

TRABAJO FIN DE GRADO

**NUEVOS MÉTODOS NO INVASIVOS DE
DIAGNÓSTICO ÓPTICO Y DIAGNÓSTICO
BASADO EN LUZ PARA LA DETECCIÓN
PRECOZ DEL CÁNCER ORAL**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

Autor: Antonio Montero Rosa

Tutor: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Sevilla, 2016-2017



Departamento de Estomatología
Universidad de Sevilla



Medalla y Encomienda
Orden Civil de Sanidad

D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez, Profesor de Medicina Bucal del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “NUEVOS MÉTODOS NO INVASIVOS DE DIAGNÓSTICO OPTICO Y DIAGNÓSTICO BASADO EN LUZ PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL CANCER ORAL”, ha sido realizado por Dº ANTONIO MONTERO ROSA, bajo mi tutela y dirección, estando conforme para su presentación como Trabajo Fin de Grado de odontología.

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a 22 de mayo de 2017.

Fdo: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez



Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez
Medicina Bucal
Facultad de Odontología

AGRADECIMIENTOS

Darle las gracias a mi tutor Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez por su gran dedicación y esfuerzo imprescindible para la realización de este trabajo.

También me gustaría agradecer a todos los que me han apoyado durante estos cinco años. A mi familia y especialmente a mis padres Juan José Montero García y Rafaela Rosa Álvarez, por apoyarme en todo momento y ser pilar imprescindible para alcanzar mis metas. A mis compañeros con los que he convivido cinco años de experiencias únicas y espero tener cerca siempre. Por último, a mis amigos, mi pequeña familia, que aunque hemos seguido caminos paralelos nunca nos hemos separado.

INDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN	
2.1Precancer oral.....	2-3
2.2Manifestaciones clínicas.....	3-4
2.3Diagnóstico.....	4-8
3. OBJETIVOS.....	9
4. METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA.....	10-11
5. RESULTADOS.....	12-15
6. DISCUSIÓN	
1 Sistemas basados en diagnóstico de luz	
1.1Quimioluminiscencia.....	16-17
1.2Autofluorescencia.....	17-19
2 Sistemas de diagnóstico óptico	
2.1Espectroscopia Raman.....	19
2.2Formación de imágenes de banda estrecha.....	20
2.3Microscopía de reflectancia confocal.....	21
2.4Endomicroscopía láser confocal.....	21-22
2.5Tomografía de coherencia óptica.....	22
2.6Microscopía de reflectancia difusa.....	23
7. CONCLUSIONES.....	25
9. BIBLIOGRAFÍA.....	26-30

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer oral es un problema de salud con una alta incidencia en la población. En una proporción elevada de casos el cáncer oral se diagnostica en una etapa avanzada, lo que hace que su tasa de supervivencia a los 5 años sea del 50%. El diagnóstico actual se basa en la exploración clínica y en la biopsia y estudio histológico de las lesiones sospechosas de cáncer oral. Diferentes técnicas no invasivas se han propuesto para el diagnóstico precoz del cáncer oral. **Objetivo:** Este estudio realiza una revisión bibliográfica actualizada de los métodos no invasivos de diagnóstico basados en luz y de diagnóstico óptico, valorando su utilidad, beneficios, inconvenientes y eficacia. **Material y método:** se realiza una búsqueda exhaustiva en las bases de datos electrónicas de Pubmed, Scopus y Crochane, de las cuales son seleccionados 15 artículos para la realización del presente trabajo. **Conclusión:** No existen suficientes evidencias disponibles acerca del uso de los métodos diagnósticos para identificar lesiones orales malignas o potencialmente malignas. El principal inconveniente de los métodos basados en luz son la subjetividad y la baja especificidad. Las técnicas de diagnóstico óptico son métodos objetivos prometedores para el diagnóstico precoz del cáncer oral.

***Introduction:** Oral cancer is a health problem with a high incidence in the population. In a high proportion of cases oral cancer is diagnosed at an advanced stage, which means that the 5-year survival rate was 50%. The current diagnosis is based on clinical examination and biopsy and histological study of suspected oral cancer lesions. Different non-invasive techniques have been proposed for the early diagnosis of oral cancer. **Objective:** This study makes an updated bibliographic review of non-invasive diagnostic methods based on light and optical diagnosis, assessing their usefulness, benefits, drawbacks and effectiveness. **Material and method:** an exhaustive search was carried out in the electronic databases of Pubmed, Scopus and Crochane, of which there are 15 articles for the accomplishment of the present work. **Conclusion:** There is insufficient evidence to recommend a favor or against the use of these methods to identify malignant or potentially malignant oral lesions. The main drawback of light-based methods are subjectivity and low specificity. The techniques of optical diagnosis of methods for oral diagnosis of oral cancer.*

2. INTRODUCCIÓN.

El cáncer oral es el sexto cáncer más común a nivel mundial, con una incidencia de 275000 casos al año en el mundo (1). Los tumores malignos de la cavidad oral ocupan el 2-6 % del total de tumores del organismo, representando el carcinoma oral de células escamosas (COCE) el 90-96% (1).

La mortalidad global a los 5 años está en torno al 50% (2), debido a que el COCE provoca metástasis tempranas. La tasa de supervivencia mejora con el diagnóstico precoz, siendo del 80-90 % cuando se trata en un estadio inicial y del 20-30% en los estadios tardíos. (2)

El COCE es una enfermedad multifactorial (3), siendo el tabaco el principal factor de riesgo asociado, aumentando hasta veinte veces más la posibilidad de padecer cáncer oral, especialmente cuando se acompaña con la ingesta de alcohol (3).

2.1. Precáncer Oral.

Actualmente se admite que el cáncer oral puede desarrollarse directamente sobre la mucosa sana o sobre una lesión precancerosa previamente existente. La OMS definió a la lesión precancerosa (OMS, 1978), como aquella alteración morfológica del tejido que es más propensa a transformarse en cáncer que el tejido circundante de apariencia normal. Y propuso el término de estado precanceroso como a aquel estado general del paciente que implica un incremento en el riesgo de cáncer (OMS, 1978). Ambos términos forman parte del concepto actual de desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM) (4), abarcando a todas las entidades en la cuales hay un riesgo aumentado de padecer de cáncer en la cavidad oral.

Los DOPM son relativamente frecuentes, con una incidencia en la población general del 2.5% aproximadamente (5,6). Las lesiones más significativas son la leucoplasia, por su frecuencia, y la eritoplasia, por su potencial de transformación maligna. Según los datos de la literatura, los DOPM podrían convertirse en cáncer, en un porcentaje que varía entre el 1-3% de los casos (5).

El potencial de malignización varía según el tipo de lesión, relacionándose directamente con el grado de displasia (Tabla 1).

ENFERMEDAD	POTENCIAL DE TRANSFORMACIÓN
Leucoplasia verrucosa proliferativa	++++++
Palatitis nicotínica, asociada al hábito de fumar invertido	++++++
Eritoplasia	+++++
Fibrosis oral submucosa	+++++
Eritoleucoplasia	++++
Leucoplasia verrucosa	++++
Queilitis actínica	+++
Leucoplasia gruesa homogénea	++
Liquen plano oral	++
Leucoplasia delgada homogénea	+/-

TABLA 1: Los principales DOPM al y su potencial de transformación a cáncer oral (7).

2.2 Manifestaciones clínicas.

Durante la evolución del cáncer oral podemos diferenciar tres etapas clínicas, los periodos iniciales, de estado y finales.

Inicialmente el cáncer oral suele ser asintomático y con frecuencia pasa inadvertido. La apariencia clínica de las lesiones tempranas del cáncer oral es muy variable, pudiéndose presentar como una ulcera, un área blanca o roja, un nódulo o una fisura, etc.

En el periodo de estado las lesiones se presentan como lesiones induradas. Con frecuencia se trata de una tumoración de consistencia dura y superficie irregular, ulcerada o no, o de una ulcera irregular de bordes duros y elevados, que se fija a los tejidos subyacentes. En su evolución se produce una invasión progresiva de los tejidos vecinos, con alteraciones funcionales y dolor. La invasión de los ganglios linfáticos se produce en una etapa relativamente temprana, determinando la aparición de metástasis a nivel de los ganglios linfáticos cervicales (8).

