de riesgo como el alcohol y el tabaco en estas poblaciones(6).

En países como Estados Unidos se ha observado un retroceso de la enfermedad en algunos grupos sociales, como en el de varones blancos, sin embargo se ha comprobado que ha ido aumentando en otros grupos, como el de las mujeres o en minorías raciales. De igual manera, el cáncer oral ha ido creciendo en incidencia en estados cuyos índices de consumo de alcohol y de tabaco han aumentado paulatinamente(7).

Se estima que en España se producen unos 4.000 casos nuevos al año, representando el 5º tumor más frecuente(8) y situando a España como el segundo país de la unión Europea con la tasa de incidencia más alta detrás Francia(9,10).

Conocer la historia natural del carcinoma oral de células escamosas (COCE) es fundamental para comprender su evolución, su diagnóstico, su tratamiento y su pronóstico. Se trata de una neoplasia maligna que se origina a partir del epitelio escamoso que tapiza la cavidad oral, invadiendo y destruyendo las estructuras localizadas en su vecindad, como músculos, hueso, glándulas salivares, etc... Este proceso de crecimiento e invasión se desarrolla generalmente durante tiempo, desde un tumor localizado de pocos milímetros, hasta una masa de importantes dimensiones. Durante este periodo de crecimiento, el tumor puede producir metástasis en los ganglios linfáticos cervicales.

Cuanto mayor es el tumor primario y más larga la evolución, mayor es la probabilidad de que exista afectación ganglionar y metástasis a distancia. Las manifestaciones clínicas del carcinoma oral de células escamosas son muy diversas, existiendo tres formas básicas de presentación: exofítica, endofítica (úlceras) y verrucosa(11).

El cáncer es la segunda enfermedad que más muertes provoca tras los problemas cardíacos y aunque los fallecimientos por causas cardíacas han ido disminuyendo en las últimas décadas, no ha pasado lo mismo con el cáncer(12). Otra característica tener en cuenta respecto al cáncer oral, es que, pese a los avances quirúrgicos y de tratamiento, los porcentajes de supervivencia a cinco años no hayan variado en las últimas décadas(13). Así, a nivel mundial, el cáncer de la cavidad oral es uno de los cánceres con unos ratios de supervivencia más pequeños, lo que le convierte en un problema importante de salud pública(14). Estos porcentajes tan bajos de supervivencia, se deben al retraso que se produce en la detección de la lesión cancerosa(15), lo que conlleva un diagnóstico, en el 60% de los casos, en estadios avanzados III y IV(13), siendo, junto con la localización del tumor y la afectación ganglionar, una de las variables que más influyen en la supervivencia a 5 años(16).

Seoane y cols. en 2006(17), encontraron un retraso en el diagnóstico de al menos 1 mes y medio en el 16,7% de los tumores de mucosa bucal estudiados, así como en el 25% de los carcinomas localizados en la encía, en el 50% de los localizados en la lengua y en el 25,5 % de los localizados en el suelo de boca(17). Otros autores encuentran que carcinomas localizados en el labio, suelo de boca y mucosa yugal son diagnosticados en fases más tempranas(18). Por otro lado, los tumores malignos diagnosticados en fases más avanzadas, son aquellos que se localizan en el área retromolar y en el paladar(19). Parece que la supervivencia a cinco años tiene una relación estrecha con el tiempo de retraso diagnóstico y con el estado de avance de la lesión(20). Según esto, la supervivencia a cinco años en pacientes con carcinoma oral de células escamosas localizado es del 81%, del 42 % si la enfermedad es regional y del 17% si ha provocado metástasis a distancia(21). Estos diagnósticos tardíos también van asociados a unos tratamientos más agresivos y a menudo mutilantes(22).

Se cree que gran parte de los COCE derivan de lesiones, condiciones o de estados premalignos(15), aunque también se cree que algunos pacientes desarrollan carcinomas de células escamosas en ausencia de ninguna entidad premaligna(23).

Diversos autores consideran que virtualmente todos los COCE son precedidos por cambios en la mucosa oral que pueden verse como lesiones blancas (leucoplasia), lesiones rojas (eritroplasia), mixtas (eritroleucoplasia) o ulceraciones(21). La identificación de lesiones de alto riesgo puede ser la clave para reducir la mortalidad y la morbilidad del cáncer oral(15). Incluso una vez identificadas y diagnosticadas, el manejo de estas lesiones premalignas también es clave para la detección del cáncer en sus etapas tempranas. No existe una prueba que nos indique qué lesiones evolucionarán a COCE y cuáles no, por lo cual su revisión constante, cuando no puedan ser removidas en su totalidad, es de obligado cumplimiento.

### **Desórdenes Potencialmente malignos.**

Está documentada la existencia de entidades muy relacionadas con el cáncer oral y que en muchos casos se consideran lesiones o condiciones precursoras(24). Esta idea está justificada en:

- Lesiones y condiciones denominadas precancerosas han demostrado cambios malignos durante estudios de seguimiento.
- Muchas de este tipo de lesiones, sobre todo parches blancos o rojos, se han visto coexistir en márgenes de cánceres orales.
- Se han observado cambios de arquitectura tisular y celulares similares en este tipo de entidades y en cánceres orales, con la salvedad de que no invaden el tejido conjuntivo.
- Se han observado alteraciones cromosómicas y genéticas similares en este tipo de entidades y en lesiones cancerosas de la cavidad oral.

A estas entidades se les ha otorgado muchos nombres durante la historia, tales como “lesiones premalignas”, “lesiones precursoras de cáncer”, “precancer”, “lesiones con poder de malignización”, “neoplasias intraepiteliales”, etc... Se estima que en el 15-48% de los casos de COCE hay una relación directa con ellas(25).

El manejo de este tipo de entidades puede suponer una mejora en el tratamiento y diagnóstico del Cáncer oral y su conocimiento por parte de los profesionales de la salud y de los pacientes evitaría gran parte de los retrasos diagnósticos de Cáncer(26).

¿Qué es un desorden potencialmente maligno en cavidad oral?

La transformación maligna de lesiones en la cavidad oral es un concepto que se lleva observando más de un siglo(27). Sir James Paget fué el primero en describir la transformación de una lesión en la lengua en un carcinoma en 1870. Y Schwimmer 7 años más tarde documento un caso similar(28).

En el año 1978 la Organización Mundial de la Salud(OMS), dentro de un grupo de trabajo, reconoció y sintetizó la existencia de entidades que podrían ser precursoras de cáncer en la cavidad oral y las clasificó en dos grandes grupos, lesiones y condiciones precancerosas, además las definió como:

- Lesión precancerosa. *«Lesión con una morfología tisular alterada que tiene un riesgo mayor de malignizarse que una zona con una morfología tisular normal»*
- Condición precancerosa. *«Una enfermedad o hábito del paciente, que no tiene que coincidir con una lesión-alteración clínica en la mucosa, pero que está asociada con un mayor riesgo de sufrir una lesión cancerosa o precancerosa que un paciente normal»*

Bajo esta nomenclatura y clasificación, se han ido incluyendo numerosas lesiones y enfermedades, muchas veces sin el acuerdo de toda la comunidad científica. Muchos artículos y ensayos han etiquetado a numerosas entidades como lesiones o condiciones premalignas(27). **Tabla 1 y Tabla 2**

**Tabla 1: Lesiones y condiciones premalignas. Mortazavi y cols.(27)**

| Premalignant lesions                     | Premalignant conditions           |
|--|-----------------------------------|
| Leukoplakia                              | Lichen planus                     |
| Erythroplakia                            | Discoid lupus erythematosus       |
| Proliferative verrucous leukoplakia(PVL) | Epidermolysis bullosa             |
| Vident leukoplakia                       | Verruciform xanthoma              |
| Candida leukoplakia                      | Graft-versus-host-disease         |
| Reverse smokings' palate                 | Cheilitis glandularis             |
| Verrucous hyperplasia                    | Xeroderma pigmentosum             |
| Oral verrucous carcinoma                 | Syphilis (third stage)            |
| Dyskeratosis congenita                   | Plummer-Vinson syndrome           |
| Actinic cheilosis                        | Malnutrition                      |
| Keratoacanthoma                          | Vitamin A, B, C deficiency        |
| Oral submucous fibrosis                  | Immunosuppressive diseases [AIDS] |

**Tabla 2: Características y riesgo de malignidad de lesiones y condiciones premalignas. Mortazavi y cols.(27)**

| Disorders  | Clinical features  | Locations  | Risk of malignancy                     |
|--|--|--|--|
| <b>Leukoplakia</b>                                       | White plaque   | Cheeks, lips, gingivae   | 15.6–39.2%                             |
| Early (thin)   |  |  | NA*                                    |
| Homogenous   |  |  | 1–7%                                   |
| Verruciform  |  |  | 4–15%                                  |
| Speckled   |  |  | 18–47%                                 |
| <b>Erythroplakia</b>                                     | A predominantly red lesion   | Mouth floor, tongue, retromolar pad, soft palate                       | 51%                                    |
| <b>Proliferative verrucous leukoplakia (PVL)</b>         | Multifocal white patch or plaque + rough surface projections                                   | Gingivae   | 63.3–100%                              |
| <b>Viadent leukoplakia</b>                               | White patch or plaque  | Gingivae, buccal and labial vestibule                                  | NA                                     |
| <b>Candida leukoplakia</b>                               | Firm, white leathery plaques   | Cheeks, lips, palate   | 4–5 times more common than leukoplakia |
| <b>Smokeless tobacco keratosis</b>                       | White plaque   | Buccal or labial vestibule   | NA                                     |
| <b>Palatal keratosis associated with reverse smoking</b> | White patches and plaques  | Palate, tongue   | 83.3% dysplasia<br>12.5% SCC           |
| <b>Verrucous hyperplasia</b>                             | Extensive thick white plaque   | Buccal mucosa  | 68% dysplasia                          |
| <b>Oral verrucous carcinoma</b>                          | Extensive thick white plaque   | Buccal mucosa  | 20%                                    |
| <b>Dyskeratosis congenita</b>                            | Oral leukoplakia   | Buccal mucosa, tongue, oropharynx                                      | NA                                     |
| <b>Actinic cheilosis</b>                                 | Diffuse, poorly defined atrophic, erosive, ulcerative or keratotic plaques                     | Lower lip  | 6–10%                                  |
| <b>Keratoacanthoma</b>                                   | Firm, sessile non tender nodule + a central plug of keratin                                    | Lips, tongue, sublingual region  | 24%                                    |
| <b>Oral submucous fibrosis</b>                           | Mucosal rigidity   | Buccal mucosa, retromolar area, tongue, soft palate                    | 7–26%                                  |
| <b>Lichen planus</b>                                     | Reticular, erosive, atrophic, bullous, ulcerative, papular, plaque like                        | Posterior buccal mucosa, tongue, gingivae, palate, vermilion border    | 0.4–3.7%                               |
| <b>Discoid lupus erythematosus</b>                       | White plaques with elevated borders, radiating white striae and telangiectasia                 | Cheeks, lips, palate   | NA                                     |
| <b>Epidermolysis bullosa</b>                             | Bullae and vesicle formation following mild trauma   | Cheeks, tongue, palate   | 25%                                    |
| <b>Verruciform xanthoma</b>                              | A well demarcated mass with a yellow-white or red color and a papillary or verruciform surface | Gingivae, tongue, buccal mucosa, vestibular mucosa, floor of the mouth | NA                                     |
| <b>Graft-versus host disease</b>                         | Atrophy, erythema, erosions, ulcers, lichenoid lesions   | Cheeks, tongue, lips, buccal & labial vestibule                        | NA                                     |

\*NA: not assigned

Ante esta falta de acuerdo y de consenso internacional, la OMS reunió en 2005 en Londres a un comité de expertos(24) compuesto por especialistas en epidemiología, en medicina oral, en biología molecular, todos con amplia experiencia en el campo del cáncer y precáncer oral, para discutir diversos aspectos de lo que en el Monográfico de tumores de Cabeza y Cuello de la OMS(29) llamaban “lesiones epiteliales precursoras”.

En esta reunión, discutieron sobre la nomenclatura, la historia natural, la clasificación, los marcadores patológicos y moleculares, el manejo que se venía dando a estas entidades, y sobre todo un compendio de cómo diagnosticar y cómo actuar ante lo que se conocía como precáncer.

Dentro de los objetivos que se marcaron estaban: aclarar la nomenclatura y establecer una clasificación clara de este tipo de trastornos.

Propusieron eliminar la división entre lesión y condición precancerosa, entre otros motivos porque esa clasificación daba a entender que el riesgo de malignización de una lesión premaligna, estaba sólo en esa lesión y no en el resto de la cavidad oral del paciente, cosa que se había demostrado que no era académicamente muy rigurosa, ni siquiera estaba ya en consonancia con el aceptado fenómeno de la cancerización de campo(30).

Definieron como desorden oral potencialmente maligno (OPMD's en sus siglas en ingles) a «Lesión o condición con riesgo de transformación maligna en el momento de su diagnóstico y/o en una fecha futura». Y decidieron incluir bajo el concepto de OPMD a una serie de enfermedades como:

- Liquen Plano Oral. Lesión Liquenoide Oral.
- Eritroplasia.
- Leucoplasia.
- Queilitis actínica.
- Fibrosis oral submucosa.
- Lesiones palatinas por fumar invertido (Candela hacia adentro).
- Lupus eritematoso discoide.

Se estima que la prevalencia de OPMD's es de entre 1-5 %(27), aunque hay estudios que elevan esos porcentajes de prevalencia hasta el 16%, debido a que no hay unos criterios claros de inclusión y de diagnóstico de estas entidades en la mayoría de los ensayos realizados(31).

La edad media de presentación está entre los 50 y los 69 años y los lugares más comúnmente afectados de la cavidad oral son:

- Mucosa yugal.
- Encía.
- Lengua.

- Suelo de boca.

Los únicos criterios estadísticamente significativos para estimar la posible transformación maligna de un OPMD son la edad (pacientes mayores de 65 años) y la presencia o no de displasia(32).

### ***Eritroplasia.***

Fournier y Darier fueron los primeros en describirla, en el año 1893, como “Disqueratosis de etiología desconocida” y la nombraron *Epitelioma papilar* (27).

La OMS la ha calificado de diferentes maneras durante años como(26):

- “Placa roja aterciopelada que no puede ser caracterizada ni clínica ni anatomopatológicamente como ninguna otra lesión.”
- “Áreas rojas que no pueden ser diagnosticadas como ninguna otra lesión.”
- “Una lesión predominantemente roja de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión definida.”

Generalmente se corresponde con una placa roja bien definida, asintomática o que presenta una ligera quemazón al contacto. Y clínicamente se ha dividido en tres tipos:

- Forma homogénea: lesión de color rojo brillante de gran extensión, localizada en cualquier zona de la mucosa oral.
- Eritroleucoplasia: eritroplasia entremezclada con zonas de leucoplasia.
- Forma no homogénea: lesiones blancas y rojas elevadas con un contorno irregular o superficie moteada, denominada también eritroplasia moteada.

Es más frecuente en varones y en individuos entre 50 y 70 años.

Las localizaciones más frecuentes suelen ser:

- Suelo de boca.
- Lengua.
- Trígono retromolar.
- Paladar blando.

En cuanto a su prevalencia es muy escasa y varía según los diferentes estudios(26, 27),

así tendremos desde un 0,01%(33), hasta un 0,2%(34), mientras que otros estudios consideran que se da un caso entre 25000 adultos a nivel mundial(27).

Los factores etiopatogénicos de la eritroplasia son, en su mayoría desconocidos. Al igual que sucede con la leucoplasia, se asocia a ciertos hábitos como el consumo de tabaco y alcohol y también con estados de falta de higiene, sepsis oral y malnutrición. El tabaco y el alcohol se pueden considerar como los dos factores de riesgo más importantes en el desarrollo de esta lesión(35).

En cuanto a su potencial de transformación maligna, se supone que hasta el 90% de las lesiones de eritroplasia se transformará en COCE(25, 36). Es más, se considera que el 51% ya están malignizadas en el momento de su diagnóstico, el 40% presentan carcinoma in situ y el 9% presentan displasia moderada-severa(37).

### ***Enfermedad Liquenoide Oral. Liquen Plano Oral y Lesiones Liquenoides orales.***

Conocemos como Enfermedad Liquenoide Oral (ELO)(38) una serie de procesos inflamatorios crónicos como el Liquen Plano Oral (LPO) y las Lesiones Liquenoides Orales (LLO). El nexo de unión es que son procesos inflamatorios crónicos de base inmuniológica, que se caracterizan por la presencia de pápulas lineales blanquecinas, con disposición reticular, frecuentemente asociadas a lesiones atróficas, erosivas, ulcerativas y/o en placa. Así como por la presencia de un infiltrado linfocitario superficial dispuesto “en banda”, junto a una degeneración de la capa basal epitelial(39). Establecer una clara diferenciación entre LPO y LLO es muy difícil y a veces imposible(40). Y su potencial malignizador es controvertido(41).

Históricamente se ha considerado que el porcentaje de malignización del LPO es del 0-5%, aunque parece ser que la cifra real podría estar en torno al 1%(42). Estas diferencias en los porcentajes de malignización (que presentan los diversos estudios) se cree que son debidas a una deficiencia en los criterios de inclusión de las lesiones, llegando a mezclar lesiones de LPO con LLO, incluso con leucoplasias y eritroleucoplasias (43).

Hay estudios que al incluir criterios estrictos, tanto clínicos, como histopatológicos de diferenciación entre LPO y LLO, le otorgan capacidad de malignización sólo a las LLO, o al menos un riesgo mucho mayor que al LPO(44).

Parece, por tanto, que la diferenciación entre LLO y LPO es importante, ya que su comportamiento en cuanto a su transformación maligna, parece ser muy distinto(45).

### ***Lesiones en el paladar por fumar invertido.***

Son también denominadas *queratosis del paladar asociadas a fumar candela hacia adentro*. Se trata de lesiones provocadas en la mucosa oral por el hábito que se tiene en algunos países de fumar invertido, o con la candela hacia adentro. En diversos países de Centro-Sudamérica y del Sudeste Asiático, existe la costumbre de fumar con la parte candente hacia adentro, para así enlentecer la combustión del tabaco y prolongar la duración del cigarro. Esta práctica social es muy aceptada en algunas comunidades y muy frecuente en mujeres jóvenes. La práctica prolongada de fumar invertido provoca unas lesiones que se corresponden con unas zonas de placa blanca muy abigarradas en paladar y en el centro de la cara dorsal de la lengua. Dichas lesiones se creen que están provocadas por la acción química del tabaco, y la acción irritativa y calorífica de la candela del cigarro. Se estima que en el 83,3% de estas lesiones existe displasia, y que en el 12,5% asienta ya un COCE(46). El riesgo de padecer una lesión maligna en la mucosa afectada por esta lesión es 19 veces mayor que en un paciente sano(47).

### ***Queilitis actínica.***

Lesión provocada por el sol, que generalmente afecta al labio inferior, y que se corresponde con diferentes formas clínicas como úlceras crónicas, placas, descamaciones, áreas atróficas o pequeñas llagas (48). Nos encontramos con unos labios fisurados, muy secos y que se despellejan. Se da en pacientes que trabajan a la intemperie en países muy soleados.

Hay autores que le otorgan unos porcentajes de malignización del 6-10%. Y que en el caso de desarrollar un COCE, estos tendrían un potencial mayor de metastatizar y un comportamiento más agresivos que en otras localizaciones(49) .

La presencia de sangrado, induraciones o dolor en una queilitis actínica es una posible señal de malignización en la zona.

### ***Fibrosis oral submucosa.***

Es una condición progresiva, crónica y cicatrizante, que se caracteriza por una rigidez de las mucosas del tracto digestivo superior. Se asocia al consumo prolongado de betel, producto muy utilizado en el sudeste asiático en forma de masa para masticar. Este hábito va provocando una fibrosis submucosa progresiva, que en la mucosa oral se manifiesta con vesículas, úlceras, petequias y melanosis. Además se acompaña de xerostomías, sensación de ardor y limitación de la movilidad, con una reducción progresiva de la apertura bucal. Es una enfermedad mucho más frecuente en hombres (32♂:1♀) y se presenta en pacientes jóvenes (20-40 años). Las áreas más afectadas son la mucosa yugal, el área retromolar, la lengua y el paladar blando(50).

El riesgo de desarrollar COCE de estos pacientes es 17 veces mayor que en un paciente sano(27). Además los COCEs que se desarrollan a partir de esta condición, lo hacen en pacientes más jóvenes, además son COCE´s más invasivos y con más potencial de metastatizar que los COCE´s *a novo* (51).

### ***Lupus eritematoso discoide.***

El Lupus eritematoso discoide (LED) es una enfermedad muco-cutánea de etiología desconocida y de base inmunológica. Cursa de forma crónica y provoca lesiones en piel y mucosas que pueden dejar cicatrices. Es una enfermedad que afecta a menos de 5 personas por cada 10.000, ligeramente más frecuente en mujeres (1♂:1,8♀).

Las lesiones orales son menos frecuentes que las lesiones en piel, afectan al 20% de individuos con LED. Estas lesiones orales y periorales son heterogéneas, engloban lesiones en forma de placa rojo-blanco con bordes elevados y rodeadas de estrías blanquecinas en forma de rayos de sol, lesiones en forma de placa eritematosa sobre una base de pápulas estriadas blanquecinas y lesiones periorales en forma de úlceras o áreas atrófico erosivas.

Se han descrito transformaciones malignas de lesiones de LED en labio inferior (52). Se considera que del 5,5 al 6,8% de las lesiones de labio de LED malignizarán(53). Se han

asociado como factores de riesgo de malignización la edad (superior a 60 años) y el hábito de fumar(54).

### ***Leucoplasia oral.***

Fue descrita por primera vez por Schwimer en 1887, quien la definió como “un crecimiento o proliferación blanca”. Es el OPMD más estudiado(55).

En 1949 Berniér la definió con un criterio puramente histológico, e intentó denominarla “disqueratosis oral”.

En 1967 Pindborg la definió como “Placa blanca que no puede desprenderse por raspado y que no puede clasificarse como ninguna otra lesión” y añade “no es una entidad histopatológica, porque en ella puede observarse una gran variedad de alteraciones microscópicas” (56).

Ya la OMS, en 1978, definió la enfermedad con los criterios de Pindborg y aceptó que acarrearía un aumento de malignización respecto a la mucosa normal(56).

Más adelante, en 1983, en el Seminario Internacional sobre Leucoplasia Oral y Lesiones Relacionadas con los Hábitos Tabáquicos se redefinió como: “*Placas blancas que no se pueden caracterizar clínica o histopatológicamente como ninguna otra enfermedad y que no están asociadas a ningún agente etiológico físico ni químico a excepción del tabaco*”(57).

Once años más tarde, en el Symposium Internacional sobre Lesiones Blancas en Uppsala (Suecia) 1994, la definición se volvió a modificar, esta vez a: “*Lesión predominantemente blanca de la mucosa oral, que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión definible*”(58).

La última definición de consenso ha sido la dada por la OMS, en colaboración con el Centro de Investigaciones para el Cáncer (IARC), en el año 2005 como: “*Una placa blanca de riesgo cuestionable, habiendo excluido otras enfermedades conocidas o alteraciones que no suponen un aumento del riesgo de cáncer*” (24)

Hay que resaltar que el término Leucoplasia es básicamente clínico, ya que no hay una característica patognomónica de esta enfermedad a nivel histopatológico, que aunque

suela presentar una características similares, sólo se define por la exclusión de otro tipo de trastornos(24, 59, 60), tanto a nivel clínico como histopatológico.

Debemos por tanto, establecer unos conceptos claros sobre la leucoplasia(60):

- Término clínico.
- Histología no específica. (hiperplasia, con o sin displasia epitelial).
- Su patrón de comportamiento es variable.
- Se ha demostrado la transformación maligna.
- Diagnóstico provisional de leucoplasia basado en criterios clínicos.
- Diagnóstico definitivo. Supresión factores etiológicos, examen histopatológico.
- Las lesiones blancas de causa local evidentes no se incluyen como leucoplasias.

#### Epidemiología:

Su incidencia se estima entre 0.2% y el 17%(61). Este abanico tan grande en cuanto a las cifras, se debe a diferencias de criterios en los estudios respecto al diagnóstico de leucoplasia(60, 62).

La presencia de leucoplasia a nivel global más aceptada es del 2,60%(63). A nivel nacional hay diversos ensayos que lanzan las siguientes cifras:

- Suecia: 3,60%(64).
- Holanda: 1,4%(65).
- Italia: Pacientes mayores de 40 años y con factores de riesgo→13,8%(66).
- Turquía: 0,4%(67).
- Polonia: Pacientes mayores de 55 años→7,4%(68)

Generalmente se da entre los 40 y 70 años de edad, observándose una mayor prevalencia en la década de los 50 y 60 años(66), aunque en países desarrollados suelen aparecer cinco o diez años antes (55).

Suele haber una mayor incidencia en el hombre 3♂:2♀(67), aunque esta diferencia se va acortando en los países occidentales debido al aumento del consumo de tabaco y alcohol por parte de las mujeres(63).

### Etiología:

Se ha discutido mucho sobre las causas de la leucoplasia; aunque no está muy claro que exista un factor determinante, si está estrechamente relacionada con el tabaquismo, y hay estudios sobre otros posibles factores etiológicos.

#### ▪ Idiopática.

Hay muchas leucoplasias que no pueden relacionarse con ningún factor etiológico externo a los factores predisponentes intrínsecos al propio paciente, que aún se desconocen(69).

#### ▪ Tabaco.

Es el factor irritante más claramente relacionado con la aparición de leucoplasias, alrededor del 80% de las leucoplasias se cree que están íntimamente relacionadas al consumo de tabaco, y hay estudios que corroboran que la leucoplasia es seis veces más común en pacientes fumadores(70, 71). Existe una relación clara entre la cantidad de tabaco que se fuma, el tiempo que se lleva fumando y la lesión(72).

Se ha relacionado la aparición de lesiones leucoplásicas con cualquier tipo de forma de consumo de tabaco, ya se fumado, masticado o en forma de rapé(73).

Se cree que los mecanismos por los que el tabaco provocaría la aparición de leucoplasia, es una combinación de mecanismos mecánicos, físicos y químicos.

Estos mecanismos provocan alteraciones en el epitelio por acción directa o indirecta:

- ✓ Modificando la microbiología local.
- ✓ Alterando la red capilar papilar.

Roed-Petersen y Pindborg(74), en un estudio en 168 fumadores con leucoplasia encontraron que al disminuir el consumo de cigarrillos a menos de la mitad durante tres meses, en el 50% las lesiones mejoraban y en un 6,2% llegaban a desaparecer. En los que

eliminaban totalmente el tabaco, la lesión desaparecía en un 37% a los tres meses y en un 58,2% a los seis meses.

- Factores irritantes.

Lo que se conoce como queratosis friccionales, aunque en realidad éste es un término histológico que no debería ser utilizado y deberían denominarse “lesiones friccionales”(75), serían aquellas lesiones blancas que aparecen en áreas traumatizadas, ya sea por el roce constante de los alimentos, como por el trauma constante de dientes o de prótesis. Estas lesiones son muy frecuentes en borde lateral de la lengua, mucosa yugal o en crestas edéntulas.

El problema es que aunque tienen un factor etiológico claro y demostrable, al eliminar ese factor traumático constante no regresan, ya que son lesiones bien establecidas y con un largo tiempo de evolución.

En estos casos de persistencia de las lesiones debemos de considerarlas como leucoplasias(70, 75).

- Alcohol.

Aunque no está muy clara la relación del alcohol con el desarrollo de OPMD's(76), sí que se ha demostrado la relación directa entre el consumo del alcohol y el desarrollo de cánceres de cabeza y cuello(77, 78). El acetaldehído, primer metabolito que se forma en el organismo proveniente del alcohol, es aceptado como un carcinógeno por sí solo(12, 79).

El alcohol está considerado un irritante de la mucosa facilitando la acción de otros factores predisponentes al desarrollo de leucoplasia.

El consumo crónico de alcohol está asociado a sufrir más lesiones de los tejidos blandos y pigmentación de las mucosas. Lo que no está muy claro es que el desarrollo de esas lesiones sean la consecuencia directa del alcohol y no de los hábitos de vida que conlleva el alcoholismo, como el tabaquismo, la falta de higiene oral, y la dejación del cuidado personal.

Para algunos autores, el consumo de alcohol no está relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar leucoplasia(80), para otros sí que hay relación(81).De todas maneras, hoy se recomienda screening de ODPM´s en pacientes bebedores (82)

- Cándida.

Se considera que entre un 7 y un 50% de las leucoplasias están infectadas por Cándida Albicans (CA)(61, 83). Lo que no está muy claro es que la presencia de CA sea un factor sobreañadido o el origen principal de la lesión. Se supone que en la mayoría de los casos son sobreinfecciones de lesiones ya existentes, pero existen datos que apoyan que la infección por CA pueda ser la causa de algunos tipos de leucoplasia, debido al papel que juega la producción de N -nitrosobencilmetilamina(84).

La base eritematosa hallada en algunos tipos de lesiones leucoplásicas, suele indicar una sobreinfección por CA y esto tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas importantes(85).

- Virus.

Al igual que con el cáncer oral, se ha valorado el papel del Virus de Papiloma Humano (VPH) en relación a las lesiones de leucoplasia. Se ha detectado ADN del VPH en sus subtipos 16 y 18, en un 15 % de las leucoplasias orales(86).

La implicación del VPH y el potencial de malignización de las lesiones precancerosas, ha sido extensamente estudiado, no obteniéndose resultados concluyentes (87).

- Otras enfermedades.

Hay ciertos estados generales o factores sistémicos en los que se produce una alteración de la mucosa oral, como es el caso de deficiencias de vitamina B12, ácido fólico y otras carencias nutricionales. Todos estos trastornos se han relacionado con lesiones leucoplásicas, aunque no se ha refutado su relación directa(88).

### Clínica:

Historia natural

Comienza con máculas-placas blanquecinas asintomáticas que pueden pasar desapercibidas durante años y poco a poco llegar a convertirse en placas blancas que, si se hallan en lugares de pliegue, aparecen cuarteadas. La acción continuada en el tiempo de los factores externos hará que en algunas leucoplasias aparezcan áreas eritematosas con atrofia epitelial, nódulos, o bien crecimientos exofíticos(89).

Suele diagnosticarse de forma accidental en una exploración rutinaria y cuando ya llevan años de evolución. Sólo el 25% de los pacientes consultan al especialista el 1<sup>er</sup> año en que se percatan de la lesión(56).

Localización.

Se puede encontrar en cualquier localización de la mucosa oral, tanto en mucosa de revestimiento como en mucosa queratinizada.

Las más frecuentes (de mayor a menor) son(90):

- ✓ Mucosa retrocomisural.
- ✓ Mucosas yugales.
- ✓ Encías.
- ✓ Lengua.
- ✓ Labios.
- ✓ Suelo de boca.
- ✓ Paladar.

Signos

Inspección: La leucoplasia suele aparecer como una mácula blanca o placa, de límites generalmente bien definidos. A la palpación, no se aprecian induraciones y al tacto puede ser un tanto rugosa(90).

Síntomas.

Generalmente suele ser asintomática, presentando ardor o escozor cuando la lesión se pone en contacto con alimentos ácidos o salados, sobre todo en aquellas lesiones consideradas no homogéneas.

### Clasificación clínica.

Existe una gran variedad de formas clínicas de leucoplasia. Basándose en su aspecto clínico, se han establecido muchas clasificaciones, y dentro de estas muchas variaciones, pero sigue estando aceptada la clasificación de consenso del Seminario de Upsala (1994)(58). Dicha clasificación divide las leucoplasias en dos grandes grupos.

- Leucoplasias homogéneas.

Lesiones predominantemente blancas, uniformes y de superficie lisa o arrugada, con unos bordes bien definidos y cuya superficie es uniforme y suave con apariencia delgada.

#### **Figura 1**

Se corresponden con lesiones asintomáticas, con lo que su hallazgo es casual, en una exploración rutinaria por otros motivos, ya que en muchas ocasiones el paciente desconoce su existencia.

Son más prevalentes que las no homogéneas, según diferentes ensayos, en un rango de 2:1 hasta 11:1(56).

Suelen corresponder a formas histológicas sin displasia y su riesgo de malignización es relativamente bajo(24).



**Figura 1: Leucoplasia homogénea.**

- Leucoplasias no homogéneas.

Lesiones predominantemente blancas, aunque pueden presentar zonas rojas que se caracterizan por presentar una superficie irregular **Figura 2**. Pueden producir ciertos síntomas como sensación de ardor o escozor al contacto con sólidos o líquidos. Suelen presentar un mayor porcentaje de displasia y un riesgo de malignización más elevado(91).



**Figura 2: Leucoplasia no homogénea.**

Se dividen a su vez en 3 formas:

- Eritroleucoplasia.

Placas irregulares mixtas, blancas y rojas, predominando el color blanco **Figura 3**. Suelen presentar síntomas y frecuentemente se hallan infectadas por *Cándida*, además suelen presentar en un porcentaje alto displasia y riesgo de malignización elevado(90).



**Figura 3: Eritroleucoplasia.**

- Nodular.

Pequeños crecimientos polipoides rodeados de excrecencias rojas o blancas **Figura 4**. Frecuentemente se hallan infectadas por *Cándida*.



**Figura 4: Leucoplasia nodular.**

- Leucoplasia Exofítica Multifocal.

También denominada Leucoplasia Verrucosa Proliferativa. Fue descrita por primera vez por Hanse y cols en 1985(92) como una lesión en placa multifocal con predilección por asentarse en la encía, aunque puede afectar a muchas zonas, que afecta con mayor frecuencia a mujeres sin antecedentes tóxicos. La enfermedad tenía un comportamiento muy agresivo que comienza como una lesión única y que se va convirtiendo en lesiones multifocales.

Clínicamente se corresponde con una lesión en placa blanca exofítica que afecta a varias zonas de la anatomía oral, especialmente a encía adherida **Figura 5**.

Es un tipo de leucoplasia que presenta unos niveles de transformación maligna realmente altos, que varían desde un 63,3% (87) hasta un 100% (27).

La transformación maligna se da en una media de 8 años tras su diagnóstico(87), y se caracteriza por ser una entidad muy resistente a los tratamientos.

Dado su comportamiento y sus características particulares, muchos autores abogan por diferenciarla de las leucoplasias y considerarla una entidad *per-se*(93-95).



**Figura 5: Leucoplasia Exofítica Multifocal.**

### Histología

No existe una entidad histopatológica única que defina a la leucoplasia, aunque sí que comparten unas características comunes, de hecho, aunque nos encontramos con una gran variedad de patrones, todos suelen coincidir con una hiperplasia epitelial y una

hiperqueratosis generalizada y no existe una correspondencia entre los hallazgos clínicos y los histopatológicos, salvo un mayor índice de displasia en las leucoplasias no homogéneas(96).

Debemos realizar siempre un estudio anatomopatológico de la lesión clínicamente compatible con leucoplasia para excluir que se trate de otra entidad histopatológica y para determinar la existencia o no de displasia epitelial y en caso de existir, su grado(59).

Por la histología podemos distinguir 2 tipos de leucoplasias:

- Leucoplasias sin displasia epitelial.