En la fase final del cáncer oral la destrucción tisular determina incapacidad funcional, dolor intenso, complicaciones infecciosas, hemorragias, acaeciando la muerte del paciente en breve plazo.

En la práctica, tanto para establecer el pronóstico como el planteamiento terapéutico, se utiliza el sistema de clasificación clínica TNM (American Joint Committee), basada en tres parámetros: tamaño tumoral (T), existencia de adenopatías metastásicas (N) y presencia de metástasis a distancia (M). Así definiremos etapa temprana cuando el tumor sea igual o menor de dos centímetros (T1 o T2) y no existan adenopatías o metástasis a distancia (N0 y M0).

2.3 Diagnóstico.

El diagnóstico clínico del cáncer oral suele ser fácil cuando se trata de lesiones establecidas. Sin embargo, estas lesiones corresponden a etapas de la enfermedad en las que en una gran proporción existen metástasis linfáticas. Así, más del 50% de los cánceres orales se diagnostican en etapas tardías (2). Dicho resultado biológico nos obliga a plantearnos como objetivo, el diagnóstico precoz, basado fundamentalmente en la identificación de las lesiones iniciales del cáncer oral y de las lesiones precancerosas.

El diagnóstico del cáncer oral se basa en la historia y exploración clínica y en la realización de una biopsia y un estudio histopatológico de la lesión sospechosa. La biopsia oral posee una serie de desventajas para el paciente como son: miedo, estrés, dolor y daño para salud de los tejidos, riesgo de infecciones, inhabilidad temporal y preocupaciones cosméticas (9). Estas desventajas pueden producir un rechazo del paciente ante la biopsia y en ocasiones aumentar el retraso diagnóstico del cáncer oral.

Otras razones que han propiciado el retraso diagnóstico son: la ignorancia de la mayoría de la población sobre la malignidad de las lesiones orales (retraso de los pacientes), el diagnóstico inexacto por parte del profesional de la salud y la remisión para tratamiento. Además, no todos los dentistas realizan biopsias, en España los datos existentes sugieren que esta proporción oscila entre un 24 y un 50% (10).

Otras alternativas no invasivas de diagnósticos han sido desarrolladas y recomendadas por algunos autores. En esta revisión nos centraremos en los métodos de diagnóstico óptico y de diagnóstico basados en la luz.

1. Sistemas de detección basados en la luz:

Son sistemas basados en el cambio de absorción y perfiles de reflectancia producidos por cambios metabólicos o estructurales anormales (11). Entre estos sistemas encontramos:

1.1. Quimioluminiscencia.

Esta técnica se basa en el fenómeno de reflectancia. La cual mide la proporción de luz que una superficie es capaz de reflejar (12,13). Siendo capaz de detectar los cambios metabólicos y estructurales en los tejidos de la mucosa debido a las diferentes propiedades de absorción y de reflectancia (14). La quimioluminiscencia utiliza la luz emitida por la reacción química entre el peróxido de hidrógeno y el ácido acetilsalicílico (12). Esta tecnología ha sido recientemente adaptada para su uso en la cavidad oral comercializada como ViziLite® o como ViziLite Plus® y MicroLux/ DL®.

El kit ViziLite® contiene un vial de solución de ácido acético al 1%, una cápsula, un retractor y las instrucciones del fabricante (15). La cápsula tiene una envoltura exterior de plástico flexible y un vial interno de vidrio frágil. Para activarlo, la cápsula se dobla rompiéndose el vial de vidrio, de modo que los productos químicos reaccionan entre sí y producen luz blanca azulada que dura aproximadamente 10 minutos. La longitud de onda específica es absorbida por las células normales y reflejada por células anormales que tienen una mayor relación citoplasmática nuclear. La presencia de una lesión de "haz blanco" después de un enjuague de un minuto con una solución de ácido acético al 1% se considera positiva (13). Las lesiones positivas de ViziLite® se consideran como mucosa oral anormal.

Vizilite Plus® es una nueva versión a la cual se le añade una visión posterior con azul de toluidina (TB). El azul de toluidina, es un colorante metacromático que se une al ADN, destacando las lesiones orales potencialmente malignas. Como consecuencia aumentando la eficacia del método (15).

Microlux/DL guarda los mismos principios que Vizilite®. Debemos dar un enjuague de 0,1% de acetil salicílico y atenuar las luces. A continuación, la cavidad oral es examinada con una fuente de fibra óptica alimentada por batería que emite una luz blanca azulada (16).

1.2. Autofluorescencia.

La técnica consiste en la iluminación con una fuente de luz monocromática en la cavidad oral y el análisis de los espectros de fluorescencia. La autofluorescencia se debe a la presencia de fluoróforos endógenos en las células como son ciertos aminoácidos, productos metabólicos y proteínas estructurales. Dentro de la mucosa oral, los fluoróforos más relevantes son el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) y el dinucleótido de flavina y adenina (FAD). Los fluoróforos absorben fotones de la fuente de luz exógena y emiten fotones de energía inferior que se presentan clínicamente como fluorescencia. Las anormalidades en la mucosa pueden alterar las propiedades de absorción y dispersión del tejido debido a los cambios en la arquitectura tisular y las concentraciones de fluoróforos (11). Cada fluoróforo está asociado con longitudes de onda de excitación y emisión específicas. Dentro de esta técnica el más usado es el VELscope®.

VELscope® utiliza como luz monocromática la excitación de la luz azul. A estas longitudes de onda de excitación, la mucosa oral normal se asocia con una fluorescencia de color verde pálido cuando se ve a través de un filtro, mientras que el tejido anormal se asocia con una pérdida de autofluorescencia y aparece oscuro (12,15).

2. Tecnología de diagnóstico óptico:

El diagnóstico óptico se define como el diagnóstico que usa diferentes longitudes de onda de luz con el objetivo de analizar tejidos de una manera no invasiva in vivo. La profundidad de penetración dependerá de la longitud de onda que utilice, (cuanto más corta, más superficial será). De esta manera se puede producir análisis histológicos ópticos y proporcionar información de la arquitectura tisular. Dentro de estas técnicas destacamos:

2.1. Espectroscopia Raman.

La espectroscopia Raman es una técnica de alta resolución, no invasiva ni destructiva, que permite identificar la presencia de grupos moleculares y compuestos bioquímicos en todo tipo de tejidos vivos. Se basa en la dispersión inelástica de la luz (17), en la cual, las moléculas alcanzadas por un haz de luz monocromático, sufren una alteración en sus fotones, que puede ser luego medida, generando un espectro determinado para cada elemento. La capacidad de discriminar entre los diferentes tipos de tejido es atribuible a diferencias espectrales en el ADN, aminoácidos, colágeno y glucolípidos. Se trata de un láser guiado a través de fibra óptica hasta un cabezal óptico. La radiación monocromática incide, a

través de una lente de focalización, en el material analizado con una distancia focal de 4 cm. La radiación dispersada (elástica e inelástica) es filtrada por un filtro edge (filtro de paso alto) para disponer únicamente de la radiación láser inelástica (Raman Stokes), es decir, de la información que se esté analizando (18).