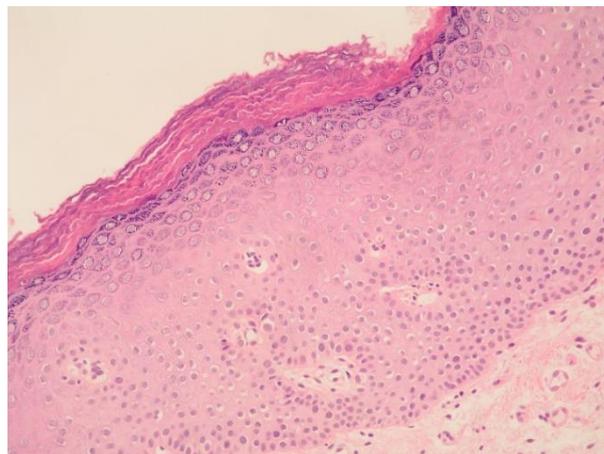
Representan entre el 80- 90% de las leucoplasias(90). Y aunque no exista una histología común a todas las leucoplasias generalmente este tipo de leucoplasia suele presentar

**Figura 6:**

- Hiperqueratosis prácticamente en el 100% de los casos (ortoqueratosis generalmente, paraqueratosis o ambas).
- Acantosis.
- Papilomatosis.

En este tipo de leucoplasia el infiltrado inflamatorio en el corion es escaso o inexistente.

Suelen corresponder a formas clínicas homogéneas, no sobreinfectadas por *Cándida* y con poca capacidad de malignización(90).

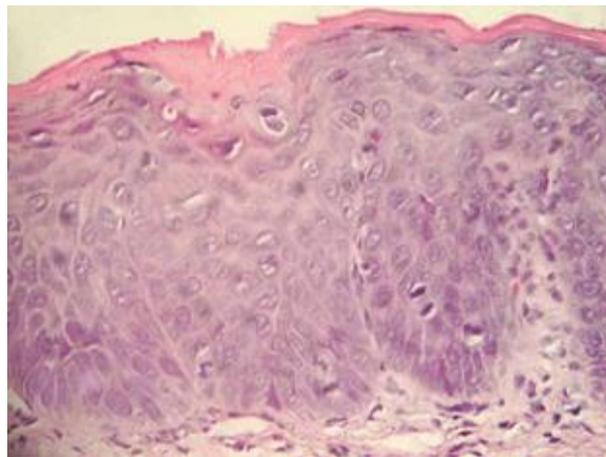


**Figura 6:** Corte histológico de una leucoplasia sin displasia.

- Leucoplasias con displasia epitelial.

Suponen entre el 10-20 %. Se aprecian alteraciones displásicas en sus diferentes grados (alteraciones celulares y de estructuración a nivel epitelial), y es frecuente un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario subepitelial **Figura 7**.

Suelen corresponder a formas clínicas no homogéneas y sobre-infectadas por Cándida. Implican generalmente un mayor riesgo de malignización.



**Figura 7: Corte histológico de una leucoplasia con displasia.**

#### Diagnóstico:

El diagnóstico de leucoplasia habrá que hacerlo de una manera excluyente(62), ya que la propia definición de la enfermedad es una definición exclusiva. Por tanto habrá que ir excluyendo lesiones y enfermedades, de manera clínica al principio e histopatológica al final, hasta llegar a un diagnóstico definitivo.

El diagnóstico diferencial de la leucoplasias lo tendremos que hacer con otras lesiones blancas y/o rojas(24, 62, 70, 97).

- Leucoplasia vellosa.
- Lupus eritematoso.
- Candidiasis.
- Electrogalvanismo.
- Leucoedema.
- Mordisqueo bucal.

- Lesiones friccionales.
- Glositis migratoria benigna.
- Quemaduras químicas.
- Verrugas.
- Liquen Plano Oral.
- COCE.
- Carcinoma verrucoso.
- Otros.

Como hemos mencionado anteriormente, para el diagnóstico de una leucoplasia nos basaremos en 2 tipos de criterios:

#### 1º Criterios clínicos.

Que englobarían las características de la lesión (tamaño, forma, etc...), síntomas, historia clínica, factores desencadenantes-predisponentes.

Eliminación de factores etiológicos;

Se intentará eliminar todo factor externo que pueda ser causante de la lesión:

- ✓ Factores traumáticos-irritativos.
- ✓ Tabaco.
- ✓ Cándida.
- ✓ Sustitución de restauraciones metálicas.

Se dejarán trascurrir 4 semanas tras la eliminación del factor externo (tratamiento con antifúngicos, eliminación de zonas de fricción y sustitución de restauraciones) o 6 semanas del cese del hábito tabáquico.

Si no desaparece la lesión, se llegaría a un diagnóstico provisional de leucoplasia clínica(60).

#### 2º Criterios histopatológicos.

En todos los casos se ha de realizar una biopsia para el estudio histopatológico de la lesión. Lo más recomendable es realizar una biopsia escisional para poder así estudiar la lesión en su totalidad. Si no es posible, se realizará una biopsia incisional, intentando

incluir en ésta las zonas más sospechosas de presentar malignidad o de poder ser otra entidad histológica.

Al realizar el estudio anatomopatológico de la lesión podremos fundamentalmente:

1. Descartar otras entidades. (LPO, COCE, Ca Verrucoso, etc...)
2. Determinar si presenta o no displasia.

También nos permitirá tener un registro para poder seguir monitorizando al paciente.

Con la inspección clínica, la eliminación de posibles factores etiológicos y el estudio anatomopatológico de la muestra, tendremos al diagnóstico definitivo de leucoplasia.

Hay autores(60, 62, 98) que consideran que incluso con estos criterios clínicos e histopatológicos, nos podríamos equivocar, y defienden la utilización de un sistema de estadiaje y el establecimiento de unos factores de certeza.

El estadiaje vendría dado por **Tabla 3**:

1. Tamaño de la lesión.
2. La presencia o no de displasia en el estudio histológico.

**Tabla 3. Estadiaje propuesto por Van der Waal y cols 2002(62).**

|   |   |
|---|---|
| <b>L (size of the leukoplakia)</b>  |   |
| L <sub>1</sub>  | Size of single or multiple leukoplakias together <2 cm                            |
| L <sub>2</sub>  | Size of single or multiple leukoplakias together 2-4 cm                           |
| L <sub>3</sub>  | Size of single or multiple leukoplakias together >4 cm                            |
| L <sub>x</sub>  | Size not specified  |
| <b>P (pathology)</b>  |   |
| P <sub>0</sub>  | No epithelial dysplasia (includes "perhaps mild epithelial dysplasia")            |
| P <sub>1</sub>  | Mild or moderate epithelial dysplasia   |
| P <sub>2</sub>  | Severe epithelial dysplasia (includes "perhaps carcinoma in situ")                |
| P <sub>x</sub>  | Absence or presence of epithelial dysplasia not specified in the pathology report |
| <b>OL-staging system</b>  |   |
| Stage 1   | L <sub>1</sub> P <sub>0</sub>   |
| Stage 2   | L <sub>2</sub> P <sub>0</sub>   |
| Stage 3   | L <sub>3</sub> P <sub>0</sub> or L <sub>1</sub> L <sub>2</sub> P <sub>1</sub>     |
| Stage 4   | L <sub>3</sub> P <sub>1</sub> or L P <sub>2</sub>                                 |
| <b>General rules of the OL-staging system</b>   |   |
| 1. If there is doubt concerning the correct L category to which a particular case should be allotted, than the lower (i.e. less advanced) category should be chosen. This will also be reflected in the stage grouping.                       |   |
| 2. In case of multiple biopsies of single leukoplakia or biopsies taken from multiple leukoplakias the highest pathological score of the various biopsies should be used.   |   |
| 3. Distinct carcinoma in situ has been excluded from this classification.   |   |
| 4. For reporting purposes the oral subsite according to the ICD-DA should be mentioned (World Health Organisation, International Classification of Diseases. Tenth Revision. Application to Dentistry and Stomatology, ICD-DA, Geneva, 1992). |   |

A este estadiaje habría que añadirle un factor de certeza, éste también vendría determinado por unos criterios clínicos e histopatológicos.

Grados de factor de certeza **Tabla 4.**

C1: Diagnóstico clínico de la lesión.

C2: Diagnóstico clínico, habiendo retirado los posibles factores etiológicos que causan la lesión y comprobar su permanencia.

C3: Tras comprobar C1 y C2, se realiza una biopsia incisional para comprobar que no se caracteriza como ninguna otra lesión definible histopatológicamente.

C4: La biopsia ha de ser escisional si queremos llegar al mayor factor de certeza. Así comprobaremos que en toda la extensión de la lesión no hay rasgos histológicos de ninguna otra lesión definible.

**Tabla 4: Factor de certeza de Van der Waal y cols 2002(62).**

|                |  |
|----------------|--|
| C <sub>1</sub> | Evidence from a single visit, applying inspection and palpation as the only diagnosis means (Provisional clinical diagnosis), including a clinical picture of the lesion.              |
| C <sub>2</sub> | Evidence obtained by a negative result of elimination of suspected etiologic factors, e.g. mechanical irritation, during a follow-up period of 6 weeks (Definitive clinical diagnosis) |
| C <sub>3</sub> | As C <sub>2</sub> , but complemented by pretreatment incisional biopsy in which, histopathologically, no definable lesion is observed (Histopathologically supported diagnosis)        |
| C <sub>4</sub> | Evidence following surgery and pathologically examination of the resected specimen   |

Estos autores basan, la utilización de estos criterios en la poca uniformidad que existe a la hora de diagnosticar la leucoplasia, y de ahí el abanico tan grande que existe en los estudios que se hacen a nivel mundial respecto a la prevalencia de la lesión y respecto a su transformación maligna.

Para ellos el diagnóstico de leucoplasia no debería hacerse hasta tener como mínimo un grado de certeza C3 o C4. Así, en un ensayo de 2013 de Brouns y cols. (60), encontraron que de un grupo de 295 pacientes con un diagnóstico inicial de leucoplasia, sólo 67 tenía un diagnóstico de certeza C4 y 109 de C3. El resto de lesiones que habían sido diagnosticadas como leucoplasia, no lo eran.

## Pronóstico.

Existe evidencia científica de la transformación maligna durante su evolución y no es raro encontrar leucoplasias orales cercanas o en los bordes de COCE's(99). De hecho, se asocia la leucoplasia con el 15,8-48% de todos los COCE's diagnosticados(100, 101)

Se ha demostrado la existencia de cambios genéticos, sobre todo alteraciones del cromosoma 3, en lesiones queratósicas no displásicas de la cavidad oral y alteraciones en la proliferación celular en leucoplasias sin displasia(102).

Un paciente con leucoplasia oral tiene 5 veces más posibilidades de desarrollar un cáncer oral que un paciente sano(90).

La tasa de transformación maligna se sitúa entre el 0,13-17,5%(61), este abanico tan grande se debe probablemente al uso de criterios no estandarizados, diferencias geográficas, así como a la selección de los pacientes(60).

Hay diferentes estudios respecto a los porcentajes o la posibilidad de que se dé la transformación de la leucoplasia en cáncer.

En Europa el único estudio que evalúa la tasa de transformación anual, la cifra en 2,9%(103).

En Japón, otro estudio ha diferenciado entre la transformación de leucoplasias homogéneas aisladas (0,6%) y las no homogéneas, multifocales o extendidas (6,3%)(104).

Otro ensayo en Norteamérica estima una tasa de transformación anual del 1%(105). Sin embargo en un meta-análisis sobre 14 estudios, la tasa de transformación anual se estableció en una cifra mucho menor 0,006%(106).

Como consenso, se tiene como tasa de transformación anual en el mundo del 1,36% (63).

- Factores pronósticos.

Se han descrito muchos factores pronósticos de transformación maligna, y cada ensayo que se realiza lanza unas cifras diferentes. Hay que tener en cuenta que todos estos ensayos se realizan en poblaciones diferentes, con hábitos y características diferentes, de ahí la falta de una concordancia en las cifras(60).

→ El sexo.

No hay un consenso claro, muchos ensayos encuentran más prevalencia en un tipo de sexo en particular y otros en el contrario, debido seguramente a los criterios de inclusión de leucoplasia, que no son iguales en todos los estudios(55).

→ La edad.

Por encima de los 50 años el riesgo es mayor(32).

→ La localización.

Mayor riesgo las localizadas en el suelo de la boca, en la cara ventral de la lengua o en los trígonos retromolares(56), que coinciden con las localizaciones menos frecuentes(107). Aunque esta afirmación se está poniendo en duda en los últimos años(108).

→ El tamaño de la lesión.

Si se encuentra una extensión superior a 1 cm de diámetro, está asociado a un mayor riesgo de transformación maligna(108). El riesgo de transformación maligna de una leucoplasia mayor de 2 cm<sup>2</sup> es 5,4 veces mayor que el de una leucoplasia de menor superficie(102).

→ El tipo clínico.

Se ha asociado la mayor transformación maligna en lesiones no homogéneas que en las homogéneas(83, 102, 109). Las lesiones no homogéneas tienen un riesgo 7 veces mayor de transformarse que las homogéneas(102, 104).

El problema está en que, aunque es un buen factor pronóstico, la separación entre leucoplasia no homogénea y homogénea es muy difícil de realizar y sigue unos criterios de aplicación muy subjetivos(60).

→ Presencia de *Cándida Albicans*.

De momento, la CA juega un papel desconocido en las lesiones de leucoplasia y su influencia en la transformación maligna de las mismas es controvertida. Hay ensayos que apoyan la relación entre la contaminación por hongos y la presencia de displasia epitelial moderada y severa en biopsias de lesiones precancerosas, incluida la leucoplasia(61, 84).

→ El tiempo de evolución.

A más tiempo de evolución de la lesión, más influirá en su transformación maligna los hábitos tóxicos como el alcohol y el tabaco(110), y más influirá sobre ella la existencia de una enfermedad subyacente(111).

→ El tipo histológico.

Éste es el factor pronóstico más importante, o al menos, el más aceptado(69, 112). La presencia de displasia en la lesión está considerado como el factor pronóstico por excelencia de la transformación maligna de la leucoplasia, aunque algunos autores lo ponen en duda(61, 102).

Está documentado un mayor riesgo de transformación maligna en lesiones que han presentado displasia epitelial(61, 110, 113).

Tradicionalmente se han dividido las leucoplasias entre: leucoplasias sin displasia y leucoplasias con displasia cuestionable, baja-media, moderada y severa-alta. Esta clasificación estaba basada en los cambios encontrados durante el estudio anatomopatológico de la lesión, en la que se evalúa:

Cambios sufridos en la arquitectura tisular:

- La estructura irregular del epitelio.
- Pérdida de polaridad de las células basales.
- Crestas epiteliales en forma de gota.
- Aumento del número de figuras mitóticas.

- Mitosis superficiales anormales.
- Queratinización prematura de células.
- Perlas de queratina en crestas epiteliales.

Cambios a nivel celular:

- Anormal variación del tamaño nuclear.
- Anormal variación de la forma nuclear.
- Anormal variación en el tamaño celular.
- Anormal variación en la forma celular.
- Aumento del ratio núcleo-citoplasma.
- Figuras mitóticas atípicas.
- Hiperchromatosis.
- Aumento del número de nucléolos.

La OMS, en 2005 reconoce cinco estados histopatológicos en las lesiones epiteliales precursoras(114):

1. Hiperplasia sin atipia: aumento del estrato espinoso y/o de las capas celulares basales o parabasales, con una estratificación regular y sin atipias celulares.
2. Displasia leve: las alteraciones arquitecturales están limitadas al tercio inferior del epitelio acompañadas de atipias citológicas
3. Displasia moderada: las alteraciones de la arquitectura se extienden al tercio medio del epitelio con atipias celulares.
4. Displasia severa: las atipias celulares y alteraciones de la arquitectura epitelial implican más de los 2/3 del epitelio.
5. Carcinoma in situ: todo o casi todo el espesor del epitelio está alterado junto con marcadas atipias celulares.

El problema que presenta estimar el grado de displasia es que existe una gran variabilidad subjetiva dependiendo del observador, e incluso dentro del mismo observador(115-117).

Para disminuir este sesgo, la OMS decidió dividir todos los grados de displasia en dos(115):

- Lesiones de bajo riesgo: lesiones que no presenten displasia, que presenten una displasia cuestionable o una displasia baja-media.
- Lesiones de alto riesgo: lesiones que presenten displasia moderada o displasia severa-alta.

Diversos estudios aportan datos sobre la mayor posibilidad de transformación maligna en lesiones denominadas de alto grado(107). Aumentando este riesgo desde 2,3 a 4,5 veces respecto a las lesiones denominadas de bajo riesgo(69).

Otros autores inciden en que las lesiones denominadas de alto riesgo, presentan un tiempo de malignización menor que el de las de bajo riesgo, estableciendo este tiempo entre 2-3 años tras su diagnóstico(110, 113).

De todas maneras, la presencia de displasia no garantiza una transformación maligna, así como la no presencia de displasia epitelial tampoco garantiza la no transformación en cáncer de la lesión(91, 118, 119).

En un seguimiento de lesiones de leucoplasia encontraron que:

- ✓ El 40-50% sin cambios.
- ✓ El 10-20% evoluciono a COCE.
- ✓ El 20-30% empeoraron (+ displasia).
- ✓ El 13-20% remitieron parcial o totalmente.
- ✓ Lesiones displásicas pueden desaparecer clínicamente.
- ✓ Leucoplasias sin displasia se pueden acabar transformando en carcinomas.

→ Cambios ultraestructurales:

Ante la dificultad de encontrar una opinión común en cuanto al grado de displasia tisular-celular y su predictibilidad de transformación maligna, se ha intentado buscar marcadores a nivel molecular que puedan relacionarse con la transformación en cáncer de lesiones leucoplasias(120).

Se han descrito en muchos OPMD's cierta inestabilidad de ADN y pérdidas alélicas (102).

El uso de test genéticos no invasivos, mediante citología exfoliativa o el estudio de marcadores tumorales de la saliva, supone un gran avance en la búsqueda de marcadores

de pronóstico en este tipo de lesiones(121). También el uso de técnicas de inmunohistoquímica para localizar diferentes tipos celulares que sirvan para identificar lesiones con mayor o menor probabilidad de malignizar(122)

### Tratamiento.

No hay un consenso en cuanto al mejor tratamiento de la leucoplasia oral(120), y se han propuesto numerosas técnicas terapéuticas.

- Eliminar posibles factores etiológicos:

Dejar de fumar y beber.

La efectividad del abandono de hábitos es muy discutida(72). Sólo hay un estudio respecto al tratamiento de la leucoplasia mediante el abandono de hábito tabáquico. Tras seis meses de cese del hábito, se comprobó que el 97,5% de las leucoplasias asociadas a tabaco de mascar desaparecían o reducían su tamaño significativamente(123).

Se estima que el riesgo de sufrir displasia en una lesión no disminuye hasta que pasan de 10-15 años del cese del hábito tabáquico o alcohólico(124).

Factores traumáticos.

Si tenemos dudas si es una lesión friccional, podríamos intentar eliminar los posibles factores traumáticos como prótesis, cúspides afiladas, áreas edéntulas, etc...

- Cirugía.
  - Bisturí frío.

Tratamiento de elección: eliminación quirúrgica total con bisturí frío y estudio anatomopatológico. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico extirpativo de la leucoplasia no garantiza que no aparezcan nuevas leucoplasias en la zona, ni siquiera que no se desarrolle una lesión maligna en la misma localización. Diversos autores han localizado lesiones cancerosas en el 3-9% de zonas post-quirúrgicas de leucoplasia y recidivas de leucoplasia del 10 al 32% (99). Tanto autores de hoy en día como de hace 40 años concluyen que aunque no hay una diferencia significativa en cuanto a la transformación maligna de lesiones tratadas con cirugía (5,5% maligniza) y lesiones no tratadas (7,8% maligniza), lo más recomendable es la escisión completa de las lesiones para su estudio,

porque aunque no sea efectiva para evitar el desarrollo de la leucoplasia a COCE, si es muy efectiva para detectar de forma temprana las lesiones malignas(31).

○ Vaporización:

Laser de Co2: Presenta buenos resultados en cuanto a la remoción y grado de recidivas(125).

Laser Potasio-Titanio-fosfato: Presenta incluso menos recidivas que el Laser de CO2(31).

En un estudio a largo plazo de Holmstrup y cols. en 2006(102), mostraron que la extirpación quirúrgica de la lesión no era efectiva para evitar una transformación maligna en la mucosa de la zona. En dicho estudio, en el que analizaron 296 lesiones en un periodo de 25 años, no encontraron diferencias estadísticamente significativas que aconsejasen la extirpación quirúrgica de una leucoplasia para evitar su transformación maligna.

▪ Tratamientos alternativos.

Se tendrán en cuenta siempre que el tamaño o la ubicación no permita una resección quirúrgica de la lesión. Ninguno de estos tratamientos nos aseguran buenos porcentajes de no recidiva, y ninguno tiene mejor resultados respecto a placebo en transformación maligna(31). Además suelen tener efectos secundarios indeseables. Entre otras sustancias, las más empleadas son:

- Retinoides (tópicos y sistémicos), B-caroteno y carotenoides (sistémicos). Tienen buenos efectos en cuanto resolución clínica, pero poseen efectos secundarios indeseable y tras su cese se producen muchas recidivas(87, 126).
- Bleomicina (tópica). No se ha probado que sea efectiva(126).
- Extractos de té (tópico y sistémico). Tampoco se ha probado su efectividad(126).
- Ketorolac (tópico). No efectivo(126).
- Antioxidantes. En un ensayo de Mallery y cols(127) se utilizaron un tipo de antioxidante, los antocianos, de forma tópica, con resultados óptimos en la reducción de displasia epitelial en lesiones compatibles con leucoplasia.

- Actitud expectante.

Esperar, vigilar y monitorizar la lesión. Por su facilidad quizá sea lo más recomendable. Vigilar clínicamente (inspección visual y táctil, registro de imágenes) e histopatológicamente (biopsias incisionales periódicas) la lesión o lesiones, así se podrá diagnosticar y tratar el COCE en el caso de que se produzca la transformación(31, 126).

### **Biopsia.**

La palabra biopsia proviene del griego; Bio→vida y Opsi→ visión, el término fue introducido en 1879 por Ernest Besnier(128). Consiste en la obtención de un tejido vivo para su estudio mediante microscopio con la intención de establecer un diagnóstico(129). Se necesita una muestra representativa para su correcta interpretación(130).

Los hallazgos encontrados en una biopsia son de un valor médico-legal irrefutables y es de obligado cumplimiento para valorar la malignidad de una lesión(129).

Además la biopsia está considerada como el *Gold standard* a la hora de valorar el grado de malignidad de un tejido(13, 21, 131-137)

La biopsia es, a menudo, la única forma que tenemos para diagnosticar una lesión y determinar, con garantías, el grado de malignidad de la misma(138-140).

Es aceptado que todo tejido que se extraiga de la cavidad oral, ha de ser enviado para su estudio por parte de un patólogo con conocimientos especializados en tejidos orales(128), por mucho que el clínico esté seguro de su diagnóstico. Esto es así en todas las ocasiones excepto:

- Dientes.
- Torus o exóstosis.
- Pulpa dental.
- Tejido clínicamente normal.

La biopsia está especialmente indicada(141, 142) en:

- Cualquier caso de sospecha de malignidad.
- Masas.
- Úlceras crónicas.
- Tejido friable.
- Induración.
- Cambios en la mucosa que se mantengan al eliminar el factor irritante.

No existen contraindicaciones absolutas para la toma de biopsias en la consulta dental y bajo anestesia local, pero sí que hay situaciones en las que se debe tener especial cuidado(129).

- Alteraciones de la coagulación.
- Zonas cercanas a estructuras vitales, como vasos sanguíneos, susceptibles de ser dañados, y que su arreglo con anestesia local sea dificultoso o imposible.
- Pacientes que hayan recibido radiación en la zona muy previamente.
- Neurofibromas múltiples (por su potencial transformación maligna).
- Glándulas salivares mayores.
- Lesiones pigmentadas. Precaución por posibilidad de melanoma.

Básicamente hay dos tipos de biopsias:

- **Incisionales:** Aquellas en las que se obtiene una muestra representativa de la lesión **Figura 8**. Tiene como inconveniente que no se analiza toda la lesión. Se realiza cuando la lesión es muy extensa o es muy complicada su remoción(129). Debe obtener un tejido representativo de la lesión, y la elección de la zona depende del clínico. Por este motivo su precisión es controvertida(141). Si es necesario se pueden y deben coger varias muestras de una misma lesión.

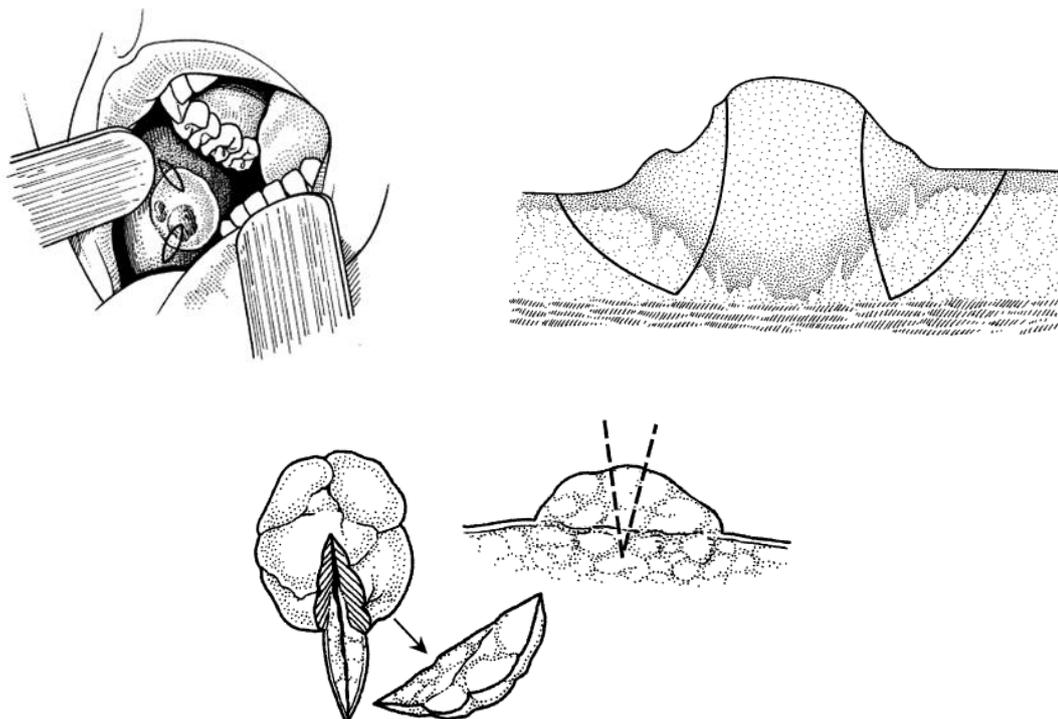


Figura 8. Esquema de la toma de una biopsia incisional.

- Escisionales: Aquellas en las que se elimina y se estudia toda la lesión **Figura 9**. Tiene como inconvenientes que, en ocasiones, es muy difícil su realización. Y que muchas veces la lesión clínica no coincide con la lesión tisular y luego dificulta el trabajo para una segunda cirugía de remoción(143). Algunos cirujanos maxilofaciales encargados del tratamiento quirúrgico de lesiones malignas, prefieren la utilización de biopsias incisionales por parte de los dentistas generalistas o de los especialistas en medicina bucal, ya que luego les permite reconocer mejor los límites de la lesión(144).

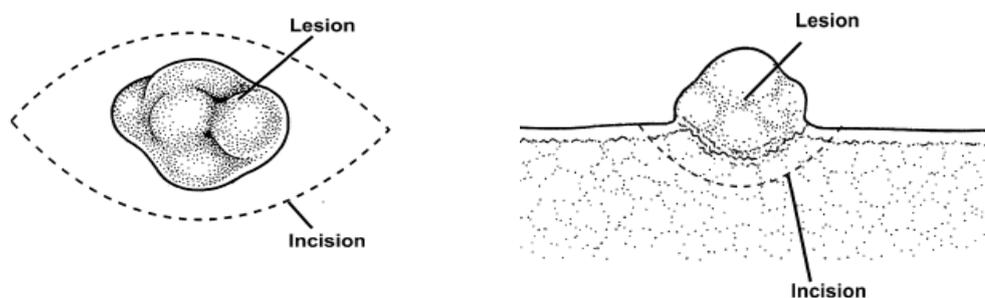


Figura 9: Esquema de la toma de una biopsia escisional.

La toma de biopsia es una técnica quirúrgica que requiere cierta destreza. Hay muchos pasos en los que se puede fallar y que nos pueden desvirtuar el fin de la misma, que es el diagnóstico de la lesión, o la determinación de signos anatomopatológicos de malignidad(128, 141). Así, a la hora de hacer una biopsia se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

1. Debemos valorar qué tipo de lesión es susceptible de ser biopsiada. Aquí debemos tener en cuenta que toda lesión que lleve en boca más de 15 días y que no se elimine tras la eliminación de los factores causales ha de ser sometida a un estudio anatomopatológico(18, 20, 130, 145, 146).
2. Si se va a optar por una biopsia incisional o escisional.
3. Si elegimos biopsia incisional, escoger la zona de la lesión a biopsiar.
4. Escoger el instrumento adecuado para realizar la biopsia. Bisturí frío, punch, laser, bisturí eléctrico, cureta, etc...(118).
5. Escoger el método de conservación y de transporte adecuado, para que llegue en condiciones de ser analizada por el patólogo.

La biopsia en la cavidad oral, como otras técnicas quirúrgicas, no está exenta de complicaciones, tanto introoperatoriamente, como postoperatoriamente. Por este motivo se ha de ser especialmente cuidadoso en su realización.

Dentro de las complicaciones intraoperatorias, las más comunes son las hemorragias. Y dentro de las complicaciones postoperatorias: las dehiscencias, las infecciones, dolor-inflamación y la discapacidades sensoriales(129).

### **Características de una biopsia adecuada para el estudio de una lesión sospechosa de malignidad.**

Una adecuada y apropiada colección de tejido es fundamental para el diagnóstico de la lesión en cuestión(147), esto no quiere decir que una biopsia tenga que ser forzosamente grande, aunque si es muy pequeña corremos el riesgo de perder el tejido o de no obtener una muestra representativa(148).

El método quirúrgico de la biopsia ha de ser aquel que consiga una muestra lo suficientemente grande que sea representativa y que garantice que el patólogo la estudie

e interprete y lo suficientemente pequeña que minimice las morbilidad al paciente y las complicaciones quirúrgicas y postoperatorias(138).

Según algunos autores(118, 149), el tamaño de la muestra ha de tener un mínimo de 3mm de diámetro tras ser sumergida en formol, lo que nos da un tamaño en fresco de 4-5mm, y una profundidad mínima de 2mm, aunque en algunos casos en las que encontremos mucha hiperqueratosis, se recomienda profundizar hasta los 4-5mm.

La muestra debe de ser elegida en función de decisiones clínicas bien encauzadas y por tanto, la zona a biopsiar, debe contener zonas de la lesión clínicamente sospechosas de malignidad. Para ayudar al patólogo, es fundamental que la muestra sea viable para su estudio y pueda ser tratada hasta su exposición en el porta del microscopio, y además, la interpretación clínica ha de ser dirigida, para guiar el estudio anatomopatológico y conseguir una concreción clínico-histológica siempre que sea posible(118).

Tras la consecución del tejido, deberemos ser cuidadosos con el manejo del mismo, procurando no aplastar o machacar la pieza con pinzas o fórceps, ya que no es infrecuente ocasionar artefactos por aplastamiento en las muestras tratadas sin cuidado(150).

El traslado y conservación de la muestra también es de vital importancia. Según el tipo de estudio a realizar, será necesario conocer y llevar a cabo de forma pulcra los protocolos de conservación y traslado; respetando tiempos, métodos y materiales necesarios para los mismos(118, 150).

Lo más difícil de decidir es el tipo de biopsia a realizar, y si nos encontramos ante una biopsia incisional, la zona de la lesión que vamos a escoger para evaluar la misma.

Parece claro que si una lesión sospechosa de malignidad es pequeña, lo más indicado es su extirpación y su estudio anatomopatológico, y muchos autores opinan así(102, 132, 151). Pero otros autores(143, 144), ya que el fin último en el proceso del tratamiento contra el cáncer, es la eliminación quirúrgica de la lesión cancerosa con márgenes de tejido sano de al menos 5 mm (libres de carcinoma, carcinoma *in situ*, o de displasia), creen que una biopsia escisional, puede confundir al cirujano, si luego hubiera que realizar una segunda biopsia, porque la primera haya resultado ser una muestra compatible con cáncer y cuyos bordes de resección estén afectados. Así, piensan que la cicatriz de la sutura de la primera biopsia, pueden camuflar o esconder pequeñas lesiones satélites y

aumentar las recidivas. Por este motivo abogan, por la utilización de la biopsia incisional en los centros de diagnóstico y que se deje la biopsia escisional sólo a los centros de tratamiento. Con esto se conseguiría disminuir complicaciones y molestias al paciente de la primera biopsia y poder realizar una resección primaria de la lesión cancerosa, con unos claros márgenes (143).

La biopsia incisional sigue siendo considerada el *Gold Standard* para el diagnóstico de lesiones como la leucoplasia u otros desórdenes potencialmente malignos(114). El mayor problema que presenta es el del infradiagnóstico(112, 132, 151-153).

Esto es así, porque es difícil evaluar de dónde obtener una muestra en una lesión sospechosa de malignidad, ya que dentro de una misma lesión nos podemos encontrar zonas de tejido sano, zonas de diferentes grados de displasias y zona de carcinoma o de carcinoma *in situ* (69). Además, aunque elijamos la zona más sospechosa visualmente, en algunas ocasiones el carcinoma asienta en tejido aparentemente sano(95, 105).

Diversos estudios han valorado la concordancia entre biopsia incisional y escisional, y por tanto el grado de infradiagnóstico de la biopsia incisional(112, 132). En el ensayo más completo respecto a este tema(112), analizan 200 lesiones compatibles con leucoplasia oral. Toman una muestra mediante biopsia incisional y luego realizan una biopsia escisional en la lesión, analizando los resultados de las mismas. El estudio presenta que la concordancia de resultados entre la biopsia incisional y escisional es del 56%. Además, y lo que es más llamativo, la biopsia incisional tuvo un porcentaje de infradiagnóstico del 29,5 %. Dejando 12 cánceres de las 200 muestras (6%) sin diagnosticar.

En el mismo ensayo(112), realizan a 42 lesiones compatibles con leucoplasia oral, varias tomas de biopsia incisional (2 ó 3) y luego se realiza la biopsia escisional. Al realizar la comparación de muestras, la concordancia sube hasta el 71% y el infradiagnóstico general baja hasta el 11,9%. En cuanto al infradiagnóstico de cáncer, se dejaron de diagnosticar con las biopsias incisionales 1 cáncer de las 42 muestras (2,4%).

En otro ensayo(132), comparan la toma de biopsia incisional y escisional en 46 lesiones compatibles clínicamente, con leucoplasia no homogénea. Muestran un infradiagnóstico de la biopsia incisional respecto a la escisional de 23,9% y además de un 17,9 % de los cánceres no detectados con la biopsia incisional.

Para combatir este infradiagnóstico de la biopsia incisional, y facilitar la decisión de dónde tomar la biopsia incisional, se han venido utilizando diferentes métodos coadyuvantes para saber la zona más idónea donde realizar la toma de la muestra(13, 131, 154).

#### Técnicas coadyuvantes:

→ El azul de Toluidina o cloruro de tolonio, es un colorante derivado de la tiacina de utilidad en microscopía y como tinción de tejidos vivos **Figura10**. En odontología lleva siendo utilizado durante más de 40 años, es de las técnicas diagnósticas coadyuvantes más extensamente utilizadas(131), y también es utilizada como técnica de screening. Hoy en día su utilidad está más relacionada con la identificación las áreas más sospechosas de malignidad de las lesiones, y está en manos de especialistas de medicina bucal, quedando fuera uso cotidiano por los dentistas generalistas.

Es un tinte que se fija a aquellos tejidos con una rápida división celular (inflamación, regeneración y tejido neoplásico) y también en localizaciones con daño celular o con lesiones malignas-premalignas(119). También ha demostrado que es capaz de fijarse a tejidos con alteraciones en su morfología y en su ADN, sugiriendo que se fija a tejidos que poseen un cambio o pérdida de la heterocigotidad, que sería el primer indicador de una transformación maligna.



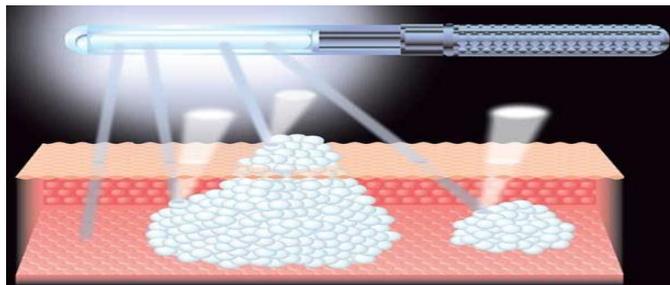
**Figura 10: Aplicación clínica del azul de toluidina.**

Su mecanismo de acción exacto no está muy claro, pero se cree que tiene afinidad por los componentes ácidos de los tejidos, por los sulfatos, fosfatos y radicales de ADN y ARN, aunque estas teorías son controvertidas(155). En otra revisión sobre el tinte se opina que la retención del mismo se debe a la arquitectura del tejido, siendo más efectivo para localizar lesiones premalignas-malignas en entidades endofíticas que en exofíticas(156).

Hay algunas zonas de la mucosa oral que retienen el colorante y no han de ser consideradas sospechosas, como las papilas del dorso de la lengua o el margen de encía que rodea los dientes, a no ser que se den otras circunstancias que nos hagan pensar lo contrario. Los falsos positivos ocurren en el 8-10% de los casos y están asociados a lesiones hiperqueratósicas.

Para algunos autores el azul de toluidina ha mostrado eficacia en cuanto a la reducción de los elementos clínicos que pueden llevar al infradiagnóstico(137, 157), para otros autores(158), sin embargo, no supone ninguna ayuda.

→ Técnicas basadas en la interacción de la luz con los tejidos. Esta técnica de diagnóstico precoz de alteraciones en los tejidos, está basada en la forma que tienen éstos de reaccionar ante determinado tipo de luz. Así, tras someterlos a una deshidratación, las zonas que presenten algún tipo de alteración reflejarían la luz de una forma diferente, haciendo la zona más identificable **Figura 11**.



**Figura 11: Esquema del mecanismo de quimioluminiscencia.**

El concepto se basa en que las células displásicas tienen núcleos más grandes y otras alteraciones que hacen que la luz se refleje y que no traspase al fondo de los tejidos, con lo que el aspecto bajo la luz específica será distinto al de un tejido sin alterar. Antes de ser sometidos a la exposición de la luz los tejidos han de ser deshidratados y limpiados, para lo que se usa una solución de ácido acético que aplicada durante cierto tiempo en forma de enjuague elimina posibles residuos epiteliales, destruye temporalmente la barrera de glicoproteínas de la superficie de la mucosa y provoca una deshidratación citoplasmática, dejando a la luz penetrar y provocando un cambio en las propiedades refractarias de los tejidos(159).

Existen diferentes preparados comerciales que trabajan con la técnica de la refracción de la luz de los tejidos, utilizando además diferentes tipos de luz.

- Luz quimioluminiscente, con una longitud de onda entre 430 y 580 nm y producida por la interacción química de ácido acetil salicílico y agua oxigenada. El Sistema ViziLite Plus™ (Zila Pharmaceuticals, Phoenix, AZ, USA) **Figura 12**, es el único dispositivo de detección de lesiones basado en la quimioluminiscencia(160). Tras la aplicación de la solución deshidratante y bajo la luz quimioluminiscente, aquellos tejidos que contengan células con un ratio núcleo-citoplasma alterado y tejidos hiperqueratinizados o con cambios inflamatorios, presentaran un aspecto “acetoblanco” (161) que es como se definiría al aspecto blanquecino-deshidratado y más opaco de lo normal. El sistema ViziLite™ ha sido testado como método diagnóstico de cáncer y displasia en varios estudios(119, 159, 162-164) presentando unos valores de sensibilidad y especificidad muy dispares, del 0 al 100% en cuanto a sensibilidad para la detección de cáncer y displasia, y del 0-75% en cuanto a la especificidad.



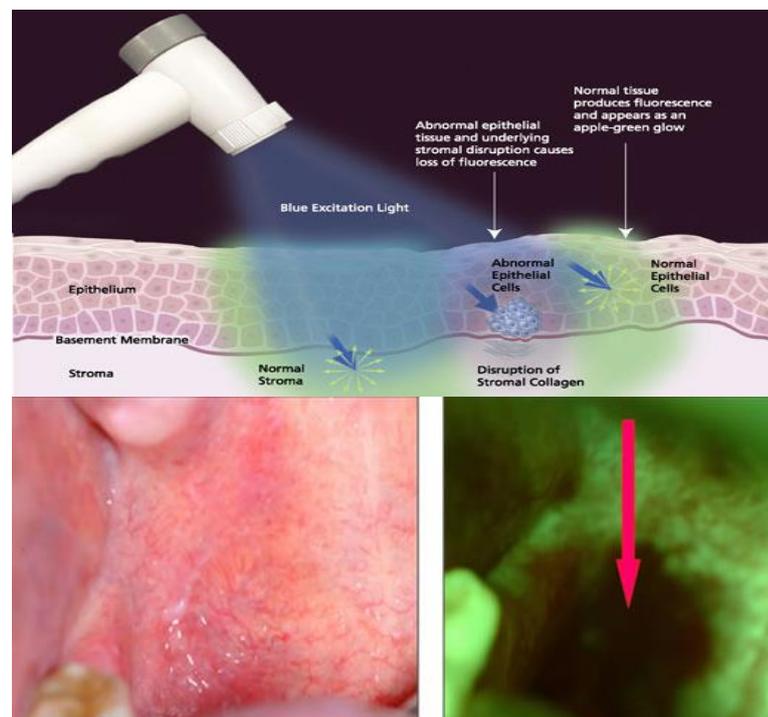
**Figura 12: Sistema Vizi Lite Plus™.**

- Luz blanca eléctrica; la luz es emitida por un dispositivo electrónico a través de un dispositivo LED (Luz de Emisión de Diodos) que emite luz blanca con una longitud de onda de 460 a 555 nm. El dispositivo comercial es MicrluxDL (AdDent Inc, Danbury, CT, USA) **Figura 13**. El sistema y la técnica es similar al de la quimioluminiscencia, salvo que el dispositivo emisor de luz es eléctrico. Presenta unos valores de sensibilidad y especificidad para la detección de displasia y cáncer de 77,8% y 70,7% respectivamente, aunque sólo hay un ensayo que refute estos resultados(165).



**Figura 13: Sistema MicroLux DL™.**

- Luz fluorescente. Hace treinta años que se viene observando la fluorescencia de los tejidos al ser sometidos a un haz de luz. Este tipo de propiedad de los tejidos ha sido considerada como un posible método de detección de cáncer en diversas zonas, incluida la cavidad oral (166). La fluorescencia se basa en someter los tejidos a una determinada longitud de onda con el fin de provocar una auto fluorescencia de los fluoróforos (NADH [nicotin-adenin dinucleótido], FAD [flavin denin nucleótidi], colágeno y elastina) de las células al excitarlos. La presencia de estos fluoróforos puede verse alterada por cambios en las células; así una serie de células con cambios malignos o premalignos emitirían una fluorescencia distinta al resto del tejido, dotando a la misma de un aspecto diferente al ojo humano **Figura 14**. Esta prueba podría ser considerada un buen método de screening.



**Figura 14: Esquema y funcionamiento de la autofluorescencia.**

VELscope™ (LED Dental Inc. Vancouver, Canadá) **Figura 15** es el nombre comercial del único dispositivo que utiliza la fluorescencia para la visualización directa de los tejidos orales. El dispositivo emite una luz de 400-460nm que excita los tejidos para que éstos respondan con una fluorescencia verde que se puede observar a través de un filtro visual que incorpora el VELscope™. Los tejidos sanos presentarían un aspecto verde fluorescente, mientras que las zonas alteradas presentarían problemas en la fluorescencia revelando un color mucho más oscuro.



**Figura 15: Dispositivo VELscope™.**

Algunos ensayos muestran una sensibilidad del 98-100% y una especificidad del 78-97% en la detección de lesiones de cáncer y displasia, junto con unos valores de Valor Predictivo Positivo (VPP) de 66-100% y Valor Predictivo Negativo (VPN) de 86-100% (167), pero estos ensayos están realizados bajo unas condiciones no extrapolables a la población general(168). El único estudio realizado en población general ha sido el llevado a cabo por Mehrotra y cols. (164), en el que analizaban lesiones ya existentes en un grupo de 156 pacientes. Aplicaron la técnica de la fluorescencia a través del dispositivo VELscope™ comprobando si las lesiones ya existentes daban un resultado positivo (no emitir fluorescencia verde, presentando un aspecto distinto, más negro), y también valorando si otras zonas de la cavidad oral presentaban alteraciones de la fluorescencia. Todas las lesiones existentes fueron biopsiadas para comparar los resultados anatomopatológicos con los resultados obtenidos con VELscope™.

El estudio arrojó una sensibilidad del 50% para cáncer y displasia, una especificidad del 38,9%, un VVP del 6,4% y un VPN del 90,3%.

El problema de la técnica de fluorescencia es que es una tecnología novedosa y cara, de la que todavía no se dispone de suficiente experiencia como para ser aprobada.

Ninguno de estos métodos han sido refutados como métodos coadyuvantes en la toma de biopsias incisionales, disminuyendo con su uso el porcentaje de infradiagnósticos(13,

166). De momento, sólo la toma de varias biopsias incisionales de la misma lesión disminuye el porcentaje de infradiagnóstico de una manera estadísticamente significativa(112).

Podemos concluir, por tanto, que una inadecuada elección de la zona a biopsiar, un tamaño inadecuado de la muestra, errores en la fijación y en el traslado del tejido obtenido, además de una mala interpretación y estudio del mismo, por parte de patólogo(153), pueden llevarnos a un diagnóstico erróneo. Teniendo, entonces, que repetir el proceso de toma de biopsia, en el mejor de los casos, con el consiguiente aumento de la morbilidad y de los riesgos que lleva asociado(128).

### **Actitud de los dentistas generalistas ante la toma de biopsia.**

El diagnóstico del cáncer y de sus precursores, está todavía basado en la biopsia con bisturí frío, lo que puede ser un factor en el retraso diagnóstico de la enfermedad(169). Este retraso diagnóstico conlleva un empobrecimiento del pronóstico y un aumento de la mortalidad y morbilidad del cáncer oral(145).

¿Por qué el uso del bisturí frío es un factor de retraso en el diagnóstico de cáncer oral? Porque la técnica del bisturí frío para la toma de tejidos conlleva una cierta dificultad, y aunque los dentistas generalistas están capacitados para realizar biopsias(133)( tanto para detectar la lesión, como para valorar si es pertinente su estudio anatomopatológico, como para decidir el tipo de biopsia a realizar, y para realizar la toma sin complicaciones(139)), lo cierto es que según varios ensayos la mayoría de dentistas generalistas derivan la toma de biopsia, con el retraso diagnóstico que esto conlleva(139, 170-174).

Esto es debido a que durante años, los dentistas generalistas se han visto desalentados a tomar biopsias, bien por miedo a hacerlo mal, por falta de material, por verse desalentados por los cirujanos maxilofaciales, o bien porque hay especialidades como la medicina bucal, que es encargada de formar en esta técnica a unos pocos, disminuyendo la formación a la totalidad y ofreciendo centros y especialistas de referencia(147).

Hay diversos estudios que analizan el número de muestras de mucosa oral recibidas en departamentos de anatomía patológica(147, 149, 150, 175, 176). En todos se muestra un

aumento en el número de biopsias que envían los dentistas generalistas, pero incluso con este aumento el porcentaje sigue siendo muy bajo.

Franklin y cols.(147) en un análisis de las muestras recibidas durante los últimos 30 años por un departamento de anatomía patológica, vieron que el porcentaje de ellas que pertenecían a dentistas generalistas, había subido del 10 % en el año 1974 al 17 % en el año 2003. Es llamativo en este estudio, que el 89% de los dentistas generalistas que enviaron muestras a este departamento, lo hicieron en más de una ocasión. Además de todas las muestras enviadas por dentistas generalistas, sólo el 2,1% fueron consideradas no viables, frente al 1,75% de las muestras enviadas por cirujanos maxilofaciales o especialistas en medicina oral.

Pero también señalan en el estudio, que el 85% de los dentistas generalistas de su ámbito de influencia (Sheffield, Inglaterra), nunca había enviado una biopsia a un laboratorio de anatomía patológica.

En otro estudio realizado en Inglaterra(171), se señala que el 21% de los dentistas generalistas realizan biopsias en sus consultas.

El porcentaje baja al 12 % en un estudio de Irlanda del Norte(172). Aunque en este estudio el 32,1% de los dentistas reconocía que siempre recurría a la biopsia para el diagnóstico de lesiones, la mayoría de ellos refería la toma a otros profesionales. En Turquía el porcentaje es incluso menor, el 7% (177).

En un estudio realizado en España por López Jornet y cols(139), hecho mediante encuestas, el 52,8% de los dentistas generalistas preguntados admitía derivar siempre las biopsias. Las razones para no tomar ellos mismos las biopsias, eran:

1. Falta de experiencia y conocimiento en la técnica→39,4%
2. Nunca habían encontrado una lesión susceptible de ser biopsiada→23,5%
3. Razones inespecíficas o varias→20,8%
4. Falta de material→13,4%
5. No sabían interpretar los resultados de un estudio anatomopatológico del tejido→7,4%

Además, el 24,4% de los dentistas generalistas confesaban que este desconocimiento y dificultad en la técnica de la biopsia les llevaba a no enviar nunca las lesiones extirpadas, susceptibles de ser estudiadas, a un servicio de patología.

En otro estudio(170) se valoró el origen de más de mil biopsias enviadas a un servicio de anatomía patológica en los años 2007 y 2008 **Tabla 5.**

Se vio que sólo el 10,9% fueron remitidas por dentistas generalistas. Además de los casos de cáncer diagnosticados en todas esas biopsias (el 2,5%) todos fueron enviados por especialistas en medicina bucal o cirujanos maxilofaciales.

**Tabla 5: Origen de biopsias recibidas en un Servicio de Anatomía Patológica. Wan y cols 2010(170).**

| Type of practitioner            | Cases received n (%) |
|---------------------------------|----------------------|
| Oral medicine specialists       | 410 (39.9)           |
| Oral and maxillofacial surgeons | 298 (29.0)           |
| Endodontists                    | 126 (12.3)           |
| GDPs                            | 112 (10.9)           |
| Periodontists                   | 72 (7.0)             |
| ENT surgeons                    | 6 (0.6)              |
| Paedodontists                   | 3 (0.3)              |

En este mismo estudio, se realizaron entrevistas y cuestionarios a dentistas generalistas y a especialistas en medicina bucal.

En dichas encuestas se pudo observar que en cuanto a las actitudes de los dentistas generalistas **Tabla 6:**

- El 63,6% de ellos ve al menos una lesión susceptible de ser biopsiada al año.
- El 76,2 % de ellos nunca realiza biopsias, si no que las remite.
- El 19% de ellos sólo las biopsian si tienen un aspecto de benignidad.

De los que realizan biopsias, el 40% realiza una biopsia cada 5 años y el 60% al menos una vez al año.

**Tabla 6: Actitud de los dentistas generalistas (GDPs) y de los especialistas en medicina bucal respecto a la toma de biopsias. Wan y cols 2010(170)**

|   | All practitioners n (%) | GDPs n (%) | Specialists n (%) |
|---|-------------------------|------------|-------------------|
| How often do you see an oral lesion requiring biopsy?   |                         |            |                   |
| Never   | 3 (3.8)                 | 2 (4.5)    | 1 (5.3)           |
| At least once in the last 5 years   | 16 (20.3)               | 11 (25.0)  | 2 (10.5)          |
| At least once a year  | 41 (51.9)               | 28 (63.6)  | 2 (10.5)          |
| At least once a month   | 14 (17.7)               | 3 (6.8)    | 9 (47.4)          |
| At least once a week  | 5 (6.3)                 | 0 (0)      | 5 (26.3)          |
| How do you routinely manage oral lesions requiring biopsy?<br>(excluding those who reported never seeing lesions) |                         |            |                   |
| Refer all cases to a specialist   | 47 (61.8)               | 32 (76.2)  | 4 (22.2)          |
| Biopsy benign lesions only  | 18 (23.7)               | 8 (19.0)   | 7 (38.9)          |
| Biopsy both benign and suspect malignant lesions  | 8 (10.5)                | 1 (2.4)    | 6 (33.3)          |
| Other (e.g., biopsy lesions in readily accessible sites, biopsy larger suspect lesions)                           | 3 (4.0)                 | 1 (2.4)    | 1 (5.6)           |
| How often do you perform biopsies of oral lesions?  |                         |            |                   |
| At least once in the last 5 years   | 8 (25.8)                | 4 (40.0)   | 0 (0)             |
| At least once a year  | 9 (29.0)                | 6 (60.0)   | 2 (14.3)          |
| At least once a month   | 10 (32.3)               | 0 (0)      | 8 (57.1)          |
| At least once a week  | 4 (12.9)                | 0 (0)      | 4 (28.6)          |

En cuanto a las encuestas remitidas a los especialistas de medicina bucal, estos creen que en un 31 % de los casos en los que les llega una biopsia remitida, ésta era muy simple de obtener y podía haber sido realizada perfectamente por un dentista generalista.

Observamos pues, que el uso de la biopsia es muy limitado por parte de los dentistas generalistas, y que en la mayoría de los casos, éstas son referidas a una especialista en medicina bucal, o a un cirujano oral. Así, aunque la mayoría de los dentistas realizan de forma rutinaria un examen de las mucosas y un cribaje de cáncer oral(178), un gran porcentaje de dentistas prefiere evitar el acto de la toma de biopsias(173, 174).

Casi todos los dentistas son conscientes de que la biopsia es una ayuda fundamental en el diagnóstico de lesiones, de la importancia de su uso para el diagnóstico precoz de cáncer oral(178), y de que no hacer esa biopsia puede dejar sin diagnosticar una lesión potencialmente peligrosa. Hay sin embargo, varias razones para que los dentistas generalistas no se inclinen por el uso habitual de la biopsia, entre las más importantes y frecuentes están:

- Miedo a no obtener una muestra adecuada para su estudio(170, 179).
- Se sienten poco preparados(138).
- Consideran que no han recibido una formación adecuada durante los estudios universitarios(148).
- Tienen miedo al error en cualquiera de las partes de la técnica(180).

Hay diversos autores que opinan que si los dentistas generalistas incorporaran las biopsias a su rutina habitual, y obtuvieran una muestra de una lesión sospechosa directamente sin referirla, sería muy beneficioso para el paciente, acelerando de esta manera el diagnóstico y , por tanto, mejorando el pronóstico de la enfermedad y disminuyendo la morbilidad del tratamiento(17-20, 130, 134, 146, 181-184).

### **Actitud de los pacientes ante la biopsia.**

La participación de los pacientes en la toma de decisiones a la hora de obtener una muestra de tejido para su estudio es fundamental(140, 185), además la capacidad de los pacientes para entender y colaborar en el transcurso del proceso clínico es un objetivo indispensable para llevar a cabo una buena técnica de biopsia (186-188). Y aunque hay pacientes que

prefieren no saber qué se les va a hacer, la gran mayoría prefiere saber y comprender cuál es el proceso al que va a ser sometido(187, 189, 190).

Todo esto hace que los pacientes deban estar interesados en lo que es una biopsia, para qué sirve y por qué ha de realizarse. Esta información en algunos pacientes provoca un aumento de los niveles de ansiedad(190), debido al miedo que genera una cirugía en la cavidad oral y por temor a posibles consecuencias como(191):

- Dolor.
- Infecciones.
- Malformaciones orales.
- Fallos y errores en la cirugía.
- Miedo a la necesidad del uso de jeringuillas, agujas, bisturíes.
- Miedo al posible resultado de la biopsia.

A esto hay que añadirle que muchos de los pacientes van a tener que ser sometidos a una toma de biopsia cada cierto tiempo, para el control de sus lesiones, lo que puede producir un miedo refrendado al postoperatorio, que es el factor más importante para rehusar el tratamiento(140).

En un estudio de Kearns y cols.(191), se valoró el dolor post operatorio en 76 pacientes sometidos a una biopsia oral, utilizando una Escala Visual Analógica (EVA) y se les preguntó por el uso de analgésicos para controlar dicho dolor. El 33% de los pacientes no sintieron ningún dolor post-operatorio. De aquellos pacientes que sufrieron dolor, el 61% lo sufrió el primer día y el 21% durante toda la primera semana tras la intervención. Más del 75% de los pacientes no necesitaron tomar analgésicos.

En otro estudio de Camacho-Alonso y cols.(185), se valoró el dolor e inflamación en 84 pacientes tras la toma de biopsia oral. También se observó la necesidad o no de tomar analgésicos.

El mayor grado de dolor se dio a las dos horas de la intervención y el mayor grado de inflamación entre las 6 y 48 horas tras la biopsia. El 50% de los pacientes, necesitó tomar analgésicos durante por lo menos 48 horas tras la intervención.

Por tanto, el riesgo de que se produzca una mala experiencia en el postoperatorio de una biopsia existe y esta mala experiencia puede dar lugar a un rechazo de una nueva intervención.

### **Técnicas alternativas en la toma de biopsia incisional.**

A la técnica convencional de la obtención de un tejido representativo de una lesión (biopsia incisional) mediante bisturí frío, se le ha culpado de la reticencia por parte de los dentistas generalistas, por la dificultad de la misma, y por parte de los pacientes, por la morbilidad asociada, del rechazo a la toma de biopsias en la consulta dental(169).

Ante esto, han aparecido técnicas de obtención de tejido menos invasivas y más fáciles de llevar a cabo en la consulta dental.

Dichas técnicas varían unas de otras en la forma de llevarse a cabo, pero básicamente todas coinciden en realizar una toma de tejido de un tamaño menor al que podemos conseguir con una biopsia convencional con bisturí frío. Así evitaremos complicaciones post e intraoperatorias, disminuirémos la morbilidad y facilitaremos la técnica de obtención.

Estas técnicas son:

- Citología

La citología exfoliativa se lleva aplicando al diagnóstico de las enfermedades desde que Papanicolaou y Traut demostraron su validez para el diagnóstico de las neoplasias del cervix uterino.

La citología exfoliativa se define como el estudio de la morfología de las células que se descaman de forma natural o artificialmente de la mucosa oral. Esta técnica consiste en observar al microscopio la morfología de los distintos componentes de las células después de la toma de la muestra, fijación y tinción. Se valora así el tamaño y bordes de los núcleos, relación núcleo/citoplasma, queratinización, cromatismo, es decir parámetros que nos indiquen irregularidades en las células y posible malignidad

La técnica por la cual se obtiene un mejor material es la de raspado, que se realiza a expensas de la separación mecánica del epitelio mucoso **Figura 16.**

En la cavidad oral se ha utilizado clásicamente en el diagnóstico de infecciones micóticas, como es el caso de las candidiasis bucales, micosis profundas como la paracoccidioidomicosis, en el estudio de la infección epitelial por el virus Epstein-Barr en las lesiones de leucoplasia vellosa, así como en la orientación del diagnóstico de lesiones vesículo-ampollares. En los últimos años ha despertado un especial interés el uso de esta técnica en la detección precoz del cáncer oral debido a que es una técnica fiable, rápida, no invasiva, sin complicaciones, indolora y que puede ser usada para las lesiones pequeñas múltiples o de mayor tamaño.

Estaría indicada para un primer nivel de diagnóstico, en un principio, cabría la posibilidad de utilizar la citología como método de cribaje, para separar aquellas muestras que podrían tener la enfermedad de aquellas muestras que no la tendrían. Y después aplicar la toma de biopsia convencional sobre las lesiones sospechosas. A esto se le ha denominado primer nivel de test de malignidad o de control.



**Figura 16: Obtención de muestra y presentación de la misma al microscopio en citología oral.**

Aunque la citología es una técnica simple, no invasiva, indolora y rápida, también tiene sus limitaciones:

- 1º La aparición de muchos falsos negativos.
- 2º Obtención de un pequeño número de células.
- 3º La muestra ha de ser tratada y estudiada por un servicio de patología especializado.

Como método de diagnóstico en el estudio y control de OPMD's, es una técnica muy controvertida(192), aunque esté muy aceptada en otros ámbitos de la medicina, ya que en citología oral no existe una estandarización como si ocurre en la citología de cervix(193).

Hay estudios, sin embargo que han refutado la citología como un buen método de control de lesiones potencialmente malignas, como una herramienta sencilla y útil para después remitir a estos pacientes de forma inmediata para proseguir con su tratamiento(169). Aunque presentan unos valores de especificidad buenos (100%) y de sensibilidad aceptables (84%), el número de muestras no viables también es elevado (4,6%)(193). La técnica convencional de Papanicolau presenta una serie de limitaciones: se calcula que sólo del 10 al 20% de las células recolectadas en la toma de muestra son colocadas en el portaobjetos, la lámina debe de ser fijada entre 15 a 30 segundos después de realizar el extendido para evitar artefactos y además se produce una dispersión irregular de las células sobre un gran área, junto con moco, leucocitos, eritrocitos. Con el propósito de reducir los falsos negativos y mejorar la prueba de Papanicolau como examen diagnóstico para cáncer de cuello uterino y sus precursores, en la década de los 90 se desarrollaron nuevas técnicas como la Citología en Base Líquida (Liquid based cytology, LBC) **Figura 17** o también llamada en monocapa, así como la revisión computarizada de las muestras(194). En esta técnica, a diferencia de la citología convencional donde las células se extienden en un porta y luego se fijan, se introduce el instrumento de toma de muestra en un medio líquido, también llamado aglutinante. Este líquido permite la fijación inmediata de la muestra evitando la degeneración por aire, conserva además las células en condiciones óptimas, a temperatura ambiente, durante semanas. Además en el procesado de las muestras se eliminan elementos perturbadores que dificultan la correcta visualización como son la sangre, moco, células inflamatorias, etc..., permitiendo así un extendido uniforme de la muestra en monocapa(195).



**Figura 17: Material para citología en base líquida y muestra obtenida presentada al microscopio.**

Actualmente se ha planteado la aplicación de la citología en base líquida, tal como ocurrió con la citología cervico-uterina, a la citología oral. Con el afán de reducir los problemas de la citología oral convencional, como preparaciones insatisfactorias, baja especificidad y sensibilidad de la técnica, se han comenzado a hacer estudios de citología oral en base líquida.

Kujan y cols.(196) observaron una reducción de los falsos negativos en relación a la citología convencional.

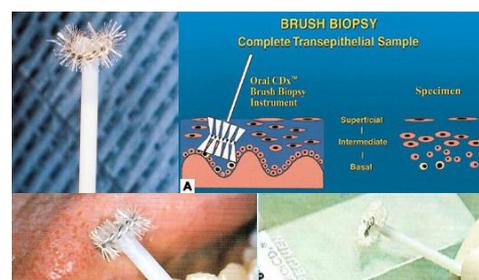
Hayama y cols.(197) llegaron a la conclusión de que la citología en base líquida, permite unas preparaciones de las muestras orales de más calidad y mucho más interpretables que la citología clásica.

Navone y cols. en 2007(198) estudiaron la citología en base líquida asociado a un cepillo de recolección llamado Citobrush. Dicha técnica mostró una sensibilidad del 95,1 % y una especificidad del 99% en la detección y diagnóstico de lesiones malignas, pero presento un porcentaje de muestras inviábiles del 8,5%

#### ▪ Oral CDx.

La Biopsia Oral mediante Cepillo Transepitelial con análisis asistido por ordenador (TBBCA) fue introducido en 1990 y patentado como Oral CDx por CDx Laboratories, (Suffern, NY,USA), para identificar procesos de displasia o cáncer en lesiones sospechosas de la cavidad oral(199). Desde su aparición hasta ahora se han estudiado más de 110.000 muestras mediante este sistema(200).

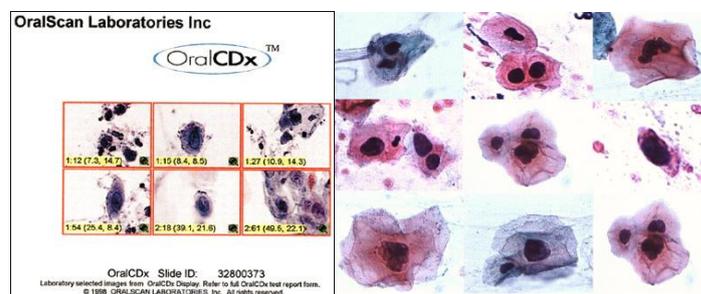
Oral CDx se presenta en un kit que contiene una plaquita de vidrio, un porta, un elemento de fijación de la muestra (95% etanol y 5% cera de carbón) y un cepillo transepitelial para tomar la muestra **Figura 18**.



**Figura 18: Sistema Oral CDx; toma de muestra y fijación.**

No se ha de utilizar anestesia tópica para la obtención del arrastre, y se debe realizar un cepillado en el área a analizar con presión suficiente para provocar un ligero sangrado, en ese momento se considera que la muestra ya está tomada. Posteriormente se colocara el material obtenido en la plaquita de vidrio y se fijará con el elemento fijador, se dejará secar unos 15-20 minutos, y se colorará en el porta placas. El kit incluye un embalaje especial para su envío por correo a los laboratorios de la marca comercial (OraScan Laboratories)(201).

El laboratorio enviará las fotos de las muestras **Figura 19.** y cuatro resultados posibles para la muestra:



**Figura 19: Muestras obtenidas por Oral CDx; fotografías de su análisis al microscopio.**

- Negativo → Indicativo de ausencia de displasia epitelial. No requiere tratamiento.
- Atípico → Epitelio con una estructura anormal y con un diagnóstico incierto.
- Positivo → Indica presencia de displasia epitelial o cáncer.
- Inadecuado → La muestra no ha sido correcta para su estudio.

Tanto si la muestra ha sido atípica como positiva se recomienda la toma de una biopsia de la lesión. Si la muestra ha sido inadecuada se recomienda realizar otro test Oral CDx y si la muestra ha salido negativa, es suficiente con el control periódico de la lesión.

Los primeros estudios realizados en 1999 mostraban unos resultados muy esperanzadores, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 97% respecto a la detección de displasia epitelial y cáncer. Además de unos ratios de falsos positivos del 10% y de falsos negativos del 4% (202).

Pero, desde entonces hasta ahora, otros ensayos no han mostrado unos resultados tan buenos, por lo que para algunos autores es una prueba poco fiable (203).

Scheifele y cols. en 2004, compararon 103 muestras de Oral CDx con una biopsia incisional convencional, encontrando una sensibilidad de 92,3% y una especificidad del 94,3%. Considerando las muestras Positivas y Atípicas como presencia de alteraciones malignas-premalignas en la lesión(204).

Hohlwes-Majert y cols. en 2009 mostraron una sensibilidad del 52% y una especificidad del 29% (205).

Mehrotra y cols. en 2011 tomaron muestras mediante oral CDx a 85 lesiones clínicamente sospechosas de malignidad, para compararlas con la posterior biopsia incisional a las mismas. El 7% de las muestras con Oral CDx resultaron inadecuadas. Con las 79 muestras restantes, la técnica mostró una sensibilidad del 96,3% y una especificidad del 100% cuando la muestra de resultado positivo y del 90,4% cuando da un resultado del atípico. Además de presentar un Valor Predictivo Positivo de 83,7% y un Valor Predictivo Negativo de 98% (206).

Actualmente se aboga por el uso de Oral CDx para el seguimiento de lesiones en pacientes que rehúyen la biopsia convencional.

- Microbiopsias por raspado.

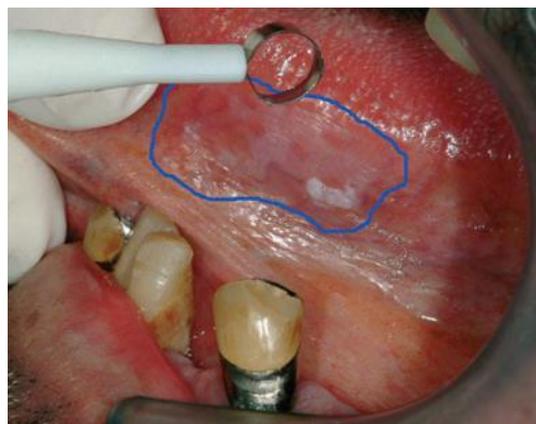
Para intentar minimizar los problemas que tiene la biopsia convencional con bisturí frío, como son la morbilidad, la dificultad técnica y la aplicación de la misma en múltiples lesiones, Navone y cols. desarrollaron en 2008 una técnica que evolucionaba de la citología exfoliativa y que tenía las mismas características positivas de ésta, es decir que era práctica, rápida, sin complicaciones, barata, que se podía realizar en casi todos los pacientes, y que permitía el estudio de diversas lesiones en la misma cavidad oral o de diferentes zonas de una lesión muy extensa. Por otro lado esta técnica permitía disminuir las desventajas que tiene la citología convencional en la cavidad oral, es decir la cantidad de falsos negativos obtenidos, la cantidad de muestras inadecuadas, y la imposibilidad de realizar una citología en zonas muy queratinizadas(207). Lo que pretendían era obtener un número mayor de células en la muestra para su mejor estudio, para esto decidieron obtener el tejido con una cureta dermatológica desechable. Con esta cureta, mediante un raspado, obtendrían no sólo mucho material celular sino que también les serviría para obtener

pequeños fragmentos de tejido, que podrían ser tratados histológicamente para su estudio como microbiopsias.

En el estudio que realizaron para comprobar la eficacia de esta técnica(208), realizaron la prueba en 164 lesiones. Dichas lesiones pertenecían a pacientes referidos a la unidad de medicina bucal de la Universidad de Turín, que presentaran cualquier lesión de aspecto clínico potencialmente maligno, incluso pacientes con lesiones clínicamente sospechosas de cáncer, también fueron incluidos en el estudio.