2.2. Formación de imágenes de banda estrecha (IBE)

La imagen de banda estrecha es una técnica de visualización endoscópica que utiliza un filtro de separación de color, utilizando el concepto de que la longitud de onda de la luz determina la profundidad de penetración. El IBE tiene una luz blanca y dos filtros, los filtros colocados delante de la luz blanca permiten que se emita simultáneamente luz azul y luz verde. La luz reflejada es capturada por un dispositivo monocromático de carga acoplado situado en la punta del endoscopio, reconstruido por un procesador de imagen en una imagen compuesta coloreada que luego se muestra en una pantalla de monitor de alta definición (19). Los vasos sanguíneos de la mucosa superficial aparecen marrones cuando la luz azul penetra superficialmente y corresponde al espectro de absorción de pico de la hemoglobina. Por el contrario, la luz verde penetra más profundo para resaltar vasos sanguíneos más gruesos en la submucosa, y estos vasos aparecerían de un color azul (45). Las lesiones orales pueden clasificarse usando la clasificación de bucles capilares intrapapilares (IPCL) de Takano *et al.* (20). IBE puede capturar la elongación torcida de bucles capilares intrapapilares (IPCL). Siendo, la destrucción del patrón IPCL un indicador útil de la gravedad de la leucoplasia oral. (19)

2.3. Microscopía de reflectancia confocal (MRC).

MRC se basa en el mecanismo de retrodispersión de la luz. Esto se determina principalmente por las diferencias naturales en los índices de refracción de las estructuras celulares dentro de los tejidos. La microscopia de reflectancia confocal utiliza un láser que penetra la muestra y es enfocada por el objetivo del microscopio en un pequeño punto dentro del tejido. El mismo objetivo condensa la luz reflejada por el tejido y la filtra a través de un pequeño agujero o ranura sin ninguna pérdida. Sólo la luz del punto elegido en la profundidad elegida está enfocada en el agujero del alfiler y puede pasar a través de ella sin obstáculos. En cambio, la luz dispersada por los puntos que se encuentran fuera del plano de la imagen es atenuada o bloqueada completamente. De esta manera se obtiene una imagen de alto contraste y definición de un punto en el plano focal a la vez (21). Teóricamente, la imagen confocal in vivo se asemeja a la evaluación histológica del tejido, excepto que la resolución subcelular tridimensional se puede lograr de forma no invasiva sin manchas (17).

2.4. Endomicroscopía láser confocal (CLE)

La endomicroscopía láser confocal es una nueva técnica de observación basada en el mecanismo de retrodispersión de la luz. Esta técnica se basa en la estimulación que provoca la emisión de una luz, utilizando un rayo láser de baja potencia después de la aplicación de un agente de contraste fluorescente. CRM difiere de CLE en que la fluorescencia no es necesaria para la obtención de imágenes (22). La visualización de alto contraste se logra mediante la inyección de agentes de contraste como la fluoresceína, que manchan la matriz extracelular del epitelio superficial y permiten la comparación estructural y arquitectónica entre la mucosa superficial y el tejido neoplásico (23). La imagen de la región es escaneada y se puede construir y digitalizar midiendo la luz que regresa al detector. La serie de imágenes confocales pueden ser utilizadas para observar estructuras celulares o subcelulares finas y también se pueden reconstruir estructuras tridimensionales de la muestra (23).

2.5. La tomografía de coherencia óptica (TCO).

La tomografía de coherencia óptica (TCO) es una técnica de imagen de diagnóstico relativamente nueva mediante la cual se realizan imágenes en cortes transversales o topográficas de alta resolución de los tejidos biológicos. La TCO funciona en forma análoga al ultrasonido, pero utiliza luz infrarroja cercana en lugar de sonido para discriminar diferencias intrínsecas de las estructuras en los tejidos. Funciona proyectando una señal de luz de baja coherencia sobre los tejidos, la cual se refleja y mide la magnitud y la fase de la luz de las diferentes profundidades de los tejidos. La alta resolución espacial de TCO permite el análisis histológico óptico y proporciona información diagnóstica inmediata y localizada. Esta técnica cuenta con la capacidad de proporcionar imágenes de alta resolución en medios turbios, como los de los tejidos vivos (17).

2.6. Microscopía de reflectancia difusa (MRD).

Es una técnica emergente que se basa en la emisión de una luz infrarroja y el análisis de la luz reflejada difusamente por la muestra. De esta forma cuando el haz luz infrarroja entra en la muestra puede ser reflejada por el tejido o ser transmitido a través de una partícula. El haz que pasa a través de esa partícula puede reflejarse o seguir transmitiéndose a través de la siguiente partícula. Este evento de transmisión- reflectancia puede ocurrir muchas veces en la muestra. Finalmente, dicha energía reflejada de forma difusa se recoge en el detector (24).

3. OBJETIVOS

I. OBJETIVO PRINCIPAL

Realizar una revisión bibliográfica actualizada de los métodos de diagnóstico óptico y diagnóstico basado en luz no invasivos del cáncer oral y trastornos orales potencialmente malignos.

II. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Valorar la utilidad, beneficios, inconvenientes y eficacia:

- 1 Métodos de diagnóstico basados en luz:
 - 1.1 Quimioluminiscencia
 - 1.2 Autofluorescencia
- 2 Métodos de diagnóstico óptico:
 - 2.1 Espectroscopia Raman
 - 2.2 Formación de imágenes de banda estrecha
 - 2.3 Microscopía de reflectancia confocal
 - 2.4 Endomicroscopía láser confocal
 - 2.5 Tomografía de coherencia óptica
 - 2.6 Microscopía de reflectancia difusa
- 3 Valorar la utilidad de los nuevos métodos diagnósticos para ser utilizados como screening en la detección del cáncer en la población general.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Para realizar la búsqueda utilizamos como fuentes de información: Medline (en su versión libre Pubmed), Scopus, biblioteca Cochrane.
- Pregunta científica: ¿Cuáles son los métodos no invasivos del diagnóstico precoz del cáncer oral más estudiados en la literatura actual? ¿Qué ventajas e inconvenientes nos aportan estas nuevas alternativas? ¿Sería posible el uso de estas técnicas como métodos fiables de diagnóstico precoz de cáncer oral?
- Después de realizar la pregunta científica realizamos una búsqueda bibliográfica utilizando las siguientes palabras claves:

“New techniques “AND “Early diagnosed cancer oral”

	PUBMED	SCOPUS	COCHRANE
Resultados	498	14	1
Acotamos a revisión, 5 últimos años, texto completo e inglés.	36	3	1
Descartamos por título	14	1	0
Descartamos por abstract	7	0	0
Total seleccionados	4	2	1

“Early diagnosis” AND “cancer oral”

	PUBMED	SCOPUS	COCHRANE
Resultados	4031	3526	6
Acotamos a revisión, 5 últimos años, texto completo e inglés.	260	277	5
Descartamos por título	236	253	3
Descartamos por abstract	15	19	1
Total seleccionados	9	7	1

“Non-invasive detection techniques” AND “Cancer oral”