Las lesiones fueron en primer lugar sometidas a la técnica de raspado mediante la cureta dermatológica (Acu-Dispo Curette, Acuderm Inc., Ft. Lauderdale, FL, USA) **Figura 20**. Mediante este raspado, se obtendrían unas muestras celulares y de tejido que serían inmersas en una solución aglutinante denominada Thin Prep® (Cytic Corporation, Marlborough, MA, USA), que se encargaría de aglutinar las células y de decantar el material no tisular de la muestra. Tras la obtención de la muestra mediante las curetas, se procedería a la realización de una biopsia convencional con bisturí frío en la lesión. Dicha biopsia comprendería la zona de toma de muestra con la cureta dermatológica, de tal manera que la zona observada con la cureta se incluyera en el tejido extirpado mediante el bisturí.

Ambas muestras fueron tomadas por especialistas en medicina bucal, instruidos, y con al menos diez muestras anteriores realizadas mediante la técnica de curetas dermatológicas.

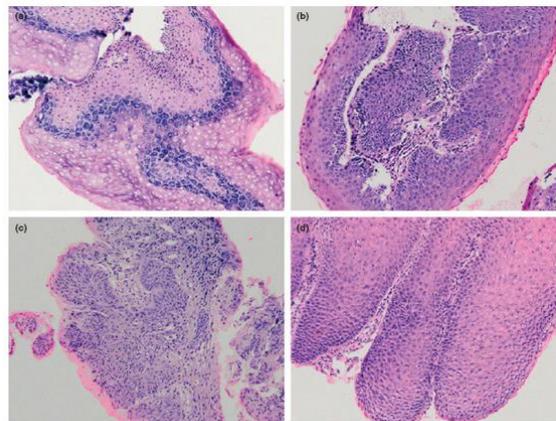


**Figura 20: Técnica de Microbiopsia de raspado.**

El procesado de las muestras: El material obtenido por el raspado de la cureta, fue introducido en el aglutinante celular. Posteriormente se extraerían pequeños fragmentos de tejido de este aglutinante, se sumergirían en formol tamponado y serían estudiados

como microbiopsias, procesados histológicamente igual que una biopsia convencional

**Figura 21.**



**Figura 21: Cortes histológicos de las muestras obtenidas mediante la Microbiopsia por raspado.**

Las muestras fueron examinadas por el mismo patólogo, y los diagnósticos de displasia o carcinoma fueron basados en los criterios de la OMS(56). Lo que quisieron testar en este ensayo fue:

- La viabilidad de las muestras “micro-biopsias”. Fueron consideradas adecuadas aquellas muestras que contuvieran una tira de tejido epitelial, dichas muestras no deberían contener sólo células anucleadas del estrato córneo.
- La presencia de membrana basal en las “micro-biopsias”. Y la relación de esta presencia con el tipo de lesión, la zona de la lesión, y el operador.

Tomaron muestras de varias zonas de la anatomía oral.

- 50 de la mucosa yugal (30,5%).
- 47 de borde lateral de lengua (28,7%).
- 13 de la cara ventral de la lengua (8%).
- 11 de suelo de boca (6,7%).
- 10 de encía o reborde alveolar (6,1%).
- 7 de fondo de vestíbulo (4,3%).
- 6 de paladar blando (3,7%).
- 5 de pilar amigdalino (3%).
- 5 de dorso de la lengua (3%).
- 4 de labio (2,4%).

- 4 paladar duro (2,4%).
- 2 de trígono retromolar (1,2%).

Dichas muestras correspondieron clínicamente con diferentes tipos de lesiones:

- 74 placas (45,1%).
- 43 máculas (26,2%).
- 25 lesiones verrucosas (15,3%).
- 22 erosiones-úlceras (15,3 %).

Para el total de las 164 muestras obtenidas mediante el raspado por cureta dermatológica, se consideraron no viables o adecuadas para el estudio como micro-biopsia a 6 (3,66%). De las 158 muestras viables obtenidas mediante la técnica de micro-biopsia, en 110 se pudo observar y valorar la membrana basal (69,62%). La presencia de membrana basal en la muestra, no estaba relacionada, ni con el tipo clínico de lesión, ni con el sitio de la toma de la muestra, ni con el operador que realizara la toma **Tabla 7**.

**Tabla 7: Presencia de membrana basal en relación a varios aspectos de la toma de la muestra. Navone y cols. (208).**

#### En relación al sitio de la toma.

| BMZ | <i>Mucosal site</i>     |                               |                                |
|-----|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|     | <i>Thin</i><br>(n = 79) | <i>Vestibular</i><br>(n = 60) | <i>Masticatory</i><br>(n = 19) |
| Yes | 55 (69.6)               | 44 (73.3)                     | 11 (57.9)                      |
| No  | 24 (30.4)               | 16 (26.7)                     | 8 (42.1)                       |

Values are expressed as n (%).

#### En relación al aspecto clínico.

| BMZ | <i>Clinical aspect</i>          |                            |                              |                                  |
|-----|---------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|
|     | <i>Flat/patches</i><br>(n = 41) | <i>Plaques</i><br>(n = 71) | <i>Verrucous</i><br>(n = 23) | <i>Erosion/ulcer</i><br>(n = 21) |
| Yes | 27 (65.9)                       | 45 (63.4)                  | 21 (84.0)                    | 17 (81.0)                        |
| No  | 14 (34.1)                       | 26 (36.6)                  | 4 (16.0)                     | 4 (19.0)                         |

Values are expressed as n (%).

#### En relación al operador.

| BMZ | <i>Operator</i>    |                   |                   |
|-----|--------------------|-------------------|-------------------|
|     | <i>A</i> (n = 106) | <i>B</i> (n = 23) | <i>C</i> (n = 13) |
| Yes | 76 (71.7)          | 19 (82.6)         | 10 (76.9)         |
| No  | 30 (28.3)          | 4 (17.4)          | 3 (23.1)          |

Values are expressed as n (%).

Para la comparación de los resultados obtenidos mediante el estudio anatomopatológico de ambas muestras, se tuvo como valor de referencia (*gold standard*) el diagnóstico más grave obtenido, para así poder valorar la sensibilidad de la prueba y la concordancia entre ambos métodos de biopsia.

Los dos métodos de biopsia estuvieron totalmente de acuerdo en cuanto al resultado del estudio anatomopatológico, en 144 de 158 casos (91,4%).

La microbiopsia obtuvo un infradiagnóstico respecto al gold standard en 2 caso de 158 (1,27%). Y una sensibilidad del 97,65%, con un Valor Predictivo negativo del 97,33%.

Se da la paradoja, de que la microbiopsia presentó mejores resultados respecto a la detección de displasia-cáncer que la biopsia convencional, que presentaron un infradiagnóstico de 12 casos de 158, y una sensibilidad del 85,88% con un VPN de 85,88% **Tabla 8**.

**Tabla 8: Diagnóstico obtenido en comparación con Gold Standard. Navone y cols (208).**

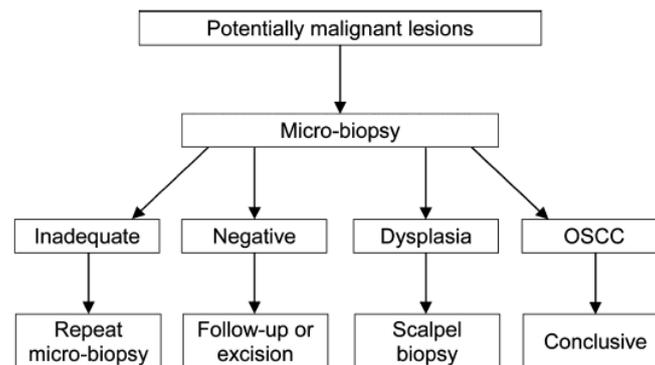
|  | <i>Scalpel<br/>biopsy</i> | <i>Micro-biopsy</i> | <i>Final<br/>diagnosis<sup>a</sup></i> |
|--|---------------------------|---------------------|--|
| Positive<br>(dysplasia +<br>carcinoma) | 73 (38 + 35)              | 83 (56 + 27)        | 85 (48 + 37)                           |
| Negative                               | 85                        | 75                  | 73                                     |
| False negative <sup>b</sup>            | 12                        | 2                   |  |
| Total                                  | 158                       | 158                 | 158                                    |

<sup>a</sup>Positive for either scalpel or micro-biopsy.

<sup>b</sup>Compared to the final diagnosis.

Los autores concluyen que la técnica de la microbiopsia ha demostrado una gran viabilidad y que aunque no pueda ser utilizada, de momento, como única técnica diagnóstica definitiva, si sería una buena herramienta para tener un primer nivel de diagnóstico de la lesión, que luego permitiera la toma de más decisiones. Además proponen un protocolo para actuar utilizando esta técnica diagnóstica **Tabla 9**.

**Tabla 9: Protocolo propuesto para actuar con la microbiopsia. Obtenido de Navone y cols. 2008(208).**



Este mismo grupo de la Universidad de Turín, con la Dra. Pentenero a la cabeza(182), probó la técnica de microbiopsias por raspado y su viabilidad, cuando eran realizadas por dentistas sin unos conocimientos exhaustivos en medicina bucal.

Para este ensayo, se reclutó a 50 dentistas voluntarios sin una formación especializada en medicina bucal, que se dedicaran de forma habitual a la odontología general, y que tuvieran sus propias consultas.

A todos ellos, se les instruyó en la toma de muestras mediante cureta dermatológica y al tratamiento de las mismas, mediante un curso de cuarenta y cinco minutos y apoyado por material didáctico y audiovisual.

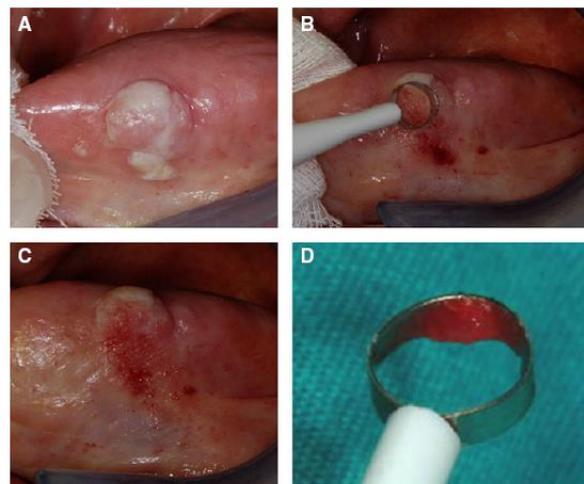
Además a todos se les suministró cinco kits para la toma de muestras mediante cureta dermatológica. Este kit contenía:

- Una cureta dermatológica (Acu-Dispo Curette, Acuderm Inc., Ft. Lauderdale, FL, USA).
- Una solución aglutinante Thin Prep Vial® (Cytic Corporation, Marlborough, MA, USA).
- Hoja informativa para plasmar los datos clínicos y demográficos:
  - Filiación.
  - Edad y sexo.
  - Hábitos tóxicos.
  - Información clínica sobre la lesión.

- La utilización o no de anestesia local.

La toma de las muestras se realizó siguiendo el protocolo para la toma de microbiopsias mediante cureta dermatológica **Figura 22**.

1. No es obligatorio la colocación de anestesia local en la zona.
2. Está contraindicado la colocación de anestesia tópica en la lesión, ya que dificulta el raspado, porque lubrica la zona y hace que la cureta no obtenga el suficiente tejido.
3. No hay que limpiar de manera especial la superficie de la lesión.
4. Se raspará la zona hasta obtener un leve sangrado que indicará que se ha llegado al tejido conectivo y que por tanto, hemos obtenido suficiente tejido, incluyendo membrana basal.
5. La muestra obtenida se sumergirá inmediatamente en la solución aglutinante, Thin Prep®, y se enviará para su estudio.
6. No se aplicará sutura en la zona.

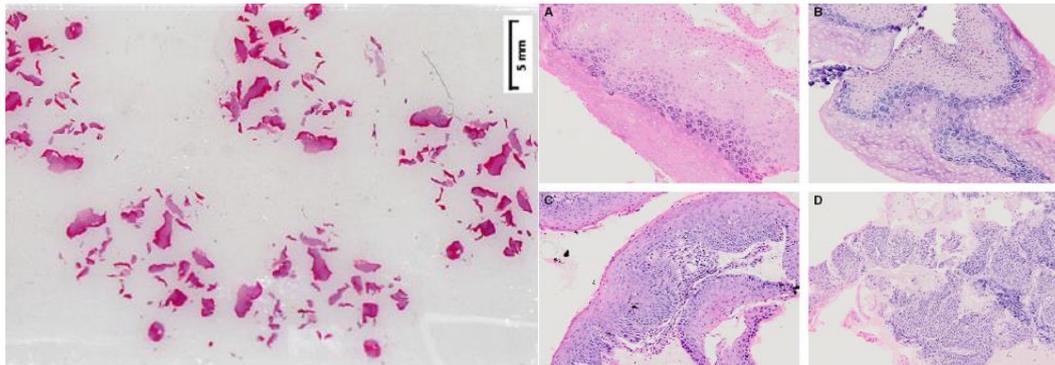


**Figura 22: Toma de microbiopsia. A Lesión. B Toma de la muestra. C Aspecto de la lesión tras la toma de la muestra. D Muestra obtenida mediante microbiopsia de raspado.**

Para el análisis de la muestras se envió a un laboratorio especializado, donde fueron procesadas de la siguiente manera.

1. Centrifugado de las muestras durante 10 min a 245 G.
2. Drenado del líquido fijador.
3. Secado con papel de las muestras.

4. Manejo de los especímenes para ser embebidos en parafina.
5. Cortes de 2  $\mu$ m.
6. Tratamiento con Hematosilina-Eosina.
7. Las muestras ya preparadas **Figura 23** fueron observadas por el mismo patólogo, para realizar un estudio anatomopatológico de las mismas y valorar su viabilidad.



**Figura 23: Muestras de microbiopsia ya preparadas a diferentes aumentos.**

Las muestras fueron consideradas viables cuando se pudieran observar al menos 100 células, siempre que estas fueran células con núcleo y no del estrato córneo más superficial.

Se obtuvieron 152 muestras de lesiones pertenecientes a 132 pacientes (71♂ y 61♀), con una media de edad de 53,7 años (25-88).

Fumadores → 50 de 132 (37,9%).

Bebedores → 20 de 132 (15,2%).

Fumadores y bebedores → 12 de 132 (9,1%).

Las tomas fueron consideradas viables en 140 casos de 152 (92,1%), y la membrana basal pudo ser estudiada en 110 de las 140 viables (78,6%).

Ni el uso de anestesia local, ni el sitio de la toma, ni el aspecto de la lesión, ni la edad del operador tuvo una diferencia estadísticamente significativa con la presencia o no de membrana basal en la muestra **Tabla 10**.

**Tabla 10: Relación de presencia de membrana basal y viabilidad de la muestras con zona de la toma, aspecto clínico, tipo de mucosa y colocación o no de anestesia local. Pentenero y cols.(182)**

|                    | Adequacy    |           |             | Visible BMZ |            |             |
|--------------------|-------------|-----------|-------------|-------------|------------|-------------|
|                    | Yes         | No        |             | Yes         | No         |             |
| Site               |             |           |             |             |            |             |
| Buccal             | 72 (88.9%)  | 9 (11.1%) | $P = 0.559$ | 54 (75.0%)  | 18 (25.0%) | $P = 0.177$ |
| Gingiva            | 34 (97.1%)  | 1 (2.9%)  |             | 31 (91.2%)  | 3 (8.8%)   |             |
| Tongue             | 11 (100%)   | 0 (0.0%)  |             | 7 (63.6%)   | 4 (36.6%)  |             |
| Hard palate        | 8 (100%)    | 0 (0.0%)  |             | 7 (87.5%)   | 1 (12.5%)  |             |
| Floor of the mouth | 7 (87.5%)   | 1 (12.5%) |             | 4 (57.1%)   | 3 (42.9%)  |             |
| Soft palate        | 4 (100%)    | 0 (0.0%)  |             | 4 (100%)    | 0 (0.0%)   |             |
| Lip                | 1 (100%)    | 0 (0.0%)  |             | 1 (100%)    | 0 (0.0%)   |             |
| Undetermined       | 3 (75.0%)   | 1 (25.0%) |             | 2 (66.7%)   | 1 (33.3%)  |             |
| Total              | 140 (92.1%) | 12 (7.9%) |             | 110 (78.6%) | 30 (21.4%) |             |
| Clinical aspect    |             |           |             |             |            |             |
| Plaque             | 59 (95.2%)  | 3 (4.8%)  | $P = 0.320$ | 45 (76.3%)  | 14 (23.7%) | $P = 0.827$ |
| Patch              | 48 (88.9%)  | 6 (11.1%) |             | 37 (77.1%)  | 11 (22.9%) |             |
| Verrucous lesions  | 22 (95.7%)  | 1 (4.3%)  |             | 18 (81.8%)  | 4 (18.2%)  |             |
| Erosion/Ulcer      | 9 (90.0%)   | 1 (10.0%) |             | 8 (88.9%)   | 1 (11.1%)  |             |
| Undetermined       | 2 (66.7%)   | 1 (33.3%) |             | 2 (100%)    | 0 (0.0%)   |             |
| Total              | 140 (92.1%) | 12 (7.9%) |             | 110 (78.6%) | 30 (21.4%) |             |
| Mucosal type       |             |           |             |             |            |             |
| Thin               | 18 (94.7%)  | 1 (5.3%)  | $P = 0.170$ | 13 (72.2%)  | 5 (27.8%)  | $P = 0.244$ |
| Vestibular         | 73 (89.0%)  | 9 (11.0%) |             | 55 (75.3%)  | 18 (24.7%) |             |
| Masticatory        | 46 (97.9%)  | 1 (2.1%)  |             | 40 (87.0%)  | 6 (13.0%)  |             |
| Undetermined       | 3 (75.0%)   | 1 (25.0%) |             | 2 (66.7%)   | 1 (33.3%)  |             |
| Total              | 140 (92.1%) | 12 (7.9%) |             | 110 (78.6%) | 30 (21.4%) |             |
| Anaesthesia*       |             |           |             |             |            |             |
| Yes                | 27 (96.4%)  | 1 (3.6%)  | $P = 0.691$ | 25 (92.6%)  | 2 (7.4%)   | $P = 0.066$ |
| No                 | 109 (91.6%) | 10 (8.4%) |             | 83 (76.1%)  | 26 (23.9%) |             |

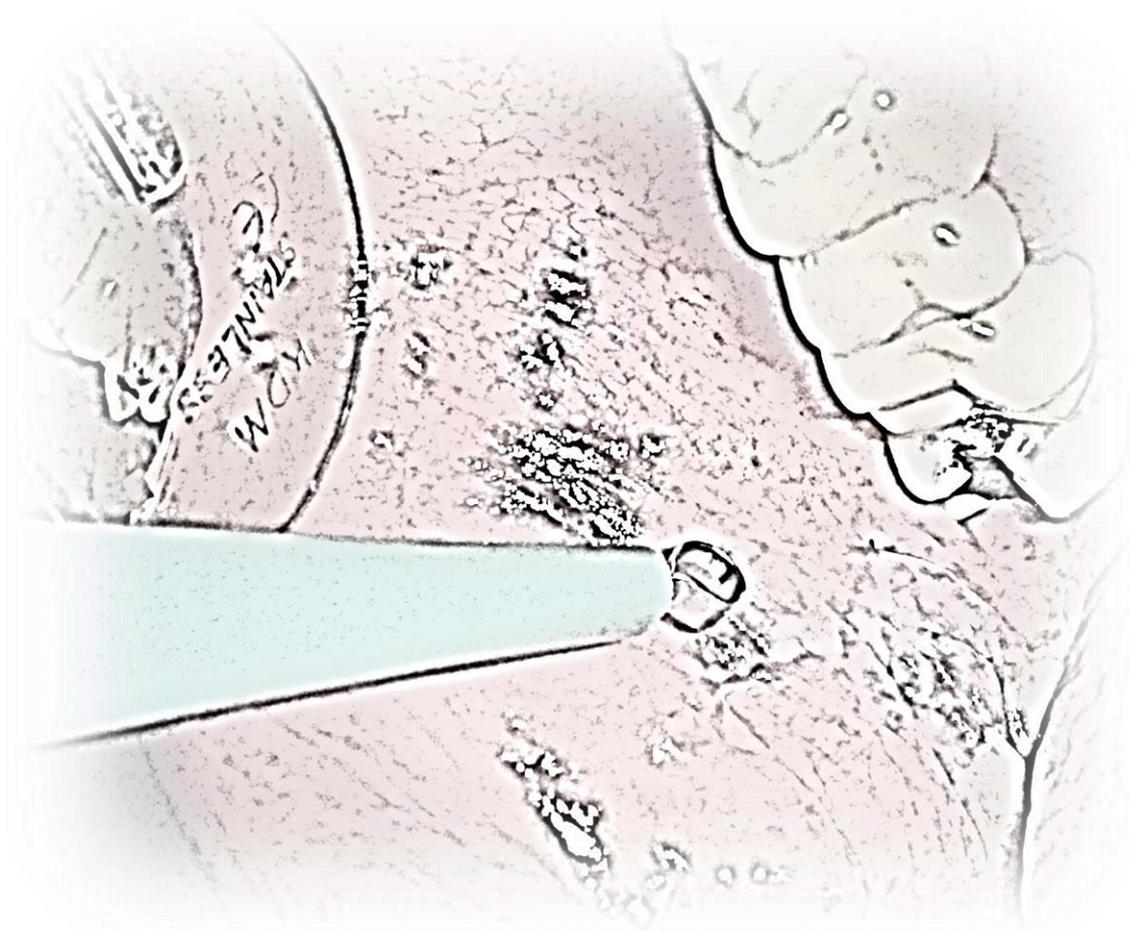
\*Data available for 147 patients.

Los dentistas que realizaron las tomas, no observaron ninguna complicación durante la intervención. Los pacientes sólo se quejaron de una pequeña molestia en la zona durante los primeros días. Y la cicatrización fue completa a los 7 días, no habiendo signos de que se hubiera realizado en la zona una toma de biopsia.

Los autores del trabajo piensan que la microbiopsia por raspado es una buena técnica para realizar el primer nivel de estudio de una lesión, aunque no sirva como técnica conclusiva. Así, cuando una microbiopsia genere un resultado de displasia o de más gravedad ha de realizarse una biopsia convencional en la lesión.

Con este estudio pretenden demostrar que la técnica de la microbiopsia por raspado es una técnica reproducible y realizable por los dentistas generalistas sin una formación en medicina bucal, y que por tanto es una buena técnica para el estudio de lesiones en la consulta generalista diaria, suponiendo un primer nivel de estudio de aquellas lesiones con un aspecto clínico sospechoso.

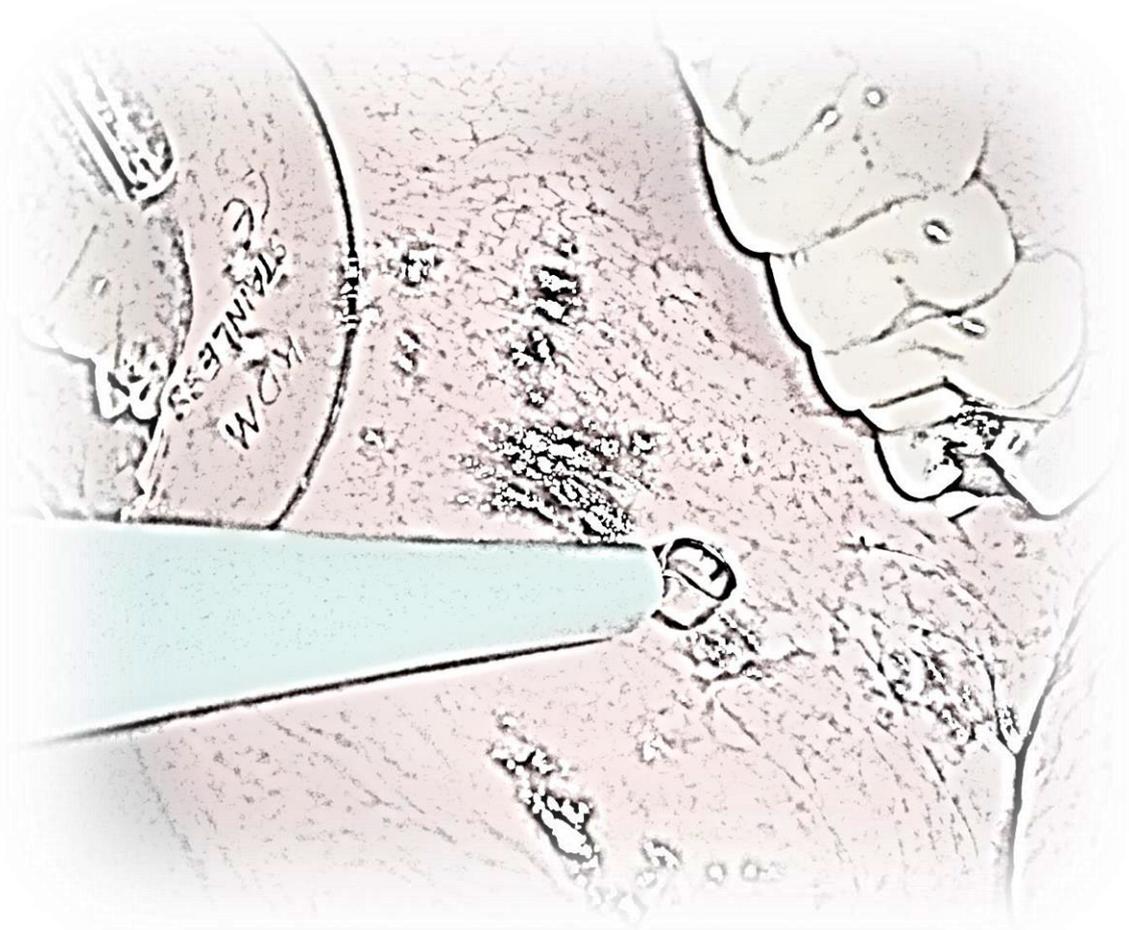
**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**



El análisis histopatológico de lesiones de la mucosa oral es fundamental para el estudio de las mismas. Además de ser imprescindible para su diagnóstico, nos permite controlar las lesiones y establecer un cierto pronóstico respecto a su comportamiento. Muchas veces este control y análisis histopatológico se dilata en el tiempo, bien porque los pacientes lo retrasan o porque los dentistas generalistas, primera línea de diagnóstico de entidades potencialmente malignas, derivan la realización de una biopsia por su complejidad, por falta de materiales o destreza quirúrgica. Para tratar de evitar estos retrasos diagnósticos se han diseñado numerosas técnicas para establecer un primer diagnóstico de la malignidad de lesiones sospechosas. De entre todas ellas, la Microbiopsia por raspado, consistente en la obtención de una muestra de tejido mediante raspado de la zona con cureta dermatológica, ha mostrado unos valores de Sensibilidad y Valor Predictivo Negativo muy parecidos a la biopsia convencional. Pero esta técnica tiene el problema de tener que contar con materiales específicos en la consulta, como aglutinantes celulares, ha de ser tratada por un laboratorio que conozca la manipulación de este tipo de muestras, que ha de contar con medios y con personal específico para su análisis. Para evitar estos inconvenientes, hemos propuesto una modificación de la técnica en la cual con una cureta dermatológica, no obtenemos sólo un raspado de la lesión, si no que se obtendrá un tejido íntegro, muy pequeño pero íntegro, y que por tanto podrá ir en solución de formol y será tratada de manera convencional, como si se tratara de una biopsia de tejido oral habitual. Así simplificamos el proceso, abarataremos su coste, disminuimos el requisito de material imprescindible, y no precisamos de un laboratorio de histopatología que tenga que aplicar métodos no convencionales de estudio y procesado de muestras.

Lo primero que se quiere valorar es la viabilidad de este tipo de muestras. Si vamos a obtener un tejido que sea procesable mediante técnicas de manipulación de tejidos fijados en formol. Y si es procesable, y es capaz de ser colocado en un porta para su estudio al microscopio, si esta muestra es utilizable por parte del patólogo para su estudio, es decir, si el anatomopatólogo es capaz de identificar todas las partes del epitelio y la muestra es útil para determinar si hay cambios, tanto a nivel de arquitectura tisular como a nivel celular, que nos indiquen el potencial malignizador del tejido.

## OBJETIVOS.



**Como objetivo principal.**

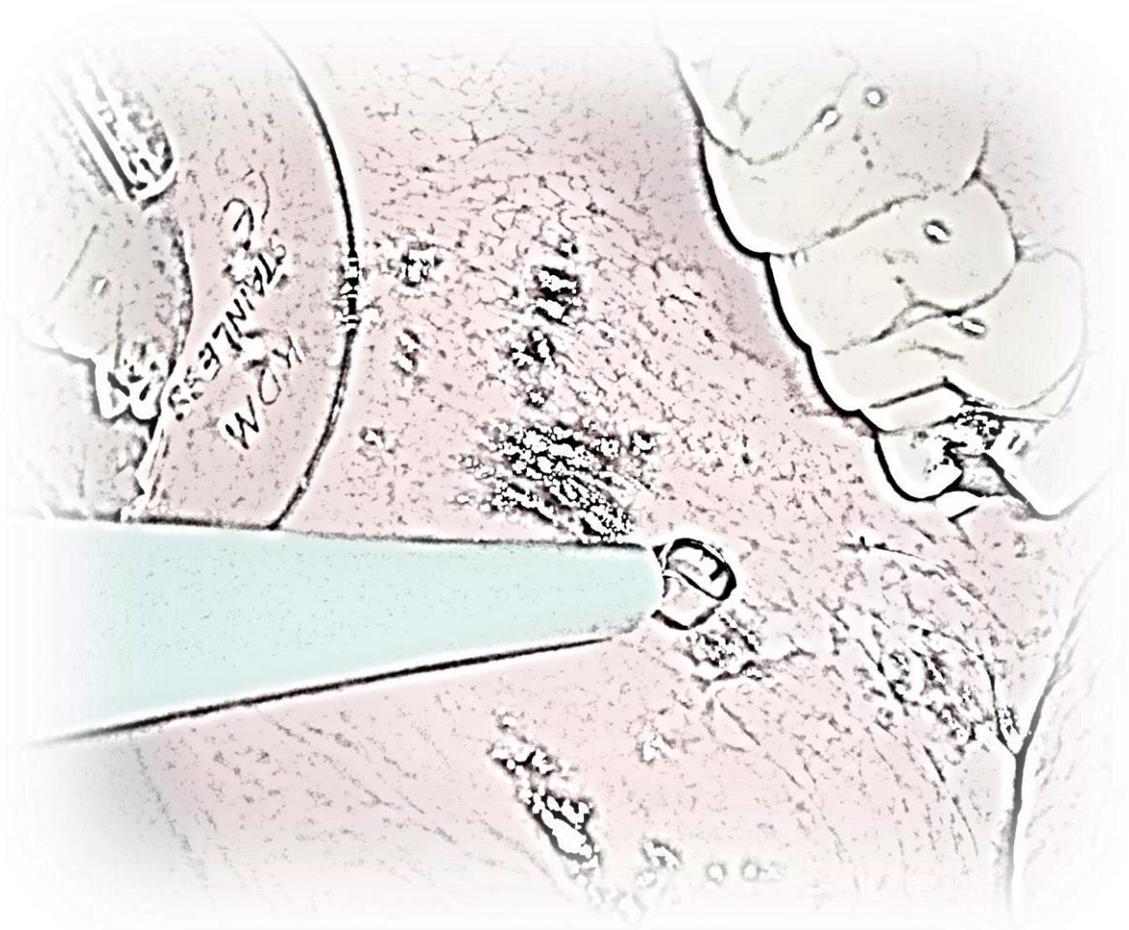
Valorar la viabilidad de la técnica de Microbiopsia de tejido íntegro (MbTI) para el estudio de lesiones clínicamente compatibles con leucoplasia oral.

Queremos valorar la viabilidad de las muestras obtenidas mediante esta técnica, y procesadas de forma convencional, para su estudio histopatológico.

**Como objetivos secundarios:**

1. Valorar las características de las muestras de tejido obtenidas mediante MbTI.
2. Valorar si hay alguna relación entre las características de las muestras obtenidas mediante MbTi, la localización de las lesiones estudiadas y su aspecto clínico.
3. Valorar la coincidencia entre los resultados diagnósticos obtenidos tras el análisis anatomopatológicos de los tejidos obtenidos mediante la MbTI y los obtenidos mediante una biopsia convencional (BC) realizados en la misma lesión.
4. Valorar la sensibilidad de la MbTI para detectar cambios malignos-premalignos en lesiones clínicamente compatibles con leucoplasia oral.
5. Observar características de los pacientes (hábitos, patologías, alteraciones,etc...) y de las lesiones clínicamente compatibles con leucoplasia oral incluidas en este estudio.

## *MATERIAL Y MÉTODOS.*



### Población objeto del estudio.

El estudio se ha llevado a cabo en la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla y los pacientes fueron seleccionados de entre los que acudieron al Master de Medicina Bucal requiriendo atención y tratamiento.

Para el cálculo del número de muestras necesarias para el estudio, se ha utilizado una revisión de la bibliografía de los estudios existentes y una fórmula estadística para la obtención de muestras. Para una situación en que la proporción de muestras obtenidas con material suficiente sea del 50% en el peor caso y del 75% en el caso con mayor rentabilidad, con un nivel de seguridad ( $1 - \alpha$ ) del 95% y una potencia ( $\beta$ ) del 80%, el número de muestras necesarias es de 29 (209). Esperando que se cometan errores en la recogida de datos y de muestras del 10%, se consideran necesarios al menos 32 muestras.

### Criterios de inclusión.

1. Pacientes que acudan al Master de Medicina Bucal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla solicitando atención, y que presenten una lesión en la mucosa oral clínicamente compatible con Leucoplasia Oral.

### Criterios de exclusión.

1. Incumplimiento de los criterios de inclusión.
2. Pacientes que presenten alguna contraindicación absoluta a ser sometidos a una biopsia de tejido blando de la cavidad oral.
3. Pacientes, que no estando de acuerdo con su inclusión en el estudio, no firmen el consentimiento informado del mismo.

### Consideraciones éticas y legales.

Previamente a ser incluidos en el estudio los pacientes serán informados detalladamente de la metodología del mismo (**Anexo 1**), así como se responderá a todas las dudas que se les planteen. Además, darán su consentimiento para la utilización de datos recogidos en las exploraciones y para participar en el estudio (**Anexo 2**).

Este estudio se ha sometido al visto bueno del Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla (**Anexo 3**).

A todos los sujetos se les cumplimentará la historia clínica, que de forma rutinaria se realiza a los pacientes que acuden a la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla. La misma incluye datos de filiación, antecedentes médicos y dentales de interés, así como antecedentes familiares y su estado de salud general y dental actual (**Anexo 4**). También se recogerán datos de los pacientes, que serán utilizados para el cumplimiento de un protocolo obtenido mediante una pequeña modificación del Protocolo de Leucoplasia Oral de la Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO) (**Anexo5**).

#### Observadores.

Los observadores del estudio serán:

1. Odontólogo colegiado con formación especializada en Medicina Oral.  
Será el único observador-operador, es decir será el único encargado de registrar a los pacientes, y de realizar la tomas de muestras. El encargado de realizar la Microbiosia de tejido íntegro (MbTI) y la biopsia coneveccional (BC).
2. Anatomopatólogo con experiencia en analizar tejidos y patologías de la cavidad oral.  
Siempre será el mismo patólogo el que analice y comparé todas las muestras.

#### Protocolo del estudio.

De todos los pacientes se recogerán los siguientes datos, tras su inclusión en el estudio, para su posterior análisis (**Anexo 5**).

- Fecha de realización de la prueba.
- Nombre.
- Antecedentes personales de enfermedad.
- Patología y medicación actual.
- Alergias conocidas.
- Antecedentes familiares de patologías médicas y orales.
- Análisis sanguíneos, con hemograma y bioquímica en la que se incluya:
  - Hematíes.
  - Hemoglobina.

- Ferritina.
  - Vit B9, VitB12.
  - Vit A.
  - Test de proteínas hepáticas.
  - Cobre.
  - Zinc.
- Consumo de alcohol: midiendo el consumo de alcohol por número de dosis al día, considerando una dosis de alcohol 10 centímetros cúbicos de alcohol puro (200ml de cerveza; 100 ml de vino y 50 ml de licor).
  - Consumo de tabaco: Considerando fumador a los fumadores de más de 5 cigarrillos al día.
  - Duración del hábito tabáquico: estableciendo la duración por lustros.
    - Menos de 5 años.
    - Entre 5 y 10 años.
    - Entre 10 y 15 años.
    - Entre 15 y 20 años.
    - Más de 20 años.

Una vez recogidos los datos del paciente, se procederá a la exploración clínica de la cavidad oral del paciente, registrando el/los tipos de lesiones que presenta.

En el caso de ser una o varias lesiones compatibles clínicamente con una leucoplasia oral, se introducirá al paciente en el estudio, y será, a partir de entonces incluido en el Protocolo de Leucoplasia Oral (**Anexo 5**).

En la primera visita, será registrada la lesión y se tomarán fotografías de la misma.

Se darán instrucciones al paciente para que se realice una analítica sanguínea, se instruirá al paciente para que abandone hábitos perniciosos como el tabaco y el alcohol, se intentará que desaparezcan los posibles causantes de fricciones crónicas, y se pondrá en tratamiento al paciente con antifúngicos tópicos: Mycostatin® en solución oral, 2 ml en enjuagues durante 4 minutos aplicado 4 veces al día y durante 4 semanas.

Se citará al paciente tras un mes de la primera visita y se comunicará al paciente que si en la segunda visita la lesión no ha cambiado se le realizará la biopsia de la misma.

En la segunda visita, se volverá a registrar las características clínicas de la lesión, y se volverán a tomar fotografías. Se registrará si el paciente ha abandonado los hábitos perniciosos y si ha cumplido el tratamiento y las indicaciones dadas.

Se comparará la situación inicial de la lesión con la que presentaba hace un mes. Si la lesión ha sufrido una regresión considerable o si bien ha desaparecido, el paciente abandonará el estudio, puesto que la lesión ya no puede ser considerada como leucoplasia.

Las lesiones que presenten un aspecto similar al de la primera visita, pasarán a ser sometidas a las biopsias pertinentes.

Primero se realizará la Microbiopsia de tejido íntegro en una parte de la lesión, tras lo cual se realizará una biopsia convencional circunscribiendo y aumentando la zona donde se ha tomado la primera, o bien extirpando la lesión entera si el tamaño lo permite.

#### Toma de Microbiopsia de tejido íntegro.

Material necesario:

- ❖ Espejo.
- ❖ Sonda periodontal.
- ❖ Jeringa.
- ❖ Aguja de anestesia infiltrativa.
- ❖ Anestesia dental en carpules de 1,8ml.
  - ✓ Lidocaina al 2% en solución inyectable con epinefrina al 0,00125%.
  - ✓ Articaina al 4% en solución inyectable con epinefrina al 0,001%.
  - ✓ Mepivacaina al 3% en solución inyectable.
- ❖ Cureta dermatológica desechable de 3mm de diámetro (Integra Miltex®; 589 Davies Drive, York PA U.S.A.).
- ❖ Gasas estériles.

Empezaremos colocando anestesia infiltrativa en la zona, ya que queremos asegurarnos que vamos a obtener todo el grosor del epitelio y parte de tejido conectivo, lo que puede ser molesto para el paciente, además nos ayudará a controlar el pequeño sangrado que se pueda producir tras la toma de la muestra. La anestesia será colocada de forma perilesional, procurando alejarnos de la lesión al menos 1,5 cm para no ocasionar artefactos a la hora de analizar anatomopatológicamente el tejido **Figura 24.**

Una vez colocada la anestesia, procederemos a la toma de la muestra mediante la cureta dermatológica **Figura 25**, para lo cual realizaremos una presión precisa y constante con la parte afilada de la cureta sobre la zona que queremos obtener, procurando profundizar, de tal manera que ocasionemos un pequeño sangrado **Figura 26** y que obtengamos un pequeño trozo visible e íntegro de tejido **Figura 27**. Para conseguir este tejido íntegro, no deberemos arrastrar la cureta por la lesión, como si quisiéramos conseguir un barrido de la capa más superficial del epitelio, sino que utilizaremos la cureta a modo de “sacabocados” sin arrastrarla y sí realizando un movimiento de profundización y corte con ella.

Dejaremos una zona sangrante de tejido conectivo a la vista de unos 3 mm de diámetro, lo cual nos indicará que hemos cogido todo el grosor del epitelio, y que hemos llegado al tejido conectivo. Haremos presión con una gasa en la zona durante 30 segundos, y nos cercioraremos de que la herida ha dejado de sangrar y presenta un aspecto eritematoso **Figura 28**.

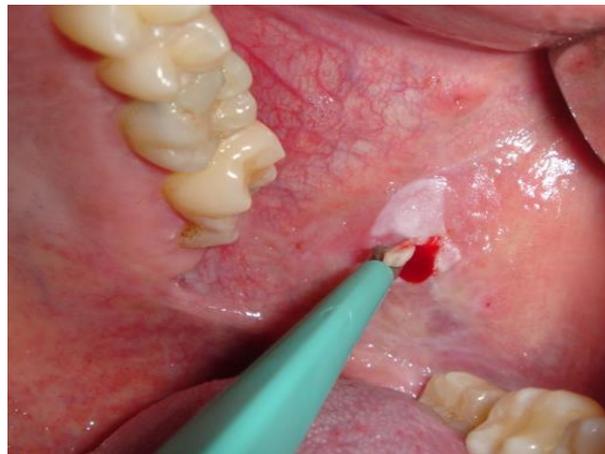
La muestra será inmediatamente introducida en formol al 10% tamponada a pH 7,7 **Figura 29**.



**Figura 24:** Lesión clínicamente compatible con leucoplasia oral.



**Figura 25:** Secuencia inicial toma de muestra con cureta dermatológica.



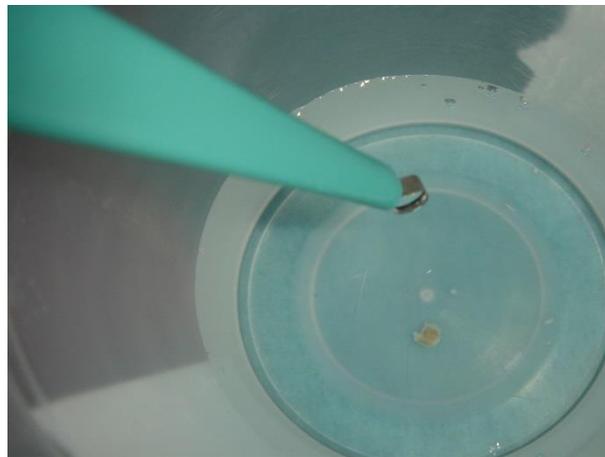
**Figura 26:** Secuencia en la que se observa cómo se produce un corte con la cureta obteniendo un tejido íntegro de la lesión.



**Figura 27:** Tejido íntegro obtenido con la cureta.



**Figura 28: Lesión tras aplicar la microbiopsia de tejido íntegro.**



**Figura 29: Muestra depositada en el medio de transporte.**

Tras la toma de la Microbiopsia de tejido íntegro procederemos a la toma de la biopsia convencional.

#### Toma de biopsia convencional.

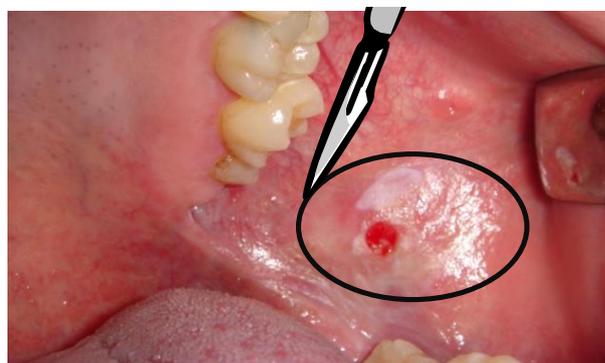
Esta toma de muestra será efectuada por medio de una biopsia incisional (se toma una parte representativa de la mucosa afectada y de mucosa sana adyacente) si el tamaño de la lesión es considerablemente grande. O bien por medio de una biopsia escisional (se toma una muestra que contenga toda la lesión y una pequeña parte de tejido sano que la rodea) si el tamaño de la lesión permite esta técnica.

Para la toma de la biopsia emplearemos:

- ❖ Bandeja para biopsias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla compuesta por:

- ✓ Dos espejos de exploración intraoral.
- ✓ Jeringa de anestesia.
- ✓ Pinza B (Bonfandy™).
- ✓ 2 pinzas de mosquito.
- ✓ Pinza Adson dentada.
- ✓ Pinza Adson sin diente.
- ✓ Mango de bisturí.
- ✓ Periostotomo.
- ✓ Tijeras de corte.
- ✓ Tijeras de disección.
- ✓ Porta agujas.
- ✓ Separador Farabeuf.
- ✓ Separador Largerham.
- ❖ Bisturí del nº 11, nº 15, nº 12 y nº 12A.
- ❖ Sutura quirúrgica:
  - ✓ Seda trenzada negra de 2/0, 3/0 y 4/0 con aguja de 3/8 atraumática.
  - ✓ Reabsorbible de 4/0 con aguja de 3/8 atraumática.
- ❖ Aguja para anestesia infiltrativa.
- ❖ Anestesia dental en carpules de 1,8ml:
  - ✓ Lidocaina al 2% en solución inyectable con epinefrina al 0,00125%.
  - ✓ Articaina al 4% en solución inyectable con epinefrina al 0,001%.
  - ✓ Mepivacaina al 3% en solución inyectable.

La biopsia la realizaremos de tal manera que siempre contenga el área de donde se tomó la muestra por medio de la Microbiopsia de tejido íntegro **Figura 30**.



**Figura 30: Esquema de la toma de biopsia convencional.**

Tras la toma de la muestra mediante la técnica de biopsia convencional se suturará la herida provocada por ésta **Figura 31**.



**Figura 31: Sutura tras la biopsia convencional.**

El tejido obtenido mediante la biopsia convencional será sumergido en formol al 10 % tamponado 7.7

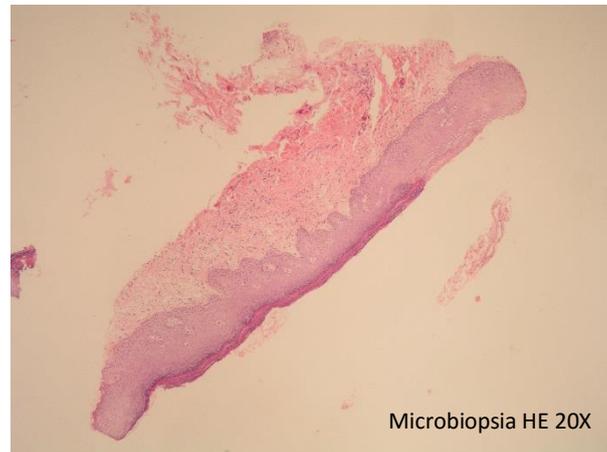
#### Procesado y estudio de las muestras.

Todas las muestras son enviadas al Servicio de Anatomopatología de H.U. Virgen Macarena de la ciudad de Sevilla. Allí son tratadas de manera convencional y son enviadas al patólogo para su estudio y comparación. El tratamiento de las muestras conlleva: el procesamiento en una serie de alcoholes crecientes, xilol y finalmente su inclusión en parafina. Después del procesamiento se realizan bloques de parafina, que se cortan en un microtomo. Las secciones de 5  $\mu$ m obtenidas de los bloques y colocadas en portaobjetos, se desparafinan en xilol, se rehidratan en una serie de alcoholes crecientes y se tiñen con hematoxilina y eosina. Posteriormente, se deshidratan en alcoholes crecientes, xilol y finalmente se montan en DPX. Los portaobjetos teñidos se visualizan mediante un microscopio óptico y se realizaron microfotografías representativas mediante una cámara digital **Figura 32**.

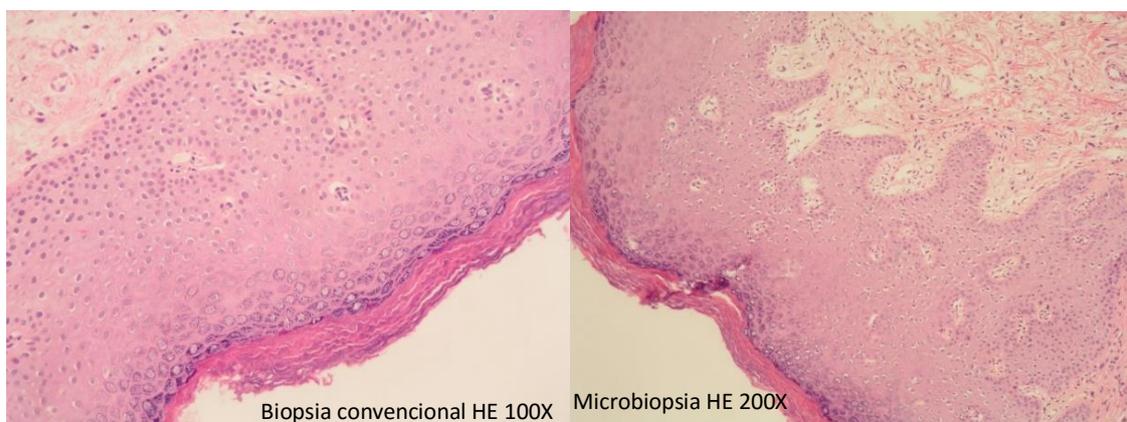
Las muestras son estudiadas y comparadas **Figura 33** por el mismo anatomopatólogo, el cual evaluará si la muestra de tejido obtenido mediante la microbiopsia de tejido íntegro:

- Es viable para su análisis anatomopatológico.
- Se pueden distinguir todas las capas del epitelio.

- Se puede identificar la membrana basal.
- Se puede determinar si en ese epitelio existen cambios a nivel celular y de arquitectura tisular compatibles con una displasia.
- Si la muestra obtenida ofrece el mismo diagnóstico que ofrece la biopsia convencional.



**Figura 32:** Muestra obtenida por la técnica de MbTI presentada en el porta y vista al microscopio.



**Figura 33:** Comparación de muestras obtenidas por ambas técnicas observadas al microscopio.

Todos estos parámetros serán recogidos en un informe por cada muestra (**Anexo 6**).

### Análisis e interpretación de los datos.

- Para el objetivo principal del estudio: “Valorar la viabilidad de los tejidos obtenidos mediante la técnica de Microbiopsia de tejido íntegro (MbTI) para el estudio de lesiones clínicamente compatibles con leucoplasia oral”, se tendrá en cuenta:
  - ✓ Las muestras que no hayan podido tratarse de forma convencional y que no hayan podido ser presentadas en un porta para el análisis histopatológico.
  - ✓ Las muestras que habiendo sido presentadas en el porta, el patólogo considere que son inútiles para su estudio al microscopio.
  - ✓ Las muestras en las que sólo se aprecie estrato córneo.
  - ✓ El resto de muestras serán consideradas como viables.
- Para el objetivo de: “ Valorar las características de las muestras obtenidas mediante MbTI para su estudio anatomopatológico”, tendremos en cuenta la opinión del patólogo analizando cada una de las características a estudiar en la muestra:
  - ✓ *Conservación de la basal.* El patólogo valorará si la muestra conserva la membrana basal íntegra y si es posible su análisis a nivel celular y arquitectónico.
  - ✓ *Capas de células observadas.* El patólogo valorará si hay suficiente capa de células observadas como para llegar a una identificación y a un diagnóstico del epitelio, y como para valorar si hay cambios en el tejido a nivel celular y arquitectónico.
  - ✓ *Capacidad para detectar displasia.* El patólogo valorará si con la muestra obtenida y presentada en el porta se podría valorar y determinar el grado de displasia epitelial presente en el tejido si está se presentase.
- Para el objetivo de “Valorar si hay alguna relación entre las características de las muestras obtenidas mediante MbTi y la localización o el aspecto clínico de las lesiones estudiadas.”

Se valorarán los porcentajes de estas características (conservación de la membrana basal y de todas las capas de epitelio) en las muestras y se verá si existe alguna relación entre cada una de estas características y la zona de donde se obtuvo la muestra de tejido o el aspecto clínico de la lesión. Se utilizará el Test de Chi-cuadrado variación de Yates con un nivel de significación del 95% ( $p \leq 0,05$ ) para establecer la relación.

- Para el objetivo de: “Valorar la coincidencia entre los resultados diagnósticos obtenidos tras el análisis anatomopatológicos de los tejidos obtenidos mediante la MbTI y los obtenidos mediante una biopsia convencional (BC) realizados en la misma lesión.”
- ✓ Se valorará la coincidencia o no entre los diagnósticos exactos dados por el patólogo a las muestras de tejido obtenido de la misma lesión por cada una de las técnicas.
- ✓ Se valorará la coincidencia o no entre la detección de displasia-carcinoma en la misma lesión en cada una de las muestras.

Para valorar la concordancia se utilizará como medida la Kappa ( $\kappa$ ) de Cohen con in IC 95% y la escala subjetiva para el grado de acuerdo estimado de Landis y Koch

- Para el objetivo de: ” Valorar la Sensibilidad de la MbTI para detectar cambios malignos-premalignos en lesiones clínicamente compatibles con leucoplasia oral”

Se medirá tanto el nivel de Sensibilidad y de Valor Predictivo Negativo mostrado por la MbTI como por la BC con un IC 95%.

- *Sensibilidad*; Probabilidad de que alguien con la enfermedad presente, genere un resultado positivo en la prueba.
- *Valor Predictivo Negativo (VPN)*; Probabilidad de que alguien con un resultado negativo en la prueba no tenga la enfermedad.

Para determinar el nivel de Sensibilidad y el VPN de ambas pruebas tomaremos como valor de referencia o como *Gold Standard* el diagnóstico más grave mostrado por cualquiera de las dos técnicas sobre la misma lesión.

- Para el objetivo de “Observar las características de los pacientes y de la lesiones clínicamente compatibles con leucoplasia oral incluidas en este estudio”

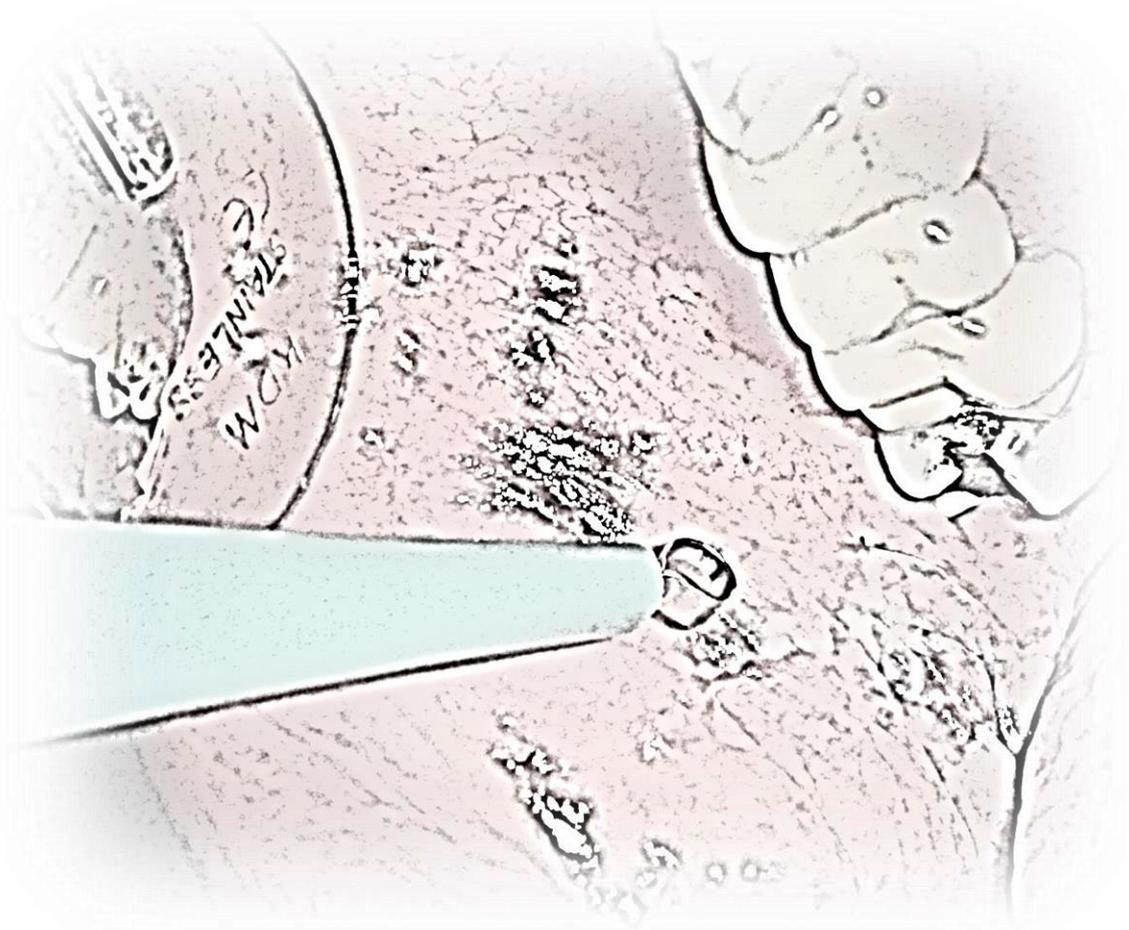
Se realizará un análisis descriptivo de la muestra en la que emplearemos para las variables cuantitativas la media con la desviación típica, y para las variables cualitativas porcentajes.

### Tratamiento y análisis estadístico de la información.

Todos los datos del paciente serán recogidos en la historia clínica y las hojas de exploración y pruebas complementarias. Se utilizará la herramienta *Microsoft Office Excel 2007-2010-2013™* para generar una base de datos con los parámetros recogidos en las exploraciones, y para el análisis estadísticos de esos datos.

Los análisis estadísticos estarán hechos utilizando los programas *IBM SPSS Statistics 22* y *G-STAT 2.0*.

## RESULTADOS.



## Características demográficas y clínicas de los pacientes.

Se reclutaron 39 pacientes para el estudio.

### Sexo y edad.

De los 39 pacientes, 21 fueron mujeres y 18 hombres, con una media de edad de  $56,88 \pm 10,59$  años y un rango entre 29 y 76 años. La media de edad entre los varones fue de  $55,83 \pm 11,77$  años y entre las mujeres de  $59,90 \pm 8,88$  años.



**Gráfico 1: Distribución por sexo.**

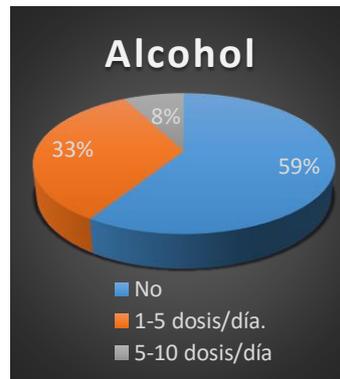
### Consumo de tabaco y alcohol.

La muestra presenta 15 no fumadores, 12 exfumadores y 12 fumadores, de los cuales 11 llevan fumando más de 20 años y sólo 1 entre 1 y 5 años.



**Gráfico 2: Distribución por hábito tabáquico.**

En cuanto al consumo de alcohol, 23 pacientes no consumían alcohol y 16 sí. De los consumidores de alcohol, 13 consumían de 1-5 dosis diarias y 3 de 5-10 dosis diarias.



**Gráfico 3: Distribución por consumo de alcohol.**

#### Patologías de base.

25 de los 39 pacientes sí presentaban patologías de base, como pueden ser hipertensión arterial, diabetes mellitus, ansiedad etc... 14 pacientes no presentaban ninguna patología conocida por ellos.



**Gráfico 4: Distribución por enfermedad de base.**

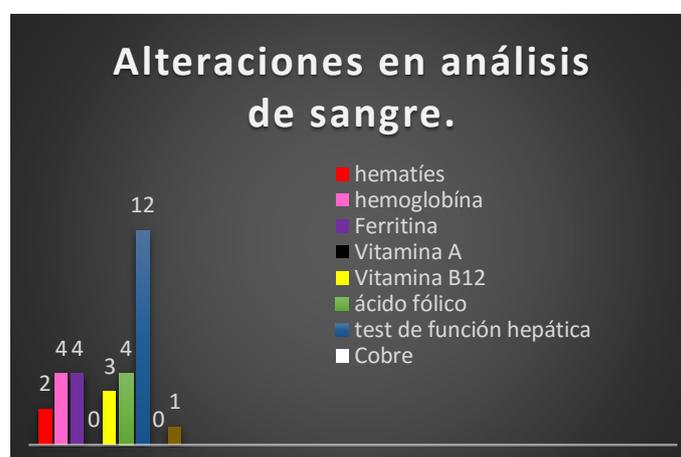
#### Análisis sanguíneo.

De los parámetros estudiados, 18 pacientes no presentaban ninguna alteración y 21 pacientes, al menos una de ellas. De los 21 pacientes con alteraciones encontramos en 2 ocasiones alteraciones en los hematíes, en 4 alteraciones en la hemoglobina, en 4 alteraciones en la ferritina, en 4 alteraciones en el ácido fólico y en 3 alteraciones en la Vitamina B<sub>12</sub>, sólo en 1 paciente se encontró alteraciones en el zinc. En 12 pacientes se encontraron alteraciones en la función hepática, y en ninguno se hallaron alteraciones en

el cobre o en la vitamina A. Hay que tener en cuenta que en un paciente se pueden dar más de una alteración en los parámetros estudiados.



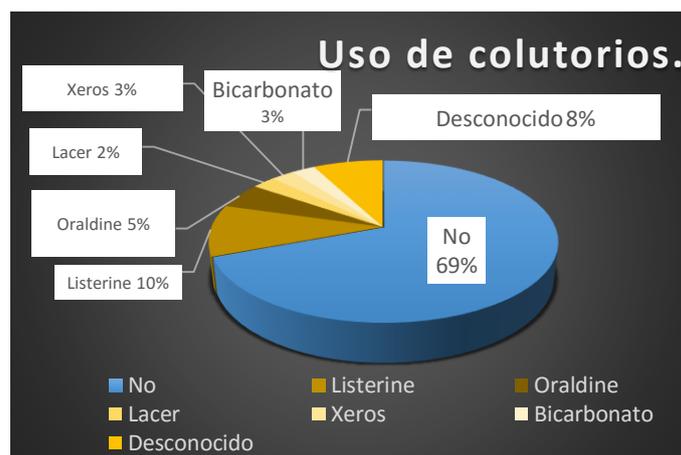
**Gráfico 5:** Distribución por existencia de alteraciones en los análisis sanguíneos.



**Gráfico 6:** Cantidad de alteraciones encontradas en los paciente de la muestra.

### Uso de colutorios.

27 pacientes no utilizaban habitualmente ningún colutorio frente a 12 que sí lo hacían, de estos 12, 4 utilizaban Listerine®, 2 Oraldine®, 1 Xeros®, 1 Lacer®, 1 bicarbonato diluido en agua y 3 desconocían con qué se enjuagaban.



**Gráfico 7: Distribución por uso de colutorios.**

### Restauraciones metálicas.

21 de los 39 pacientes presentaba al menos una restauración metálica en boca.



**Gráfico 8: Distribución por presencia de restauraciones metálicas en boca.**

### Características clínicas de las lesiones.

Se analizaron 41 lesiones en el estudio.

### Tiempo de evolución.

En cuanto al tiempo de evolución de lesión que refieren los pacientes. 1 refiere menos de 3 meses de evolución, 2 de 3 a 6 meses de evolución, 1 de 6 a 12 meses de evolución, 22 más de 12 meses de evolución y 15 desconocen desde cuando tienen la lesión.



**Gráfico 9: Distribución por tiempo de lesión en boca.**

### Síntomas de la lesión.

Los pacientes refirieron no presentar síntomas en 33 de las 41 lesiones observadas, en 4 aseguraron no presentar dolor pero sí ciertas molestias como escozor o quemazón. Y en 4 lesiones refirieron dolor en la lesión.



**Gráfico 10: Distribución por presencia de síntomas en la lesión.**

### Relación con fricciones crónicas.

Se evaluaron si podría existir una relación con algún tipo de fricción crónica, encontrándose que en 2 casos existía una relación con el cepillado agresivo, en 8 casos podría existir una relación con un contacto anómalo con prótesis removible, en 11 casos existía una fricción crónica con los dientes adyacentes, en 2 existía un hábito de fricción

con elementos externos (palillo y pincel) y en 18 casos no se pudo establecer ninguna fricción en la zona.



**Gráfico 11: Distribución por la existencia de fricciones crónicas.**

#### Tipo de lesión.

Aquí tendremos en cuenta primero por el número de pacientes [39]; en 21 de ellos las lesiones eran de tipo unitario (una sólo lesión aislada y bien definible del resto de la mucosa sana). En 18 de ellos encontramos una lesión de tipo multifocal (varias lesiones definibles en una misma zona, o varias lesiones definibles en localizaciones diferentes de la cavidad oral). En cuanto al aspecto clínico de las lesiones [41], 34 presentaron un aspecto de placa blanca homogénea, 5 un aspecto de placa blanca no homogénea, y 2 un aspecto de placa blanca exofítica o verrucosa.



**Gráfico 12: Distribución por tipo de lesión.**



**Gráfico 13: Distribución por aspecto clínico.**

### Tamaño de la lesión.

Teniendo en cuenta el tamaño de la lesión principal (de la cual se tomaron las muestras mediante la MbTI y la BC), tuvieron un tamaño medio de  $2,83 \pm 1,6$  cm de diámetro con un rango entre 0,5 y 6 cm de diámetro.

### Localización de las lesiones.

En cuanto a la localización de las lesiones que fueron biopsiadas, 4 se encontraban en el dorso de la lengua, 1 en suelo de boca, 13 en cara ventro-lateral de la lengua, 12 en mucosa yugal y 11 en encía adherida queratinizada.



**Gráfico 14: Distribución por localización de las lesiones.**

### Evaluación de las muestras obtenidas mediante la Microbiopsia de tejido íntegro.

#### Viabilidad del tejido obtenido.

41 muestras se enviaron al Servicio de Anatomía Patológica sumergidas en formol al 10% tamponado 7.7, y 41 muestras han sido presentadas en su porta para su análisis en el microscopio mediante tinción Hematoxilina-Eosina. Por lo tanto, todas las muestras han sido tratadas de forma convencional y presentadas en el porta, ninguna muestra ha sido rechazada por no haber material suficiente o por no presentar un buen estado para su manejo.

Todas las muestras han sido consideradas por el patólogo como viables para su estudio al microscopio.

### Conservación de la membrana basal.

En 35 muestras se ha conservado la membrana basal y es identificable, en 6 de las muestras, la membrana basal no es identificable en el microscopio.



**Gráfico 15: Distribución por conservación de la membrana basal.**

En cuanto a la relación de la no conservación de la membrana basal y el sitio de toma de biopsia **Tabla 11**. De las 6 muestras en las que no se ha obtenido la membrana basal, 2 de las muestras coinciden con mucosa yugal, 2 con encía queratinizada, 1 con borde lateral de lengua y 1 con dorso de lengua.

**Tabla 11: Relación entre la conservación de la membrana basal y la zona donde se ha realizado la toma.**

| Conservación de la membrana basal. | Zona de biopsia.        |                         |                                       |  |                           | Total<br>(n=41) |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------|-----------------|
|                                    | Suelo de boca.<br>(n=1) | Mucosa Yugal.<br>(n=12) | Encía-tejido queratinizado.<br>(n=11) | Cara ventro-lateral de lengua.<br>(n=13) | Dorso de lengua.<br>(n=4) |                 |
| <b>SI</b>                          | 1(100%)                 | 10(83,3%)               | 9(81,8%)                              | 12(92,3%)                                | 3(75%)                    | 35(85,4%)       |
| <b>NO</b>                          | 0(0%)                   | 2(16,7%)                | 2(18,2%)                              | 1(7,7%)                                  | 1(25%)                    | 6(14,6%)        |

*p=0.841*

En cuanto a la relación de la no conservación de la membrana basal y el aspecto clínico **Tabla 12**, de las 6 muestras en las que no se obtuvieron membrana basal, 5 coincidieron con una placa blanca homogénea y 1 con una placa blanca no homogénea.

**Tabla 12: Relación entre la conservación de la membrana basal y el aspecto clínico de la lesión.**

| Conservación de la membrana basal. | Aspecto clínico.                  |                                     |                     | Total.<br>(n=41) |
|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|---------------------|------------------|
|                                    | Placa blanca homogénea.<br>(n=34) | Placa blanca no homogénea.<br>(n=5) | Verrucosa.<br>(n=2) |                  |
| <b>SI</b>                          | 29(85,3%)                         | 4(80%)                              | 2(100%)             | 35(85,4%)        |
| <b>NO</b>                          | 5(14,7%)                          | 1(20%)                              | 0(0%)               | 6(14,6%)         |
|                                    |                                   |                                     |                     | <i>p=1</i>       |

#### Número de capas observadas.

En cuanto al número de estratos o capas celulares observadas, en 33 de los 41 casos se han conservado todos los estratos del epitelio, en 4 están todos conservados salvo el estrato basal, en 2 están conservados el estrato basal y espinoso pero no se observa el estrato granuloso ni el córneo, y en 2 sólo podemos observar el estrato granuloso y córneo, no detectándose ni el estrato espinoso ni el basal.



**Gráfico 16: Distribución por número de capas conservadas en las muestras obtenidas mediante Microbiopsia de tejido íntegro.**

La relación entre la pérdida de capas epiteliales y la localización de las lesiones **Tabla 13**, de las 8 muestras que no conservaron todos los estratos epiteliales, 3 se tomaron de mucosa yugal, 2 de cara ventro-lateral de lengua, 2 de encía-tejido queratinizado y 1 de dorso de lengua.

**Tabla 13: Relación entre la conservación de todas las capas del epitelio y la zona donde se ha realizado la toma.**

| Conservación de todos los estratos epiteliales. | Zona de biopsia      |                      |                                    |                                      |                     | Total (n=41)   |
|---|----------------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|----------------|
|   | Suelo de boca. (n=1) | Mucosa yugal. (n=12) | Encía-tejido queratinizado. (n=11) | Cara ventro-lateral de lengua.(n=13) | Dorso lengua. (n=4) |                |
| SI  | 1(100%)              | 9(75%)               | 9(81,8%)                           | 11(84,6%)                            | 3(75%)              | 33(80,5%)      |
| NO  | 0(0%)                | 3(25%)               | 2(18,2%)                           | 2(15,4%)                             | 1(25%)              | 8(19,5%)       |
|   |                      |                      |                                    |                                      |                     | <i>p=0.957</i> |

La relación entre el aspecto clínico y la conservación de todos los estratos o capas epiteliales **Tabla 14**, mostró que de las 8 muestras que no conservaron todos los estratos epiteliales, 7 se correspondieron con una placa blanca homogénea y 1 con una placa blanca no homogénea.