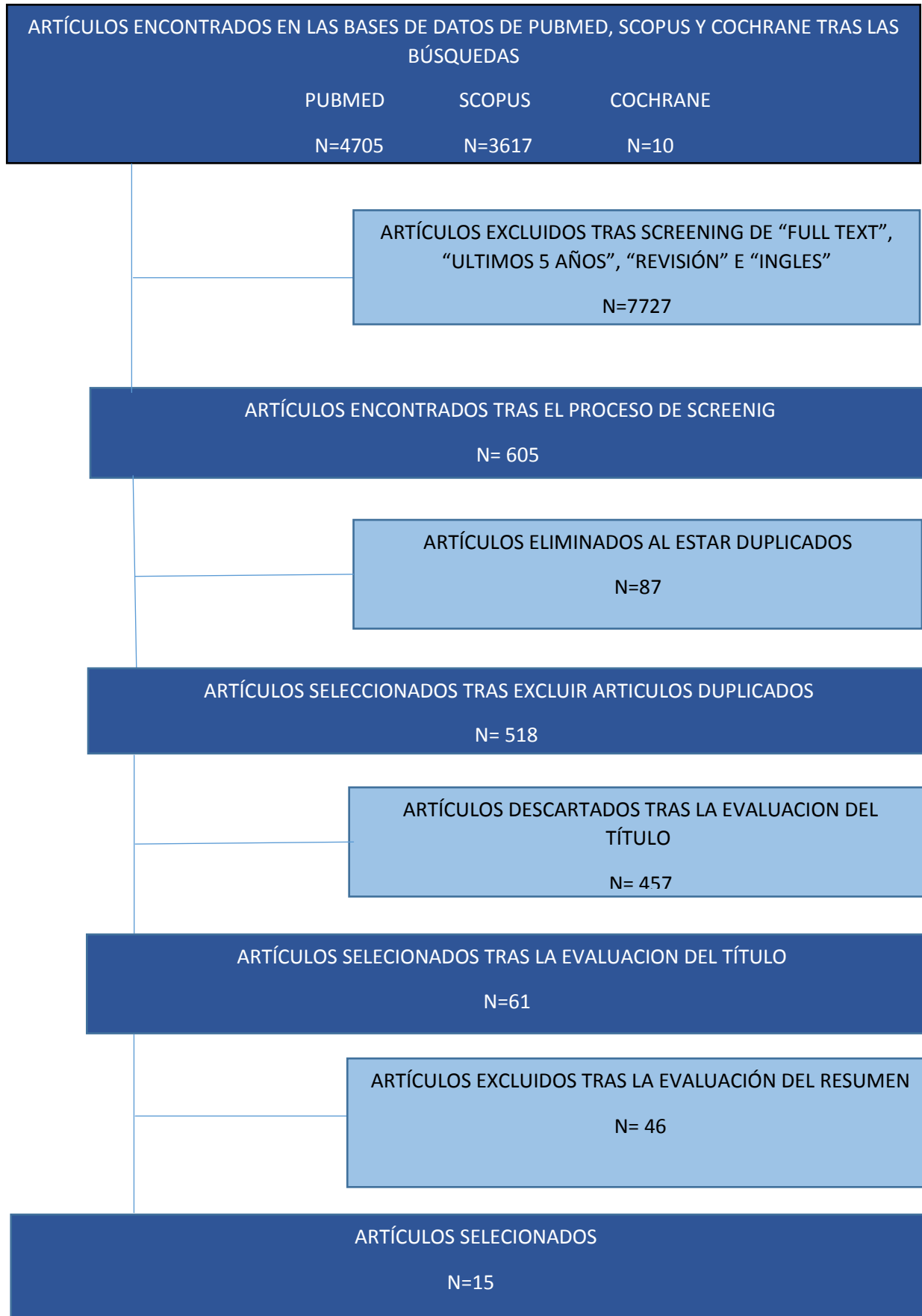
	PUBMED	SCOPUS	COCHRANE
Resultados	176	77	3
Acotamos a revisión, 5 últimos año, texto completo e Inglés.	14	10	1
Descartamos por título	3	1	1
Descartamos por abstract	2	2	0
Total seleccionados	9	7	0

Después de realizar las tres búsquedas diferentes, en las diferentes bases de datos (Pubmed, Scopus y Cochrane), en los resultados obtenemos cuarenta y un artículos, de los cuales veinticinco artículos se encontraban repetidos. El resultado final de la búsqueda fueron 15 artículos, siendo dos artículos revisiones sistemáticas de Cochrane. A lo largo de la revisión utilizaremos diferentes artículos para completar y actualizar los datos desarrollados en la revisión. Estas fuentes serán citadas en la bibliografía.

En el análisis final se incluyen dieciocho artículos. La siguiente tabla resume la clasificación de los artículos según su contenido. Obteniendo una visión global de la búsqueda.

Contenido del artículo	Rama específica	Número de artículos	
Basados en luz	Quimioluminiscencia	1	5
	Autofluorescencia	2	
	Toda la rama	2	
Diagnostico Óptico	Raman	1	4
	Banda estrecha	1	
	Toda la rama	2	
Analizan la actualidad de los distintos sistemas		6	
		TOTAL= 15	

5. RESULTADOS



<p>“Non-Invasive Techniques for Detection and Diagnosis of Oral Potentially Malignant Disorders” 2016</p>	<p>Se realiza un estudio amplio de las técnicas no invasivas de detección de DOPM, se describe el rango de sensibilidad y especificidad, ventajas e inconvenientes sobre estas técnicas. CONCLUSION: las técnicas evaluadas poseen un gran potencial para la monitorización de DOPM, sin embargo, no existen pruebas suficientes para recomendar el uso de estas técnicas.</p>
<p>“Current concepts and future of noninvasive procedures for diagnosing oral squamous cell carcinoma - a systematic review” 2015</p>	<p>El propósito radica en examinar la validez de los nuevos avances en las técnicas no invasivas de diagnóstico de COCE. CONCLUSION: Los avances en las tecnologías de diagnóstico basadas en saliva y en biopsia óptica están conduciendo a una evolución de métodos no invasivos más efectivos y fáciles de usar para el diagnóstico de COCE.</p>
<p>“Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review” 2015</p>	<p>El objetivo de este estudio es la revisión de la situación actual de las técnicas de diagnóstico precoz del cáncer oral. CONCLUSION: la mejor técnica diagnóstica es tener la suficiente experiencia y entrenamiento. En esta revisión sistemática no se ha encontrado suficiente evidencia científica para proponer ninguna técnica para el diagnóstico precoz del COCE</p>
<p>“Chemiluminescence: A diagnostic adjunct in oral precancer and cancer: A review” 2014</p>	<p>En este estudio se revisará la quimioluminiscencia como técnica de diagnóstico precoz. CONCLUSION: Esta técnica aún no posee suficiente evidencia científica sin embargo los nuevos estudios muestran mejoras en la tecnología que podría hacer aumentar la eficacia de la técnica.</p>
<p>“Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults” 2013</p>	<p>Estima la precisión del diagnóstica de la examinación oral convencional, tinciones vitales, sistemas basados en luz, biomarcadores y auto examinación de la boca ya se de manera única o combinada. CONCLUSION: En esta revisión sistemática no se encuentra suficiente evidencia en la mayoría de las técnicas de diagnóstico precoz, además son necesarios estudios más exhaustivos y extensos.</p>

<p>“Point of care optical diagnostic technologies for the detection of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma” 2015</p>	<p>Este artículo discute el rol de los nuevos métodos no invasivos de diagnóstico del cáncer poniendo énfasis en aquellos métodos basados en la imagen óptica de la cavidad oral y orofaringe. CONCLUSION: Esta revisión tras el análisis de los nuevos métodos de diagnóstico óptico sugiere la posibilidad de un punto de atención de diagnóstico óptico que podría reducir los costos de atención médica y mejorar la supervivencia del paciente y la calidad de vida.</p>
<p>“Efficacy of light based detection systems for early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: Systematic review” 2016</p>	<p>El alma de este estudio es analizar la efectividad de los principios de quimioluminiscencia y auto fluorescencia como ayudantes en la detección del COCE y DOPM. Conclusión: En la literatura estas técnicas tienen una capacidad limitada para discriminar las lesiones de alto riesgo junto a otras desventajas que limitan su uso,</p>
<p>“Future Imaging Alternatives: The Clinical Non-invasive Modalities in Diagnosis of Oral Squamous Cell Carcinoma (COCE)” 2015</p>	<p>En este estudio se repasará la viabilidad de los nuevos avances en las técnicas no invasivas de diagnóstico precoz del cáncer oral. CONCLUSION: métodos basados en saliva y biopsias ópticas son métodos prometedores objetivos para el diagnóstico precoz del cáncer oral. Estos muestran prometedores formas para futuras mejoras de más efectividad métodos para el diagnóstico de COCE</p>
<p>“Raman micro-spectroscopy for rapid screening of oral squamous cell carcinoma”2015</p>	<p>Las tecnologías Raman podrían producir un resultado rápido y una reducción significativa en el número de falsos negativos / positivos junto con la detección temprana del cáncer. CONCLUSION: La técnica de Raman es capaz de diferenciar todas las organelas de las células y sus estructuras. Además, es un método no destructivo que no necesita preparación</p>
<p>“Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for early oral cancer” 2014</p>	<p>El objetivo de este estudio es investigar el potencial de la formación de imagen de banda estrecha como técnica efectiva de diagnóstico precoz no invasiva en cáncer oral y otras enfermedades de la cavidad oral. CONCLUSION: el uso de IBE en conjunto con la convencional magnificación de endoscopio tiene un gran potencial como un efectivo y no invasiva herramienta de diagnóstico del cáncer oral en etapa temprana.</p>