**Tabla 14: Relación entre la conservación de todas las capas del epitelio y del aspecto clínico de la lesión.**

| Conservación de todos los estratos epiteliales. | Aspecto clínico.               |                                 |                  | Total. (n=41) |
|---|--------------------------------|---------------------------------|------------------|---------------|
|   | Placa blanca homogénea. (n=34) | Placa blanca no homogénea (n=5) | Verrucosa. (n=2) |               |
| SI  | 27(65,8%)                      | 4(80%)                          | 2(100%)          | 33(80,5%)     |
| NO  | 7(34,6%)                       | 1(20%)                          | 0(0%)            | 8(19,5%)      |
|   |                                |                                 |                  | <i>p=1</i>    |

### Capacidad para detectar displasia.

En cuanto a la posibilidad de detectar displasia epitelial en la muestra obtenida, ya sea a nivel celular o arquitectónico tisular, el patólogo determinó que en 39 de las muestras

sería posible determinar la existencia o no de displasia epitelial y establecer el grado de la misma. Y en 2 de las 41 muestras no sería posible determinar la existencia de displasia en el tejido obtenido.



**Gráfico 17: Distribución de las muestras por su capacidad para detectar displasia epitelial.**

Estas dos muestras coinciden con aquellas que sólo han conservado el estrato granuloso y córneo.

#### Coincidencia entre diagnósticos de muestras obtenidas mediante MbTI y BC.

Las muestras obtenidas mediante MbTI reflejaron los siguientes diagnósticos **Tabla 15:**

- 28 Hiperplasia epitelial, queratosis sin displasia.
- 5 Lesión liquenoide con hiperqueratosis sin atipia.
- 1 Liquen Plano Oral.
- 2 Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis y displasia leve.
- 3 Lesión liqueniode con hiperqueratosis y displasia leve.
- 1 Hiperplasia epitelial con queratosis y displasia moderada.
- 1 COCE.

Las muestras obtenidas mediante Biopsia convencional reflejaron los siguientes diagnósticos **Tabla 15:**

- 25 Hiperplasia epitelial, queratosis sin displasia.
- 5 Lesión liquenoide con hiperqueratosis sin atipia.
- 1 Liquen Plano Oral.
- 2 Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis y displasia leve.

- 4 Lesión liqueniode con hiperqueratosis y displasia leve.
- 1 Hiperplasia epitelial con queratosis y displasia moderada.
- 1 Carcinoma *in situ*.
- 1 Lesión liqueniode con displasia leve-moderada.
- 1 Hiperplasia epitelial con queratosis y displasia severa.

Los diagnósticos coincidieron en 28 comparativas entre muestras de la misma lesión (68,3%). Y reflejaron distintos resultados en 13 de las 41 muestras (31,7%). Esto nos da un valor de concordancia Kappa ( $\kappa$ ) de -0.01 IC al 95% (0.25, -0.26) para el diagnóstico anatomopatológico exacto, lo que supone un grado de acuerdo estimado de *no acuerdo* para este cometido en la escala de Landis y Koch.

En cuanto a la detección de displasia-carcinoma, los resultados coincidieron en 32 de las 41 muestras (78%) y no coincidieron en 9 de las 41 (22%). Otorgándole un valor de concordancia Kappa ( $\kappa$ ) de 0.34 IC al 95% (0.69, 0.03), lo que supone un grado de acuerdo estimado *bajo* en la escala Landis y Koch para la determinación de presencia de displasia-carcinoma.

**Tabla 15. Diagnósticos anatomopatológicos mostrados por todas las tomas, tanto de biopsia convencional como de Microbiopsia de tejido íntegro y su coincidencia.**

| Muestra. | Microbiopsia de tejido íntegro.                                    | Biopsia convencional.                     | Coincide. |
|----------|--|---|-----------|
| 1        | Hiperqueratosis; hiperplasia epitelial papilomatosa sin displasia. | Ídem.                                     | SI        |
| 2        | Liquen Plano.  | Ídem.                                     | SI        |
| 3        | Queratosis sin atipia.   | Ídem.                                     | SI        |
| 4        | Lesión liquenoide con queratosis sin atipia.                       | Ídem.                                     | SI        |
| 5        | Queratosis sin atipia.   | Ídem.                                     | SI        |
| 6        | Queratosis sin atipia.   | Ídem.                                     | SI        |
| 7        | Queratosis sin atipia.   | Ídem.                                     | SI        |
| 8        | Queratosis sin atipia.   | Queratosis Liqueniode con displasia Leve. | NO        |

|    |  |  |    |
|----|--|--|----|
| 9  | Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis sin atipia.              | Ídem.  | SI |
| 10 | queratosis   | Ídem.  | SI |
| 11 | Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis sin atipia.              | Ídem.  | SI |
| 12 | Queratosis.  | Ídem.  | SI |
| 13 | Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis sin atipia.              | Ídem.  | SI |
| 14 | Sólo se observa queratina y granulocitos sin alteraciones.         | Hiperqueratosis con infiltrado mixto sin atipia      | NO |
| 15 | Hiperqueratosis; hiperplasia epitelial papilomatosa sin displasia. | Ídem.  | SI |
| 16 | Queratosis sin displasia.  | Ídem.  | SI |
| 17 | Queratosis.  | Ídem.  | SI |
| 18 | Hiperqueratosis con displasia leve.                                | Hiperqueratosis con displasia severa.                | NO |
| 19 | Queratosis sin atipia.   | Queratosis con displasia moderada.                   | NO |
| 20 | Queratosis sin atipia.   | Ídem.  | SI |
| 21 | Queratosis liquenoide sin displasia.                               | Ídem.  | SI |
| 22 | Queratosis liquenoide con displasia leve.                          | Ídem.  | SI |
| 23 | Carcinoma Oral de Células Escamosas.                               | Queratosis.  | NO |
| 24 | Queratosis liquenoide con displasia leve.                          | Queratosis liquenoide con displasia leve moderada.   | NO |
| 25 | Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis sin atipia.              | Ídem.  | SI |
| 26 | Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis sin atipia.              | Hiperplasia pseudoepiteliomatosa con displasia leve. | NO |
| 27 | Hiperplasia epitelial con hiperqueratosis sin atipia.              | Queratosis Liquenoide displasia leve.                | NO |
| 28 | Queratosis sin atipia.   | Ídem.  | SI |
| 29 | Queratosis sin displasia.  | Queratosis liquenoide con atipia leve.               | NO |
| 30 | Queratosis liquenoide sin displasia.                               | Ídem.  | SI |
| 31 | Queratosis sin atipia  | Ídem.  | SI |

|    |   |   |    |
|----|---|---|----|
| 32 | Queratosis sin atipia.                    | Ídem.                                   | SI |
| 33 | Queratosis liquenoide.                    | Queratosis liquenoide y displasia leve. | NO |
| 34 | Queratosis con displasia Moderada.        | Carcinoma insitu.                       | NO |
| 35 | Queratosis liquenoide con displasia leve. | Queratosis sin displasia.               | NO |
| 36 | Queratosis.                               | Ídem.                                   | SI |
| 37 | Queratosis con displasia leve.            | Queratosis liquenoide sin displasia.    | NO |
| 38 | Queratosis sin atipia.                    | Ídem.                                   | SI |
| 39 | Queratosis liquenoide sin displasia.      | Queratosis sin displasia.               | SI |
| 40 | Queratosis sin atipia.                    | Ídem.                                   | SI |
| 41 | Queratosis.                               | Ídem.                                   | SI |

### Diagnóstico de lesiones con cambios malignos-premalignos.

Entre ambas pruebas diagnósticas, detectaron 13 lesiones (31,7%) con un diagnóstico positivo para displasia-carcinoma (displasia 11, Carcinoma in situ 1 y Carcinoma Oral de Células Escamosas 1) y 28 lesiones (68,3%) se consideraron libres de cambios malignos-premalignos.

Las biopsias convencionales mostraron un diagnóstico más grave que las microbiopsias en 6 de las tomas. Y las MbTI mostraron un diagnóstico más grave en 3 de las tomas. Esto supone que las MbTI tuvieron un 21,95% de infradiagnóstico y las biopsias convencionales un 7,31% de infradiagnóstico **Tabla 16.**

**Tabla 16: Diagnósticos de displasia-cáncer en relación con diagnóstico final de ambas pruebas.**

|   | <b>Biopsia<br/>convencional.</b> | <b>Microbiopsia de<br/>tejido íntegro.</b> | <b>Diagnóstico<br/>final.*</b> |
|---|----------------------------------|--|--------------------------------|
| <b>POSITIVO(displasia +<br/>carcinoma).</b> | 10(9+1)                          | 7(6+1)                                     | 13(11+2)                       |
| <b>NEGATIVO.</b>                            | 31                               | 34   | 28                             |
| <b>FALSO NEGATIVO.</b>                      | 3                                | 6  |                                |
| <b>TOTAL.</b>                               |                                  |  | 41                             |

\**Diagnóstico final: el diagnóstico más grave mostrado por cualquiera de las dos muestras.*

En cuanto a la Sensibilidad, las Microbiopsias de tejido íntegro tuvieron una sensibilidad respecto al diagnóstico de displasia y/o carcinoma de 0.538 IC al 95% (0.251, 0.807) y la biopsia convencional una sensibilidad de 0.796 con IC al 95% (0.461, 0.949) **Tabla 17.**

El Valor Predictivo Negativo obtenido respecto a la detección de displasias y/o carcinoma por las MbTI es de 0.896 IC al 95% (0.8026, 0.989) y en el caso de la BC de 0.945 IC al 95% (0.875, 1.000) **Tabla17.**

**Tabla 17: Sensibilidad y VPN de ambas pruebas respecto al diagnóstico final.**

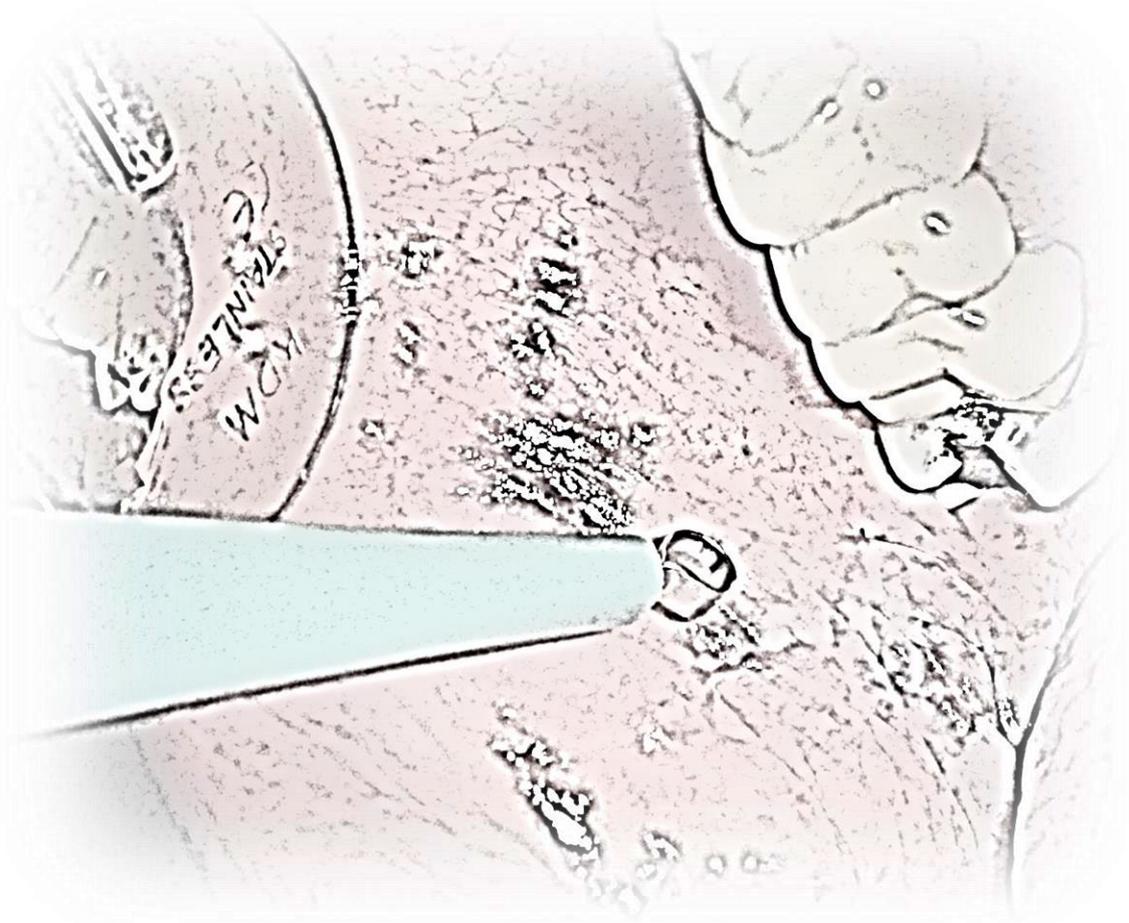
|  | <b>Sensibilidad.</b> | <b>Valor Predictivo Negativo.</b> |
|--|----------------------|-----------------------------------|
| <b>Biopsia convencional.</b>               | 76,9%                | 94,5%                             |
| <b>Microbiopsia de tejido<br/>íntegro.</b> | 53,8%                | 89,6%                             |

En los casos en los que la Microbiopsia de tejido íntegro ha mostrado un resultado Falso Negativo para displasia o carcinoma (6 falsos negativos de los 13 casos diagnosticados como positivos para displasia-carcinoma), en 5 de ellos sí se había conservado la membrana basal y 4 de ellos conservaban todas las capas del epitelio.

La presencia o ausencia de membrana basal o de todas las capas de epitelio no afecta al ratio de falsos negativos ( $p=1$  y  $p=0.578$  respectivamente.).

Además todas las muestras que arrojaron un falso negativo para displasia-carcinoma fueron consideradas por el patólogo como aptas para el diagnóstico de displasia en ellas.

*DISCUSIÓN.*



Aunque la biopsia, la prueba de referencia para el diagnóstico de cualquier lesión en la cavidad oral(59), es una técnica sencilla para los especialistas en Medicina Oral, puede suponer una ardua tarea para un dentista generalista(178), y casi siempre supone un trastorno para el paciente, que en muchas ocasiones rehúye la prueba por las molestias y el estrés que provoca(185).

Esta prueba es de obligado cumplimiento en muchas ocasiones para determinar el diagnóstico de una lesión así, como su grado o potencial de malignidad y para establecer un pronóstico y un tratamiento de la misma(141). En otras ocasiones es imprescindible para realizar un seguimiento de lesiones o de desórdenes potencialmente malignos ya diagnosticados(31).

Por esto, es fundamental que la prueba de la biopsia no suponga un trastorno para el paciente ni para el profesional que la realice. Además, es necesario que sea una prueba sencilla de realizar y que no requiera un coste elevado de tiempo ni de recursos, ya que todas estos inconvenientes irán sumando barreras que harán que tanto los pacientes como los odontólogos generalistas difieran la prueba, provocando un retraso en el diagnóstico de muchas lesiones malignas.

Se han ideado muchos métodos de diagnóstico precoz de malignidad para lesiones orales, pero ninguno ha mostrado tanta sensibilidad como la biopsia convencional con bisturí frío, de hecho ésta sigue siendo el valor de referencia para comparar pruebas diagnósticas. Una prueba de recién implantación, que ha mostrado unos resultados muy buenos respecto al diagnóstico de malignidad en desórdenes potencialmente malignos ha sido la microbiopsia por raspado(208), una prueba a caballo entre la citología y la biopsia convencional, ya que se trata de obtener un tejido mediante arrastre que sea representativo de todas las capas del epitelio. Realizando con una cureta dermatológica este arrastre, conseguimos obtener una muestra con más contenido celular y tisular, que si lo realizamos con una torunda de algodón o con un cepillo para citología. Esta prueba ha demostrado su viabilidad cuando es realizada por distintos operadores(182), y ha demostrado una Sensibilidad y Valor Predictivo Negativo a la altura de la biopsia incisional convencional(208). Pero el problema está en que necesita un medio poco convencional para su fijación y transporte, una solución aglutinante que no está al alcance de todas las clínicas dentales, y además requiere de un tratamiento en el laboratorio de anatomía patológica que obliga al uso de aparatología específica. Todo esto hace que el

tratamiento de las muestras requiera un trato particular, lo que incrementa el coste y dificulta la disponibilidad para todos los profesionales.

Introducimos así una pequeña modificación en la prueba de la microbiopsia, que consistía en intentar coger una muestra muy pequeña de tejido íntegro de la lesión, y no sólo un barrido o raspado de la misma, así podemos tratar este tejido íntegro como si de una muestra de tejido convencional se tratará, sumergiéndolo en formol para su fijación y traslado, y tratándolo en el laboratorio como una muestra convencional de tejido.

Comprobamos así si estas muestras obtenidas mediante esta Microbiopsia de tejido íntegro (MbTI) eran viables para su estudio al microscopio y si representaban la lesión de donde habían sido obtenidas.

Las lesiones elegidas para testar la prueba fueron lesiones clínicamente compatibles con leucoplasia oral, debido a que dentro de los llamados desórdenes potencialmente malignos, son aquellas que presentan una prevalencia de las más altas, junto con la enfermedad liquenoide oral(24, 55) y también son aquellas que presentan en ocasiones diferentes grados de displasia epitelial, además son lesiones que requieren un seguimiento continuo, ya que muchas veces por su extensión no pueden ser extirpadas en su totalidad(31, 32). Además el hecho de ser lesiones en las que el tejido epitelial está aumentado y no disminuido, hace que sea un tipo de lesión que facilite la toma de muestra con la cureta dermatológica, de modo que se pueda coger suficiente tejido y que este esté íntegro para su estudio.

Si observamos la población de estudio, se reparte en un porcentaje de 54% mujeres y 46% hombres casi 1:1. Con una edad media de  $56,88 \pm 10,59$  años y un rango entre 29 y 76 años.

En cuanto al consumo de tabaco, el 62% han consumido tabaco a lo largo de su vida, y sólo el 33% son consumidores suaves de alcohol y el 8% son consumidores habituales de alcohol en altas dosis diarias (más de 5 dosis de alcohol al día). La mayoría de los pacientes, un 64% no utilizaba colutorios y el 54% presentaba algún tipo de restauración metálica en boca. Recordamos que la leucoplasia oral está fuertemente asociada al tabaco y el papel del alcohol todavía es discutido.

El 64% presentaba alguna patología sistémica de base, algo muy habitual en personas en esos rangos de edad. No encontramos, sin embargo alteraciones repetidas en cuanto a los

niveles de vitaminas B12; B9 y A en sangre, ni alteraciones en cuanto a los minerales asociados a la patologías orales como el Zinc o el hierro (90).

Respecto a las características de las lesiones, la gran mayoría coincidían con una placa blanca homogénea 64%, que es la presentación más habitual de leucoplasia oral(90, 96) . Tuvieron un tiempo evolución de más de 12 meses o desconocido en el 91% de los casos, y en su mayoría eran asintomáticas (80%), características típicas también(56).

En la mitad de las lesiones se pudo asociar un claro factor irritante o traumático sobre la zona (cepillado, masticación, prótesis, etc...), y aunque en algunas ocasiones se eliminó el factor traumático, las lesiones no regresaron, pudiendo así llegar al diagnóstico clínico de leucoplasia oral, en otras ocasiones, ese factor etiológico no pudo ser eliminado, pudiendo ser éste el factor etiológico de la lesión, en estas ocasiones se decidió realizar la biopsia para descartar otro tipo de patología y cualquier signo de malignidad.

Hay que destacar que casi la mitad de nuestros pacientes (46%) presentaban más de una lesión, o bien lesiones separadas o bien una lesión principal rodeada de pequeñas lesiones satélites, son estos los casos para los cuales la MbTI estaría indicada, ya que nos permite estudiar todas estas lesiones en el mismo paciente sin la necesidad de someter a éste a la morbilidad que acarrearía realizar todas las biopsias convencionales. La prevalencia de este carácter multifocal de nuestra muestra, no coincide con la descrita en la literatura, que es menor(107), quizá porque en su mayoría son pacientes remitidos al Master de Medicina Bucal de la Universidad de Sevilla y presentan lesiones muy llamativas y extensas que su dentista generalista ha preferido remitirlas para su diagnóstico, ya que consideraba que presentaban un aspecto sospechoso de malignidad. Por el mismo motivo, es posible que el tamaño de las lesiones sea también mayor de lo habitual(108), en la muestra, el tamaño medio de la lesión principal, fue de 2,83 cm de diámetro. Las lesiones con más de 2cm<sup>2</sup> de superficie son consideradas como con peor pronóstico que aquellas de menor tamaño, y sobre todo son menos manejables en cuanto a su tratamiento y diagnóstico, por este motivo, suelen ser las lesiones que suelen ser referidas(102, 104).

En cuanto a las localizaciones encontradas, vemos que en nuestra muestra coincide plenamente con la literatura(90); las localizaciones más repetidas han sido mucosa yugales, lengua y encía adherida. Otro aspecto llamativo de este ensayo es que el porcentaje de displasia-carcinoma hallado en las lesiones es bastante elevado 31,7% en comparación con los porcentajes normales (10-20%). Esto puede ser debido, otra vez, a

que las lesiones estudiadas han sido seleccionadas de aquellas que son remitidas al Máster de Medicina Bucal. Estas lesiones suelen ser lesiones muy extensas, con un tiempo evolución elevado y con un aspecto clínico sospechoso. Este tipo de lesiones suelen presentar unos porcentajes de cambios malignos-premalignos superiores.

Se observa en los resultados, que el 100% de las muestras obtenidas pudieron ser tratadas en el laboratorio como un tejido convencional y todas fueron procesadas y colocadas en su porta para su estudio microscópico, además todas fueron consideradas aptas por el patólogo para este fin. Coincidimos pues con los resultados obtenidos por la microbiopsia de raspado, ya que esta obtuvo unos porcentajes de viabilidad muy altos del 96,34% (208) y del 92,1% (182) respectivamente. Creemos que el porcentaje de viabilidad del 100% se debe a que el tamaño muestral de este ensayo es menor que en los ensayos sobre la microbiopsia de raspado y porque el tejido obtenido mediante la MbTI es visible y requiere una fijación y procesado más sencillo que la microbiopsia de raspado. Estos porcentajes de muestras viables son mucho mayores, siempre, que en cualquier ensayo sobre muestras obtenidas mediante citología en cavidad oral(169). Y si lo comparamos con la viabilidad de la biopsias convencionales, éstas tienen unos porcentajes de viabilidad para aquellas realizadas por dentistas generalistas del 97,9% (210).

En cuanto a la conservación de la membrana basal, algo que nos garantiza haber obtenido una muestra de todo el espesor del epitelio, y a veces parte del tejido conectivo, la MbTI obtuvo unos porcentajes de conservación de la basal del 85%, también muy parecidos a los porcentajes de conservación obtenidos en los ensayos sobre microbiopsia por raspado 78,6% (182) y 69,6% (208). El mayor número de muestras obtenidas con conservación de la basal mediante la MbTI se debe seguramente a que la técnica empleada requiere profundizar en el corte con la cureta, a fin de provocar un sangrado que nos indique la llegada al tejido subepitelial.

No tenemos referencias a otros ensayos en cuanto al número de capas conservadas en las muestras obtenidas mediante MbTI, ya que en ningún ensayo mide esta variable, de todas maneras, todas las muestras cuentan con, al menos, dos estratos epiteliales. Y sólo en dos muestras (5%) estos estratos son los más superficiales (granuloso y córneo), que a criterio del patólogo no nos permitirían identificar con claridad signos de displasia epitelial en la muestra, y que por tanto sería en esos dos únicos casos en los que sería conveniente tomar otra muestra, no porque esta no sea viable, sino porque las capas más susceptibles de

sufrir cambios premalignos más tempranos, basal y espinosa, no han sido observadas(112, 114).

En este ensayo no existen diferencias entre la zona de toma de biopsia o el aspecto clínico con respecto a la conservación de la basal o el número de capas observadas. Con lo que coincidiendo con otros estudios sobre la microbiopsia de raspado(182, 208), parece que es una buena técnica para usar en cualquier localización de la anatomía oral y para cualquier tipo de lesión clínicamente compatible con leucoplasia oral.

No hay referencias en otros estudios respecto al número de capas epiteliales observadas y la zona de la toma de la muestra o el aspecto clínico de la lesión. En este ensayo no se hallan relaciones entre el aspecto clínico de la lesión o la zona de la toma y que la muestra no posea un número de capas adecuado para su estudio.

Analizamos ahora, las coincidencias y discrepancias entre los resultados mostrados por las dos técnicas de biopsia, por un lado la MbTI, la prueba a testar, y por el otro la biopsia convencional mediante bisturí frío. Dentro de estas últimas no se ha distinguido entre biopsia escisional e incisional porque se pretendía testar la MbTI con el tipo de intervención a realizar en el paciente en ese momento y con el resultado que ésta hubiese reflejado, y no con un tipo específico de técnica de biopsia convencional, estos ensayos se dejarán para más adelante, cuando primero se pruebe que las muestras obtenidas mediante MbTI son viables y útiles para el estudio de lesiones.

La coincidencia entre los diagnósticos arrojados por el estudio anatomopatológico de ambas pruebas, se dio en el 68,3% de los casos, si consideramos el diagnóstico exacto. Este porcentaje de coincidencia nos da un valor de concordancia  $\kappa=0.01$  considerado *no acuerdo*. En cuanto a la coincidencia en el diagnóstico de displasia-carcinoma, se produjo en el 78% de los casos, mostrando un valor  $\kappa=0,34$  lo que le otorga un valor *bajo* de concordancia. Estos resultados son bastante peores que en otro ensayo en el que se comparó los resultados hallados entre microbiopsia de raspado y biopsia convencional, en ese ensayo la coincidencia de resultados se dio en el 91,4% de los casos, reflejado un valor  $\kappa=0.823(208)$ . Esto puede ser debido, primero a qué con un tamaño muestral bajo la  $\kappa$  de Cohen lanza unos valores muy bajos, y además a que con la microbiopsia de raspado, el raspado se obtiene de una superficie mayor que con la MbTI, obteniendo muestras celulares de un área mayor de lesión y, por tanto pudiendo analizar más zonas de la lesión. Sin embargo con la MbTI lo que analizamos es el fragmento de tejido obtenido, cuyo

tamaño es pequeño y sólo permite analizar esa pequeña zona, que a veces es representativa de toda la lesión y otras veces no. Lo mismo ocurre cuando se compara la biopsia convencional incisional versus biopsia convencional escisional(132). En uno de los pocos ensayos que miden la concordancia entre biopsia incisional y escisional, cuando sólo se realiza una biopsia incisional, la concordancia con la biopsia escisional es el 56%(112). Dicha concordancia sube bastante cuando se toman varias biopsias incisoriales de la misma lesión y luego se comparan con la biopsia escisional, situándose entonces la concordancia en el 71%, debido esto a que se han estudiado más zonas con las diversas muestras de biopsia incisional(112).

Esta concordancia entre biopsia incisional y escisional no es muy elevada y menos, cuando se toma una sola muestra de biopsia incisional. Sin embargo es aceptada la biopsia incisional por la mayoría de los autores como una buena prueba de diagnóstico y control de lesiones y su malignidad, sólo algunos autores esgrimen que para poder analizar bien una lesión hay que eliminarla en su totalidad, y estudiarla mediante una biopsia escisional, siendo este el único *gold estándar* de diagnóstico de cáncer y precancer oral(151).

Esta no coincidencia entre diagnósticos reflejados por diferentes tipos de biopsia se debe a que, como es conocido(96), en una misma lesión clínicamente compatible con leucoplasia oral, pueden encontrarse diferentes entidades anatomopatológicas, desde una hiperqueratosis con acantosis, pasando por diferentes grados de displasia epitelial y hasta zonas con cáncer. Así pues, dependiendo de la zona de donde hayamos obtenido la muestra, obtendremos diferentes resultados anatomopatológicos.

En cuanto al infradiagnóstico en la detección de cáncer o displasia epitelial, tomaremos como valor de referencia, el diagnóstico más grave observado por cualquiera de las dos pruebas (MbTI y BC) en la misma lesión. Tomando este diagnóstico de más gravedad como el correcto, las MbTI mostraron un infradiagnóstico del 21,95% y la biopsia convencional, un infradiagnóstico del 7,31%. En este caso, los resultados obtenidos por la biopsia convencional, son muy parecidos a los obtenidos en otros ensayos similares(208), aunque el porcentaje de infradiagnóstico mostrado por la MbTI es muy superior al mostrado por la microbiopsia de raspado (21,95% y 1,27% respectivamente)(208). Se puede pensar que estos resultados se deben, otra vez, a las diferentes zonas obtenidas en ambos tipos de pruebas. Por ejemplo, en nuestro ensayo existe una toma en la que la MbTI muestra un diagnóstico de carcinoma de células

escamosas y la biopsia convencional, sin embargo, nos muestra sólo una queratosis. Consideramos como diagnóstico más grave y por tanto el correcto, al mostrado por la MbTI y, por esto consideramos que la biopsia convencional ha cometido un infradiagnóstico. ¿Es esto así porque la biopsia convencional sea una mala prueba diagnóstica, o porque haya sido mal tomada? Creemos que no, esto es así porque la MbTI tomó la muestra de la zona más sospechosa, y se llevó justo la zona donde se encontraban los cambios compatibles con carcinoma, mientras la biopsia convencional obtuvo la muestra de esa zona, pero ya sin cambios susceptibles de carcinoma, porque en una misma lesión pueden convivir diferentes zonas con diferentes grados de malignidad.

Este porcentaje de infradiagnóstico de la MbTI se solucionaría, o se reduciría bastante, si se tomaran varias muestras de tejido de la misma lesión, de zonas diferentes y alejadas entre sí (función ésta para la que está concebida la MbTI). De igual manera que cuando comparamos el grado de infradiagnóstico de la biopsia convencional incisional respecto a la biopsia convencional escisional. Si obtenemos una sola muestra de tejido mediante una biopsia incisional y la comparamos con la biopsia escisional, el porcentaje de infradiagnóstico de la primera sería del 29,5%, mientras que si obtenemos varias muestras con la biopsia incisional y las volvemos a comparar con la escisional, el porcentaje de infradiagnóstico bajaría hasta un 11,9% (112).

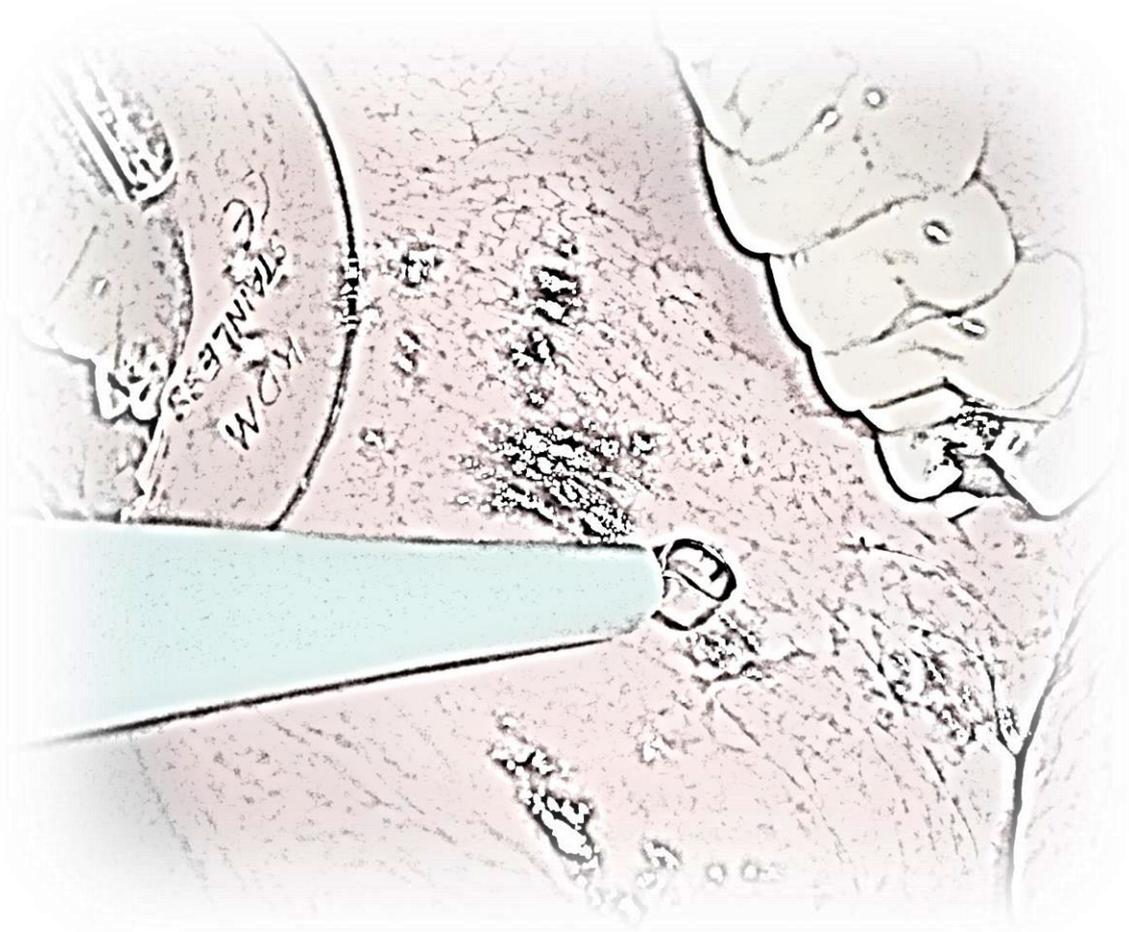
Con estos resultados, la MbTI muestra una Sensibilidad para la detección de cáncer y displasia epitelial del 53,8% y un Valor Predictivo Negativo del 89,6%. La biopsia convencional muestra una sensibilidad del 76,9 % y un Valor Predictivo Negativo del 94,5%.

Los valores de la biopsia convencional, son similares a los encontrados en el ensayo sobre la microbiopsia de raspado(208), sin embargo la sensibilidad mostrada por la MbTI ha resultado muy baja para una prueba diagnóstica de cáncer y precáncer oral. No es admisible que una prueba deje escapar tantos casos positivos de enfermedad sin detectarla, y aunque el VPN sí que es admisible y muy bueno, no es aceptable en comparación con la sensibilidad(133). No obstante, estos valores son muy similares a los obtenidos por la biopsia incisional cuando la comparamos con la biopsia escisional(112). Y pensamos que la sensibilidad de la prueba aumentaría bastante si obtuviéramos varias muestras con la MbTI, ya que la mayor virtud de la prueba (su tamaño) es también su mayor defecto, solo podemos analizar una pequeña zona de la lesión.