<p>“Novel non-invasive Adjunctive Techniques for Early Oral Cancer Diagnosis and Oral Lesions Examination” 2012</p>	<p>Este artículo realiza una descripción críticamente de los métodos más investigados no invasivos, después considerando la literatura, una opinión de un experto de la efectividad y la posibilidad del uso de cada técnica. CONCLUSION: No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de ninguno de estos métodos. Aunque esto no significa que algunos de ellos tengan buenos resultados</p>
<p>“Fluorescence spectroscopy for the detection of potentially malignant disorders and squamous cell carcinoma of the oral cavity” 2014</p>	<p>El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la estrectoscopia fluorescencia en la discriminación de mucosa oral sana, cáncer oral y OPDMs. CONCLUSION: los resultados de esta revisión demuestran el potencial de diagnóstico fluorescente estrectoscopia es objetivo y no invasivo distinguiendo mucosa oral sana de displasias o cáncer</p>
<p>“The detection of oral pre- malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope™) – a single blinded clinical evaluation” 2013</p>	<p>El uso de VELscope® usando autofluorescencia como una herramienta que podría ser útil para el diagnóstico temprano de lesiones orales malignas. CONCLUSIÓN: VELscope® es una herramienta simple, no invasiva que puede ayudar a encontrar lesiones precursoras malignas.</p>
<p>“Diffusion Reflection: A Novel Method for Detection of Oral Cancer” 2014</p>	<p>El objetivo del estudio es evaluar la sensibilidad de detención de difusión reflejada dimensión de bioconjugado oro nanorods en lugares de cáncer a ratas modelos con COCE. CONCLUSION: los resultados demostraron un gran potencial de directa DR screening como una nueva herramienta</p>
<p>“Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: Systematic review” 2012</p>	<p>El objetivo de este artículo es revisar la literatura acerca de las técnicas para un diagnóstico temprano de carcinoma de células escamosas. CONCLUSION: En esta revisión sistemática no se encuentra suficiente evidencia en la mayoría de las técnicas de diagnóstico precoz, además son necesarios estudios más exhaustivos y extensos.</p>

6. DISCUSIÓN

1. Sistemas de detección basado en luz:

1.1. Quimioluminiscencia.

La quimioluminiscencia es una técnica no invasiva fácil de usar, que proporciona resultados en tiempo real. La quimioluminiscencia se aplicó por primera vez para la detección de displasia en el cuello uterino (12). El test ha sido recientemente adaptado y propuesto para el examen de la mucosa oral basado en la hipótesis de que los tejidos de la mucosa oral pueden presentar características similares al epitelio cervical.

Varios estudios se han realizado para evaluar la eficacia de Vizilite[®], algunos han mostrado resultados contradictorios. La mayoría ha demostrado que la quimioluminiscencia aumenta el brillo y los márgenes de las lesiones blancas de la mucosa oral y por lo tanto, ayuda en la identificación de las lesiones de la mucosa no detectadas en el examen visual convencional. Rajmohan *et al.* (25) evaluaron la mucosa oral en pacientes normales, precancerosos y con cáncer utilizando ViziLite[®] y encontraron que el 77,8% era sensible para detectar displasia y el 90% sensible para detectar el COCE. Varios estudios más antiguos demostraron que Vizilite[®] no es una herramienta confiable para detectar la premalignidad temprana. Awan *et al.* (45) en 2011 encontraron que Vizilite[®] no era sensible (0%) a la detección de displasia y COCE y no tiene ningún beneficio en la detección de la COCE y DOPM.

Existen muchas limitaciones asociadas con el uso de Vizilite[®]: El examen necesita un ambiente oscuro, alto costo, no hay registro permanente a menos que sea fotografiado, baja especificidad para la displasia, contribuyendo a alta tasa de sobretratamiento, incapaz de detectar algunas lesiones rojas, el pre-enjuague con ácido acético aumenta el flujo salivar que interfiere con la reflectancia superficial de la mucosa, incapacidad para medir objetivamente los resultados de visualización. Este complemento de visualización da información exclusivamente sobre la extensión horizontal de la lesión (una dimensión). La profundidad de la lesión, más importante en la predicción del comportamiento maligno, no puede ser evaluada a través de esta modalidad.

Respecto a la técnica Vizilite Plus[®], en el estudio de Carreras *et al.* (26) analizaron un total de 100 pacientes donde estudiantes de odontología instruidos en la localización y

reconocimiento de desórdenes potencialmente malignos compararon la eficacia de Vizilite Plus® frente a un examen visual. Obteniendo al final del estudio una sensibilidad y una especificidad del 56% con la técnica Vizilite Plus®. Concluyendo que la experiencia del operador influyo de forma considerable en los resultados obtenidos. Mojsa *et al.* (15) realizaron un estudio sobre Vizilite Plus® donde obtuvieron unos resultados de sensibilidad y especificidad de 81,8% y 37,5%, respectivamente. Demostrando una sensibilidad del 100% en la tinción de una patología grave. Vashisht *et al.* (27) en 2014 realizaron un estudio con un total de 60 pacientes donde analizaron la técnica Vizilite® comparándola con la técnica Vizilite Plus®. Llegando a la conclusión de que ViziLite® fue más útil como herramienta de diagnóstico adjunto en comparación con el azul de toluidina, para la identificación de lesiones asintomáticas y clínicamente no evidentes. Los resultados obtenidos para la técnica de Vizilite Plus® presentaron, sensibilidad y especificidad de 95.45% y 84.6% respectivamente.

Finalmente, para la técnica Microlux/DL Ibrahim *et al.* (28) desarrollaron un estudio que analizaba la eficacia de microlux/dl frente a la exploración oral común y frente a biopsia con su análisis histopatológico. El estudio muestra la sensibilidad y especificidad para la visualización de lesiones premalignas sospechosas, considerando la biopsia, como Gold estándar en la detección de la displasia. Estas variables fueron del 100%, 32,4% lo que indica que no puede discriminar entre lesiones benignas y malignas de la mucosa oral.

Las técnicas de quimioluminiscencia no presentan evidencia clínica probada en el diagnóstico de precáncer y cáncer oral. Su baja especificidad se debe a que la evaluación mediante la visualización de la iluminación con fuentes de luz quimioluminiscentes es en gran medida, subjetiva y depende de la experiencia del examinador (11). No obstante, dentro de las técnicas de quimioluminiscencia el vizilite Plus® al aportar la posibilidad de tinción con Azul de toluidina de las lesiones positivas a la luz óptica, aumenta el grado de especificidad.

2.7. Autofluorescencia.

La autofluorescencia representa una herramienta prometedora en el cribado y diagnóstico de las condiciones premalignas (13). Varios estudios han investigado la efectividad del sistema VELscope® como complemento del examen visual. Sin embargo, se cuestiona si este método puede distinguir entre displasia y lesiones inflamatorias benignas. Las condiciones inflamatorias benignas pueden dar lugar a un aumento del suministro de

sangre a una lesión. El aumento del contenido de hemoglobina (cromóforos) puede absorber la luz, imitando la neoplasia (13).

En 2012 Farah CS *et al.* (29) realizaron un estudio sobre VELScope®. En este estudio VELscope® mejoró la visibilidad de 41 lesiones y ayudó a descubrir 5 lesiones clínicamente no detectadas. El examen VELScope® solo mostró una sensibilidad del 30% y una especificidad del 63%, siendo su precisión en la identificación de la displasia del 55%. Sin embargo, observaron que el blanqueamiento completo de las lesiones era difícil de lograr y el blanqueo parcial podría complicar la interpretación. Por lo tanto, VELscope® es vulnerable a la variabilidad de los interoperadores.

Rana *et al.* (30) en su estudio concluyeron que el uso de VELscope® conduce a una mayor sensibilidad (100% vs 17%), pero una menor especificidad (74% vs 97%) en comparación con exploración oral común (EOC). Hanken *et al.* (41) examinaron 120 pacientes con lesiones orales sospechosas comparando los resultados de VELscope® con EOC. Los resultados obtenidos indicaban que VELscope® presenta una mayor sensibilidad (22,0%) y una menor especificidad (8,4%). Concluyendo que VELscope® es más útil que el EOC en la detección de la lesión maligna oral precursora. En otro estudio de Marzouki HZ *et al.* (31) obtuvieron unos resultados de sensibilidad y especificidad para el VELscope® de 92% y 77%, respectivamente.