Así una vez probada la viabilidad de la Microbiopsia de tejido íntegro como prueba diagnóstica, hay que seguir realizando estudios para comprobar si:

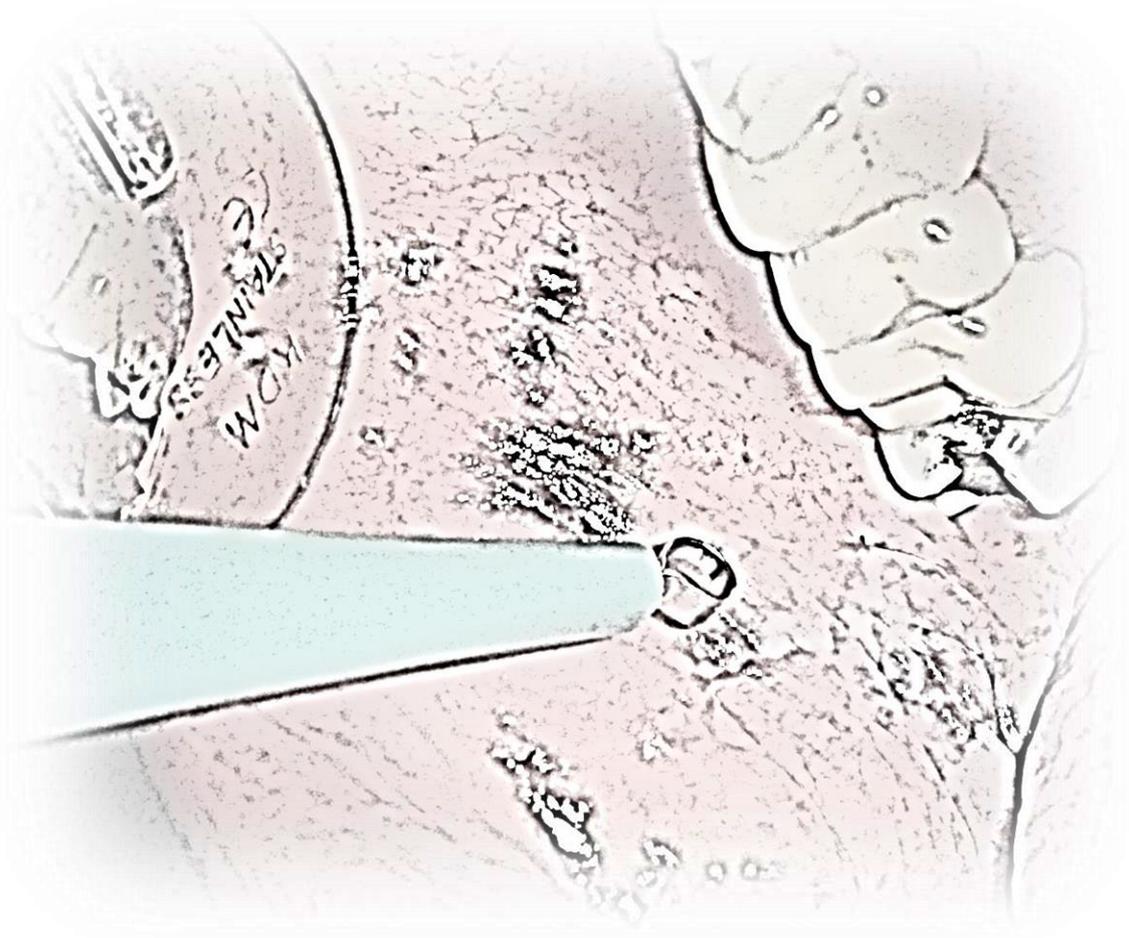
- Al tomar varias muestras de la misma lesión mediante MbTI obtenemos unos niveles de sensibilidad y de concordancia aceptable respecto a la biopsia convencional escisional.
- Si el postoperatorio para los pacientes cuando se realice sólo la MbTI es bueno y mucho mejor que en una biopsia convencional. Haciendo la prueba de la biopsia mucho más aceptable para los pacientes.
- Si la prueba de MbTI es aplicable por dentistas generalistas, que la consideren más fácil y que vean escasa dificultad en su aplicación en clínica. Haciendo así la prueba de la biopsia mucho más sencilla de realizar.
- Si el factor operador es determinante en los resultados reflejados por la prueba. Teniendo en cuenta diferentes operadores tanto en la toma de las muestras (clínicos) como en el análisis de las mismas (anatomopatólogos).

## CONCLUSIONES.



1. Las muestras obtenidas mediante la técnica denominada Microbiopsia de tejido íntegro son viables para su estudio anatomopatológico bajo el microscopio, y son analizables para la búsqueda de algún cambio maligno-premaligno en su contenido.
2. La Microbiopsia de tejido íntegro permite la obtención de muestras de todo el espesor del epitelio, incluida la membrana basal.
3. La calidad de las muestras obtenidas por la Microbiopsia de tejido íntegro no se ve afectada por la localización o por el aspecto clínico de la lesión.
4. A pesar de que la coincidencia en el diagnóstico en cuanto a detección de carcinoma-displasia fue del 78%, el pequeño tamaño muestral del estudio no permite establecer una Concordancia estadística entre la Microbiopsia de tejido íntegro y la biopsia convencional.
5. Los niveles de Sensibilidad y de Valor Predictivo Negativo de la Microbiopsia de tejido íntegro respecto al *gold standard* son muy similares a los obtenidos por la biopsia incisional respecto a la biopsia escisional.
6. Serían deseables estudios con un tamaño muestral mayor para valorar el factor operador, la aceptación de la prueba por dentistas generalistas y pacientes, y determinar cómo influye la obtención de varias tomas en una misma lesión en la Sensibilidad y Concordancia respecto a la biopsia convencional.

*ANEXOS.*



## Anexo 1

### Información para el paciente:

#### Estudio de “Valoración de toma de biopsia mediante curetas de tejido blando para el estudio de lesiones en la mucosa de la cavidad oral.”

Va usted a ser incluido en un estudio sobre la valoración de un método de toma de biopsia de lesiones en la cavidad oral, basado en el cureteado de tejidos blandos, lesiones compatibles con leucoplasia oral.

Sus datos de filiación y clínicos serán recogidos como parte del estudio y utilizados con unos fines estrictamente académicos. En el estudio se le someterá a una toma de biopsia mediante cureteado de los tejidos blandos. Dicha toma será realizada previa a la toma de biopsia convencional del tejido a estudiar y tras la aplicación de anestesia local. La técnica no va a suponer ningún perjuicio para usted salvo el tiempo que se emplee en realizar el procedimiento, estimado en uno o dos minutos. Las molestias ocasionadas por la toma de biopsia convencional, como dolor y/o inflamación no se verán incrementadas por el procedimiento, y los resultados de la biopsia clásica tampoco se verán alterados.

Dicha biopsia convencional requiere el uso de anestesia local y conlleva una serie de inconvenientes, incluidos molestias postoperatorias como inflamación o dolor de la zona, los cuales se pueden mitigar con antiinflamatorios y antisépticos. Esta prueba es de obligado cumplimiento si queremos llegar a un diagnóstico de certeza de la zona sospechosa.

Todos los datos recogidos y obtenidos durante este procedimiento serán utilizados para diagnosticar su patología y para valorar diversas características de la misma y serán utilizados en diversos estudios sobre lesiones de la mucosa oral.

**Anexo 2**Consentimiento informado.

Estudios: *“Valoración de toma de biopsia de tejido blando mediante curetas para el estudio de lesiones en la cavidad oral.”*

Yo, D./D<sup>a</sup>. \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ (nombre y apellidos); declaro bajo mi  
responsabilidad que:

- 1º. He sido informado por Antonio Carrera Torres sobre el estudio en el que participo, sobre su procedimiento y sus repercusiones.
- 2º. He podido realizar preguntas y me han sido contestadas de forma entendible para mí.
- 3º. La información que he recibido ha sido suficiente para la comprensión del mismo.

Comprendo además que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Declaro además, que he expresado mi opinión de manera libre.

Por todo esto, doy mi conformidad para participar en este estudio:

Firmado: \_\_\_\_\_

Sevilla a \_\_\_\_\_

## Anexo 3



A quien pueda interesar:

El Comité Ético de Experimentación de la Universidad de Sevilla, habiendo examinado el Proyecto “Valoración de toma de biopsia mediante curetas de tejido blando para el estudio de lesiones en la cavidad oral.” presentado por D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez, emite el siguiente informe,

El proyecto cumple los requisitos exigidos para experimentación en sujetos humanos y en animales, y se ajusta a las normativas vigentes en España y en la Unión Europea.

Sevilla, a 13 de marzo de 2012.

EL PRESIDENTE DEL COMITE,



Fdo.: Prof. Dr. Fernando Rodríguez Fernández.

## Anexo 4

| <b>DATOS DEL PACIENTE</b>   |   |
|---|---|
| <b>RECEPCIÓN</b>  | APELLIDOS: _____ NOMBRE: _____                                    |
|   | Nº HISTORIA: _____  |
| <b>ALERTA MÉDICA</b>  | <b>RIESGO ASA</b>   |
|   |   |
| ALUMNOS: _____ / _____  | PROFESOR: _____ FECHA: ____/____/____                             |
| MOTIVO DE LA CONSULTA: _____  |   |
| <b>ANTECEDENTES MÉDICOS</b>   |   |
| ANTECEDENTES PERSONALES (CUESTIONARIO DE RIESGO ASA):   |   |
|   | SI    NO    ASA   |
| 1. ¿Ha sufrido dolor en el pecho tras un ejercicio (angina de pecho) ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así: ¿Tiene limitada la actividad física ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Ha empeorado la enfermedad recientemente ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Tiene dolor en el pecho en reposo ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 2. ¿Ha tenido algún ataque al corazón (infarto) ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así: ¿Tiene limitada la actividad física ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Ha tenido algún ataque al corazón en los últimos seis meses ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 3. ¿Ha tenido algún soplo en el corazón o alguna enfermedad valvular o le han implantado alguna Valvula cardiaca ?.....                           | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Le han practicado en los 6 últimos meses alguna cirugía vascular ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Ha tenido alguna vez fiebre reumática ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Tiene limitada la actividad física ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 4. ¿Ha tenido alguna vez palpitaciones cardíacas en reposo ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| En ese momento, ¿ha tenido ahogos, palidez o vértigo ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 5. ¿Tiene insuficiencia cardiaca ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así: ¿Ha tenido ahogos acostado ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Necesita 2 o mas almohadas de noche debido a los ahogos ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 6. ¿Ha tenido alguna vez la tensión alta ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Está actualmente recibiendo tratamiento ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Que cifras tenía la ultima vez ? (Especificar fecha).....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 7. ¿Tiene tendencia al sangrado ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así: ¿Ha sangrado durante mas de una hora tras algún accidente o cirugía ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Sufre de hematomas espontáneos ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 8. ¿Ha sufrido alguna vez una congestión ? (accidente vascular cerebral).....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así, ¿ha tenido alguna congestión en los últimos seis meses ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 9. ¿Ha padecido de epilepsia ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así ¿ha empeorado ultimamente ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Sigue teniendo ataques de epilepsia ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 10. ¿Sufre de asma ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así, ¿utiliza para ello alguna medicación o inhalador ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Tiene hoy alterada su respiración ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 11. ¿Tiene otros problemas pulmonares o tos ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así, ¿Padece de ahogos tras subir 20 peldaños ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Padece de ahogos cuando se viste ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 12. Ha tenido alguna vez una reacción alérgica a algún medicamento (penicilina, aspirina, etc.), Esparadrapos, latex o cualquier otra cosa ?..... | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Tuvo por ello que ser hospitalizado o requirió medicación ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Ocurrió durante alguna visita al dentista ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿A que es alérgico ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 13. ¿Padece de diabetes ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Se administra insulina ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así ¿esta su diabetes mal controlada ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Que cifra de glucemia tenía la ultima vez ? (Especificar fecha).....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 14. ¿Padece de enfermedad del tiroides ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así ¿padece de hipotiroidismo ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Padece de hipertiroidismo?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 15. ¿Padece de enfermedades del hígado ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Padece o ha padecido hepatitis ? (Especificar tipo y fecha).....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 16. ¿Padece de úlcera, gastritis u otra enfermedad digestiva ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| Si es así, ¿cual es ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| 17. ¿Padece de enfermedades del riñon ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Está sometido a diálisis ?.....  | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |
| ¿Le han hecho algún trasplante renal ?.....   | <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> |

|   |  | Recepción             |                       |     |
|---|--|-----------------------|-----------------------|-----|
|   |  | SI                    | NO                    | ASA |
| 18.   | ¿Ha padecido algún cancer o leucemia? .....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | II  |
|   | Si es así. ¿recibió algún tratamiento con medicación o trasplante de médula ósea?..... | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | III |
|   | ¿Ha recibido radioterapia para algún tumor de la cabeza o cuello?.....                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | IV  |
| 19.   | ¿Sufre ahora alguna infección?.....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | II  |
|   | Si es así. ¿cuál es?.....  |                       |                       |     |
| 20.   | ¿Padece de hiperventilación (crisis de ansiedad)?.....                                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | II  |
| 21.   | ¿Se ha desmayado durante algún tratamiento dental o médico?.....                       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | II  |
| 22.   | ¿Necesita de profilaxis antibiótica previa al tratamiento dental?.....                 | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | II  |
| 23.   | ¿Toma algunos de los siguientes medicamentos? .....                                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | II  |
|   | para el corazón .....  |                       |                       |     |
|   | anticoagulantes .....  |                       |                       |     |
|   | para la tensión arterial .....   |                       |                       |     |
|   | aspirina o analgésicos .....   |                       |                       |     |
|   | para la alergia .....  |                       |                       |     |
|   | para la diabetes .....   |                       |                       |     |
|   | prednisona, corticosteroides (sistémicos o tópicos) .....                              |                       |                       |     |
|   | para evitar el rechazo de trasplantes .....  |                       |                       |     |
|   | para enfermedades de la piel .....   |                       |                       |     |
|   | para enfermedades digestivas .....   |                       |                       |     |
|   | para enfermedades reumáticas .....   |                       |                       |     |
|   | para el cáncer .....   |                       |                       |     |
|   | para enfermedades sanguíneas .....   |                       |                       |     |
|   | penicilina, antibióticos o antimicrobianos .....                                       |                       |                       |     |
|   | para dormir, la depresión o ansiedad .....   |                       |                       |     |
|   | ha usado alguna vez drogas de diseño .....   |                       |                       |     |
|   | .....  |                       |                       |     |
| 24.   | Para las mujeres : ¿está embarazada?.....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | II  |
|   | ¿Toma anticonceptivos orales?.....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |     |
|   | ¿Tiene trastornos de la regla?.....  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |     |
| <p>¿Padece usted alguna enfermedad o problema no mencionado que crea que debemos conocer?. (Se incluyen enfermedades infecciosas confidenciales .....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> |  |                       |                       |     |
| ANTECEDENTES FAMILIARES   |  | FIRMA DEL PACIENTE    |                       |     |
| Diabetes:   | _____  | Hipertensión:         | _____                 |     |
| Cardiovasculares:   | _____  | Cáncer:               | _____                 |     |
| Epilepsia:  | _____  | Otros:                | _____                 |     |
| _____   |  |                       |                       |     |
| _____   |  |                       |                       |     |
| ANTECEDENTES SOCIALES   |  |                       |                       |     |
| Tabaco:   | _____  | Alcohol:              | _____                 |     |
| Profesión:  | _____  | Otros:                | _____                 |     |
| _____   |  |                       |                       |     |



Recepción

**INDICE PERIODONTICO COMUNITARIO (IPC)**

- 0 = Sano.
- 1 = Hemorragia.
- 2 = Tártaro.
- 3\* = Bolsa 4-5 mm.
- 4\* = Bolsa de 6 mm o más.
- X = Sexante excluido.
- 9 = No registrado.

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |

\*No registrado en menores de 15 años.

---



---



---

**PÉRDIDA DE INSERCIÓN \***

0 = 0-3 mm (UCE invisible e IPC de 0 a 3).

- IPC DE 4 o UCE visible
- 1 = 4-5 mm.
- 2 = 6-8 mm.
- 3 = 9-11 mm.
- 4 = 12 mm o más.
- X = Sexante excluido.
- 9 = No registrado (UCE no visible ni detectable).

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  |  |
|  |  |  |

\*No registrado en menores de 15 años.

---



---



---

**ESTADO DE LA DENTICIÓN Y TRATAMIENTO NECESARIO**

|             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|             | 55 | 54 | 53 | 52 | 51 | 61 | 62 | 63 | 64 | 65 |
| Corona      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Raiz        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Tratamiento |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

|             |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|             | 85 | 84 | 83 | 82 | 81 | 71 | 72 | 73 | 74 | 75 |
| Corona      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Raiz        |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| Tratamiento |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |

|                          |                                   |
|--------------------------|-----------------------------------|
| Dientes primarios corona | Dientes permanentes corona / raiz |
| A                        | 0 0                               |
| B                        | 1 1                               |
| C                        | 2 2                               |
| D                        | 3 3                               |
| E                        | 4 -                               |
| -                        | 5 -                               |
| F                        | 6 -                               |
| G                        | 7 7                               |
| -                        | 8 8                               |
| T                        | T -                               |
| -                        | 9 9                               |

**SITUACIÓN**

- Sano
- Cariado
- Obturado, sin caries
- Obturado, con caries
- Pérdida por caries
- Pérdida otro motivo
- Fisura obturada
- Pilar puente/corona
- Diente no erupción
- Fractura
- No registrado

**TRATAMIENTO**

- 0 = Ninguno
- P = Preventivo
- F = Obturación de fisuras
- 1 = Ob. 1 superficie
- 2 = Ob. 2 o más superficies
- 3 = Corona
- 4 = Carilla estética
- 5 = Tratamiento pulpar
- 6 = Exodoncia
- 7 = Otros : \_\_\_\_\_

8 = Otros \_\_\_\_\_

9 = No registrado

**ANOMALÍAS DENTOFACIALES**

**DENTICIÓN**

- TEMPORAL
- MIXTA

**DISCREPANCIA**

- APIÑAMIENTO INCISIVO INFERIOR
- APIÑAMIENTO INCISIVO SUPERIOR
- PERDIDA DE ESPACIO ANTERIOR
- PERDIDA DE ESPACIO POSTERIOR

**MALOCLUSIÓN**

- MORDIDA CRUZADA POSTERIOR
- MORDIDA CRUZADA ANTERIOR
- DESVIACIÓN LÍNEA MEDIA
- MORDIDA ABIERTA
- HÁBITOS

**CLASE DE ANGLE**

- CLASE I  UNILATERAL
- CLASE II  BILATERAL
- CLASE III

**NECESIDAD DE TRATAMIENTO ORTODONCICO TEMPRANO**

- |  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
|  | SI                       | NO                       |
|  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**SITUACIÓN DE LA PRÓTESIS**

Superior  Inferior

- 0 = Ninguna
- 1 = Puente
- 2 = Más de un puente
- 3 = Prótesis Parcial Removable
- 4 = Puentes y Prótesis Parcial Removable.
- 5 = Prótesis Completa
- 9 = No registrado

**NECESIDAD DE LA PRÓTESIS**

Superior  Inferior

- 0 = Ninguna
- 1 = Prótesis Unitaria
- 2 = Más de un puente
- 3 = Prótesis Parcial Removable
- 4 = Puentes y Prótesis Parcial Removable.
- 5 = Prótesis Completa
- 9 = No registrado

## Anexo 5

**PROTOCOLO LEUCOPLASIA ORAL.** Sociedad Española de Medicina Oral

Paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: M H Edad: \_\_\_\_\_

Fecha nac. \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Centro: \_\_\_\_\_ Fecha H.º Clínica: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**1. Datos clínicos: Anamnesis**1.1 Sintomatología: No  Si 1.2 Dolor No  Si  Otros \_\_\_\_\_1.3 ¿Desde cuando?: < 3 m  3-6 m  6-12 m  > 12 m  No recuerda1.4 ¿Lo relaciona con algo?: No  Si  \_\_\_\_\_1.5 ¿Fuma?: No  Si  Cantidad: \_\_\_\_\_/día Tipo: \_\_\_\_\_ ¿Desde cuando?: \_\_\_\_\_

1.6 ¿Bebe?: No Si Cantidad: \_\_\_\_\_/día Tipo: \_\_\_\_\_ ¿Desde cuando?: \_\_\_\_\_

1.7 ¿Utiliza frecuentemente colutorios? No  Si  Especificar: \_\_\_\_\_1.8 ¿Exposición crónica a la luz? No  Si : \_\_\_\_\_1.9 ¿Presenta alguna fricción crónica? No  Si : \_\_\_\_\_1.10 ¿Restauraciones metálicas? No  Si  ¿Galvanismo? \_\_\_\_\_1.11 ¿Asociación a hiperqueratosis palmo-plantar? No  Si  Genodermatosis \_\_\_\_\_1.12 ¿Presenta algún déficit nutricional? No  Si  \_\_\_\_\_1.13 Antecedente de neoplasia No  Si  \_\_\_\_\_

1.14 Otras enfermedades:

---

---

---

## 2. Exploración

2.1 Fotografías Clínicas: No  Si

2.2 Tamaño lesión principal: (cm) \_\_\_\_\_

2.3 Unifocal  Multifocal

2.4 Induración a la palpación No  Si

\_\_\_\_\_

2.5 Presencia de *Candida* No  Si

\_\_\_\_\_

2.6 Lesiones homogéneas: No  Si

2.6.1 Localización:

\_\_\_\_\_

2.6.2 Color:

\_\_\_\_\_

2.6.3 Textura:

\_\_\_\_\_

2.7 Lesiones NO homogéneas moteadas nodulares: No  Si

2.7.1 Localización:

\_\_\_\_\_

2.7.2 Color:

\_\_\_\_\_

2.7.3 Textura:

\_\_\_\_\_

2.8 Lesiones No homogéneas eritroleucoplásicas: No  Si

2.8.1 Localización:

\_\_\_\_\_

2.8.2 Color:

\_\_\_\_\_

2.8.3 Textura:

\_\_\_\_\_

2.9 Lesiones NO homogéneas verrugosas: No  Si

2.9.1 Localización:

---

2.9.2 Color:

---

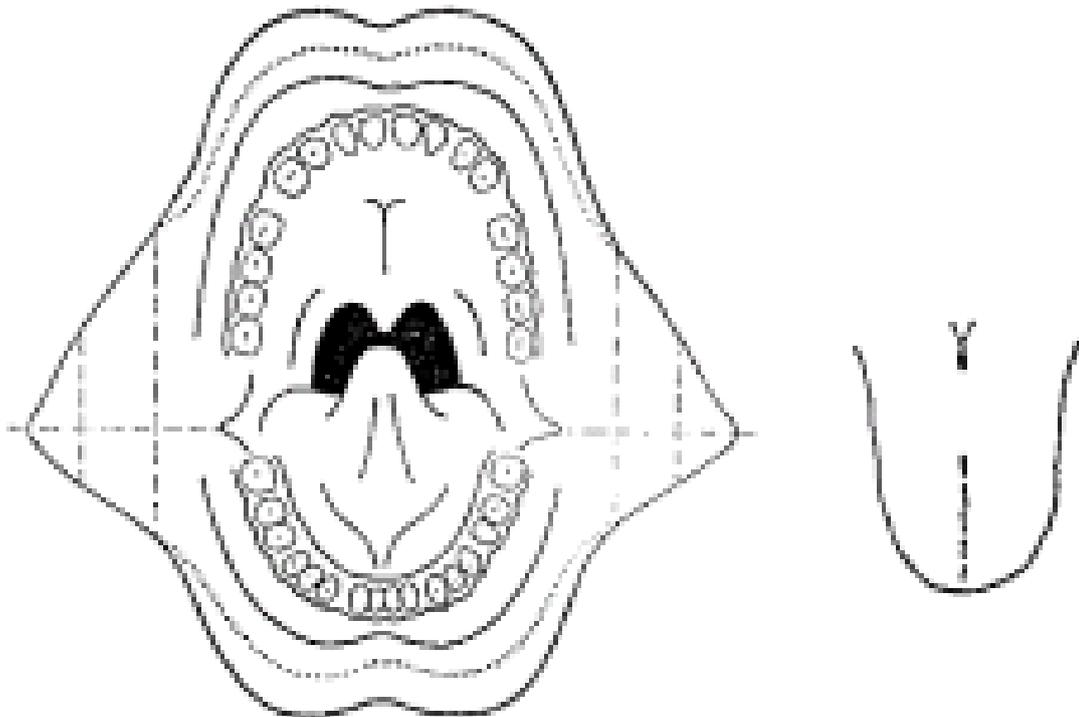
2.9.3 Textura:

---

2.10 Otras lesiones:

Tipo/Localización/ Color/ Textura

---



## 2.2. Exploración tras tratamiento con anti-fúngicos y eliminación de agentes causales:

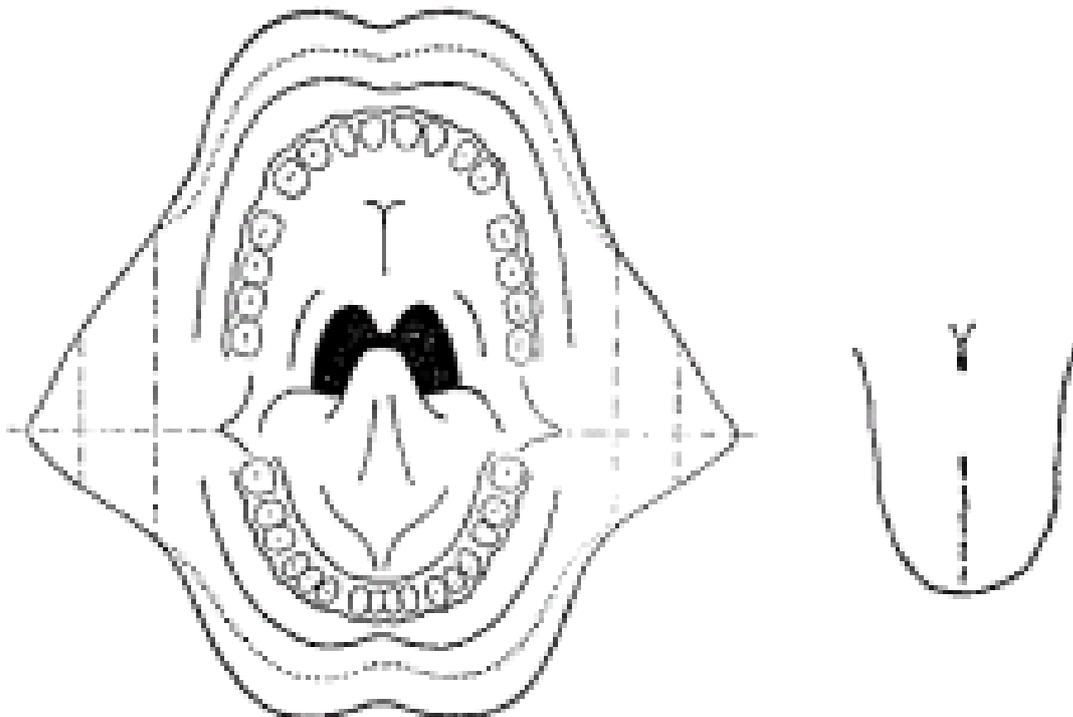
Fecha:

|                                    |    |                          |    |                          |
|------------------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|
| Ha cumplido el tratamiento:        | NO | <input type="checkbox"/> | SI | <input type="checkbox"/> |
| Ha cesado el agente traumático:    | NO | <input type="checkbox"/> | SI | <input type="checkbox"/> |
| Ha abandonado el hábito tabáquico: | NO | <input type="checkbox"/> | SI | <input type="checkbox"/> |
| Cambio en las lesiones:            | NO | <input type="checkbox"/> | SI | <input type="checkbox"/> |

Descripción de los cambios:

Lesiones homogéneas:

Lesiones no homogéneas:



**3. Biopsia. Histopatología** Fecha Biopsia: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

 3.1 Localización de la biopsia:
 

---

Número de informe:

Resultado biopsia:

 3.2 Número de biopsias:
 

---

 3.3 Lugar: Área Engrosada  Ulcerada  Indurada 

 3.4 Azul de toluidina Si  No  Resultado 


---

 3.5 Citología No  Si  Resultado 


---

 3.6 Microbiopsia No  Si  Nº de informe. 

Resultado

 3.7 B. Incisional  – Excisional 

 3.8 Hiperqueratosis: No  Si  orto  para 

 3.9 Hiperplasia epitelial: No  Si 

 3.10 Acantosis: No  Si 

 3.11 Infiltración inflamatoria: No  Si  Tipo
 

---

 3.12 Displasia epitelial: No  Si  Grado L  M  S

#### 4. Otras exploraciones

4.1 Cultivo de *Candida*: (+) (-) N.º UFC: \_\_\_\_\_ Fecha Cultivo:  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

4.2 Analítica sanguínea \_\_\_\_\_ Fecha Analítica:  
\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

4.2.1 Hematíes

\_\_\_\_\_

4.2.2 Hemoglobina

\_\_\_\_\_

4.2.3 Ferritina

\_\_\_\_\_

4.2.4 Fólico

\_\_\_\_\_

4.2.5 Vit A

\_\_\_\_\_

4.2.6 Vit B

\_\_\_\_\_

4.2.7 Test de función hepática

\_\_\_\_\_

4.2.8 Cobre

\_\_\_\_\_

4.2.9 Zinc

\_\_\_\_\_

4.3 Otros Exámenes: Tipo/Resultado/Fecha:

## 5. Riesgo de Malignización

- Varón
- > 50 años
- Hábitos tóxicos: Tabaco — Alcohol
- Localización: Suelo de boca  Borde lateral de lengua  Área retromolar   
Surco vestibular inferior  Labio inferior
- Variedad clínica no homogénea
- Largo tiempo de evolución
- Multifocalidad
- Displasia
- Antecedente de neoplasia tracto aerodigestivo superior
- Enfermedad favorecedora precancerosa

## 6. Tratamiento

### 6.1 Corrección de factores de riesgo y agravantes locales

- Eliminación tabaco/alcohol
- Control higiene bucal
- Eliminación aristas-dientes
- Sustitución/reparación prótesis removibles
- Tratamiento antifúngico
- Dieta adecuada
- Otros

### 6.2 Leucoplasia SIN displasia:

- NO Tratar  No Factores de riesgo
- Control cada 3  a 6  meses
- Biopsia a los 3  años si no hay cambios clínicos
- Nueva biopsia si hay cambios clínicos Si  No
- SI Tratar  Si Factores de riesgo
- Cirugía
- Láser CO2

### 6.3 Leucoplasia CON displasia

- TRATAR
- Lesión gran tamaño: Láser CO2
- Lesión pequeña: Cirugía
- Lesiones multifocales y zonas compleja cirugía:
- Láser CO2
- Bleomicina tópica
- Pauta \_\_\_\_\_
- Tiempo tratamiento \_\_\_\_\_
- Respuesta: Completa  Parcial  Nula

—Retinoides sistémicos

—Pauta \_\_\_\_\_

—Tiempo tratamiento \_\_\_\_\_

—Respuesta: Completa  Parcial  Nula

—Efectos adversos al Tto. Farmacológico No  Si  Tipo

\_\_\_\_\_

—Revisión cada 6 meses

**Anexo 6****Paciente:****Microbiopsia.**

Nº Registro:

Descripción: *No Viable* 

Características:

1. Conservación de la basal→ Si  No 

Comentario:

2. Capas de células observadas→ Si  No 

Comentario:

3. Capacidad para detectar displasia→ Si  No 

Comentario:

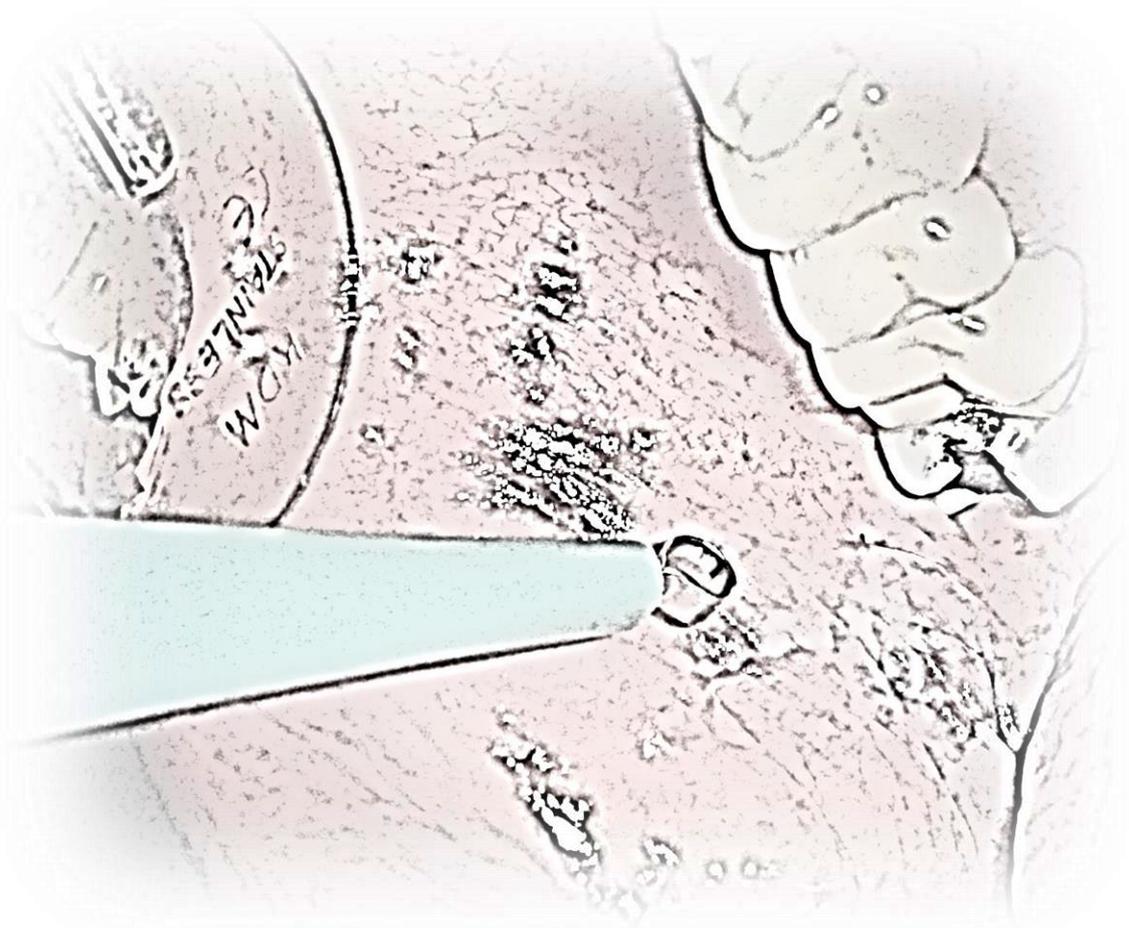
**Biopsia convencional.**

Nº Registro:

Descripción:

Coincidencia de las dos muestras→ Si  No

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.