Babiuch *et al.* (32) indican en su estudio que la autofluorescencia no es muy específica para displasias y cánceres, ya que se observaron falsos positivos en 7 (87.5%) de las lesiones benignas orales, lo que condujo a una especificidad baja del 12.5%. Además, este dispositivo no fue capaz de discriminar el alto riesgo de las lesiones de bajo riesgo (33). McNamara *et al.* (34), encontraron que la baja especificidad de VELscope® era una barrera para su uso en rutina de cribado en la práctica general, argumentando que conduciría a un gran número de sobretreatamientos. Concluyó que la exploración oral común es más válida que el examen de autofluorescencia con VELscope® en rutina de detección de DOPM .

El uso del dispositivo VELscope® debe ser visto como un dispositivo complementario que no puede reemplazar completamente la evaluación histopatológica durante los pasos de diagnóstico y seguimiento. Durante el diagnóstico, este dispositivo podría mejorar la visualización de las características clínicas de las lesiones y en particular, podría ayudar en la selección del sitio o sitios correctos para someterse a la biopsia, gracias al

destacamento de los márgenes (13,25). La literatura existente indica que VELscope® puede diferenciar entre la mucosa normal y las anomalías de la mucosa; Sin embargo, no es muy específico en la detección de DOPM y como resultado da lugar a una alta tasa de falsos positivos. Si se pudiera mejorar la especificidad del dispositivo, habría un mayor alcance para el uso de VELscope® en la práctica general de rutina.

3. Sistemas de diagnóstico óptico:

2.1. Espectroscopia de Raman.

La espectroscopia Raman ha demostrado eficacia en la detección de tejido normal, DOPM, COCE, e incluso de cambios tempranos o alteraciones asociadas con la malignidad en la cavidad oral. La espectroscopia de Raman actualmente se encuentra en investigación para su uso en oncología como herramienta diagnóstica en la diferenciación de los tejidos normales, premalignos y malignos (24).

En 2015 Green *et al.* (35) realizaron un estudio donde compararon los espectros de Raman de lesiones orales de 18 pacientes histológicamente diagnosticados con enfermedad oral (hiperqueratosis benigna, inflamación, hongos, displasia o COCE) con espectros tomados de tejido sano en un sitio contralateral. Este estudio fue capaz de discriminar entre tejido sano y enfermo con una sensibilidad de 100% y especificidad de 77%.

Otros estudios menos recientes han utilizado la espectroscopia Raman para el diagnóstico de la COCE con una sensibilidad reportada del 80-85% y la especificidad del 86% (20).

Sin embargo, las aplicaciones clínicas de la espectroscopia Raman son limitadas, por la dificultad de capturar señales Raman del tejido (14,20). Generalmente se superponen debido a los constituyentes biológicos, dificultando la identificación correcta de los componentes individuales (20). No obstante, la sensibilidad se puede aumentar y realzar a través de un fenómeno conocido como Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS). Los recientes avances en SERS pueden abrir la puerta a la detección no invasiva de cáncer oral.

Debido a las limitaciones tecnológicas, la investigación solo se ha limitado principalmente a estudios en vivo de muestras de tejidos o estudios in vivo en modelos animales (6).

2.2. Formación de bandas estrechas (IBE)

El IBE destaca anormalidades en la vasculatura superficial de las lesiones de la mucosa, de manera que las lesiones precancerosas o cancerosas pueden identificarse más fácilmente (36,46). Hasta la fecha, sólo hay unos pocos artículos que han evaluado el uso de IBE en la cavidad oral. Yang *et al.* (37,38) en dos estudios demostraron que la IBE es una herramienta no invasiva prometedora para la evaluación y el tratamiento de la leucoplasia oral. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo en estos estudios fueron respectivamente 56,95-84,62%, 78,43-94,56%, 60,71-74,32%, 90,91-97,06%. Además, informaron que el grado de queratinización no afectó la visualización de la vasculatura subyacente a menos que se presentara una hiperqueratosis asociada con leucoplasia. En otro estudio, Shibahara *et al.* (39) realizaron un estudio donde la sensibilidad y especificidad para la identificación del cáncer fue estimado en 92.3% y 88.2%.

Al mismo tiempo, Nguyen *et al.* (40) llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que participaron 73 pacientes con cáncer de cabeza y cuello y encontraron que la sensibilidad para detectar displasia moderada o grave fue de 96% con IBE, mejor que la luz blanca, que alcanzó sólo el 38%. Vu and Farah *et al.* (41) también estudiaron este método comparándolo con la visualización con luz blanca con resultados similares. En este se concluye que una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de luz blanca oscilaron entre 56-96%, 60-100%, 33-100%, 87-99% respectivamente, mientras que fue de 87-96 %, 94-98%, 73-96%, 97-98% respectivamente para IBE.

Aunque el uso de IBE como un método adjunto en la exploración clínica para la detección de DOPM y COCE es una alternativa prometedora, la literatura es todavía muy limitada. Los resultados de los trabajos publicados no pueden generalizarse a la población en general ya que todos los estudios se han realizado en entornos especializados. Además, la inflamación crónica y los cambios crónicos posteriores a la radioterapia contribuyeron a falsos positivos, y esto puede ser agravado por la inexperiencia del operador en reconocer los diferentes cambios de IPCL asociados con lesiones inflamatorias y neoplásicas (19). Se

requieren ensayos clínicos prospectivos para evaluar la eficacia de IBE para ayudar a la detección y vigilancia de DOPM y COCE.

2.3. Microscopia de reflectancia confocal.

La microscopia de reflectancia confocal es un método no invasivo prometedor para diagnosticar y monitorizar patologías autoinmunes y orales, teniendo potencial en la detección temprana de cáncer y pre-cáncer. Produce imágenes de buena calidad y con alta correspondencia entre MRC in vivo y las imágenes histológicas. El CRM in vivo ya se ha aplicado a la mucosa oral pero todavía hay pocas publicaciones sobre este tema. Actualmente su uso en la cavidad oral se centra en el estudio de pénfigo y penfigoide (42).

No existen estudios actuales, pero estudios anteriores comprobaron que es un método prometedor como fue el estudio de Maitland *et al.* (43) donde observaron veinte sitios en ocho pacientes, identificando sitios clínicamente normales, hiperqueratosis, hiperplasia, inflamación, displasia y cáncer de células orales o invasivas. La apariencia confocal se clasificó como "núcleos dispersos", "núcleos densos" y "estructura de tejido desordenada". Los autores compararon las imágenes histológicas in vivo con hematoxilina y eosina con cortes histológicos. El tejido normal correspondía a «núcleos dispersos», displasia a «núcleos densos» y tejido oral canceroso a «estructura de tejido desordenada». Las imágenes confocales presentadas por Maitland *et al.* (43). se correlacionaban bien con la histología obtenida de los sitios de imagen.

Una de las principales limitaciones que desalientan la aplicación de MRC a la cavidad oral es la sonda grande y rígida que es inadecuada para el examen de las localizaciones posteriores y menos accesibles de la cavidad oral. Otras limitaciones de MRC son artefactos por el movimiento debido a la mala estabilidad de los tejidos blandos. Es deseable que el interés en la microscopía confocal crezca, y su utilidad se hará cada vez más evidente.

2.4. Endomicroscopía láser confocal

Es un método prometedor para diferenciar entre las lesiones no displásicas, precancerosas y cancerosas. Los diagnósticos se correlacionaron bien con los diagnósticos estándar basado en histología de tejido.

En 2015 Nathan *et al.* (22) realiza el análisis de esta técnica frente a tres situaciones; diagnóstico de displasia y no displasia, diagnóstico de carcinoma y no displasia y carcinoma y displasia.

- La sensibilidad general para el diagnóstico de displasia versus no displasia fue de 80,0%, especificidad y VPP fueron del 100% y el VPN del 80,0%.
- La especificidad general, sensibilidad, PPV y NPV para el diagnóstico de carcinoma versus no displásicas fue del 100%.
- La sensibilidad general para el diagnóstico de carcinoma versus displasia fue del 85,7%, especificidad y PPV del 100% y VPN del 80,0%.

En este estudio las ventajas que describieron de esta técnica fueron la capacidad de revisar imágenes múltiples veces, la curva de aprendizaje para obtener imágenes de alta calidad era corta y la capacidad de utilizar la sonda e interpretar las imágenes se produjo rápidamente.

Además, las imágenes ópticas obtenidas fueron muy comparables con la histología, lo que sugiere que la biopsia virtual puede ser una buena alternativa. Sin embargo, dado que no existen suficientes pruebas, no se puede sacar conclusiones firmes sobre la utilidad de la ELC en la detección temprana de cáncer oral.

2.5. Tomografía de coherencia óptica (TOC)

Es una técnica con pocos estudios sobre su eficacia en la cavidad oral, actualmente se utiliza mayoritariamente para el diagnóstico de cáncer en el tracto digestivo superior y en aplicaciones oftálmicas.

Uno de los artículos que estudian TOC en la cavidad oral es el de Hamdoon *et al.* (44). el cual revela que la tomografía de coherencia óptica logró una sensibilidad del 85% y una especificidad del 78% en la evaluación de los DOPM y malignos. Además, propone que la

OCT puede identificar con precisión un amplio espectro de patologías del tejido oral potencialmente maligno y maligno.

El diagnóstico de las lesiones orales todavía está en gran parte inexplorado con esta técnica. Debido a ello no podemos sacar conclusiones fiables.

2.3. Microscopía de reflectancia difusa (MRD)

En la actualidad sólo hay unos pocos artículos que han evaluado la eficacia de MRD en la cavidad oral. En 2013 Stephen et al (24) compararon la eficacia de MRD en sitios clínicamente sanos, sitios pre-malignos y malignos. En este estudio evaluó la capacidad para diferenciar:

- Tejido maligno versus tejido normal con una sensibilidad y especificidad de 97%.
- Tejido premaligno versus tejido normal con una sensibilidad de 75% y especificidad de 92%.
- Tejido premaligno versus tejido maligno una sensibilidad de 76% y especificidad de 80% y tejido maligno y premalignos versus tejido normal con una sensibilidad de 92% y una especificidad de 95%.

Concluyendo que la técnica de imagen espectral de reflectancia difusa es una técnica eficaz para diferenciar el tejido sano de los tejidos pre malignos y malignos en la cavidad oral. El diagnóstico clínico basado en imágenes es posible en casi tiempo real, es relativamente barato y se puede implementar en todos los entornos clínicos con un entrenamiento mínimo. Sin embargo, estudios adicionales en una población más grande son necesarios para poder evaluar con confianza la eficacia del método.

TABLA RESUMEN DE LOS DATOS OBTENIDOS EN LOS ARTÍCULOS

CATEGORIAS	TÉCNICA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CITACIONES	
SISTEMAS BASADOS EN LUZ	Quimioluminiscencia	ViziLite®	77.8	90	Rajmohan <i>et al.</i> 2012
		Vizilite plus®	95.45%	84.6%	Vashisht <i>et al.</i> 2014
			56	56	Carreras <i>et al.</i> 2013
			81.8	37.5	Mojsa I <i>et al.</i> 2012
		Microlux/DL®	100	32.4	Ibrahim <i>et al.</i> 2014
	Autofluorescencia VElscope®	30	63	Farah <i>et al.</i> 2012	
		100	12.5	Rana <i>et al.</i> (2012)	
		92	77	Marzouki <i>et al.</i> (2012)	
		100	12.5	Barbiuch <i>et al.</i> (2012)	
		22	8.4	Hanken <i>et al.</i> (2013)	
Tecnología de diagnóstico óptico	Raman estrechosopia	97.44-100	77-100	Guze <i>et al.</i> (2015)	
	Formación de imágenes de banda estrecha	84,62%, -	78,43	Yang <i>et al.</i> (2013)	
		92.3	88.2	Shibahara <i>et al.</i> (2014)	
		56-96%,	60-100%	Vu and Farah <i>et al.</i> (2014)	
		56,95	94,56%	Yang <i>et al.</i> (2014)	
	Microscopia de reflectancia confocal	-	-	Maitland <i>et al.</i> 2008	
	endomicroscopia Confocal laser	80	100	Nathan <i>et al.</i> 2014	
	Tomografía de coherencia Optica	73-100	78-98	Hamdoon <i>et al.</i> 2013	
Microscopía de reflectancia difusa	76-100	76-97	Stephen <i>et al.</i> (2013)		

7. CONCLUSIONES

1. Las técnicas de diagnóstico basado en luz (Quimiofluorescencia y Autofluorescencia) mejoran la identificación y los márgenes de las lesiones blancas de la mucosa oral, debido al aumento del brillo. Sin embargo, la experiencia en patología oral del examinador influye de forma decisiva, mejorando el resultado en manos de expertos. Además, estas técnicas no son capaces de diferenciar lesiones inflamatorias benignas de lesiones con displasia (falsos positivos) provocando una gran tasa de sobretratamientos. Como método de cribado no es útil, porque, aunque aumenta el tiempo de exploración, muestra una baja especificidad.
2. Las técnicas de espectroscopia de Raman se han mostrado, en estudios in vitro y en animales, capaces de diferenciar los tejidos normales, premalignos y malignos. Faltan estudios clínicos in vivo en humanos para determinar su verdadera utilidad.
3. La técnica de formación de bandas estrechas es una alternativa prometedora como método adjunto en la detección de DOPM y COCE, mejorando a la luz blanca en la detección de estas lesiones. Los falsos positivos se relacionan con la experiencia del operador diferenciando patrones de IPCL y a inflamación crónica o cambios crónicos posteriores a la radioterapia.
4. La microscopia reflectante confocal presenta limitaciones tecnológicas que deben ser resueltas para poder aplicarse en el diagnóstico clínico de lesiones orales, como son el tamaño y rigidez de la sonda o los artefactos creados por la mala estabilidad de la mucosa oral.
5. Dado que no existen suficientes pruebas, no se puede sacar conclusiones firmes sobre la utilidad de la endomicroscopia láser confocal y tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico de cáncer oral.
6. La técnica de microscopia reflectante difusa posibilita el diagnóstico clínico de lesiones premalignas y malignas basado en imágenes casi en tiempo real. Es relativamente barato y se puede implementar en todos los entornos clínicos con un entrenamiento mínimo.
7. No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de estos métodos para identificar lesiones premalignas o malignas. La biopsia oral continúa siendo el método de elección para establecer un diagnóstico definitivo en presencia de lesiones orales sospechosas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009; 45(4–5): 309–16.
2. Mcgurk M, Chan C, Jones J, Regan EO, Sherriff M. Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. *Brit J Oral Max Surg.* 2005; **43**, 281-284.
3. Mehrota R, Yadav S. Oral equamous cell carcinoma: Etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. *Indian J Cancer.* 2006.43:60-66
4. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van Der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007; 36(10):575–80.
5. Walsh T, Liu LYJ, Brocklehurst P, Glenny A, Lingen M, Kerr AR, *et al.* Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *CochraneDatabase.of Syst.* 2013 ; (11): 010173.
6. Brocklehurst P, Kujan O, O'Malley LA, Ogden G, Shepherd S, Glenny AM. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. *CochraneDatabase.of Syst.* 2013;(11) 004150.
7. Blanco Carrión A, Otero Rey, Peñamaría-Mallón M, Blanco-Carrión A. Desórdenes orales potencialmente malignos. Manifestaciones clínicas. *RCOE* 2013; 18(2):101-110.
8. Bullón Fernández P, Velasco Ortega E. Odontoestomatología geriátrica : la atención odontológica integral del paciente de edad avanzada. [s.l.]: International Marketing & Communication; 1996.
9. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral cancer : Clinical features. *Oral Oncol.* 2010; 46(6):414–7.
10. Seoane J, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles P, Esparza G, Dios P. Oral cancer: Experiences and diagnostic abilities elicited by dentists in North-western Spain. *Oral Dis.* 2006; 12(5):487–92.
11. Carreras-torras C, Gay-escoda C. Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma : Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015; 20(3). e305-15.
12. Nagi R, Reddy-Kantharaj Y-B, Rakesh N, Janardhan-Reddy S, Sahu S. Efficacy of light based detection systems for early detection of oral cancer and oral potentially