1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Globocan 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5. 2001 Lyon(IARC Press).
2. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. The World Cancer Report and the burden of oral cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2004 Apr;13(2):139-42.
3. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Dis.* 2000 Mar;6(2):65-74.
4. Macfarlane GJ, Boyle P, Evstifeeva TV, Robertson C, Scully C. Rising trends of oral cancer mortality among males worldwide: the return of an old public health problem. *Cancer Causes Control.* 1994 May;5(3):259-65.
5. Robinson KL, Macfarlane GJ. Oropharyngeal cancer incidence and mortality in Scotland: are rates still increasing? *Oral Oncol.* 2003 Jan;39(1):31-6.
6. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol.* 2004 Apr;40(4):433-9.
7. Kingsley K, O'Malley S, Ditmyer M, Chino M. Analysis of oral cancer epidemiology in the US reveals state-specific trends: implications for oral cancer prevention. *BMC Public Health.* 2008 Mar 10;8:87.
8. Sanchez MJ, Martinez C, Nieto A, Castellsague X, Quintana MJ, Bosch FX, et al. Oral and oropharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns. *Eur J Cancer Prev.* 2003 Feb;12(1):49-56.
9. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3):581-92.
10. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol.* 2005 Mar;16(3):481-8.
11. Ceballos A, Bullón P, Gándara JM. *Medicina Bucal Práctica.* Danu S.L.; 2000.
12. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res.* 2008 Sep;25(9):2097-116.
13. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol.* 2008 Jan;44(1):10-22.
14. Marcus B, Arenberg D, Lee J, Kler C, Chepeha DB, Schmalbach CE, et al. Prognostic factors in oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2004 Dec 15;101(12):2779-87.
15. Epstein JB, Zhang L, Rosin M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc.* 2002 Nov;68(10):617-21.

16. Vallecillo M, Romero M, Olmedo M. Factors related to survival from oral cancer in an Andalusian population sample (Spain). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;1(12):518-23.
17. Seoane J, Varela-Centelles PI, Walsh TF, Lopez-Cedrun JL, Vazquez I. Gingival squamous cell carcinoma: diagnostic delay or rapid invasion? *J Periodontol*. 2006 Jul;77(7):1229-33.
18. Gorsky M, Dayan D. Referral delay in diagnosis of oro/oropharyngeal cancer in Israel. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1995 May;31B(3):166-8.
19. Kerdpon D, Sriplung H. Factors related to advanced stage oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. *Oral Oncol*. 2001 Apr;37(3):216-21.
20. Jovanovic A, Kostense PJ, Schulten EA, Snow GB, van der Waal I. Delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma; a report from The Netherlands. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1992 Jul;28B(1):37-8.
21. Fedele S. Diagnostic aids in the screening of oral cancer. *Head Neck Oncol*. 2009 Jan 30;1(1):5.
22. Update January 1992: the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup. *CA Cancer J Clin*. 1992 Jan-Feb;42(1):44-5.
23. Gillenwater A, Papadimitrakopoulou V, Richards-Kortum R. Oral premalignancy: new methods of detection and treatment. *Curr Oncol Rep*. 2006 Mar;8(2):146-54.
24. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):575-80.
25. Hsue SS, Wang WC, Chen CH, Lin CC, Chen YK, Lin LM. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J Oral Pathol Med*. 2007 Jan;36(1):25-9.
26. Amagasa T. Oral premalignant lesions. *Int J Clin Oncol*. 2011 Feb;16(1):1-4.
27. Mortazavi H, Baharvand M, Mehdipour M. Oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2014 Winter;8(1):6-14.
28. Bouquot JE, Gorlin RJ. Leukoplakia, lichen planus, and other oral keratoses in 23,616 white Americans over the age of 35 years. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1986 Apr;61(4):373-81.
29. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics. Head and neck tumours. WHO. 2005.
30. Thomson PJ. Field change and oral cancer: new evidence for widespread carcinogenesis? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002 Jun;31(3):262-6.

31. Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med.* 2008 Feb;37(2):63-9.
32. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med.* 2011 Oct;40(9):677-83.
33. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995 Mar;79(3):321-9.
34. Hashibe M, Mathew B, Kuruvilla B, Thomas G, Sankaranarayanan R, Parkin DM, et al. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Jul;9(7):639-45.
35. Melrose RJ. Premalignant oral mucosal diseases. *J Calif Dent Assoc.* 2001 Aug;29(8):593-600.
36. Scully C, Sudbo J, Speight PM. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. *J Oral Pathol Med.* 2003 May;32(5):251-6.
37. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol.* 2005 Jul;41(6):551-61.
38. Aguirre Urizar JM. Letter to the editor: oral lichenoid disease. A new classification proposal. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Apr 1;13(4):E224.
39. van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Jul 1;14(7):E310-4.
40. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* 2003 Oct;32(9):507-12.
41. Cortes-Ramirez DA, Gainza-Cirauqui ML, Echebarria-Goikouria MA, Aguirre-Urizar JM. Oral lichenoid disease as a premalignant condition: the controversies and the unknown. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Mar 1;14(3):E118-22.
42. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis.* 2008 Apr;14(3):229-43.
43. Cortes-Ramirez DA, Rodriguez-Tojo MJ, Coca-Meneses JC, Marichalar-Mendia X, Aguirre-Urizar JM. Epidermal growth factor receptor expression in different subtypes of oral lichenoid disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Sep 1;19(5):e451-8.
44. van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 2007 Sep;43(8):742-8.

45. van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Aug;96(2):164-71.
46. Alvarez Gomez GJ, Alvarez Martinez E, Jimenez Gomez R, Mosquera Silva Y, Gaviria Nunez AM, Garcés Agudelo A, et al. Reverse smokers' and changes in oral mucosa. Department of Sucre, Colombia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Jan 1;13(1):E1-8.
47. Baric JM, Alman JE, Feldman RS, Chauncey HH. Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable partial dentures, and age on oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982 Oct;54(4):424-9.
48. Savage NW, McKay C, Faulkner C. Actinic cheilitis in dental practice. *Aust Dent J.* 2010 Jun;55 Suppl 1:78-84.
49. Kwon NH, Kim SY, Kim GM. A case of metastatic squamous cell carcinoma arising from actinic cheilitis. *Ann Dermatol.* 2011 Feb;23(1):101-3.
50. Angadi PV, Rekha KP. Oral submucous fibrosis: a clinicopathologic review of 205 cases in Indians. *Oral Maxillofac Surg.* 2011 Mar;15(1):15-9.
51. Guo F, Jian XC, Zhou SH, Li N, Hu YJ, Tang ZG. A retrospective study of oral squamous cell carcinomas originated from oral submucous fibrosis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2011 Aug;46(8):494-7.
52. Ma D, Dai G, Guo C. Carcinoma of the lips developing in discoid lupus erythematosus. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 1999 Jan;34(1):13-5.
53. Liu W, Shen ZY, Wang LJ, Hu YH, Shen XM, Zhou ZT, et al. Malignant potential of oral and labial chronic discoid lupus erythematosus: a clinicopathological study of 87 cases. *Histopathology.* 2011 Aug;59(2):292-8.
54. Harper JG, Pilcher MF, Szlam S, Lind DS. Squamous cell carcinoma in an African American with discoid lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *South Med J.* 2010 Mar;103(3):256-9.
55. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008 Jan;37(1):1-10.
56. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978 Oct;46(4):518-39.
57. Axell T, Holmstrup P, Kramer I, Pindborg J, Shear M. International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. . *Community Dent Oral Epidemiol.* 1984;12:145-54.
58. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco- related lesions: conclusions of an international

symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med.* 1996 Feb;25(2):49-54.

59. van der Waal I. Oral potentially malignant disorders: is malignant transformation predictable and preventable? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Jul 1;19(4):e386-90.

60. Brouns ER, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglu H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Jan 1;18(1):e19-26.

61. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(1):47-62.

62. van der Waal I, Axell T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 2002 Sep;38(6):521-6.

63. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol.* 2003 Dec;39(8):770-80.

64. Axell T. Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20,333 adult Swedish people. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1987 Feb;15(1):46-51.

65. Hogewind WF, van der Waal I. Prevalence study of oral leukoplakia in a selected population of 1000 patients from The Netherlands. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1988 Oct;16(5):302-5.

66. Campisi G, Margiotta V. Oral mucosal lesions and risk habits among men in an Italian study population. *J Oral Pathol Med.* 2001 Jan;30(1):22-8.

67. Cebeci AR, Gulsahi A, Kamburoglu K, Orhan BK, Oztas B. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions in an adult Turkish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Jun 1;14(6):E272-7.

68. Pietruska M, Sobaniec S, Bernaczyk P, Cholewa M, Pietruski JK, Dolinska E, et al. Clinical evaluation of photodynamic therapy efficacy in the treatment of oral leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014 Mar;11(1):34-40.

69. Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chen YJ, Chiang CP, Liu BY, et al. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: prevalence and risk factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Apr;101(4):472-80.

70. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):317-23.

71. Schepman KP, Bezemer PD, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2001 Jan;7(1):25-7.

72. Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB, Mehta FS, Pindborg JJ. Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10-yr follow-up study of 12,212 users. *Oral Dis.* 1995 Mar;1(1):54-8.
73. Roed-Petersen B, Pindborg JJ. A study of Danish snuff-induced oral leukoplakias. *J Oral Pathol.* 1973;2(6):301-13.
74. Roed-Petersen B, Gupta PC, Pindborg JJ, Singh B. Association between oral leukoplakia and sex, age, and tobacco habits. *Bull World Health Organ.* 1972;47(1):13-9.
75. van der Waal I, Axell T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 2002 Sep;38(6):521-6.
76. Rooban T, Rao A, Joshua E, Ranganathan K. The prevalence of oral mucosal lesions in alcohol misusers in Chennai, south India. *Indian J Dent Res.* 2009 Jan-Mar;20(1):41-6.
77. Poschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol.* 2004 May-Jun;39(3):155-65.
78. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007 May 16;99(10):777-89.
79. Laronde DM, Hislop TG, Elwood JM, Rosin MP. Oral cancer: just the facts. *J Can Dent Assoc.* 2008 Apr;74(3):269-72.
80. Saraswathi TR, Ranganathan K, Shanmugam S, Sowmya R, Narasimhan PD, Gunaseelan R. Prevalence of oral lesions in relation to habits: Cross-sectional study in South India. *Indian J Dent Res.* 2006 Jul-Sep;17(3):121-5.
81. Morse DE, Psoter WJ, Cleveland D, Cohen D, Mohit-Tabatabai M, Kosis DL, et al. Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. *Cancer Causes Control.* 2007 Nov;18(9):919-29.
82. Miller PM, Ravenel MC, Shealy AE, Thomas S. Alcohol screening in dental patients: the prevalence of hazardous drinking and patients' attitudes about screening and advice. *J Am Dent Assoc.* 2006 Dec;137(12):1692,8; quiz 1730-1.
83. Banoczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg.* 1977 Feb;5(1):69-75.
84. Field EA, Field JK, Martin MV. Does *Candida* have a role in oral epithelial neoplasia? *J Med Vet Mycol.* 1989;27(5):277-94.
85. Roed-Petersen B, Renstrup G, Pindborg JJ. *Candida* in oral leukoplakias. A histologic and exfoliative cytologic study. *Scand J Dent Res.* 1970;78(4):323-8.

86. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Jun;91(6):622-35.
87. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Gavalda C, Poveda R, Scully C, et al. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Jan;65(1):46-9.
88. Martinez-Sahuquillo A, Gallardo I, Cobos M, Caballero J, Bullón P. La leucoplasia oral. Su implicación como lesión precancerosa. *Av Odontoestomatol.* 2008;24:33-44.
89. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer.* 1975 Oct;36(4):1386-92.
90. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol.* 1997 Sep;33(5):291-301.
91. Hamadah O, Goodson ML, Thomson PJ. Clinicopathological behaviour of multiple oral dysplastic lesions compared with that of single lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Oct;48(7):503-6.
92. Hansen LS, Olson JA, Silverman S, Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985 Sep;60(3):285-98.
93. Carrard VC, Brouns ER, van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 May 1;18(3):e411-3.
94. Cerero-Lapiedra R, Balade-Martinez D, Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez G, Bagan JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Nov 1;15(6):e839-45.
95. Gillenwater AM, Vigneswaran N, Fatani H, Saintigny P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia: Recognition and differentiation from conventional leukoplakia and mimics. *Head Neck.* 2013 Sep 30.
96. Vazquez-Alvarez R, Fernandez-Gonzalez F, Gandara-Vila P, Reboiras-Lopez D, Garcia-Garcia A, Gandara-Rey JM. Correlation between clinical and pathologic diagnosis in oral leukoplakia in 54 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Nov 1;15(6):e832-8.
97. van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009 Jul 1;14(7):E310-4.
98. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002 Jul-Aug;52(4):195-215.

99. Chiesa F, Boracchi P, Tradati N, Rossi N, Costa L, Giardini R, et al. Risk of preneoplastic and neoplastic events in operated oral leukoplakias. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1993 Jan;29B(1):23-8.
100. Scheifele C, Reichart PA. Oral leukoplakia in manifest squamous epithelial carcinoma. A clinical prospective study of 101 patients. *Mund Kiefer Gesichtschir.* 1998 Nov;2(6):326-30.
101. Haya-Fernandez MC, Bagan JV, Murillo-Cortes J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2004 Nov;10(6):346-8.
102. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2006 May;42(5):461-74.
103. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol.* 1998 Jul;34(4):270-5.
104. 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 Feb;30(1):49-53.
105. Scheifele C, Reichart PA. Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia? *Oral Oncol.* 2003 Jul;39(5):470-5.
106. Shiu MN, Chen TH. Intervention efficacy and malignant transformation to oral cancer among patients with leukoplakia (Review). *Oncol Rep.* 2003 Nov-Dec;10(6):1683-92.
107. Liu W, Wang YF, Zhou HW, Shi P, Zhou ZT, Tang GY. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer.* 2010 Dec 16;10:685,2407-10-685.
108. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, et al. High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. *Oral Dis.* 1999 Jan;5(1):15-9.
109. Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. *Scand J Dent Res.* 1987 Dec;95(6):449-55.
110. Ho PS, Chen PL, Warnakulasuriya S, Shieh TY, Chen YK, Huang IY. Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2009 Jul 30;9:260,2407-9-260.
111. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med.* 2008 Jan;37(1):1-10.

112. Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chiang CP, Liu BY, Yu CH, et al. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Aug;104(2):217-25.
113. Silverman S, Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer.* 1984 Feb 1;53(3):563-8.
114. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008 Mar;37(3):127-33.
115. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008 Mar;37(3):127-33.
116. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol.* 2006 Nov;42(10):987-93.
117. Abbey LM, Kaugars GE, Gunsolley JC, Burns JC, Page DG, Svirsky JA, et al. Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995 Aug;80(2):188-91.
118. Poh CF, Ng S, Berean KW, Williams PM, Rosin MP, Zhang L. Biopsy and histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Can Dent Assoc.* 2008 Apr;74(3):283-8.
119. Epstein JB, Silverman S, Jr, Epstein JD, Lonky SA, Bride MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol.* 2008 Jun;44(6):538-44.
120. 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 Sep;37(6):505-12.
121. Bremner JF, Graveland AP, Brink A, Braakhuis BJ, Kuik DJ, Leemans CR, et al. Screening for oral precancer with noninvasive genetic cytology. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009 Feb;2(2):128-33.
122. Ohman J, Mowjood R, Larsson L, Kovacs A, Magnusson B, Kjeller G, et al. Presence of CD3-positive T-cells in oral premalignant leukoplakia indicates prevention of cancer transformation. *Anticancer Res.* 2015 Jan;35(1):311-7.
123. Martin GC, Brown JP, Eifler CW, Houston GD. Oral leukoplakia status six weeks after cessation of smokeless tobacco use. *J Am Dent Assoc.* 1999 Jul;130(7):945-54.
124. Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epithelial dysplasia--the role of smoking and alcohol. *Oral Oncol.* 1999 Mar;35(2):151-6.

125. van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JL. The results of CO<sub>2</sub> laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol.* 2005 Jan;41(1):31-7.
126. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Systematic review of randomized trials for the treatment of oral leukoplakia. *J Dent Educ.* 2002 Aug;66(8):896-902.
127. Mallery SR, Stoner GD, Larsen PE, Fields HW, Rodrigo KA, Schwartz SJ, et al. Formulation and in-vitro and in-vivo evaluation of a mucoadhesive gel containing freeze dried black raspberries: implications for oral cancer chemoprevention. *Pharm Res.* 2007 Apr;24(4):728-37.
128. Kumaraswamy KL, Vidhya M, Rao PK, Mukunda A. Oral biopsy: oral pathologist's perspective. *J Cancer Res Ther.* 2012 Apr-Jun;8(2):192-8.
129. Mota-Ramirez A, Silvestre FJ, Simo JM. Oral biopsy in dental practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007 Nov 1;12(7):E504-10.
130. Melrose RJ, Handlers JP, Kerpel S, Summerlin DJ, Tomich CJ, American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. The use of biopsy in dental practice. The position of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Gen Dent.* 2007 Sep-Oct;55(5):457,61; quiz 462-3, 488.
131. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc.* 2008 Jul;139(7):896,905; quiz 993-4.
132. Pentenero M, Carrozzo M, Pagano M, Galliano D, Broccoletti R, Scully C, et al. Oral mucosal dysplastic lesions and early squamous cell carcinomas: underdiagnosis from incisional biopsy. *Oral Dis.* 2003 Mar;9(2):68-72.
133. Farah CS, McCullough MJ. Oral cancer awareness for the general practitioner: new approaches to patient care. *Aust Dent J.* 2008 Mar;53(1):2,10; quiz 99.
134. Silverman S, Jr. Early diagnosis of oral cancer. *Cancer.* 1988 Oct 15;62(8 Suppl):1796-9.
135. Bramley PA, Smith CJ. Oral cancer and precancer: establishing a diagnosis. *Br Dent J.* 1990 Feb 10;168(3):103-7.
136. Gandolfo S, Carbone M, Carrozzo M, Scamuzzi S. Biopsy technics in oral oncology: excisional or incisional biopsy? A critical review of the literature and the authors' personal contribution. *Minerva Stomatol.* 1993 Mar;42(3):69-75.
137. Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM. Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 May;91(5):535-40.

138. Oliver RJ, Sloan P, Pemberton MN. Oral biopsies: methods and applications. *Br Dent J.* 2004 Mar 27;196(6):329,33; quiz 362.
139. Lopez Jornet P, Velandrino Nicolas A, Martinez Beneyto Y, Fernandez Soria M. Attitude towards oral biopsy among general dentists in Murcia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007 Mar 1;12(2):E116-21.
140. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Sanchez-Siles M. Patient information preferences and behaviour in relation to oral biopsies. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Dec;50(8):e115-8.
141. Avon SL, Klieb HB. Oral soft-tissue biopsy: an overview. *J Can Dent Assoc.* 2012;78:c75.
142. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin.* 1995 Nov-Dec;45(6):328-51.
143. Bailey JS, Blanchaert RH, Jr, Ord RA. Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Sep;59(9):1007,10; discussion 1011.
144. Spiro RH, Guillaumondegui O, Jr, Paulino AF, Huvos AG. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck.* 1999 Aug;21(5):408-13.
145. Kowalski LP, Carvalho AL. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2001 Jan;37(1):94-8.
146. Allison P, Franco E, Black M, Feine J. The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol.* 1998 Mar;34(2):147-53.
147. Franklin CD, Jones AV. A survey of oral and maxillofacial pathology specimens submitted by general dental practitioners over a 30-year period. *Br Dent J.* 2006 Apr 22;200(8):447,50; discussion 443.
148. Logan RM, Goss AN. Biopsy of the oral mucosa and use of histopathology services. *Aust Dent J.* 2010 Jun;55 Suppl 1:9-13.
149. Williams HK, Hey AA, Browne RM. The use by general dental practitioners of an oral pathology diagnostic service over a 20-year period: the Birmingham Dental Hospital experience. *Br Dent J.* 1997 Jun 14;182(11):424-9.
150. Seoane J, Varela-Centelles PI, Ramirez JR, Cameselle-Teijeiro J, Romero MA. Artefacts in oral incisional biopsies in general dental practice: a pathology audit. *Oral Dis.* 2004 Mar;10(2):113-7.
151. Cox G, Alcock C, Corbridge R. Treatment of oral cancer. Biopsy under local anaesthetic is inadequate. *BMJ.* 1999 Sep 11;319(7211):706.

152. Shiu MN, Chen TH, Chang SH, Hahn LJ. Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma: a leukoplakia cohort in Taiwan. *Br J Cancer*. 2000 Jun;82(11):1871-4.
153. Giunta J, Meyer I, Shklar G. The accuracy of the oral biopsy in the diagnosis of cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1969 Oct;28(4):552-6.
154. Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, et al. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res*. 2005 Sep 1;65(17):8017-21.
155. Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Jul;34(5):521-7.
156. Barbany JR. Cáncer oral. Métodos de diagnóstico (screening) rápido en la consulta odontológica. *Av Odontoestomatol*. 2008;24(1):123-8.
157. Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Sensitivity and specificity of OraScan (R) toluidine blue mouthrinse in the detection of oral cancer and precancer. *J Oral Pathol Med*. 1996 Mar;25(3):97-103.
158. Patton LL. The effectiveness of community-based visual screening and utility of adjunctive diagnostic aids in the early detection of oral cancer. *Oral Oncol*. 2003 Oct;39(7):708-23.
159. Farah CS, McCullough MJ. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol*. 2007 Sep;43(8):820-4.
160. Carrera-Torres A, Martínez-Sahuquillo-Márquez A, Fernández-Farhall J, Cobos-Fuentes M, Gallardo-Castillo I. Efficacy of Chemiluminescence (ViziLite™) as a Screening Method in the Detection of Clinically Suspicious Oral Cancerous and Precancerous Lesions. *Journal of Analytical Oncology*. 2013;2:176-81.
161. Bhalang K, Suesuwan A, Dhanuthai K, Sannikorn P, Luangjarmekorn L, Swadison S. The application of acetic acid in the detection of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Sep;106(3):371-6.
162. Kerr AR, Sirois DA, Epstein JB. Clinical evaluation of chemiluminescent lighting: an adjunct for oral mucosal examinations. *J Clin Dent*. 2006;17(3):59-63.
163. Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, Silverman S, Jr, Epstein JD, Bride M. The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Spec Care Dentist*. 2006 Jul-Aug;26(4):171-4.
164. Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, Pandya S, Nigam NS, et al. A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *J Am Dent Assoc*. 2010 Feb;141(2):151-6.

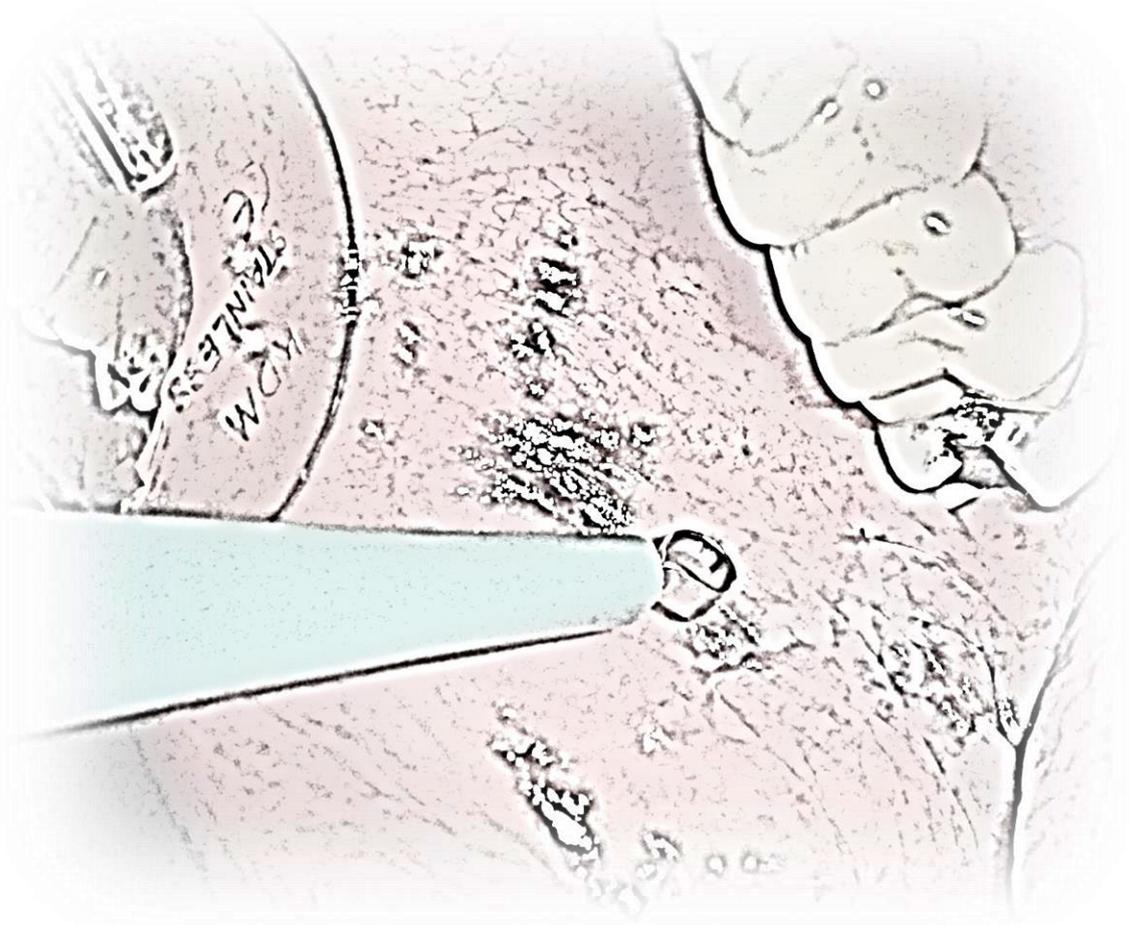
165. McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DL) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncol.* 2009 Dec;45(12):e227-31.
166. Onizawa K, Okamura N, Saginoya H, Yoshida H. Characterization of autofluorescence in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2003 Feb;39(2):150-6.
167. Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, Zeng H, Poh CF, Ng S, et al. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Opt.* 2006 Mar-Apr;11(2):024006.
168. Poh CF, Ng SP, Williams PM, Zhang L, Laronde DM, Lane P, et al. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. *Head Neck.* 2007 Jan;29(1):71-6.
169. Navone R, Pentenero M, Gandolfo S. Liquid-based cytology in oral cavity squamous cell cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Apr;19(2):77-81.
170. Wan A, Savage NW. Biopsy and diagnostic histopathology in dental practice in Brisbane: usage patterns and perceptions of usefulness. *Aust Dent J.* 2010 Jun;55(2):162-9.
171. Warnakulasuriya KA, Johnson NW. Dentists and oral cancer prevention in the UK: opinions, attitudes and practices to screening for mucosal lesions and to counselling patients on tobacco and alcohol use: baseline data from 1991. *Oral Dis.* 1999 Jan;5(1):10-4.
172. Cowan CG, Gregg TA, Kee F. Prevention and detection of oral cancer: the views of primary care dentists in Northern Ireland. *Br Dent J.* 1995 Nov 11;179(9):338-42.
173. Carter LM, Ogden GR. Oral cancer awareness of general medical and general dental practitioners. *Br Dent J.* 2007 Sep 8;203(5):E10; discussion 248-9.
174. Sardella A, Demarosi F, Lodi G, Canegallo L, Rimondini L, Carrassi A. Accuracy of referrals to a specialist oral medicine unit by general medical and dental practitioners and the educational implications. *J Dent Educ.* 2007 Apr;71(4):487-91.
175. Levy BA, Lunin M. Which dentists do biopsies? *J Md State Dent Assoc.* 1981 Apr;24(1):24-5.
176. Weir JC, Davenport WD, Skinner RL. A diagnostic and epidemiologic survey of 15,783 oral lesions. *J Am Dent Assoc.* 1987 Sep;115(3):439-42.
177. Ergun S, Ozel S, Koray M, Kurklu E, Ak G, Tanyeri H. Dentists' knowledge and opinions about oral mucosal lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Dec;38(12):1283-8.
178. Kujan O, Duxbury AJ, Glenny AM, Thakker NS, Sloan P. Opinions and attitudes of the UK's GDPs and specialists in oral surgery, oral medicine and surgical dentistry on oral cancer screening. *Oral Dis.* 2006 Mar;12(2):194-9.

179. McAndrew PG. Oral cancer biopsy in general practice. *Br Dent J.* 1999 Jan 9;186(1):10.
180. Gynther GW, Rozell B, Heimdahl A. Direct oral microscopy and its value in diagnosing mucosal lesions: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 Aug;90(2):164-70.
181. Diamanti N, Duxbury AJ, Ariyaratnam S, Macfarlane TV. Attitudes to biopsy procedures in general dental practice. *Br Dent J.* 2002 May 25;192(10):588-92.
182. Pentenero M, Marino R, Tempia Valenta G, Navone R, Gandolfo S. Microbiopsy a novel sampling technique to early detect dysplastic/malignant alterations in oral mucosal lesions: practicability by general dentists. *J Oral Pathol Med.* 2014 Jul;43(6):435-40.
183. Speight PM, Palmer S, Moles DR, Downer MC, Smith DH, Henriksson M, et al. The cost-effectiveness of screening for oral cancer in primary care. *Health Technol Assess.* 2006 Apr;10(14):1,144, iii-iv.
184. Seoane J, Varela-Centelles P, Esparza-Gomez G, Cerero-Lapiedra R, Seoane-Romero JM, Diz P. Simulation for training in oral cancer biopsy: a surgical model and feedback from GDPs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Mar 1;18(2):e246-50.
185. Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P. "Study of pain and swelling after oral mucosal biopsy". *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Jun;46(4):301-3.
186. Gillies MA, Baldwin FJ. Do patient information booklets increase perioperative anxiety? *Eur J Anaesthesiol.* 2001 Sep;18(9):620-2.
187. van Wijk AJ, Buchanan H, Coulson N, Hoogstraten J. Preparatory information for third molar extraction: does preference for information and behavioral involvement matter? *Patient Educ Couns.* 2010 Apr;79(1):94-9.
188. Say R, Murtagh M, Thomson R. Patients' preference for involvement in medical decision making: a narrative review. *Patient Educ Couns.* 2006 Feb;60(2):102-14.
189. Lago-Mendez L, Diniz-Freitas M, Senra-Rivera C, Seoane-Pesqueira G, Gandara-Rey JM, Garcia-Garcia A. Dental anxiety before removal of a third molar and association with general trait anxiety. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006 Sep;64(9):1404-8.
190. Chapple H, Shah S, Caress AL, Kay EJ. Exploring dental patients' preferred roles in treatment decision-making - a novel approach. *Br Dent J.* 2003 Mar 22;194(6):321,7; discussion 317.
191. Kearns HP, McCartan BE, Lamey PJ. Patients' pain experience following oral mucosal biopsy under local anaesthesia. *Br Dent J.* 2001 Jan 13;190(1):33-5.
192. Mehrotra R, Gupta A, Singh M, Ibrahim R. Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. *Mol Cancer.* 2006 Mar 23;5:11.

193. Fontes KB, Cunha KS, Rodrigues FR, Silva LE, Dias EP. Concordance between cytopathology and incisional biopsy in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Braz Oral Res.* 2013 Mar-Apr;27(2):122-7.
194. Ricci A, Perucca P, Koljanin V. Citología en base líquida: revisión de la historia y los estudios al respecto. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004;69(3):256-62.
195. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 2004 May;8(20):iii, 1-78.
196. Kujan O, Desai M, Sargent A, Bailey A, Turner A, Sloan P. Potential applications of oral brush cytology with liquid-based technology: results from a cohort of normal oral mucosa. *Oral Oncol.* 2006 Sep;42(8):810-8.
197. Hayama FH, Motta AC, Silva Ade P, Migliari DA. Liquid-based preparations versus conventional cytology: specimen adequacy and diagnostic agreement in oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005 Mar-Apr;10(2):115-22.
198. Navone R, Burlo P, Pich A, Pentenero M, Broccoletti R, Marsico A, et al. The impact of liquid-based oral cytology on the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. *Cytopathology.* 2007 Dec;18(6):356-60.
199. Chan MH, Wolf JC. Biopsy techniques and diagnoses & treatment of mucocutaneous lesions. *Dent Clin North Am.* 2012 Jan;56(1):43,73, vii-viii.
200. Eisen D, Frist S. Efficacy of the brush biopsy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Oct;61(10):1237.
201. Zunt SL. Transepithelial Brush Biopsy: an adjunctive diagnostic procedure. *J Indiana Dent Assoc.* 2001 Summer;80(2):6-8.
202. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc.* 1999 Oct;130(10):1445-57.
203. Rick GM. Oral brush biopsy: the problem of false positives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Sep;96(3):252.
204. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol.* 2004 Sep;40(8):824-8.
205. Hohlweg-Majert B, Deppe H, Metzger MC, Schumm S, Hoefler H, Kesting MR, et al. Sensitivity and specificity of oral brush biopsy. *Cancer Invest.* 2009 Mar;27(3):293-7.
206. Mehrotra R, Mishra S, Singh M, Singh M. The efficacy of oral brush biopsy with computer-assisted analysis in identifying precancerous and cancerous lesions. *Head Neck Oncol.* 2011 Aug 24;3:39,3284-3-39.

207. Navone R, Marsico A, Reale I, Pich A, Broccoletti R, Pentenero M, et al. Usefulness of oral exfoliative cytology for the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma. *Minerva Stomatol.* 2004 Mar;53(3):77-86.
208. Navone R, Pentenero M, Rostan I, Burlo P, Marsico A, Broccoletti R, et al. Oral potentially malignant lesions: first-level micro-histological diagnosis from tissue fragments sampled in liquid-based diagnostic cytology. *J Oral Pathol Med.* 2008 Jul;37(6):358-63.
209. Ramón Torrens JM. Bases científicas y aplicaciones del diseño de la investigación clínica en las enfermedades dentales. Masson S.A.; 2000.
210. Franklin CD, Jones AV. A survey of oral and maxillofacial pathology specimens submitted by general dental practitioners over a 30-year period. *Br Dent J.* 2006 Apr 22;200(8):447,50; discussion 443.

**PUBLICACIONES.**





Servicio Clínica  
Odontológica



POMF  
Unidad de Patología  
Oral y Maxilofacial

## IV International Symposium

### “Advances in Oral Cancer”

Bilbao, 15<sup>th</sup>-16<sup>th</sup> November, 2012

CERTIFICATE SCIENTIFIC POSTER

This is to certify that the poster on “Pilot study of the feasibility of such control microbiopsy lesions clinically compatible with oral leukoplakia” by *Carrera Torres A, Martínez-Sahuquillo Márquez A, Gallardo Castillo I, Cobos Fuentes M<sup>ª</sup>J and Armas Padrón JR* was presented at the IV International Symposium “Advances in Oral Cancer” which was held in Bilbao (Bizkaia), Spain from 15th-16th November 2012.



Dr. Abel García García  
Head of the Scientific Committee



Dr. Amelia Acha Sagredo  
Vicepresident of the Scientific Committee



XIII CONGRESO INTERNACIONAL DE LA  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA ORAL

XIII REUNIÓN INTERNACIONAL DE LA  
ACADEMIA IBEROAMERICANA DE  
PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL



Sociedad Española  
de Medicina Oral

Academia Iberoamericana  
de Patología y Medicina Bucal

CERTIFICADO  
DE  
COMUNICACIÓN ORAL/PÓSTER

Carrera-Torres A, Martínez-Sahuquillo A, Gallardo Castillo I,  
Armas-Padrón JR, Vigo Martínez M, Caballero-Aguilar J

**Validación de las microbiopsias de tejido íntegro  
como método diagnóstico de lesiones compatibles  
clínicamente con Lecoplasia oral**

Angel Martínez-Sahuquillo Márquez  
Presidente del Congreso



Isabel Gallardo Castillo  
Secretaria del Congreso

Sevilla, 28 - 30 de Mayo de 2015  
[www.semo.es](http://www.semo.es)