- malignant disorders: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* . 2016; 12(14):447–55.
13. Mercadante V, Paderni C, Campisi G. Novel non-invasive adjunctive techniques for early oral cancer diagnosis and oral lesions examination. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(34):5442–51.
 14. Shashidara R, Sreeshyla S, Sridhara U .Article R. Chemiluminescence : A diagnostic adjunct in oral precancer and cancer : A review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 2014;10(3):487–92 .
 15. Mojsa I, Kaczmarzyk T, Zaleska M, Stypulkowska J, Zapala-Pospiech A, Sadecki D. Value of the ViziLite Plus System as a diagnostic aid in the early detection of oral cancer/premalignant epithelial lesions. *J Craniofac Surg* . 2012; 23(2):e162-4.
 16. Ibrahim SS, Al-Attas SA, Darwish ZE, Amer HA, Hassan MH. Effectiveness of the Microlux/DLTM chemiluminescence device in screening of potentially malignant and malignant oral lesions. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014; 15(15):6081–6.
 17. Guze K, Short M, Sonis S, Karimbux N, Chan J, Zeng H. Parameters defining the potential applicability of Raman spectroscopy as a diagnostic tool for oral disease. *J Biomed Opt*. 2009; 14(1):1401-6.
 18. Connolly JM, Davies K, Kazakeviciute A, Wheatley AM, Dockery P, Keogh I, *et al*. Non-invasive and label-free detection of oral squamous cell carcinoma using saliva surface-enhanced Raman spectroscopy and multivariate analysis. *Nanomedicine Nanotechnology. Biol Med*. 2016; 12(6):593–601.
 19. Nirav Bhatia, Yastira Lalla, An N. Vu, and Camile S. Farah, “Advances in Optical Adjunctive Aids for Visualisation and Detection of Oral Malignant and Potentially Malignant Lesions. *Int J Dent*.2013; 194029.
 20. J. H. Takano, T. Yakushiji, I. Kamiyama *et al.*, “Detecting early oral cancer: narrowband imaging system observation of the oral mucosa microvasculature”*Int J Oral Maxillofac*, 2010; 39(3) 208–213.
 21. Nehal K.S., Gareau D., Rajadhyaksha M. Skin imaging with reflectance confocal microscopy, *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2008; 27: 37-43.
 22. Nathan C-AO, Kaskas NM, Ma X, Chaudhery S, Lian T, Moore-Medlin T, *et al*. Confocal Laser Endomicroscopy in the Detection of Head and Neck Precancerous Lesions. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 151 (1):73–80.

23. Davies K, Connolly JM, Dockery P, Wheatley AM, Olivo M, Keogh I. Point of care optical diagnostic technologies for the detection of oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Surgeon* .2015; 13 (6):321–9.
24. Stephen MM, Jayanthi JL, Unni NG, Kolady PE, Beena VT, Jeemon P, *et al.* Diagnostic accuracy of diffuse reflectance imaging for early detection of pre-malignant and malignant changes in the oral cavity: a feasibility study. *BMC Cancer*. 2013; 13(1):278.
25. Rajmohan, M *et al.* “Assessment of Oral Mucosa in Normal, Precancer and Cancer Using Chemiluminescent Illumination, Toluidine Blue Supravital Staining and Oral Exfoliative Cytology.” *J Oral Max Path* :2012: 16(3) 325–329.
26. Carreras A, Martínez-Sahuquillo A., Fernández J. Efficacy of Chemiluminescence (ViziLite™) as a Screening Method in the Detection of Clinically Suspicious Oral Cancerous and Precancerous Lesions. *J Anal Onc*, 2013, 2, 176-181.
27. Vashisht N, Ravikiran A, Samatha Y, Chandra Rao P, Naik R, Vashisht D. Chemiluminescence and Toluidine blue as diagnostic tools for detecting early stages of oral cancer: An invivo study. *J Clin Diagnostic Res*. 2014; 8(4). ZC35-8
28. Ibrahim SS, Al-Attas SA, Darwish ZE, Amer HA, Hassan MH. Effectiveness of the Microlux/DLTM chemiluminescence device in screening of potentially malignant and malignant oral lesions. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014; 15(15):6081–6.
29. Farah, C.S., McIntosh, L., Georgiou, A. & McCullough, M.J. Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck*. 2012 34, 856-862.
30. Rana M, Zapf A, Kuehle M, Gellrich NS, Eckardt AM. Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur J Cancer Prev*. 2012;21:460-6
31. Marzouki, H.Z., Tuong Vi Vu, T., Ywakim, R., Chauvin, P., Hanley, J. & Kost, K.M. Use of fluorescent light in detecting malignant and premalignant lesions in the oral cavity: a prospective, single-blind study. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, (2012) **41**, 164-168.
32. Babiuch K, Chomyszyn-Gajewska M, Wszyńska-Pawelec G. Use of VELscope for detection of oral potentially malignant disorders and cancers. *Medical and Biological Sciences*. 2012; 26:11-6.

33. Hanken H, Kraatz J, Smeets R, Heiland M, Assaf At, Blessmann M, *et al.* The detection of oral pre malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope TM) – A single blinded clinical evaluation. *Head Face Med.* 2013;9:23.
34. McNamara KK, Martin BD, Evans EW, Kalmar JR. The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114:636-43.
35. Green B, Cobb ARM, Brennan PA, Hopper C. Optical diagnostic techniques for use in lesions of the head and neck: Review of the latest developments. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 52(8):675–80.
36. Yang S-W, Lee Y-S, Chang L-C, Hwang C-C, Chen T-A. Diagnostic significance of narrow-band imaging for detecting high-grade dysplasia, carcinoma in situ, and carcinoma in oral leukoplakia. *Laryngoscope.* 2012; 122(12):2754–61.
37. Yang, S.W., Lee, Y.S., Chang, L.C., Hwang, C.C. & Chen, T.A.) Diagnostic significance of narrow-band imaging for detecting high-grade dysplasia, carcinoma in situ, and carcinoma in oral leukoplakia. *Laryngoscope.* 2012b: **122**, 2754-2761 .
38. Yang, S.W., Lee, Y.S., Chang, L.C., Hwang, C.C. & Chen, T.A Use of endoscopy with narrow-band imaging system in detecting squamous cell carcinoma in oral chronic nonhealing ulcers. *Clin. Oral Investig.* 2014: **18**, 949-959.
39. Shibahara, T., Yamamoto, N., Yakushiji, T., Nomura, T., Sekine, R., Muramatsu, K. & Ohata, H. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for early oral cancer. *Bull. Tokyo Dent. Coll.* 2014: **55**, 87-94.
40. Nguyen, P., Bashirzadeh, F., Hodge, R., Agnew, J., Farah, C.S., Duhig, E., Clarke, B., Perry-Keene, J., Botros, D., Masters, I.B. & Fielding, D. High specificity of combined narrow band imaging and autofluorescence mucosal assessment of patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2013;35, 619-625.
41. Vu, A.N. & Farah, C.S. Efficacy of narrow band imaging for detection and surveillance of potentially malignant and malignant lesions in the oral cavity and oropharynx: a systematic review. *Oral Oncol.* 2014: **50**, 413-420.
42. Lucchese A, Gentile E, Romano A, Maio C, Laino L, Serpico R. The potential role of in vivo reflectance confocal microscopy for evaluating oral cavity lesions: a systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2016; 45(10):723–9.

43. Maitland KC, Gillenwater AM, Williams MD, El-Naggar AK, Descour MR, Richards-Kortum RR. In vivo imaging of oral neoplasia using a miniaturized fiber optic confocal reflectance microscope. *Oral Oncol.* 2008; 44: 1059–66.
44. Hamdoon Z, Jerjes W, Upile T, McKenzie G, Jay A, Hopper C. Optical coherence tomography in the assessment of suspicious oral lesions: An immediate ex vivo study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013; 10(1):17–27.
45. Awan KH, Morgan PR, Warnakulariya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med.* 2011; 40:541-4.
46. Tan, N.C., Herd, M.K., Brennan, P.A. & Puxeddu, R. The role of narrow band imaging in early detection of head and neck cancer. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2012: **50**, 132-136.